



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective sur les accidents post-vaccination anti-amarile en France métropolitaine : données du CNR des Arbovirus de 2012 à 2022

Anne Le Hir

► **To cite this version:**

Anne Le Hir. Étude rétrospective sur les accidents post-vaccination anti-amarile en France métropolitaine : données du CNR des Arbovirus de 2012 à 2022. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04495236

**HAL Id: dumas-04495236**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04495236>**

Submitted on 8 Mar 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Etude rétrospective sur les accidents post-vaccination anti-amarile en  
France métropolitaine: données du CNR des Arbovirus de 2012 à 2022**

# **T H E S E     A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 6 Octobre 2023**

**Par Madame Anne LE HIR**

**Née le 6 octobre 1994 à Paris 14eme (75)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur MILLION Matthieu</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur CHARREL Rémi</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur ELDIN Carole</b>	<b>Directrice</b>
<b>Monsieur le Docteur DURAND Guillaume André</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur BOUCRAUT José</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur MURA Marie</b>	<b>Assesseur</b>





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Etude rétrospective sur les accidents post-vaccination anti-amarile en  
France métropolitaine: données du CNR des Arbovirus de 2012 à 2022**

# **T H E S E     A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 6 Octobre 2023**

**Par Madame Anne LE HIR**

**Née le 6 octobre 1994 à Paris 14eme (75)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur MILLION Matthieu</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur CHARREL Rémi</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur ELDIN Carole</b>	<b>Directrice</b>
<b>Monsieur le Docteur DURAND Guillaume André</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur BOUCRAUT José</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur MURA Marie</b>	<b>Assesseur</b>

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Daniëlle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PANUEL Michel  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RAOULT Didier  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
TRIGLIA Jean-Michel  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean



## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

## EMERITAT

### 2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

### 2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

## EMERITAT

### 2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

### 2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

### 2020

### 2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

<b>1990</b>		<b>DOCTEURS HONORIS CAUSA</b>
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	COSTELLO Régis	HABIB Gilbert
ALIMI Yves	COURBIERE Blandine	HARDWIGSEN Jean
AMABILE Philippe	CRAVELLO Ludovic	HOUVENAEGHEL Gilles
<i>AMBROSI Pierre Surnombre</i>	CUISSET Thomas	HRAIECH Sami
ANDRE Nicolas	DA FONSECA David	JACQUIER Alexis
ARGENSON Jean-Noël	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	JOURDE-CHICHE Noémie
ASTOUL Philippe	DANIEL Laurent	JOUVE Jean-Luc
ATTARIAN Shahram	DARMON Patrice	KAPLANSKI Gilles
AUDOUIN Bertrand	DAUMAS Aurélie	KARSENTY Gilles
AUQUIER Pascal	DAVID Thierry	<i>KERBAUL François détachement</i>
AVIERINOS Jean-François	D'ERCOLE Claude	KRAHN Martin
AZULAY Jean-Philippe	D'JOURNO Xavier	LAFFORGUE Pierre
<i>BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022</i>	DEHARO Jean-Claude	LAGIER Jean-Christophe
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAMBAUDIE Eric
BARLOGIS Vincent	<i>DENIS Danièle Surnombre</i>	LANCON Christophe
BARTHET Marc	DEVILLIER Raynier	LA SCOLA Bernard
BARTOLI Christophe	DISDIER Patrick	LAUNAY Franck
BARTOLI Jean-Michel	DODDOLI Christophe	LAVIELLE Jean-Pierre
BARTOLI Michel	DRANCOURT Michel	LE CORROLLER Thomas
BARTOLOMEI Fabrice	DUBUS Jean-Christophe	LECHEVALLIER Eric
BASTIDE Cyrille	DUFFAUD Florence	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUFOUR Henry	LEONE Marc
BENSOUSSAN Laurent	DUSSOL Bertrand	LEONETTI Georges
BERBIS Philippe	EBBO Mikaël	LEPIDI Hubert
BERBIS Julie	EUSEBIO Alexandre	<i>LEVY Nicolas disponibilité</i>
BERDAH Stéphane	FABRE Alexandre	LOOSVELD Marie
BEROUD Christophe	FAKHRY Nicolas	MACE Loïc
BERTRAND Baptiste	FAURE Alice	MAGNAN Pierre-Edouard
BERTUCCI François	FELICIAN Olivier	MANCINI Julien
BEYER-BERJOT Laura	FENOLLAR Florence	MEGE Jean-Louis
BLAISE Didier	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BLIN Olivier	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BLONDEL Benjamin	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOISSIER Romain	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BONELLO Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BONNET Jean-Louis	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
<i>BOUFI Mourad</i>	GAINNIER Marc	<i>MICHELET Pierre disponibilité</i>
BOYER Laurent	<i>GARCIA Stéphane disponibilité</i>	MILH Mathieu
BREGEON Fabienne	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRETELLE Florence	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BROUQUI Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BRUDER Nicolas	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
BRUE Thierry	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
BRUNET Philippe	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
BURTEY Stéphane	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CASANOVA Dominique	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CASTINETTI Frédéric	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CECCALDI Mathieu	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CERMOLACCE Michel	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHAGNAUD Christophe	GONZALEZ Jean- Michel	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAMBOST Hervé	GRAILLON Thomas	PADOVANI Laetitia
CHAMPSAUR Pierre	GRANEL/REY Brigitte	PAGANELLI Franck
CHANEZ Pascal	GRANDVAL Philippe	PAPAZIAN Laurent
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GREILLIER Laurent	PAROLA Philippe
CHARREL Rémi	<i>GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022</i>	PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
CHAUMOITRE Kathia	GUEDJ Eric	PELLETIER Jean
CHIARONI Jacques	GUIEU Régis	PERRIN Jeanne
CHINOT Olivier	GUIS Sandrine	PESENTI Sébastien
CHOSSEGROS Cyrille	GUYE Maxime	PETIT Philippe
COLLART Frédéric	GUYOT Laurent	PHAM Thao

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
COLSON Sébastien  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques  
JANCZEWSKI Aurélie

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle ( <i>disponibilité</i> )	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
JEGO SABLIER Maëva

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	



## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
MORIN-GALFOUT Sara  
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure  
VILLA Milène

## **CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION**

### **FORMATION ERGOTHERAPIE**

BLANC Catheline  
DESPRES Géraldine  
GIRAUDIER Anaïs  
PAVE Julien

### **FORMATION PODOLOGIE**

GRIFFON Patricia  
PETITJEAN Aurélie

### **FORMATION ORTHOPTIE**

MONTICOLO Chloé

### **FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE**

AUTHIER Guillaume  
CAORS Béatrice  
CHAULLET Karine  
ERCOLANO Bruno  
HENRY Joannie  
HOUDANT Benjamin  
MIRAPEIX Sébastien  
MULLER Philippe  
ROSTAGNO Stéphan

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

CHAYS-AMANIA Audrey

## **CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS**

GILSINN Amanda

## **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

SACHAU-CARCEL Géraldine

## **CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE**

CLADY Emilie  
FREMONDIERE Pierre  
MATTEO Caroline  
MONLEAU Sophie  
MUSSARD-HASSLER Pascale  
RIQUET Sébastien  
ZAKARIAN Carole

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)  
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MARLINGE Marion (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
 et Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 PESENTI Sébastien (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
JALOUX Charlotte (MCU PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
BOUFI Mourad (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)  
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GONZALEZ Jean-Michel ( PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
*GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022*  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
*LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité*  
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BRETELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

*MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022*

#### IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 JARROT Pierre-André (MCU PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 DEVILLIER Raynier (PU PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 LOOSVELD Marie (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)  
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)  
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

#### MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

#### MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
*MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité*

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

#### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903***BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RHUMATOLOGIE 5001****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804***AMBROSI Pierre (PU-PH) Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 HRAIECH Sami (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 BOISSIER Romain (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

**SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume  
 BLANC Catheline  
 CAORS Béatrice  
 CHAULLET Karine  
 ERCOLANO Bruno  
 GRIFFON Patricia  
 GIRAUDIER Anaïs  
 GRIFFON Patricia  
 HENRY Joannie  
 HOUDANT Benjamin  
 MIRAPEIX Sébastien  
 MONTICOLO Chloé  
 MULLER Philippe  
 PAVE Julien  
 PETITJEAN Aurélie  
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**MAÏEUTIQUE 90**

CLADY Emilie  
 FREMONDIERE Pierre  
 MATTEO Caroline  
 MONLEAU Sophie  
 MUSSARD-HASSLER Pascale  
 REPELLIN David  
 RIQUET Sébastien  
 ZAKARIAN Carole

**SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 VILLA Milène (MAST)

**ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

CAMOIN Ariane (MCU-PH)  
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

**CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)  
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

**PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)  
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

**DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)  
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)  
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)  
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)  
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)  
 LABORDE Gilles (MCU-PH)  
 LAURENT Michel (MCU-PH)  
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)  
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)  
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)



## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Matthieu Million, Président du Jury**

*Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Maladies Infectieuses et Tropicales.*

Je vous remercie de me faire le très grand honneur de présider mon Jury. Je vous présente un travail inspiré par votre rigueur et votre profondeur dans la compréhension des maladies infectieuses. Je vous remercie pour votre enseignement riche et généreux.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

### **A Madame le Docteur Carole Eldin, Directrice de thèse**

*Maître de Conférence des Universités et Praticien Hospitalier en Maladies Infectieuses et Tropicales.*

Je te remercie de m'avoir portée jusqu'à la réalisation de cette thèse. Elle est le fruit d'un travail que tu as généreusement dirigé. Je suis reconnaissante de ton soutien et de ta lecture éclairée.

Tu as été une présence essentielle dans ma formation en tant qu'interne dès mon premier semestre, aussi bien « au lit du malade » qu'en travail de recherche.

Je tiens à te présenter ici toute mon admiration et mon respect.

**A Monsieur le Professeur Rémi Charrel**

*Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Virologie.*

Je vous remercie d'avoir accepté avec gentillesse de juger ce travail.

Soyez assuré de mes plus vifs remerciements et de ma reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Guillaume André Durand**

*Médecin biologiste à l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées, pôle Infectiologie.*

*Directeur-adjoint du CNR des arbovirus.*

Je te remercie de m'avoir offert l'opportunité de travailler sur ce sujet et de m'avoir aidée à l'approfondir en mêlant la médecine clinique à la biologie. Je suis honorée de ta présence parmi mon Jury et t'adresse ma sincère gratitude.

**A Monsieur le Docteur Joseph Boucraut**

*Maître de Conférence des Universités et Praticien Hospitalier en Neuro-immunologie.*

Je suis très honorée de ta présence parmi mon Jury. Je tiens à te remercier pour la générosité avec laquelle tu as accepté de considérer mon travail et de l'enrichir de ton expertise.

Je t'adresse toute ma respectueuse reconnaissance.

**A Madame le Docteur Marie Mura**

*Médecin chercheur à l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées, pôle Infectiologie*

Je te remercie d'avoir accepté de participer au Jury de cette thèse. J'ai l'honneur d'avoir bénéficié de ta collaboration et de ton expérience qui ont largement ouvert mon travail.

Sois assurée de mes sincères remerciements.

**A Madame le Docteur Gilda Gard**

*Virologue à l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées, pôle Infectiologie.*

*Directrice-adjointe du CNR des arbovirus.*

Je te remercie de m'avoir confié ce sujet, que j'espère avoir traité à la hauteur de tes attentes.

## HOMMAGE

**A la lignée maternelle de femmes médecins dont je suis l'heureuse héritière**

Le Docteur Grounia Raskina-Meckler, Montpellier, 1915, mon arrière-arrière-grand-mère

Le Docteur Nadejda Arinal-Raskine, Paris, 1941, mon arrière-grand-mère

Le Docteur Yannick Buffet-Arinal, Paris 1969, ma grand-mère

Le Docteur Nathalie Le Hir-Buffet, Lille 1995, ma mère



*Nadejda Arinal-Raskine*

**A mon père**

Le Docteur Pierre Le Hir, Paris 1995

**A ma tante et mes oncles médecins**

Le Docteur Jean-Marc Le Hir, Marseille, 1982

Le Docteur Jean-Michel Le Hir, Marseille 1984

Le Docteur Sylvia Buffet-Nghiêm, Paris 2001

Le Docteur Marc Buffet, Paris 2001

**Aux médecins de ma famille des Amériques**

En particulier aux Docteurs Bud Benenson, Mickael Benenson et Laurent Raskine,  
infectiologues, spécialistes en santé publique et microbiologistes.

A ma cousine Sarah Hackinger, infirmière spécialisée en hygiène et santé internationale.

**A la mémoire de ma grand-mère, Nicole Carrère**

**En souvenir de mon grand-père, Adrien Le Hir**

**A mon grand-père, François Buffet**

**A mes frères, Nicolas, Emmanuel et Ivan**

**A Mario**

**A toute ma famille**

**A mes amis**

**A mes Professeurs, de médecine, de danse et de musique**

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>1</b>
<b>1. MISE EN CONTEXTE.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1. Virus de la fièvre jaune .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. Fièvre jaune .....</b>	<b>3</b>
1.2.1. Clinique et diagnostic.....	3
1.2.2. Cycles de transmission.....	3
<b>1.3. Répartition géographique de la fièvre jaune – cartographie de l’OMS .....</b>	<b>4</b>
1.3.1. Amériques.....	4
1.3.2. Afrique .....	5
<b>1.4. Vaccination .....</b>	<b>5</b>
<b>2. ARTICLE .....</b>	<b>7</b>
<b><i>Étude rétrospective sur les accidents post-vaccination anti-amarile en France métropolitaine : données du CNR des Arbovirus de 2012 à 2022.....</i></b>	<b>7</b>
<b>2.1. Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2. Méthodologie .....</b>	<b>9</b>
2.2.1. Définitions et classification des cas.....	9
2.2.2. Collection de données.....	9
2.2.3. Analyses biologiques.....	9
2.2.4. Éthique.....	11
<b>2.3. Résultats.....</b>	<b>11</b>
2.3.1. Aspects cliniques.....	11
2.3.2. Étude de neuro-immunologie .....	13
2.3.3. Étude de l’interféron de type 1 alpha .....	15
<b>2.4. Discussion .....</b>	<b>15</b>
<b>3. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>19</b>
<b>4. ANNEXES .....</b>	<b>23</b>
<b>Définitions et catégories des MAPI-FJ.....</b>	<b>23</b>
Tableau A1 : définition de la maladie neurologique (YEL-AND) .....	23
Tableau A2 : niveau de certitude d’une YEL-AND .....	23
Tableau A3 : définition de la maladie viscérotrope (YEL-AVD).....	24
Tableau A4 : niveau de certitude d’une YEL-AVD.....	25
<b>Résultats de l’étude.....</b>	<b>27</b>
Tableau A5 : Caractéristiques démographiques et cliniques des 12 MAPI-FJ .....	27
Tableau A6 : Résumé des résultats de l’étude .....	29
<b>5. ABREVIATIONS .....</b>	<b>30</b>
<b>6. ARTICLE JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE .....</b>	<b>31</b>
<b><i>Yellow fever vaccine: a 10-year case series of the French National Reference Center for Arboviruses with clinical and immunological insights .....</i></b>	<b>31</b>

## 1. MISE EN CONTEXTE

La fièvre jaune (FJ) est une maladie virale transmise à l'être humain par la piqûre d'un moustique infecté : il s'agit d'une arbovirose (de l'anglais arthropod-borne virus : un virus transmis par un vecteur arthropode). C'est un modèle historique de maladie infectieuse à potentiel épidémique<sup>1</sup>, dont les premières descriptions sont tracées depuis le 17<sup>ème</sup> siècle après JC. Les zones d'endémicité de la FJ se sont étendues depuis les régions intertropicales d'Afrique aux Amériques par le commerce triangulaire du 17 au 19<sup>ème</sup> siècles<sup>1</sup>, épargnant les autres continents à l'exception des cas importés. La lutte antivectorielle et les mises en quarantaine ont été des mesures préventives entreprises dès la compréhension du mode de transmission de la maladie. Le vaccin contre le virus de la fièvre jaune (VFJ) a été mis au point en 1937 et a permis l'accès à une prévention efficace de toute personne à risque d'exposition. Il est le pilier de la médecine préventive du voyage et des programmes de vaccination de masse dans le cadre de la lutte contre de nouvelles épidémies<sup>2</sup>. Aujourd'hui, la FJ est considérée comme ré-émergente, principalement du fait de l'augmentation du trafic humain entre les forêts et les villes ou à l'international<sup>2,3</sup>.

### 1.1. Virus de la fièvre jaune

Le virus de la fièvre jaune (VFJ) est le chef de file du genre *Orthoflavivirus*, famille *Flaviviridae*. Son nom dérive littéralement de *flavus* - « jaune » en latin - en rapport avec l'ictère observé chez les patients infectés. Il s'agit d'un virus enveloppé, à ARN simple brin de polarité positive<sup>a</sup> codant pour 3 protéines structurales et 7 protéines non structurales<sup>b</sup>. Sa réplication est obligatoirement intracellulaire, au sein du cytoplasme de la cellule hôte. L'enveloppe du virus est composée d'une bicouche lipidique dérivée de la cellule infectée et porte la protéine virale E à sa surface. La protéine E est la cible de la réponse immunitaire de l'hôte. Les protéines non structurales NS1 et NS3 sont également des cibles importantes du système immunitaire humoral et cellulaire<sup>4</sup>. Sept génotypes du VFJ sont décrits à l'heure actuelle : 5 en Afrique subsaharienne et 2 en Amérique du Sud<sup>4</sup>. Ces variations génotypiques ne semblent pas modifier le profil antigénique du virus<sup>5</sup>, il n'existe donc qu'un seul sérotype du virus de la fièvre jaune.

---

<sup>a</sup> Un ARN à polarité positive peut être traduit par la cellule hôte directement, sans nécessité de traduction par l'ARN polymérase de la cellule infectée, de façon similaire aux ARN messagers.

<sup>b</sup> Les protéines structurales font partie des particules virales relarguées depuis la cellule infectée et les protéines non structurales participent à la réplication du virus dans la cellule hôte.

La réplication virale a lieu premièrement au site d'inoculation, dans les cellules dendritiques (et réticulées), puis les particules virales diffusent et infectent les macrophages et les cellules des organes *via* le réseau lymphatique. Le virus a été isolé pour la première fois en 1927 chez un patient ghanéen (M. Asibi).

## 1.2. Fièvre jaune

### 1.2.1. Clinique et diagnostic

L'infection par le VFJ est la plupart du temps asymptomatique (55%) ou paucisymptomatique (33%). Parmi les formes sévères (12%), il y a jusqu'à 50% de mortalité<sup>6,7</sup>. L'incubation est rapide en 2-3 jours et la virémie dure 3 à 6 jours. Quand l'infection est symptomatique, elle consiste en une 1<sup>ère</sup> phase (fièvre, myalgies, céphalée, nausée/perte d'appétit, congestion conjonctive et visage, bradycardie relative à la fièvre). Ensuite, 12% des patients auront une courte rémission de 24h puis développeront une 2<sup>ème</sup> phase sous forme plus sévère, possiblement ictéro-hémorragique. A l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement antiviral spécifique.

Le diagnostic spécifique de la FJ repose sur la détection du virus ou d'un antigène viral dans le sang ou tout autre prélèvement biologique ainsi que sur la sérologie. Ces examens sont réalisés en centre de référence. Les IgM anti-VFJ apparaissent dès la première semaine de l'infection, avec un pic observable durant la 2<sup>ème</sup> semaine. Elles peuvent persister plusieurs mois voire années<sup>4</sup>. Les anticorps neutralisants (IgG) apparaissent à la fin de la première semaine de l'infection et peuvent persister plus de 30 ans<sup>8</sup>. Une réaction sérologique croisée est possible entre les *Orthoflavivirus*. L'étude de l'immunité cellulaire n'est pas accessible pour le diagnostic de routine et la culture du virus sur tissus vivant peut être réalisée en laboratoire spécialisé.

### 1.2.2. Cycles de transmission

La transmission de la FJ est maintenue au sein de 3 cycles, selon la zone géographique :

- Cycle sylvatique : dans la forêt (Amérique) ou la jungle (Afrique), l'hôte principal est le primate non humain et le vecteur est dit sauvage (*Hæmagogus* spp. dans les zones boisées du Brésil, *Aedes africanus* en Afrique). Les cas d'infection sont sporadiques.
- Cycle intermédiaire : l'hôte principal est le primate non humain mais les humains peuvent être infectés à l'occasion d'aller-retour entre la forêt et le village. Il s'agit de zones d'émergence, surtout en Afrique, qui sont le départ possible de plus larges épidémies.



- Cycle urbain : la transmission a lieu d'humain à humain habitant dans la ville, par le vecteur domestique (*Aedes aegypti*, diurne et agressif). La femelle *Aedes* pond ses œufs à la surface d'eau stagnante et résiste à la sécheresse.

En Afrique, les épidémies partent principalement d'un cycle intermédiaire. En Amérique latine et aux Caraïbes, ce sont essentiellement des cas sporadiques au sein d'un cycle sylvatique mais des flambées sont possibles en zone urbaine. La lutte antivectorielle est inefficace contre les moustiques sauvages. En revanche, elle est utile contre les moustiques domestiques<sup>2</sup>.

### 1.3. Répartition géographique de la fièvre jaune – cartographie de l'OMS

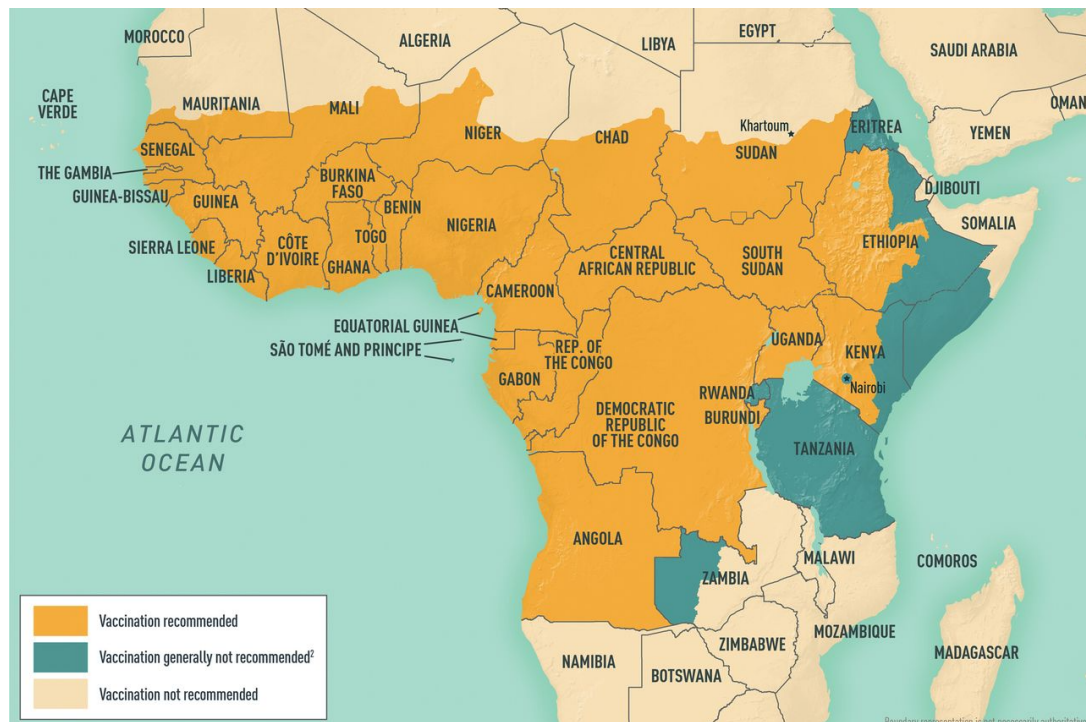
Cartes créées par le Groupe de Travail de l'OMS et du Center for Disease Control and Prevention sur le risque géographique de la fièvre jaune, mises à jour selon les données de novembre 2022<sup>c</sup>.

#### 1.3.1. Amériques



<sup>c</sup> <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yellow-fever#map510>  
<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/yellow-fever#map511>

### 1.3.2. Afrique



### 1.4. Vaccination

Le vaccin contre le VFJ est un virus vivant atténué. Il est fabriqué par culture de la souche 17D. Cette souche a été créée après plusieurs centaines de passage dans différents tissus de vertébrés, jusqu'à obtenir un virus non pathogène<sup>9</sup>. La souche 17D a gardé sa capacité à infecter les cellules et à s'y répliquer<sup>10</sup>, ainsi, sa présence intracellulaire déclenche une réaction inflammatoire permettant à l'organisme de produire une immunité mémoire efficace<sup>8</sup>.

Le vaccin doit être administré en sous-cutané. Une virémie est habituelle durant 6 jours pouvant provoquer une fièvre et un syndrome pseudogrippal. Quarante-vingt-dix pour cent des personnes vaccinées produisent des anticorps neutralisant dans les 10 jours après l'injection, 99% dans les 30 jours<sup>3</sup>. La virémie du vacciné est trop faible pour infecter les moustiques potentiellement vecteurs et pour disséminer à d'autres individus<sup>4</sup>.

Les contre-indications vaccinales sont définies par l'OMS : âge <9 mois, immunosuppression profonde, antécédent de maladie du thymus et myasthénie auto-immune, allergie sévère aux protéines de l'œuf ou à la gélatine. Le vaccin est à administrer avec précaution chez les personnes de plus de 60 ans et les personnes vivant avec le VIH dont l'infection est contrôlée (avec  $CD4 > 200/mm^3$ ). Chez la femme enceinte, la vaccination peut être proposée en cas de

nécessité (séjour en zone de forte endémie)<sup>5</sup>. En règle générale, une dose unique de vaccin est suffisante pour conférer une immunité prolongée. Chez certains patients, il peut être discuté d'administrer une dose de rappel : enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans, voyage en zone de forte endémie, personnes vivant avec le VIH<sup>5</sup>.

De très rares cas de manifestation post-vaccinale sévère après la vaccination par le vaccin 17D (MAPI-FJ) ont été décrits chez des personnes naïves d'antécédent ou peu comorbides.

**L'article suivant est l'issue d'un travail sur les MAPI-FJ en France de 2012 à 2022. Il a fait l'objet d'une soumission au Journal of Travel Medicine (JTM-23-431) et se trouve en anglais à la fin du document.**

## 2. ARTICLE

### **Étude rétrospective sur les accidents post-vaccination antiamarile en France métropolitaine : données du CNR des Arbovirus de 2012 à 2022.**

#### 2.1. Introduction

La fièvre jaune (FJ) est une arbovirose : infection par le virus de la fièvre jaune (VFJ), chef de file des *Orthoflavivirus (Flaviviridae)*, transmis par les moustiques du genre *Aedes* ou *Hæmagogus* aux primates humains ou non humains. Elle est endémique dans les régions subtropicales et tropicales des Amériques et de l'Afrique sub-saharienne<sup>1</sup>. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime l'incidence de la FJ à 200 000 nouveaux cas par an, généralement asymptomatiques (55%) ou moyennement symptomatiques (33%), mais une maladie sévère peut survenir (12%), compliquée d'une maladie hémorragique avec un risque de défaillance multiviscérale et de décès (47% parmi les cas graves)<sup>6,7</sup>. Le traitement des cas graves de FJ est essentiellement symptomatique car il n'existe pas aujourd'hui de traitement antiviral.

Le vaccin contre la FJ est un vaccin vivant atténué dont l'efficacité et la sûreté ont été établies par de nombreuses études scientifiques<sup>5</sup>. Le vaccin est actuellement produit par culture de la souche 17D au sein d'œufs embryonnés de poulet, dans un système de lots de semence (« seed-lot system ») afin de garantir une production homogène et sécurisée<sup>11</sup>. Il y a 6 producteurs de vaccin au niveau mondial qui produisent environ 80 millions de doses chaque année<sup>12</sup>. Dans les pays non endémiques pour la FJ comme la France métropolitaine, la vaccination est recommandée aux voyageurs à risque d'exposition et peut être obligatoire pour entrer dans certains pays, sous les conditions du Règlement Sanitaire International<sup>13</sup>. L'OMS recommande une dose unique de vaccin pour obtenir une protection à vie<sup>14</sup>. Le vaccin permet d'obtenir une immunité protectrice dès le 10<sup>ème</sup> jour après l'injection pour 90% des individus<sup>9</sup>. Comme tous les vaccins vivants atténués, il est strictement contre-indiqué chez les personnes ayant une immunodépression. Il est aussi contre-indiqué avant l'âge de 9 mois, chez les personnes ayant une pathologie du thymus et ceux ayant une allergie aux protéines de l'œuf ou à la gélatine<sup>5</sup>. La contre-indication est relative chez les femmes enceintes et allaitantes (à condition de jeter le lait) et le vaccin doit également être administré avec précaution chez les patients âgés de plus de 60 ans.

Une réaction fébrile courte, une douleur au site d'injection, un syndrome pseudo-grippal et une céphalée sont habituels après l'injection vaccinale<sup>15</sup>. Jusqu'en 2001, le vaccin 17D était considéré comme le plus sûr des vaccins vivants atténués, quand des auteurs des États Unis d'Amérique (USA) et du Brésil ont rapporté des cas de manifestation post-vaccinale sévère associée à la vaccination (MAPI-FJ)<sup>16-18</sup>. Depuis lors, des cas de MAPI-FJ ont largement été rapportés dans le monde et sont classés selon 3 catégories : maladie neurologique (YEL-AND), maladie viscérotrope (YEL-AVD) et anaphylaxie<sup>19</sup>. L'estimation de l'incidence exacte des MAPI-FJ est complexe, car plusieurs millions de doses ont été administrées dans le monde, en partie avant l'utilisation de bases de données électroniques et au sein de programmes de vaccination de masse<sup>2,20</sup>. Dans une étude récemment conduite aux USA, l'incidence des YEL-AND était mesurée à 1,1 pour 100 000 doses, et 0,5 pour 100 000 doses YEL-AVD<sup>21</sup>. Les YEL-AVD sont sévères, entraînant jusqu'à 50% de mortalité<sup>5</sup>.

Malgré une faible incidence des MAPI-FJ, il est crucial d'identifier leurs facteurs prédisposants, car elles peuvent mener des personnes non ou peu comorbides à des situations mettant en jeu leur pronostic vital, même quand les contre-indications sont bien respectées<sup>22</sup>. A l'heure actuelle, nous savons que les MAPI-FJ ne surviennent pas à cause de mutations au sein de la souche vaccinale<sup>11,16</sup>. Elles seraient plutôt en lien avec une variation de la réponse immunitaire de la personne vaccinée. Au travers de l'étude de plusieurs cas rapportés de YEL-AND, cette manifestation a été mise en lien avec une dysfonction de la barrière hémato-méningée, une synthèse intrathécale d'immunoglobulines, ou encore avec une encéphalite post-virale auto-immune<sup>23-25</sup>. *Seligman* a également publié une revue de la littérature des cas de YEL-AVD où il a identifié des groupes de risque selon l'âge et le genre de la personne vaccinée<sup>26</sup>. Plus récemment, *Bastard et al.* ont mis en évidence une dysfonction de l'immunité cellulaire chez des patients ayant présenté une MAPI-FJ, en particulier dans la voie de l'interféron de type 1 (IFN1)<sup>27</sup>.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux cas de MAPI-FJ ayant été déclarés au Centre National de Référence des Arboviroses en France métropolitaine, de 2012 à 2022. Nous avons réalisé des analyses immunologiques complémentaires lorsque les échantillons des patients étaient encore disponibles au CNRA.

## 2.2. Méthodologie

Nous avons conduit une étude nationale, rétrospective, utilisant la base de données du Centre National de Référence des Arbovirus (CNRA) de juin 2012 à juin 2022. Nous avons inclus tous les patients dont un prélèvement biologique a été envoyé au CNRA pour la recherche d'ARN du virus de la fièvre jaune par PCR et/ou pour la réalisation d'une sérologie. Les patients qui n'avaient pas d'antécédent de vaccination contre la fièvre jaune ou qui avaient une suspicion d'infection par le virus de la fièvre jaune sauvage ont été exclus.

### 2.2.1. Définitions et classification des cas

Les effets indésirables graves sont définis dans la Classification Internationale des Maladies de 1994 par tout problème médical entraînant l'hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, une incapacité persistante ou importante, engageant le pronostic vital ou entraînant le décès.

Les MAPI-FJ sont classées par la Brighton Collaboration selon trois catégories<sup>28,29</sup> : maladie neurotrope (YEL-AND), maladie viscérotrope (YEL-AVD) et anaphylaxie. Les réactions anaphylactiques ne sont pas traitées dans l'article. Elles sont ensuite classées selon des critères spécifiques à chaque catégorie suivant un niveau croissant de certitude (de 1 à 2) avec un statut « suspect », « probable » ou « confirmé ». Les définitions de chaque catégorie sont décrites dans les Tableaux 1 à 4 de l'Annexe 1<sup>30</sup>.

### 2.2.2. Collection de données

Nous avons collecté les données démographiques (date de naissance, âge, genre) et cliniques (jour de la vaccination, jour du début des symptômes de la MAPI-FJ, comptes rendus d'hospitalisation ou de consultation contenant les antécédents du patient puis le détail des manifestations cliniques et des symptômes survenant après la vaccination, les résultats biologiques et les imageries), jusqu'à 6 mois après la vaccination. Le jour 1 de l'étude correspond au jour de la vaccination. Nous avons utilisé le jour du début des symptômes, celui du prélèvement sanguin / de LCR ou tout autre produit biologique dans notre analyse.

### 2.2.3. Analyses biologiques

#### *Biologie moléculaire et sérologie*

Nous avons procédé à une détection directe du virus de la fièvre jaune (VFJ) par RT-qPCR comme décrit précédemment<sup>31</sup>. Brièvement, l'ARN a été extrait depuis un échantillon de 140µL de volume en utilisant un kit QIAmp Viral RNA (Qiagen, Hilden Allemagne). Le génome du VFJ a été détecté par un système de RT-qPCR en temps réel selon *Weidmann et al.*<sup>32</sup>. La

détection des anticorps contre le VFJ a été réalisée sur le sérum dilué au 1 :200<sup>e</sup> et le LCR dilué au 1 :20<sup>e</sup> par une méthode-maison de test ELISA qui utilise le surnageant de souche 17D du VFJ inactivé de la biobanque du CNRA. Brièvement, les IgM ont été recherchées par un test MAC-ELISA utilisant une IgM de mouton anti-souris (Jackson ImmunoResearch Europe Ltd. ; Ely, Cambridgeshire, Royaume Uni) et de l'ascite de souris immunisées de la biobanque du CNRA. La densité optique a été ensuite lue à 450 nm. Les ratios ont été calculés en rapport à la mesure de l'antigène négatif (surnageant de culture cellulaire fictive) et considérés positifs si >3.

#### *Étude de neuro-immunologie*

La mesure de l'albumine, des IgG, IgA et chaînes légères libres Kappa (CLL K) dans le LCR et le sérum a été réalisée par turbidimétrie, utilisant le turbidimètre Optilite (The Binding Site). La fonction de la barrière hémato-méningée (BHM) a été estimée par le calcul du ratio albumine (LCR/sérum), dont la valeur normale augmente progressivement avec l'âge (<6,3 x 10<sup>-3</sup> chez l'adulte). Les index IgG, IgA et CLL K ont été calculés selon la formule ratio X LCR/sérum x ratio albumine sérum/LCR, X étant IgG, IgA ou CLL K. La présence de synthèse intrathécale a été déterminée par une valeur calculée de l'index CLL K supérieure au seuil de positivité<sup>33,34</sup>. Nous avons ensuite testé les sérums disponibles pour un panel d'auto-anticorps. La présence d'activité anti-neuronale et anti-neuropile a été recherchée par immunohistochimie sur du tissu de rat fixé (avec dilution du sérum au 1/200<sup>e</sup> et dilution du LCR selon la concentration d'IgG afin d'obtenir la même concentration que dans le sérum dilué au 1/200<sup>e</sup>)<sup>35</sup>. Les anticorps anti-gangliosides et anti-sulfatides (IgG et IgM) ont été recherchés sur le sérum dilué au 1/100<sup>e</sup> par une technique dot-blot en utilisant un matériel commercial Generic Assay selon les instructions du fabricant<sup>36</sup>. Les anticorps anti-MOG ont été recherchés en testant le sérum dilué au 1/100<sup>e</sup> en utilisant une méthode-maison de cytométrie en flux sur cellules HEK transfectées<sup>37</sup>. Enfin, la recherche de lésion neuronale a été réalisée par la mesure des protéines Tau et pTau dans le LCR par un test ELISA commercial selon les instructions du fabricant (Euroimmun).

#### *Étude de l'interféron 1 alpha*

Les sérums ont été inactivés par exposition à une température de 56°Celsius pendant 1 heure. Les anticorps anti-interféron de type 1 alpha (IFN1-alpha) ont été recherchés dans le sérum à la dilution de 1/5 en utilisant un test ELISA quantitatif commercial, selon les instructions du fabricant (ELISA anti-IFN alpha platine kit, Invitrogen™ BMS217, #15531707).

#### 2.2.4. Éthique

L'étude a été approuvée par le Comité d'Éthique de la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française (enregistrée au N°CET-MIT-2023-0502). Nous avons utilisé la base de données du CNRA dans le respect du Règlement Général sur la Protection des Données.

### 2.3. Résultats

#### 2.3.1. Aspects cliniques

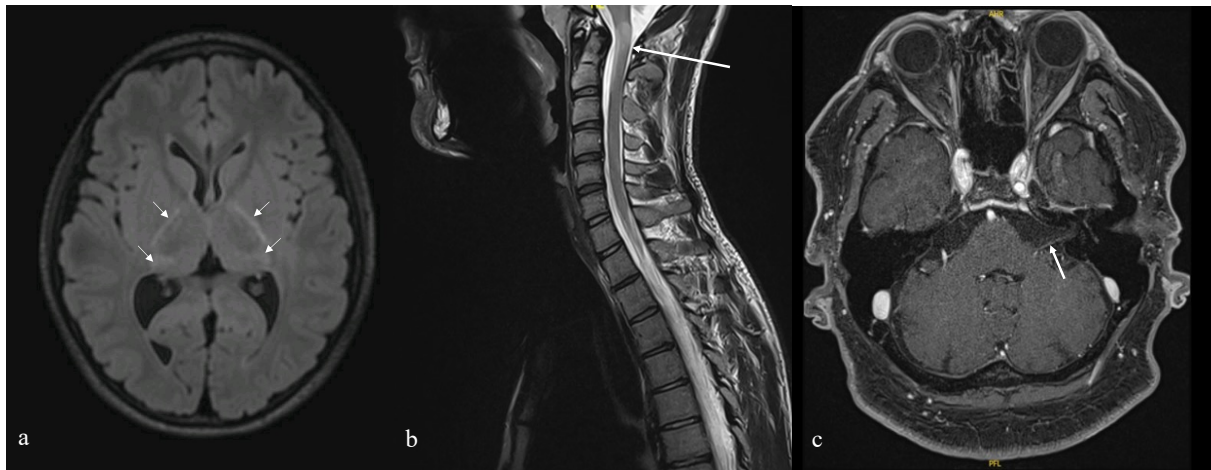
De juin 2012 à juin 2022, nous avons identifié 12 cas de MAPI-FJ. Dix étaient des YEL-AND et 2 étaient des YEL-AVD. Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques sont résumées dans les tableaux A5 et A6. Tous les patients étaient des hommes, dont l'âge moyen était de 42 ans (médiane 41 ans, de 11 à 67 ans). Seul le patient 6 était mineur (11 ans) au moment de l'événement. Aucun des patients n'avait voyagé en zone endémique de la FJ avant d'être vacciné. Le patient 4 a développé des symptômes alors qu'il était depuis 8 jours au Bénin (à J24 de la vaccination). Le patient 10 a été vacciné alors qu'il était sous un traitement fortement immunosuppresseur (anti-TNFalpha) pour un rhumatisme inflammatoire non étiqueté. Tous les autres patients ont été vaccinés dans le respect des indications et contre-indications vaccinales.

#### *YEL-AND*

Il y a eu 10 patients YEL-AND sur la période étudiée (*cf tableaux A5 et A6*) : 9 patients ont présenté une maladie du système nerveux central (4 méningo-encéphalites, 3 méningites aseptiques, 1 myélite centro-médullaire et 1 méningo-myéloradiculite) et 1 patient a présenté une maladie du système nerveux périphérique (mononeuropathie multiple). Le cas de méningo-myéloradiculite (patient 5) a déjà été rapporté dans un case report par *El Nawar et al.*<sup>38</sup>. Un patient a été perdu de vue (le patient 2). Le délai moyen entre la vaccination et le début des symptômes était de 11 jours (3-24 jours). La PCR VFJ était positive seulement dans le sérum du patient pédiatrique à plus de 7 jours de la vaccination (patient 6) et était négative dans le LCR des 10 patients YEL-AND. Les IgM anti-VFJ ont été identifiées dans le LCR de 5/10 patients. Neuf patients ont été hospitalisés dans un service conventionnel (5 dans un service de maladies infectieuses, 4 en neurologie, 1 en pédiatrie générale). Le patient pédiatrique a été transféré en soins intensifs durant 5 jours pour surveillance neurologique. Seulement le patient 7 a pu être pris en charge en ambulatoire (hôpital de jour). Une imagerie cérébrale a



été réalisée chez 8 patients (tomodensitométrie et/ou IRM). Parmi eux, 5 avait un examen normal, 1 avait une image de démyélinisation diffuse cérébrale (patient 6), 1 avait une inflammation péri-nerveuse (patient 10) et 1 avait une image de myélite centromédullaire (patient 8) (cf [figure 1](#)). Trois patients avaient un tracé d'encéphalite sur l'électroencéphalogramme. Le patient 10 avait un tracé d'électroneuromyogramme montrant une perte axonale sur le nerf facial périphérique. Selon la classification de l'OMS, 4 patients ont été classés de niveau 1, 4 de niveau 2a (1 suspect, 2 confirmés), 1 de niveau 2b et 2 de niveau 2c. Une antibiothérapie multimodale a été administrée chez 5 patients (acyclovir : 4 ; amoxicilline forte dose : 3 ; céphalosporine de troisième génération : 3) et 3 patients ont reçu un traitement immunomodulateur (corticothérapie à forte dose : 2 ; immunoglobulines polyvalentes : 3 ; plasmaphérèse : 1). Les autres patients ont reçu un traitement symptomatique c'est-à-dire un traitement antipyrétique, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou des antalgiques. Un traitement anticonvulsif a été administré quand indiqué. Tous les patients ont survécu à 6 mois. Quatre patients présentaient des séquelles neurologiques : 1 a été pris en charge pour un trouble anxieux généralisé, 2 avaient un déficit moteur persistant et 1 se plaignait d'une rachialgie.



**Figure 1 : images clé d'IRM de 3 patients YEL-AND**

a. Patient 6, IRM cérébrale en séquence T2-FLAIR. Les flèches indiquent un hypersignal symétrique et bilatéral des noyaux gris centraux, étendu à la région des noyaux dentés. b. Patient 8, IRM médullaire en séquence T2. La flèche indique un hypersignal centromédullaire localisé au niveau C1-C2. L'IRM cérébrale était normale. c. Patient 10, IRM cérébrale en séquence T1 avec injection de gadolinium - VIBE 0,6mm. La flèche indique une prise de contraste du nerf facial gauche au niveau du segment labyrinthique.

## YEL-AVD

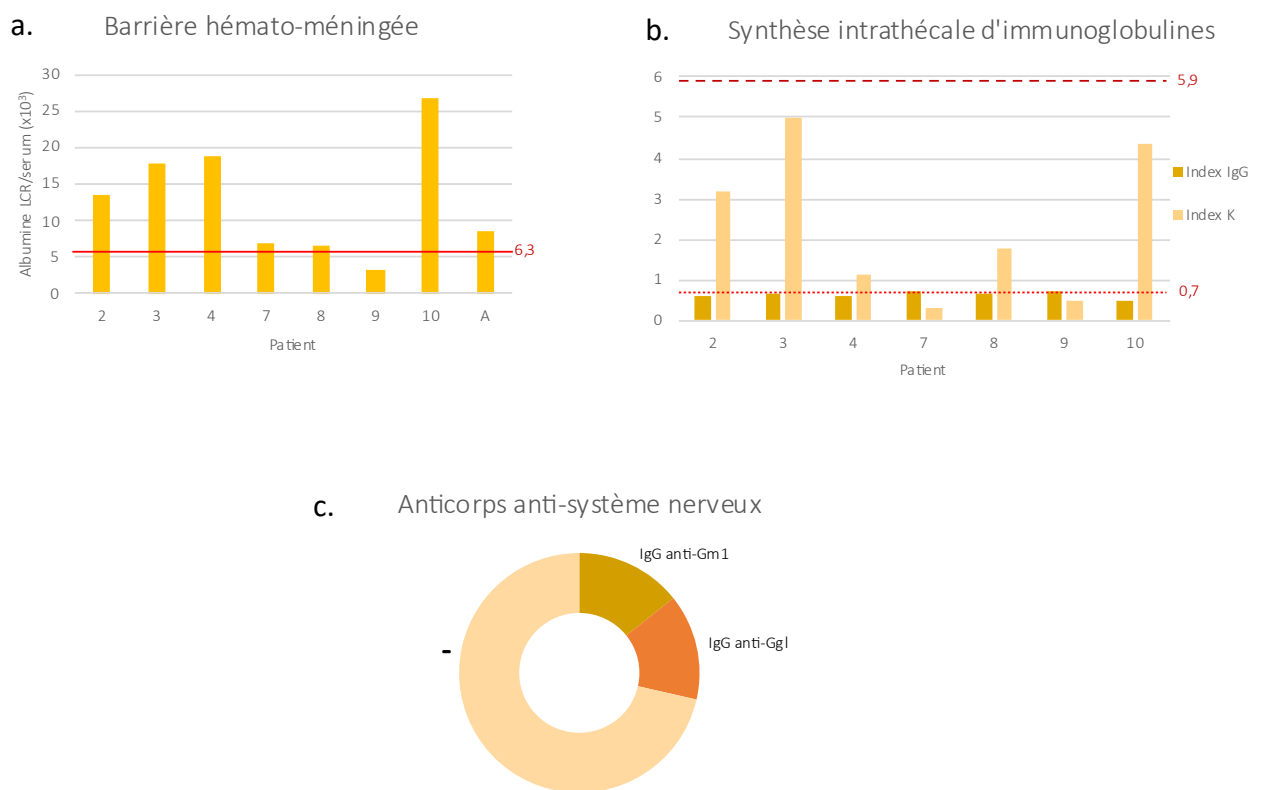
Il y a eu 2 cas de YEL-AVD durant la période d'étude (patients A et B, cf tableaux A5 et A6), classés au niveau 2, confirmés. Le patient A était un homme de 54 ans, ayant pour antécédent notable un surpoids, une dyslipidémie, une hyperglycémie à jeun, un ptosis intermittent unilatéral et une hépatite B guérie. Il s'est présenté au service d'accueil des urgences au 6<sup>ème</sup> jour après la vaccination contre la fièvre jaune pour une confusion fébrile avec aphasie, accompagnée d'un rash maculo-papuleux et de myalgies. L'évolution a été rapidement défavorable, menant à une défaillance multiviscérale avec prédominance d'une détresse neurologique. Le tableau initial était en faveur d'une méningo-encéphalite (scanner cérébral normal, tracé d'encéphalite sur l'EEG sans élément critique). Un traitement probabiliste antibiotique a été instauré (acyclovir, amoxicilline et céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération) ainsi qu'une corticothérapie à forte dose et une cure d'immunoglobulines. L'état de choc était réfractaire malgré l'assistance circulatoire en réanimation et le patient est décédé au 10<sup>ème</sup> jour après la vaccination. Les analyses post-mortem ont relevé la présence du VFJ par RT-qPCR sur la biopsie hépatique, ce qui a confirmé le lien entre la maladie et la vaccination.

Le patient B a déjà été rapporté par *Volkov et al.*<sup>39</sup>. Pour résumer, il s'agissait d'un patient de 37 ans, sans exposition antérieure à la FJ, vacciné en prévision d'un voyage professionnel au Mali. Sept jours après la vaccination, il a présenté une éruption cutanée associée à des symptômes respiratoires haut et bas et à une diarrhée. Il a rapidement été admis en réanimation du fait d'une hépatite aiguë grave avec thrombopénie profonde. Le patient était encore virémique au 14<sup>ème</sup> jour après la vaccination (RT-qPCR =  $2 \times 10^4$  copies/ml). L'évolution a été favorable après traitement symptomatique. Deux semaines plus tard, il a présenté une uvéite bilatérale antérieure et intermédiaire. L'évolution à 6 mois était favorable, le patient étant asthénique mais la fonction hépatique s'était normalisée et l'uvéite était résolutive.

### 2.3.2. Étude de neuro-immunologie

Huit échantillons de LCR (patients 2-4, 7-10 et A) et 12 sérums (tous les patients) étaient en quantité suffisante pour la réalisation de l'étude neuro-immunologique (cf figure 2). Une élévation du quotient albumine LCR/sérum a été mesurée de façon significative chez 7/8 patients, reflétant un passage accru des protéines plasmatiques dans le LCR et signifiant une dysfonction de la barrière hémato-méningée (BHM) chez ces patients. Ce n'était pas le cas pour le patient 9 pour lequel le LCR avait été prélevé au 77<sup>ème</sup> jour après la vaccination. Cette

transsudation était en majorité modérée, sauf pour le patient 10 qui avait une rupture sévère de la BHM <sup>40</sup>. L'index de chaînes légères libres Kappa était en défaveur d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines chez les 8/8 patients testés. Les protéines Tau et phospho-Tau étaient également mesurées à des valeurs normales dans le LCR des 8/8 patients, ce qui était contre une dégradation neuronale. Sur la recherche d'auto-anticorps contre le système nerveux et le Dot-Blot réalisé sur le sérum des 12 patients, seuls 4 patients avaient un faible signal pour les anticorps anti-glycolipides. Plus précisément, il s'agissait d'un faible niveau de présence d'anticorps anti-sulfatides chez les patients 7, 8 et 10 et d'anticorps anti-GM1 chez le patient 9. Ces résultats sont de signification incertaine car il n'y avait pas de syndrome clinique associé aux anti-glycolipides chez ces patients <sup>36,41</sup>. Sur le sérum des patients 6 et 8, nous avons réalisé une recherche spécifique d'anticorps anti-MOG car ils présentaient des images de démyélinisation mais celle-ci s'est avérée négative.

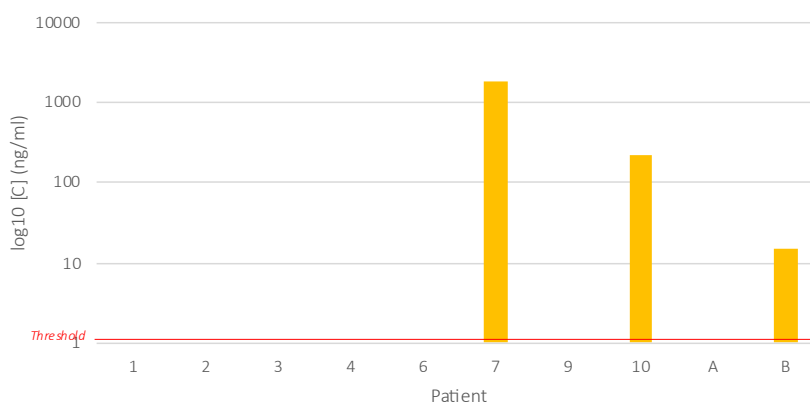


**Figure 2 : résultats de l'étude de neuro-immunologie**

a. Évaluation de la fonction de la barrière hémato-méningée par mesure du ratio albumine (albumine LCR/sérum),  $N < 6,3 \times 10^3$  chez l'adulte ; b. Recherche de synthèse intrathécale d'immunoglobulines. Index IgG  $N < 0,7$  et index Kappa  $N < 5,9$  ; c. Recherche d'auto-anticorps contre le système nerveux dans les sérums par test ELISA : absence d'anticorps anti-neuropile, anti-neuronal. Légère positivité des anticorps anti-sulfatide chez 3/12 patients et anti-GM1 chez 1/12 patient.

### 2.3.3. Étude de l'interféron de type 1 alpha

Les sérums de 10/12 patients de l'étude étaient disponibles pour cette analyse (patients 1-4, 6, 7, 9, 10, A et B, cf [figure 3](#)). Les sérums des patients 5 et 8 n'ont pas pu être testés car en quantité insuffisante. La présence d'anticorps anti-IFN de type 1 alpha a pu être détectée de façon significative chez 3 patients. Le seuil de positivité a été mesuré à 1,92 ng/mL. Le sérum du patient 7 (H/48 ans, sans antécédent, YEL-AND) était très positif (1797,725 ng/mL), le sérum du patient 10 (H/67 ans, immunodéprimé, YEL-AND) était faiblement positif (14,835 ng/mL) et le sérum du patient B (H/37 ans, sans antécédent, YEL-AVD puis uvéite) était positif (216,075 ng/mL).



**Figure 3 : détection des auto-anticorps anti-IFN1 alpha**

### 2.4. Discussion

En France métropolitaine, 200 000 doses de vaccin contre la FJ sont administrées chaque année, exclusivement dans le contexte de voyage en zone d'endémie. Notre série de cas rapporte 12 MAPI-FJ qui ont été déclarés au CNRA de 2012 à 2022. L'incidence des MAPI-FJ a pu donc être estimée à 0,6 pour 100 000 doses de vaccin, réparties en 0,5 YEL-AND pour 100 000 doses (soit 1 par an) et 0,1 YEL-AVD pour 100 000 doses (soit 1 tous les 3 ans), ce qui est comparable avec ce qui est décrit dans la littérature<sup>21</sup>. Dans notre étude, il n'y avait que des hommes. Un patient a été vacciné alors qu'il avait une contre-indication vaccinale : immunosuppression profonde. Deux groupes épidémiologiques se sont démarqués : personnes sans antécédent (50%, âge moyen 31 ans [11-48]) et patients avec une élévation du cardiovasculaire notable (42%, âge moyen 56 ans [31-67]). D'après la littérature, les groupes à risque de MAPI-FJ avaient déjà été définis : nourrissons et enfants, femmes en âge

de procréer et hommes âgés<sup>26,42</sup>. Une méta-analyse récente a montré des données rassurantes quant au risque de MAPI-FJ chez les personnes immunodéprimées (personnes vivant avec le VIH, polyarthrite rhumatoïde, traitement immunosuppresseur,...)<sup>43</sup>. De façon inattendue, notre population d'étude ne correspondait pas à ces catégories, à l'exception de 3 patients plus âgés de 60 ans (25%). De façon similaire aux cas précédemment rapportés, les patients YEL-AND ont eu une évolution favorable ou des plaintes non sévères à 6 mois de suivi (30% avaient des troubles moteur ou sensitif légers persistant, une douleur et/ou une anxiété généralisée). Parmi les 2 YEL-AVD, un patient est décédé (50%, 1 pour 2 000 000 doses en 10 ans), ce qui est concordant avec la littérature<sup>5</sup>.

D'après notre étude neuro-immunologique, c'est l'atteinte méningée qui était la plus marquée, notamment par une dysfonction significative de la barrière hémato-méningée. Il n'y avait pas d'auto-immunité contre le système nerveux ni de perte neuronale. Ces résultats ne vont pas dans le sens des cas rapportés d'encéphalite auto-immune post-vaccinale telle que l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)<sup>25,44</sup>. Afin de mieux comprendre la physiopathologie des MAPI-FJ, nous avons ensuite analysé simultanément les YEL-AND et les YEL-AVD, en prenant le parti qu'il puisse y avoir croisement entre les deux entités, comme décrit précédemment par *Barnett*<sup>9</sup>. Nous avons en effet pu identifier la présence d'anticorps anti-IFN de type 1 alpha dans le sérum de 2 patients YEL-AND et 1 patient YEL-AVD. Deux patients étaient plutôt jeunes (37 et 48 ans) avec un taux d'anticorps modéré ou élevé. L'imputabilité des anticorps anti-IFN1 alpha chez le troisième patient était moins claire, car celui-ci était âgé de 67 ans (proche de la tranche d'âge où l'on observe une prévalence significative de ces anticorps<sup>45</sup>) et faiblement positifs.

Les MAPI-FJ semblent survenir chez des personnes ayant un profil dysimmunitaire, en particulier dans la réponse innée et cellulaire aux infections virales, de façon similaire aux manifestations post-vaccinales après le vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, le rotavirus ou encore le vaccin oral contre le poliovirus<sup>46</sup>. La souche 17D est capable d'être répliquée au sein des macrophages hépatiques (cellules de Kupffer) et engendre une réponse inflammatoire moindre en comparaison avec la souche sauvage du VFJ<sup>47</sup>. Les macrophages méningés jouent également un rôle majeur dans la défense antivirale dans le système nerveux<sup>48,49</sup>, et nous pouvons faire l'hypothèse de leur implication dans les MAPI-FJ. Le

premier cas de MAPI-FJ où il a été mis en évidence une perte de fonction du récepteur de l'IFN1 (IFNAR1) a été rapporté par *Hernandez et al.* en 2019<sup>46</sup>, suivi par *Bastard et al.* qui ont rapporté 2 patients ayant une déficience en IFNAR1 ou IFNAR2 ainsi que 3 patients ayant des auto-anticorps anti-IFN1s neutralisants<sup>27</sup>. La prévalence des auto-anticorps anti-IFNs dans la population générale est estimée à 0,33% (depuis un échantillon international de 1 227 patients sains), augmentait avec l'âge et ceux-ci ont été mis en lien avec les formes sévères de COVID-19 et de pneumopathie grippale sévère<sup>45,50,51</sup>. Il est d'intérêt de rappeler que le patient décédé de notre série avait un antécédent de ptosis intermittent unilatéral, ce qui aurait pu être en lien avec une myasthénie, un facteur de risque indépendant de MAPI-FJ<sup>26</sup>. La myasthénie a également été mise en lien avec une dysfonction de la voie de l'IFN1<sup>52-54</sup>.

Notre étude comporte des limitations. Premièrement, il y a un risque de sous-estimation de l'incidence des MAPI-FJ car, en France, la déclaration de tout événement indésirable est basée sur le volontariat des cliniciens, biologistes ou pharmaciens. Cependant, le vaccin contre la FJ ne peut être administré que dans les centres certifiés et l'incidence que nous avons calculée est proche de ce qui a été précédemment rapporté<sup>5,20,21</sup>. Deuxièmement, notre population d'étude était petite, ce qui n'a pas permis la réalisation de calculs statistiques approfondis. Troisièmement, il s'agissait d'une étude rétrospective : la quantité d'informations sur les patients était inhomogène, malgré nos efforts d'exhaustivité. Quatrièmement, nous avons réalisé des analyses biologiques complémentaires en utilisant des échantillons de qualité inégale, conservés dans la biobanque du CNRA et nous n'avons pas pu poursuivre les examens (par ex. en étudiant d'autres sous-types d'IFN1, en réalisant des tests de fonctionnalité des anticorps) alors que ceux-ci auraient été d'intérêt dans notre étude. Nous voudrions insister ici sur l'importance de préserver les échantillons de patients en quantité suffisante et dans des conditions optimales (à -80°C). Dans notre étude, il n'y avait pas de confusion possible avec une infection par le virus sauvage de la fièvre jaune étant donné qu'aucun des patients n'avait voyagé en zone endémique entre la vaccination et le début des symptômes, à l'exception du patient 4 qui a présenté un syndrome méningé alors qu'il était en séjour au Bénin depuis 8 jours. Cependant, dans ce dernier cas, la présentation clinique aurait été très inhabituelle pour une fièvre jaune (méningo-encéphalite).

En conclusion, notre étude apporte des données utiles pour la compréhension des MAPI-FJ qui sont heureusement rares. Le vaccin 17D est à la fois neuro- et viscérotrope et nos résultats sont en faveur de l'idée d'un continuum entre les YEL-AND et les YEL-AVD, ces dernières pouvant engager le pronostic vital. Une dysfonction des macrophages (cellules de Kupffer, macrophages méningés) secondaire à une anomalie dans la voie de l'IFN1 pourrait être à l'origine des MAPI-FJ. Cette anomalie de l'immunité antivirale peut être congénitale<sup>55</sup> ou acquise, dans le contexte de pathologie de l'interféron (myasthénie, lupus érythémateux systémique,...)<sup>52</sup> ou de situations encore inexplicables. *Seligman* et *Casanova* ont déjà recommandé de ne pas administrer le vaccin 17D chez les personnes dont un membre de la famille a présenté une MAPI-FJ<sup>56</sup>. Un dépistage de ce profil dysimmunitaire serait une méthode intéressante de prévention des MAPI-FJ, par exemple en ciblant les personnes qui présentent des infections respiratoires virales récurrentes, ou qui ont des facteurs de risque cardiovasculaire. Une analyse génétique pourrait être également être proposée, sous réserve du consentement des patients. La vaccination contre la fièvre jaune reste une méthode efficace pour prévenir la maladie et la circulation du VFJ dans de nouvelles zones d'endémie.

### 3. BIBLIOGRAPHIE

1. Tuells, J., Henao-Martínez, A. F. & Franco-Paredes, C. Yellow Fever: A Perennial Threat. *Arch. Med. Res.* **53**, 649–657 (2022).
2. Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE): a global strategy, 2017–2026. *Releve Epidemiol. Hebd.* **92**, 193–204 (2017).
3. Giancchetti, E., Cianchi, V., Torelli, A. & Montomoli, E. Yellow Fever: Origin, Epidemiology, Preventive Strategies and Future Prospects. *Vaccines* **10**, 372 (2022).
4. Monath, T. P. Yellow fever: an update. *Lancet Infect. Dis.* **1**, 11–20 (2001).
5. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper -- June 2013. *Releve Epidemiol. Hebd.* **88**, 269–283 (2013).
6. Johansson, M. A., Vasconcelos, P. F. C. & Staples, J. E. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **108**, 482–487 (2014).
7. Global Health - Newsroom - Yellow Fever.  
<https://www.cdc.gov/globalhealth/newsroom/topics/yellowfever/index.html> (2019).
8. Poland, J. D., Calisher, C. H., Monath, T. P., Downs, W. G. & Murphy, K. Persistence of neutralizing antibody 30–35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull. World Health Organ.* **59**, 895–900 (1981).
9. Barnett, E. D. Yellow Fever: Epidemiology and Prevention. *Clin. Infect. Dis.* **44**, 850–856 (2007).
10. Fernandez-Garcia, M. D. *et al.* Vaccine and Wild-Type Strains of Yellow Fever Virus Engage Distinct Entry Mechanisms and Differentially Stimulate Antiviral Immune Responses. *mBio* **7**, e01956-15 (2016).
11. Martin, J., Barrett, A. D. T., Lei, D. & Minor, P. WHO working group meeting to amend WHO Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines. *Vaccine* **40**, 3490–3494 (2022).
12. Barrett, A. D. T. Yellow fever live attenuated vaccine: A very successful live attenuated vaccine but still we have problems controlling the disease. *Vaccine* **35**, 5951–5955 (2017).
13. Vaccination requirements and recommendations for international travellers; and malaria situation per country – 2022 edition.  
<https://www.who.int/publications/m/item/vaccination-requirements-and-recommendations-for-international-travellers-and-malaria-situation-per-country-2022-edition>.
14. Yellow fever vaccination booster not needed. <https://www.who.int/news/item/17-05-2013-yellow-fever-vaccination-booster-not-needed>.
15. Lindsey, N. P. *et al.* Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* **26**, 6077–6082 (2008).
16. Vasconcelos, P. F. *et al.* Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet Lond. Engl.* **358**, 91–97 (2001).
17. Jennings, A. D. *et al.* Analysis of a yellow fever virus isolated from a fatal case of vaccine-associated human encephalitis. *J. Infect. Dis.* **169**, 512–518 (1994).
18. Martin, M. *et al.* Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow



- fever vaccination: a report of four cases. *Lancet Lond. Engl.* **358**, 98–104 (2001).
19. World Health Organization. *Yellow fever : surveillance of adverse events following yellow fever vaccination: guidance from an informal consultation of experts, 18-19 November 2008, Geneva, Switzerland*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70251> (2010).
  20. Cottin, P., Niedrig, M. & Domingo, C. Safety profile of the yellow fever vaccine Stamaril®: a 17-year review. *Expert Rev. Vaccines* **12**, 1351–1368 (2013).
  21. Rojas, A., Hachey, W., Kaur, G., Korejwo, J. & Muhammad, R. Enhanced safety surveillance of STAMARIL® yellow fever vaccine provided under the expanded access investigational new drug program in the United States. *J. Travel Med.* taad037 (2023) doi:10.1093/jtm/taad037.
  22. Ledlie, S. *et al.* Yellow fever vaccine usage in the United States and risk of neurotropic and viscerotropic disease: A retrospective cohort study using three healthcare databases. *Vaccine* **40**, 742–751 (2022).
  23. Pires-Marczeski, F. C., Martinez, V. P., Nemirovsky, C. & Padula, P. J. Intrathecal antibody production in two cases of yellow fever vaccine associated neurotropic disease in Argentina. *J. Med. Virol.* **83**, 2208–2212 (2011).
  24. Huynh, W., Cordato, D. J., Kehdi, E., Masters, L. T. & Dedousis, C. Post-vaccination encephalomyelitis: Literature review and illustrative case. *J. Clin. Neurosci.* **15**, 1315–1322 (2008).
  25. Guedes, B. F. *et al.* Potential autoimmune encephalitis following yellow fever vaccination: A report of three cases. *J. Neuroimmunol.* **355**, 577548 (2021).
  26. Seligman, S. J. Risk groups for yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD). *Vaccine* **32**, 5769–5775 (2014).
  27. Bastard, P. *et al.* Auto-antibodies to type I IFNs can underlie adverse reactions to yellow fever live attenuated vaccine. *J. Exp. Med.* **218**, e20202486 (2021).
  28. Gershman, M. D. *et al.* Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* **30**, 5038–5058 (2012).
  29. Sejvar, J. J. *et al.* Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* **25**, 5771–5792 (2007).
  30. Detection and investigation of serious adverse events following yellow fever vaccination. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/detection-and-investigation-of-serious-adverse-events-following-yellow-fever-vaccination>.
  31. Matheus, S. *et al.* The use of serum spotted onto filter paper for diagnosing and monitoring Chikungunya virus infection. *J. Clin. Virol.* **71**, 89–92 (2015).
  32. Weidmann, M. *et al.* Improved LNA probe-based assay for the detection of African and South American yellow fever virus strains. *J. Clin. Virol.* **48**, 187–192 (2010).
  33. Heim, X. *et al.* Validation of ELISA assays for the calculation of FLC indices for the diagnosis of intrathecal immunoglobulin synthesis. *Clin. Chem. Lab. Med.* **61**, 1623–1629 (2023).

34. Levrault, M. *et al.* Kappa Free Light Chain Biomarkers Are Efficient for the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Large Multicenter Cohort Study. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation* **10**, e200049 (2023).
35. Grimaldi, S., Lagarde, S., Harlé, J.-R., Boucraut, J. & Guedj, E. Autoimmune Encephalitis Concomitant with SARS-CoV-2 Infection: Insight from 18F-FDG PET Imaging and Neuronal Autoantibodies. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* **61**, 1726–1729 (2020).
36. Roggenbuck, D. *et al.* Autoimmune Peripheral Neuropathies and Contribution of Antiganglioside/Sulphatide Autoantibody Testing. *Mediterr. J. Rheumatol.* **31**, 10–18 (2020).
37. Jarius, S. *et al.* MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J. Neuroinflammation* **15**, 134 (2018).
38. El Nawar, R. *et al.* Meningomyeloradiculitis following yellow fever 17D vaccination: a case report. *J. Neurovirol.* **24**, 642–646 (2018).
39. Volkov, L. *et al.* Viscerotropic disease and acute uveitis following yellow fever vaccination: a case report. *BMC Infect. Dis.* **20**, 116 (2020).
40. Faber, R. & Trendelenburg, C. Interpretation of CSF Quantities with the Knowledge-Based System Pro.M.D.-Cerebrospinal Fluid Diagnostics. *Lab. J. Lab. Med.* **21**, 275–282 (1997).
41. Guo, Z. Ganglioside GM1 and the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 9558 (2023).
42. Porudominsky, R. & Gotuzzo, E. H. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: a systematic review. *Rev. Panam. Salud Pública* **42**, (2018).
43. Wigg de Araújo Lagos, L., de Jesus Lopes de Abreu, A., Caetano, R. & Braga, J. U. Yellow fever vaccine safety in immunocompromised individuals: a systematic review and meta-analysis. *J. Travel Med.* taac095 (2022) doi:10.1093/jtm/taac095.
44. Hozáková, L., Slonková, J. & Blahutová, Š. [Anti-NMDAR encephalitis as a serious adverse event probably related to yellow fever vaccination]. *Klin. Mikrobiol. Infekcni Lek.* **24**, 17–19 (2018).
45. Puel, A., Bastard, P., Bustamante, J. & Casanova, J.-L. Human autoantibodies underlying infectious diseases. *J. Exp. Med.* **219**, e20211387 (2022).
46. Hernandez, N. *et al.* Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J. Exp. Med.* **216**, 2057–2070 (2019).
47. Woodson, S. E., Freiberg, A. N. & Holbrook, M. R. Differential cytokine responses from primary human Kupffer cells following infection with wild-type or vaccine strain yellow fever virus. *Virology* **412**, 188–195 (2011).
48. Rebejac, J. *et al.* Meningeal macrophages protect against viral neuroinfection. *Immunity* **55**, 2103-2117.e10 (2022).
49. Eme-Scolan, E., Arnaud-Paroutaud, L., Haidar, N., Roussel-Queval, A. & Rua, R. Meningeal regulation of infections: A double-edged sword. *Eur. J. Immunol.* **53**, e2250267 (2023).
50. Bastard, P. *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* **370**, eabd4585 (2020).

51. Zhang, Q. *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with critical influenza pneumonia. *J. Exp. Med.* **219**, e20220514 (2022).
52. Payet, C. A. *et al.* Myasthenia Gravis: An Acquired Interferonopathy? *Cells* **11**, 1218 (2022).
53. Bello-Rivero, I. *et al.* Characterization of the immunoreactivity of anti-interferon alpha antibodies in myasthenia gravis patients. Epitope mapping. *J. Autoimmun.* **23**, 63–73 (2004).
54. Meager, A. *et al.* Anti-cytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon-alpha, interferon-omega and interleukin-12 in patients with thymoma and/or myasthenia gravis. *Clin. Exp. Immunol.* **132**, 128–136 (2003).
55. Fernandes, E. G. *et al.* Yellow Fever Vaccine–Associated Viscerotropic Disease among Siblings, São Paulo State, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* **29**, 493–500 (2023).
56. Seligman, S. J. & Casanova, J.-L. Yellow fever vaccine: worthy friend or stealthy foe? *Expert Rev. Vaccines* **15**, 681–691 (2016).

## 4. ANNEXES

Définitions et catégories des MAPI-FJ

Tableau A1 : définition de la maladie neurologique (YEL-AND)

Niveau 1		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fièvre (&gt;38°C, &gt;24 heures) et céphalée (&gt;24 heures)</li> <li>- Signe neurologique focal (ataxie, aphasie, parésie ou autre)</li> <li>- Altération de la conscience (confusion, léthargie, changement de la personnalité &gt;24 heures)</li> <li>- Convulsion ou récurrence de crises chez un patient épileptique</li> <li>- Pléïocytose dans le LCR (&gt;5 éléments par mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Hyperprotéïnorachie (&gt;1,5 fois la normale)</li> </ul>	≥ 1
Niveau 2 = niveau 1 et :	a	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Signe d'inflammation sur l'imagerie neurologique (avec ou sans démyélinisation)</li> <li>- Tracé d'encéphalopathie sur l'EEG</li> </ul>	≥ 1
	b	Démyélinisation multifocale sur l'imagerie neurologique	≥ 1
	c	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faiblesse des membres avec ou sans perte des réflexes ostéo-tendineux</li> <li>- Anomalie des paires crâniennes</li> <li>- Dysautonomie (incluant mais non limitée à : une hypotension orthostatique, une arythmie, une sudation anormale, une gastroparésie)</li> <li>- Hypoesthésie ou paresthésie des extrémités</li> <li>- Tracé compatible avec un syndrome de Guillain-Barré sur l'ENMG</li> </ul>	≥ 2

Tableau A2 : niveau de certitude d'une YEL-AND

Suspect	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveau 1 et 2a de la maladie neurotrope <b>ET</b></li> <li>- Délai de 1 à 30 jours après la vaccination (avec ou sans autre vaccin)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>ET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de diagnostic différentiel</li> </ul>
---------	---

Probable	Suspect, et :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Isolement du virus 17D amaril de type vaccinal dans le sang (&gt;7 jours après la vaccination) <b>OU</b></li> <li>- Concentration sérique de virus amaril 17D &gt;3 log<sub>10</sub>ufp/ml</li> </ul>
Confirmé	Probable, et :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détection dans le LCR d'IgM anti-amarile <b>OU</b></li> <li>- Isolement du virus 17D amaril de type vaccinal dans le LCR <b>OU</b></li> <li>- Amplification de la souche virale 17D vaccinale à partir du LCR</li> </ul>

Tableau A3 : définition de la maladie viscérotrope (YEL-AVD)

Niveau 1	Fièvre (>38°C, >24 heures) et <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausée</li> <li>- Vomissement</li> <li>- Malaise (durée &gt;72 heures)</li> <li>- Myalgie (durée &gt;24 heures)</li> <li>- Arthralgie (durée &gt; 24 heures)</li> <li>- Dyspnée</li> </ul>	≥ 1
Niveau 2 = niveau 1 et au moins un des symptômes suivants :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ictère (bilirubinémie totale &gt;1.5 fois la normale)</li> <li>- Dysfonction hépatique (élévation des ASAT et des ALAT &gt;3 fois la normale)</li> <li>- Insuffisance rénale (diminution de la filtration glomérulaire mesurée par une élévation de l'azote uréique dans le sang et de la créatinine &gt;1,5 fois la normale, sans antécédant de maladie rénale)</li> <li>- Tachycardie (fréquence cardiaque &gt;100 battements par minute) ou bradycardie (fréquence cardiaque &lt;50 battements par minute)</li> <li>- Rhabdomyolyse (CPK &gt;5 fois la normale)</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détresse respiratoire (essoufflement, altération de la ventilation et de l'oxygénation)</li> <li>- Thrombocytopénie (numération plaquettaire &lt;100 000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Hypotension (pression systolique &lt;90 mm Hg pour les adultes, ou moins du cinquième percentile par âge pour les enfants âgés de &lt;16 ans ; pression diastolique &gt;15 mm Hg de la position allongée à assise, syncope ou vertiges orthostatiques)</li> <li>- Myocardite (anomalies compatibles, y compris sur l'ECG, l'échographie cardiaque, ou modification des enzymes cardiaques, ou inflammation à la biopsie tissulaire)</li> <li>- Coagulation intravasculaire disséminée (élévation du temps de Quick ou du temps de céphaline activée avec produits de dégradation de la fibrine)</li> <li>- Hémorragie</li> </ul>
--	---

Tableau A4 : niveau de certitude d'une YEL-AVD

Suspect	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveau 2 de la maladie viscérotrope avec dysfonction hépatique <b>ET</b></li> <li>- Délai de 1 à 10 jours après la vaccination (avec ou sans autre vaccins) <b>ET</b></li> <li>- Absence de diagnostic différentiel</li> </ul>	
Probable	Suspect, et :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Isolement du virus 17D amaril de type vaccinal dans le sang (&gt;7 jours après la vaccination) <b>OU</b></li> <li>- Concentration sérique de virus amaril 17D &gt;3 log<sub>10</sub>ufp/ml quotidiennement</li> <li>- Histopathologie correspondant au virus de la fièvre jaune (nécrose hépatique médio-lobulaire, corps de Councilman)</li> </ul>
Confirmé	Probable, et :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antigène spécifique de la fièvre jaune (souche 17D) mis en évidence dans les tissus par immunohistochimie <b>OU</b></li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"><li>- Isolement du virus amaril 17D dans les tissus <b>OU</b></li><li>- Amplification de l'ARN du virus amaril 17D provenant des tissus</li></ul>
--	--	---

## Résultats de l'étude

Tableau A5 : Caractéristiques démographiques et cliniques des 12 MAPI-FJ

	YEL-AND (n = 10)	YEL-AVD (n = 2)	Total (n = 12)
<b>Genre</b>			
Masculin	10	2	12
<b>Age (années)</b>			
<18	1	0	1
≥18 ; <60	6	2	8
≥60	3	0	3
<b>Comorbidités</b>			
Aucune	6	1	7
Facteurs de risque cardiovasculaire†	4	1	5
Maladie auto-immune	1	0	1
<b>Clinique</b>			
Fièvre >24 heures	8	2	10
Système nerveux central			
<i>Méningo-encéphalite</i>	4	1‡	5
<i>Méningite aseptique</i>	3	0	3
<i>Myélite</i>	1	0	1
<i>Méningo-myéloradiculite</i>	1	0	1
<i>Uvéite</i>	0	1‡	1
Système nerveux périphérique			
<i>Mononeuropathie multiple</i>	1	0	1
Défaillance multi-viscérale	0	2	2
<b>OMS : niveau de certitude ¥</b>			
1	4	0	4
2	6	2	8
<i>a</i>	3		
<i>b</i>	1		
<i>c</i>	2		
<b>Service de prise en charge</b>			
Ambulatoire	1	0	1
Hospitalisation conventionnelle	9	1*	10*
<i>Maladies infectieuses</i>	5	1*	6*
<i>Neurologie</i>	3	0	3
<i>Pédiatrie</i>	1*	0	1
Soins intensifs / réanimation	1*	2*	3
<b>Traitement</b>			
Seulement symptomatique	3	0	3
Traitement anti-microbien	5	2	7
Corticostéroïdes	2	1	3
Immunoglobulines polyvalentes	3	1	4
Perdu de vue	1	0	1
<b>Évolution après 6 mois de suivi</b>			
Décès	0	1	1
Séquelle neurologique	4	0	4
Favorable	5	1	6
Perdu de vue	1	0	1



Tableau A5 : caractéristiques cliniques des 12 MAPI-FJ

\*Patients ayant été admis en unité de soins intensifs après une hospitalisation conventionnelle. †Facteurs de risque cardiovasculaire : antécédent personnel de maladie cardiovasculaire, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, maladie rénale chronique, habitus à risque (tabagisme, obésité). Sans inclure l'âge et le genre ici. ‡ 2 YEL-AVD présentaient une atteinte du système nerveux central (A : méningo-encéphalite ; patient B : uvéite antérieure et intermédiaire). ¥ Parmi les YEL-AND : les patients 1, 2, 3 et 7 ont été classés au niveau 1 de certitude ; les patients 4, 8 et 9 au niveau 2a (8 : suspect, 4 et 9 confirmés) ; le patient 6 au niveau 2b ; les patients 5 et 10 au niveau 2c.

Tableau A6 : Résumé des résultats de l'étude

Cas	Genre/Âge (ans)	Comorbidités	Délai vaccin-symptôme (jour)	Type de MAPI-FJ	Sous-type	Classification OMS	Évolution à 6 mois	Neuro-immunologie	Anticorps anti-IFN1 alpha
1	M/42	Aucune	12	YEL-AND	Méningite aseptique	Niveau 1	Favorable	Altération de la BHM. Absence de synthèse intrathécale.	-
2	M/39	Inconnue	12	YEL-AND	Méningite aseptique	Niveau 1 (IgM anti-VFJ dans LCR)	?	Absence d'auto-immunité contre le système nerveux. Absence de neurodégénérescence.	-
3	M/66	Diabète, cardiopathie ischémique	7	YEL-AND	Méningo-encéphalite	Niveau 1	Favorable		-
4	M/27	Aucune	24*	YEL-AND	Méningo-encéphalite	Niveau 2a Confirmé (IgM anti-VFJ dans LCR)	Favorable		-
5	M/61	Hypertension artérielle	18	YEL-AND	Méningo-myéloradiculite	Niveau 2c (IgM anti-VFJ dans LCR)	Paralysie flasque des membres inférieurs et rétention d'urine		/
6	M/11	Aucune	3	YEL-AND	Méningo-encéphalite	Niveau 2b	Favorable		-
7	M/48	Aucune	3	YEL-AND	Méningite aseptique	Niveau 1 (IgM anti-VFJ dans LCR)	Favorable		+++
8	M/22	Aucune	4	YEL-AND	Myélite	Niveau 2a Suspect	Paresthésies dans les membres supérieurs et rachialgie		/
9	M/31	Ancien UDIV, tabagisme actif, intoxication éthylique chronique	15	YEL-AND	Méningo-encéphalite	Niveau 2a Confirmé (IgM anti-VFJ dans LCR)	Anxiété généralisée		-
10	M/67	Rhumatisme inflammatoire non étiqueté traité par anti-TNFalpha, obésité, hypertension artérielle, diabète, NASH, dyslipidémie, apnées du sommeil	8	YEL-AND	Mononeuropathie multiple	Niveau 2c	Persistance d'une parésie des paires crâniennes atteintes		+
A	M/54	Ptosis intermittent unilatéral, hépatite B non active, surpoids, dyslipidémie, hyperglycémie à jeun	6	YEL-AVD	Méningo-encéphalite puis défaillance multiviscérale	Niveau 2 Confirmé	Décès		-
B	M/37	Aucune	4	YEL-AVD	Défaillance multiviscérale puis uvéite	Niveau 2 Confirmé	Favorable	/	++

\* Patient 4 : voyage au Bénin 16 jours après la vaccination. Apparition d'un syndrome méningé à J24 (8ème jour de voyage). Retour en France où il est encore fébrile et présente un vertige, un bégaiement et un strabisme convergent.

## 5. ABREVIATIONS

CNRA	Centre Nationale de Référence des Arboviroses
EEG	Électro-encéphalogramme
ENMG	Électro-neuro-myogramme
ELISA	Enzyme-Linked Immuno-Assay, test immuno-enzymatique
FJ	Fièvre jaune
IgM, G, A	Immunoglobuline M, G, A
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MAC-ELISA	IgM capture-ELISA
MAPI-FJ	Manifestation post-vaccinale associée au vaccin contre la fièvre jaune
NASH	Non Alcoholic Steato Hepatitis, stéatose hépatique non alcoolique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Protein Chain Reaction, réaction en chaîne par polymérase
RT-qPCR	Réaction en chaîne par polymérase par transcriptase inverse
TNF-alpha	Tumour Necrosis Facteur alpha
UDIV	Usager de drogue intraveineuse
USA	United States of America, États Unis d'Amérique
VFJ	Virus de la fièvre jaune
YEL-AND	Maladie neurotrope associée au vaccin contre la fièvre jaune
YEL-AVD	Maladie viscérotrope associée au vaccin contre la fièvre jaune

## 6. ARTICLE JOURNAL OF TRAVEL MEDICINE

Yellow fever vaccine: a 10-year case series of the French National Reference Center for Arboviruses with clinical and immunological insights

## Original Article

# Yellow fever vaccine-associated neurologic and viscerotropic disease: a 10-year case series of the French National Reference Center for Arboviruses with clinical and immunological insights

Anne Le Hir, MD<sup>1,\*</sup>, Guillaume A. Durand, MD, PhD<sup>2,3</sup>, José Boucraut, MD, PhD<sup>4,5</sup>, Annabelle Garnier<sup>6</sup>, Marie Mura, MD, PhD<sup>6,7</sup>, Sylvain Diamantis, MD<sup>8,9</sup>, Michel Carles, MD, PhD<sup>10</sup>, Claire Durand, MD<sup>10</sup>, Cyril Schweitzer, MD, PhD<sup>11,12</sup>, Claire Audouard, MD<sup>11</sup>, Véronique Decroix, MD<sup>13</sup>, Romain Boyez, MD<sup>14</sup>, Anne Van Dendriessche, MD<sup>15</sup>, Alexandre Leclancher, MD<sup>16</sup>, Elsa Kaphan, MD<sup>17</sup>, Luce Barbat du Closel, MD<sup>18</sup>, Renaud Verdon, MD, PhD<sup>19</sup>, Damien du Cheyron, MD, PhD<sup>20</sup>, Astrid Vabret, MD, PhD<sup>21</sup>, Delphine Vergnon, MD<sup>22</sup>, Gilda Grard, MD, PhD<sup>2,3</sup>, Rémi Charrel, MD, PhD<sup>2,23,24</sup>, Xavier de Lamballerie, MD, PhD<sup>2,3</sup> and Carole Eldin, MD, PhD<sup>23</sup>

<sup>1</sup>Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille 13005, France, <sup>2</sup>Unité des Virus Émergents (UVE: Aix-Marseille Univ-IRD 190-Inserm 1207), Marseille 13005, France, <sup>3</sup>National Reference Center for Arboviruses, National Institute of Health and Medical Research (Inserm) and French Armed Forces Biomedical Research Institute (IRBA), Marseille 13005, France, <sup>4</sup>Laboratoire d'Immunologie, Assistance-Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille 13005, France, <sup>5</sup>Institut de Neurosciences des Systèmes (INS, UMR1106), Marseille 13005, France, <sup>6</sup>French Armed Forces Biomedical Research Institute, Brétigny-sur-Orge 91220, France, <sup>7</sup>Institut Pasteur, Laboratoire d'innovation: vaccins, Paris 75015, France, <sup>8</sup>Infectious Diseases Unit, Groupe Hospitalier Sud Ile de France, Melun 77000, France, <sup>9</sup>DYNAMIC Research Unit, Université Paris-Est-Creteil, Thiais 94320, France, <sup>10</sup>Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Nice 06200, France, <sup>11</sup>Service de Médecine Infantile, Hôpital d'enfants, CHRU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy 54500, France, <sup>12</sup>DeVAH EA 3450, Université de Lorraine, Faculté de Médecine de Nancy, Vandoeuvre lès Nancy 54500, France, <sup>13</sup>Laboratoire de biologie médicale, CH de Saint-Quentin, Saint-Quentin 02100, France, <sup>14</sup>Service de neurologie, CH de Lunéville, Lunéville 54300, France, <sup>15</sup>Service de médecine interne et maladies infectieuses, Groupe Hospitalier du Havre, Montivilliers 76290, France, <sup>16</sup>Service de Neurologie, Groupe Hospitalier du Havre, Montivilliers 76290, France, <sup>17</sup>Pôle de Médecine Oncologie, Service de médecine interne, CHU Conception, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille 13005, France, <sup>18</sup>Service de Neurologie, CHU Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille 13005, France, <sup>19</sup>Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU Côte-de-Nacre, Caen 14000, France, <sup>20</sup>Service de médecine intensive et de réanimation, CHU de Caen, Caen 14000, France, <sup>21</sup>INSERM, DYNAMICURE UMR1311, CHU Caen, Department of Virology, Univ de Caen Normandie, Univ Rouen Normandie, Caen 14000, France, <sup>22</sup>Equipe mobile d'infectiologie, CH Roanne, Roanne 42300, France, <sup>23</sup>Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN), Hôpital Nord, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille 13005, France. and <sup>24</sup>Laboratoire des Infections Virales Aigues et Tropicales, Pôle des Maladies Infectieuses, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, Marseille 13005, France

\*To whom correspondence should be addressed. Email: [annelehir@live.fr](mailto:annelehir@live.fr)

Submitted 19 September 2023; Revised 4 December 2023; Editorial Decision 12 December 2023; Accepted 12 December 2023

## Abstract

**Background:** Immunization against the Yellow fever virus (YFV) with the 17D live-attenuated vaccine is the most effective way to prevent the disease. However, unexpected severe adverse events can occur. They consist in a neurological impairment - neurological disease (YEL-AND), a YF-like illness - viscerotropic disease (YEL-AVD) or anaphylaxis. In this article, we describe the epidemiology, clinical and biological features of YEL-AND and YEL-AVD cases reported to the French National Reference Center for Arboviruses (NRCA) in the past 10 years.

**Methods:** We conducted a national, retrospective study using the database of the NRCA from June 2012 to June 2022. All patients whose biological samples were sent to the NRCA for detection of YFV by serology and/or RT-qPCR for a suspected vaccine-associated adverse event were included. We collected data by reading medical records and conducted complementary neuro-immunological analysis, followed by a search for autoimmunity against type-1-interferon when samples were available at the NRCA.

**Results:** There were 10 cases of YEL-AND and 2 cases of YEL-AVD reported to the NRCA in the past 10 years, which represented an overall incidence of 0.6 for 100 000 doses. A total of 6/12 cases were previously healthy patients (50%, mean age 31 years), and 4/12 cases had cardiovascular co-morbidities (42%, mean age 56 years). The majority of YEL-AND had a favourable outcome at 6 months of follow up. One YEL-AVD patient passed. In secondary analyses, we evidenced a significant blood cerebrospinal fluid (CSF) barrier dysfunction, without intrathecal synthesis of immunoglobulin and without argument for a neuron damage. We further detected a significant rate of anti-type-1-alpha interferon antibodies in 3/10 tested patients (2 YEL-AND and 1 YEL-AVD).

**Conclusion:** YEL-AND and YEL-AVD are rare events that can underlie defect in the innate immunity of apparently healthy or mild co-morbid subjects. Outcome was generally favourable in the YEL-AND cases of our series, but still life-threatening or even fatal in the YEL-AVD cases.

**Key words:** Yellow fever, vaccine, adverse event, interferon, YEL-AND, YEL-AVD, anti-interferon autoantibodies

## Introduction

Yellow fever (YF) is a mosquito-borne disease caused by a single-stranded RNA virus (YFV) of the genus *Orthoflavivirus* (family *Flaviviridae*), transmitted by *Aedes* and *Hæmagogus* mosquitoes in specific tropical regions of the Americas and Africa.<sup>1</sup> The World Health Organization (WHO) recently estimated an annual incidence of 109 000 severe YF cases and 51 000 deaths worldwide based on 2018 data.<sup>2</sup> To date, treatment of severe cases is only supportive, given the lack of a specific anti-viral drug.

The cornerstone of YF prevention lies in the 17D live-attenuated vaccine, providing swift and effective immunization in individuals, and averting ~100 000 cases worldwide annually.<sup>3,4</sup> The 17D strain is cultured in embryonated chicken eggs, with a seed-lot system to secure and homogenize each sample.<sup>5</sup> Six 17D-vaccine-producers of the 17D-vaccine collectively supply ~80 million doses per year.<sup>6</sup> In France, the vaccine YF-17D-204 STAMARIL<sup>®</sup>—Sanofi Pasteur is the only one available. In non-endemic countries, vaccination is recommended to travellers at risk for exposure and is mandatory to enter some countries, under the International Health Regulations.<sup>7</sup> In France, only certified centers are allowed to process to immunization against YF (159 centres in 2023). Since 2013, WHO has recommended a single dose administration for a life-long immunity.<sup>8</sup> Contraindications for the 17D-vaccine include age under 9 months, pregnancy and breastfeeding, history of thymectomy or *myasthenia gravis*, severe immunosuppression, and a history of allergy to any vaccine components, including eggs and gelatine.<sup>3</sup>

Immunization often provokes fever, mild headache, myalgia and benign injection site reaction.<sup>9</sup> The 17D-vaccine was

considered as the safest live-attenuated vaccine when authors from the USA and Brazil started to report cases of severe illness among the vaccinated.<sup>10–12</sup> Severe adverse events associated with YF vaccination (YEL-SAE) have been widely reported since 2001 and consist of three main categories: a neurologic impairment also called neurotropic disease (YEL-AND), a YF-like illness called viscerotropic disease (YEL-AVD) and anaphylaxis.<sup>13</sup> YEL-SAE are rare, and estimating their exact incidence is a challenge, as millions of doses have been distributed worldwide.<sup>14</sup> Among reports of YEL-AND, outcomes are usually favourable, whereas YEL-AVD is associated with a mortality rate of up to 50%.<sup>3</sup>

Considering that YEL-SAE can lead previously healthy subjects to a life-threatening condition, even when contraindications are followed diligently,<sup>15</sup> it is crucial to elucidate their origin and predicting factors. Modifications in the genome of the vaccine strain were evidenced in several case reports,<sup>10–12</sup> especially in the main envelope protein E. Nevertheless, other factors were highlighted such as variations of the host immune response.<sup>5</sup> In YEL-AND reports, blood cerebrospinal fluid (CSF) barrier dysfunction, intrathecal immunoglobulin synthesis<sup>16</sup> and/or post-viral auto-immune encephalitis<sup>17,18</sup> have been described. In YEL-AVD reports, risk groups according to age and gender have been established.<sup>19</sup> More recently, Bastard *et al.* evidenced dysfunctions in the cellular immunity of both YEL-AND and YEL-AVD cases, in particular in the type-1 interferon (IFN1) signalling.<sup>20</sup>

We performed a retrospective analysis of YEL-AND and YEL-AVD that were reported to the French National Reference Center for Arboviruses (NRCA) over the past 10 years. When biological samples were still available, we performed supplemental immunological analysis.

## Material and methods

We conducted a national, retrospective study using the database of the NRCA from June 2012 to June 2022. In France, adverse events surveillance relies on a passive system, where physicians, biologists and/or pharmacists voluntarily report incidents to regional pharmacovigilance centres. Healthcare providers are encouraged to submit biological samples of their patient to the NRCA for confirming suspected YEL-AND or YEL-AVD; all such patients were included. The NRCA does not investigate anaphylactic reactions; therefore YEL-SAE cases related to anaphylaxis were not analysed.

## Case definition, and classification of patients

YEL-AND and YEL-AVD were defined both according to the WHO classification based on the Vaccine Adverse Events Reporting System,<sup>13</sup> and on the Brighton Collaboration definitions.<sup>21–23</sup> Definitions are available in the Supplementary Index (Tables S1–S6).

## Data collection

We collected demographic (date of birth, age, gender) and clinical data (medical files containing past medical history, clinical signs and symptoms following immunization, biological testing, imaging of the cases) up to 6 months after immunization. The date of immunization was counted as Day 1 for the analysis. Other relevant dates such as the day of symptoms onset, the sampling date (blood test, lumbar puncture, ...) were used. In France, WHO guidelines recommending a single dose of YF vaccine for lifelong immunity<sup>3</sup> have been applied since 2016.<sup>24</sup> A booster injection is recommended in situations at risk for lower effectiveness of the vaccine (pregnant women, infants, people living with HIV) or for travellers at a high risk of exposure to YFV<sup>3</sup>. Consequently, we classified patients as primary vaccinated if they received the vaccine after 2016 and were not affected by the aforementioned situations. If vaccinated before 2016, we searched for the information on medical records.

## Biological assays

**YF PCR and serology testing.** Direct detection of YFV from sample was performed using RT-qPCR as previously described.<sup>25</sup> Briefly, the RNA was extracted from 140  $\mu$ L of sample using QIAmp Viral RNA kit (Qiagen, Hilden Germany). The YFV genome was detected using the system from Weidmann et al.<sup>26</sup> by a real-time RT-qPCR flow. Detection of antibodies was performed using diluted sample (1:200 serum, 1:20 CSF), by a home-made ELISA using inactivated 17D YFV supernatants from the NRCA collection.<sup>5,27</sup> Briefly, IgM were screened by MAC-ELISA using a goat anti-mouse anti-IgM (Jackson ImmunoResearch Europe Ltd; Ely, Cambridgeshire, UK) and immunized mouse ascites from the NRCA collection. The optical density was then read at 450 nm. Ratio was calculated versus negative antigen (mock cell culture supernatant) and considered as positive if  $> 3$ .

**Neuro-immunological analysis.** Albumin, IgG, IgA and free light chain Kappa (K FLC) were measured in CSF and serum using Oplite turbidimeter (The Binding Site). The assessment of blood-CSF barrier was estimated by the CSF albumin/serum

albumin ratio, the normal value of which increases progressively with age ( $< 6.3 \times 10^{-3}$  in adults). The IgG, IgA and K FLC index were calculated according to the following formula (CSF Ig/Serum Ig  $\times$  Serum Albumin/CSF Albumin). The presence of intrathecal synthesis was determined according to a value of FLC Kappa index above the positive threshold.<sup>28,29</sup> We performed a panel of autoantibodies testing. The presence of anti-neural cells and anti-neuropile activities were assessed using immunohistochemistry on acetone fixed rat tissue (serum diluted at 1:200 and CSF diluted according to IgG concentration to obtain the same concentration as in serum at 1:200).<sup>30</sup> Anti-gangliosides and anti-sulfatide IgG and IgM were tested in serum at 1:100 using the commercial dot-blot Generic Assay according to the manufacturer's instructions.<sup>31</sup> Anti-MOG antibodies were tested in serum at 1:100 using in house gold standard flow cytometry method using HEK transfected cells.<sup>32</sup> Finally, neuronal lesions were investigated by measuring Tau and pTau in the CSF using a commercial ELISA test according to the manufacturer's instructions (Euroimmun).

**Test for anti-type-1 alpha interferon antibodies.** The sera were inactivated by heating at 56°C for 1 hour. Anti-type-1alpha interferon (IFN) antibodies were tested in serum at 1:5 using a commercially quantitative ELISA test according to the manufacturer's instructions (ELISA anti-IFN alpha platine kit, Invitrogen™ BMS217, #15531707).

## Ethics

The study was approved by the Ethic Committee of the French Infectious Diseases Society (registered as N°CER-MIT 2023-0502). We used the database of the NRCA with respect to the French General Data Protection Regulation.

## Results: case series

### Clinical features and incidence of YEL-AND and YEL-AVD

From 2012 to 2022, 10 YEL-AND and 2 YEL-AVD cases were reported to the NRCA.

In France,  $\sim 200\,000$  doses of YF vaccine are distributed annually (based on the annual activity report of the vaccination centers, *unpublished data*). From these results, we measured an incidence of 0.5 YEL-AND per 100 000 doses, and 0.1 YEL-AVD per 100 000 doses. Characteristics of the patients and clinical features after YF immunization are summarized in Table 1. All patients were male, with an average age of 42 years (median, 41, range 11–67 years). Patient 10 was immunized although he was under immunosuppressive therapy by anti-TNF-alpha for a rheumatoid psoriasis. All other patients were vaccinated without any identified contraindication. None of them had been exposed to YFV before receiving the vaccine. Nine patients were vaccinated against YF for the first time (one before 2016; six after 2016), the information was missing for three patients. Patient 4 developed symptoms on the 8th day of travelling in Benin (Day 24 after vaccination).

**YEL-AND.** There were 10 YEL-AND (Table 1): 9 patients presented with a central nervous system (NS) illness (4

**Table 1** Clinical features after YF immunization and characteristics at the onset of symptoms of the 12 patients

Case	Gender/Age (years)	Co-morbidities	Time between vaccination and onset of symptoms (days)	Clinical presentation	Abnormal blood findings	CSF findings	YFV testing at the NRCA	Neuroimaging and/or other findings	Type of YEL-SAE and classification according to WHO/Brighton Collaboration	Treatment	Outcome at 6 months
1	M/42	None	12	Aseptic meningitis	None	13 leukocytes, 91% lymphocytes, protein 0.30 g/L	Blood: RT-qPCR negative CSF; absence of anti-YFV IgM	Cerebral CT scan: normal	YEL-AND Level 1/Reported event of encephalitis/A-DEM, with insufficient evidence to meet the case definition	Supportive	Favourable
2 <sup>a</sup>	M/39	Unknown	12	Aseptic meningitis	Unknown	480 leukocytes, 81% lymphocytes and 16% neutrophiles, protein 1.08 g/L	Blood: RT-qPCR negative CSF; presence of anti-YFV IgM (Day 12)	Unknown	YEL-AND Level 1/Reported event of encephalitis/A-DEM, with insufficient evidence to meet the case definition	Unknown	Favourable
3	M/66	Cardiovascular risk factors: diabetes, ischemic cardiopathy	7	Meningo-encephalitis	None	89 leukocytes, 74% lymphocytes and 26% neutrophiles, protein 1.20 g/L	Blood: RT-qPCR negative CSF; absence of anti-YFV IgM	Cerebral MRI: normal	YEL-AND Level 1/Level 1 aseptic meningitis	Antibiotic therapy	Favourable
4 <sup>b</sup>	M/27	None	24	Meningo-encephalitis	Lymphopenia 1 G/L	110 leukocytes, 82% lymphocytes, protein 1.00 g/L	Blood: RT-qPCR negative CSF; presence of IgM anti-YFV (Day 28)	Cerebral CT scan and MRI: normal. EEG: encephalitis	YEL-AND Level 2a Confirmed/Level 2 encephalitis	Antibiotic therapy, NSAIDs	Favourable
5	M/61	Cardiovascular risk factors: hypertension	18	Meningo-myelorrhadicitis	None	219 leukocytes, 84% lymphocytes, protein 0.50 g/L	Blood: RT-qPCR negative CSF; presence of IgM anti-YFV (Day 23)	Cerebral and medullar MRI: normal	YEL-AND Level 2c/Unclassifiable	Steroids, polyvalent immunoglobulins, plasmapheresis	Flaccid palsy and urine retention

(continued)



Table 1 Continued

Case	Gen-der/ Age (years)	Co-morbidities	Time between vaccination and onset of symptoms (days)	Clinical presentation	Abnormal blood findings	CSF findings	YFV testing at the NRCA	Neuroimaging and/or other findings	Type of YEL-SAE and classification according to WHO/Brighton Collaboration	Treatment	Outcome at 6 months
6	M/11	None	3	Meningo-encephalitis	15 G/L leukocytes (13 500 neutrophils/mm <sup>3</sup> ), lymphopenia CRP 0.99 G/L, 6.5 mg/L	56 leukocytes, 90% lymphocytes, protein 0.56 g/L	Blood: RT-qPCR positive (Day 8) CSF: absence of anti-YFV IgM	Cerebral CT scan: normal. Cerebral MRI: bilateral and symmetrical high signal of the central grey nuclei extending to the region of the dentate nuclei	YEL-AND Level 2b/Level 2 ADEM	Antibiotic therapy, polyvalent immunoglobulins	Favourable
7	M/48	None	3	Aseptic meningitis	Unknown	60 leukocytes, 50% lymphocytes, 35% neutrophils, protein 0.57 g/L	Blood: RT-qPCR negative CSF: presence of IgM anti-YFV (Day 22)	Not performed	YEL-AND Level 1/Level 1 aseptic meningitis	Supportive	Favourable
8	M/22	None	4	Myelitis	None	2 leukocytes, protein 0.29 g/L	Blood: RT-qPCR negative CSF: absence of anti-YFV IgM	Medullar MRI: cervical centromedullary myelitis	YEL-AND Level 2a Suspected/Level 2 myelitis	Supportive	Persistence of paraesthesia in upper limbs and rachialgia
9	M/31	Past intravenous drug user, cigarette smoking, alcohol intake	15	Meningo-encephalitis	11 G/L leukocytes, CRP 3.3 mg/L	310 leukocytes, 97% lymphocytes, protein 0.57 g/L	Blood: RT-qPCR negative CSF: presence of IgM anti-YFV (Day 77)	Cerebral CT scan and MRI: normal. EEG: encephalitis	YEL-AND Level 2a Confirmed/Level 2 encephalitis	Antibiotic therapy	Generalized anxiety
10	M/67	Immunosuppressed (anti-TNFalpha for psoriatic arthritis), cardiovascular risk factors: obesity, hypertension, diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, dyslipidemia, sleep apnea	8	Multiple mononeuroopathy	None	0 leukocyte, protein 0.95 g/L	Blood: RT-qPCR negative CSF: absence of anti-YFV IgM	Cerebral MRI: contrast enhancement of the facial nerve. ENMG: peripheral facial palsy with axonal loss	YEL-AND Level 2c/Unclassifiable	Antibiotic therapy, steroids, polyvalent immunoglobulins	Persistence of cranial nerve palsy

(continued)

Table 1 Continued

Case	Gender/Age (years)	Co-morbidities	Time between vaccination and onset of symptoms (days)	Clinical presentation	Abnormal blood findings	CSF findings	YFV testing at the NRCA	Neuroimaging and/or other findings	Type of YEL-SAE and classification according to WHO/Brighton Collaboration	Treatment	Outcome at 6 months
A	M/54	Intermittent unilateral proptosis, hepatitis B, cardiovascular risk factors: overweight, dyslipidemia, prediabetes.	6	Meningo-encephalitis and multi-organ failure	18 G/L leukocytes, CRP 45 mg/L, renal failure, hepatic failure, disseminated intravascular coagulation, hemophagocytic syndrome	0 leukocyte, protein 1.29 g/L	Liver biopsy: YFV RNA detected by RT-qPCR (post-mortem)	Cerebral CT scan and MRI: normal. EEG: diffuse cerebral distress	YEL-AVD Level 2 Confirmed/Level 1	Antibiotic therapy, steroids, polyvalent immunoglobulins	Deceased
B	M/37	None	4	Multi-organ failure and uveitis	Lymphopenia 0.40 G/L, CRP 180 mg/L, thrombocytopenia 46 G/L, hepatic cytolysis with jaundiced cholestasis, lactate 2.1 mmol/L	Not tested	Blood: YFV RNA detected by RT-qPCR (Day 14)	Not performed	YEL-AVD Level 2 Probable/Level 2	Antibiotic therapy	Favourable

CSF: cerebrospinal fluid; CT scan: computed tomography scanner; MRI: magnetic resonance imaging; EEG: electroencephalogram; ENMG: electromyogram; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs; ADEM: acute demyelinating encephalomyelitis; CRP: C-reactive protein.

<sup>a</sup> The archives of medical records of Patient 2 burned. He was followed up in outpatient clinic at > 6 months after the adverse event. <sup>b</sup> Patient 4 travelled to Benin from Day 16 after vaccination. He developed symptoms (fever, meningeal syndrome) at Day 24 after vaccination (8th day of travel) and returned to France where he developed a vertigo, stuttering and a convergent strabismus with persistence of fever. Differential diagnoses were ruled out (including malaria, herpes-simplex virus, other arbovirus such as dengue, chikungunya, Q fever and autoimmunity).



**Figure 1** Pathologic neuroimaging findings in 3 YEL-AND cases [(a) suspicion of ADEM; (b) cervical myelitis; (c) multiple mononeuropathy]

meningo-encephalitis, 3 aseptic meningitis, 1 myelitis and 1 meningo-myelorradiculitis) and 1 patient presented with a peripheral NS disease (Patient 10, multiple mononeuropathy). The case of meningo-myelorradiculitis (Patient 5) has already been reported by El Nawar et al.<sup>33</sup> The mean time between immunization and onset of symptoms was 11 days (3–24 days). The YFV was detected in the blood at > 7 days after immunization in one patient (Patient 6). YFV RT-qPCR was negative in the blood of the 9 other patients and in the CSF of the 10 patients. IgM against YFV were found in CSF of 5/10 patients. Nine patients needed conventional hospitalization (infectious disease: 5; neurology: 3; paediatrics: 1). The paediatric patient was transferred to ICU during 5 days for neurologic surveillance. Only Patient 7 was an outpatient. Neurological imaging was performed in 8/10 patients and was normal in 5/10. Cerebral and medullar magnetic resonance imaging (MRI) of Patients 5, 8 and 10 showed image of demyelination or of inflammation (Figure 1). Electroencephalogram (EEG) evidenced an encephalitis trace in Patients 4, 6 and 9. Patient 10 had an electroneuromyogram performed showing a peripheral facial palsy with axonal loss. Classification of YEL-AND was, according to WHO: level 1 (four patients), level 2a (three patients; one suspected, two confirmed), level 2b (one patient) and level 2c (two patients). The corresponding Brighton Classification is shown in Table 1. Therapeutic strategies are detailed in Table 1. All patients survived at 6 months of follow-up. Four patients had a neurologic or psychologic sequelae: 1 developed generalized anxiety, 2 had persistent motor or sensitive deficiency and 1 complained of rachialgia.

**YEL-AVD.** There were two cases of YEL-AVD (Patients A and B, Table 1). Patient A was a 54-year-old man with a history of mild overweight, dyslipidaemia, prediabetes, unexplained chronic unilateral ptosis and spontaneously cured hepatitis B. Six days after the immunization, he presented to the emergency room with acute fever, maculo-papular rash, myalgia, confusion and aphasia that rapidly evolved to a multi-organ failure with predominance of neurologic distress (meningo-encephalitis). CSF confirmed the meningitis, cerebral imaging was normal (computed tomography (CT) scanner and MRI), but EEG showed evidence of diffuse cerebral damage, without any comitial component. He was treated by antimicrobial therapy (acyclovir, amoxicillin and third generation cephalosporin), and received high-dose systemic steroids with a cure of immunoglobulins, but the shock was refractory to the circulatory assistance and the patient deceased

in ICU, 10 days after vaccination. Post-mortem detection of YFV in the liver biopsy permitted to classify the case as WHO level 2—confirmed YEL-AVD case, and Brighton Collaboration level 1.

Patient B has already been reported by Volkov et al.<sup>34</sup> Briefly, he was a 37-year-old healthy male, without pre-exposure to YF, vaccinated due to a planned travel to Mali. The week after the immunization, he developed a febrile rash with upper and lower respiratory tract symptoms, diarrhoea, and was admitted to ICU for acute hepatitis with thrombocytopenia. YFV was detected in the blood by RT-qPCR at Day 14 ( $2 \times 10^4$  RNA copies/mL) which was consistent with a WHO level 2—probable YEL-AVD case, and Brighton Collaboration level 2. The patient improved rapidly with supportive care. Two weeks later, he developed an acute antero-intermediate uveitis. The outcome was favourable with a persistent asthenia at 6 months of follow-up, a full recovery of liver function and a cure of the uveitis.

### Neuro-immunological analysis

Eight CSF samples (Patients 2–4, 7–10 and A) and 12 serum samples were available to conduct the neuro-immunological assay (Figure 2). There was a significant elevation of the CSF/serum albumin quotient, reflecting an increased passage of plasmatic proteins in CSF and meaning a disruption of the blood-CSF barrier in 7/8 patients. This transudation process was mostly moderate, and severe in Patient 10.<sup>35</sup> FLC Kappa index was under threshold for intrathecal synthesis in 8/8 patients. Tau and phospho-Tau proteins were measured at normal levels in 8/8 patients, which was not indicative of neuron damage. The panel of autoantibodies against the NS testing performed on the serum of the 12 patients evidenced a low signal for anti-glycolipids in 4 patients. More precisely, we detected a slight level of anti-sulfatide antibody in Patients 7, 8 and 10, and anti-GM1 antibody in Patient 9. Anti-MOG antibodies were negative in the Patients 6 and 8 whose neuroimaging showed demyelination.

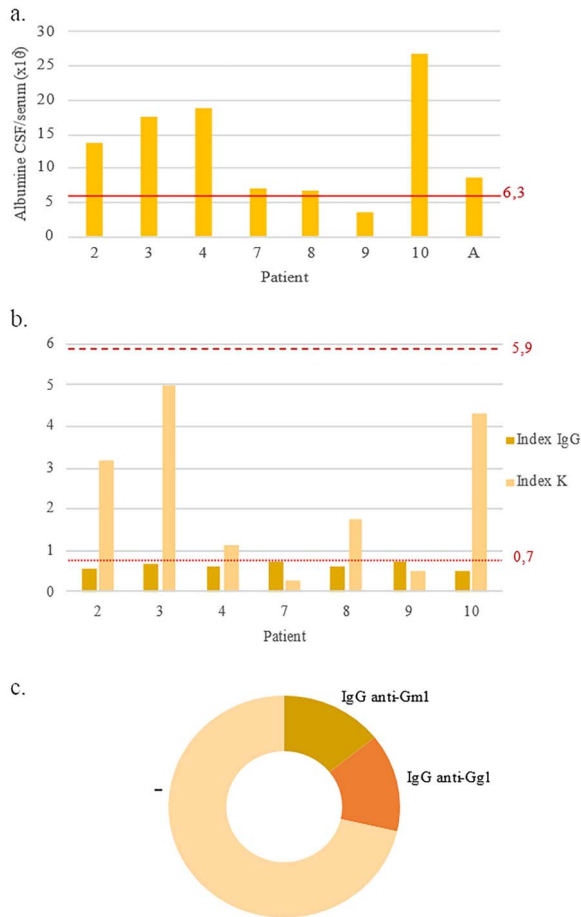
### Anti-type-1 alpha IFN antibodies detection

The serum of 10/12 patients were available for testing the presence of type-1 alpha IFN antibodies (Patients 1–4, 6, 7, 9, 10, A and B, Figure 3). The presence of antibodies directed against type-1 alpha IFN was detected in 3/10 patients. Patient 7 was highly positive (1797 725 ng/mL), Patient 10 was mildly positive (14 825 ng/mL), and Patient B was positive (216 075 ng/mL).

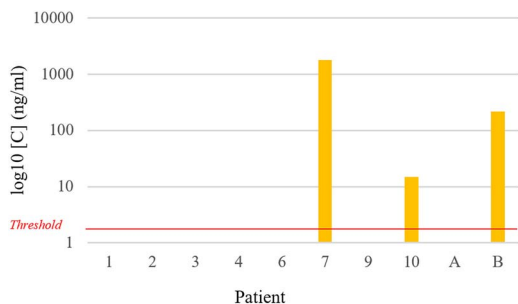
### Discussion

Our case series provides comprehensive data on 10 cases of YEL-AND and 2 cases of YEL-AVD reported to the NRCA, occurring between 2012 and 2022. A recent study of STAMARIL<sup>®</sup>—Sanofi Pasteur in the USA estimated an incidence of 1.1 YEL-AND per 100 000 doses and 0.5 YEL-AVD per 100 000 doses,<sup>36</sup> which is close to the incidence found in our series. Monath and Cetron estimated the risk of contracting wild-type YF while travelling unvaccinated to endemic areas from 1:2000 to 1:267 in Africa, and 1:20000 in South America, with variations according to the season. This confirms the positive benefit–risk balance of vaccination for travellers.<sup>37</sup>

In our series, we observed two main epidemiological groups: previously healthy patients (50%; mean age 31 years [11–48]),



**Figure 2** Immunological findings and protein ratios of 8 CSF and 12 serum samples. (a) Blood-CSF barrier assessment according to albumin ratio (albumin CSF/serum); (b) Search for intrathecal synthesis of immunoglobulins; (c) Autoantibodies against the nervous system searched in serums by ELISA test



**Figure 3** Anti-type-1 alpha IFN antibodies detection on 10 serum samples

and patients with notable cardiovascular risk (42%; mean age 56 years [31–67]). In the literature, the search for risk groups of YEL-SAE has led to contradictory results. In two systematic reviews, YEL-AVD occurred in predominant risk groups including first immunization, infants and children, women of child-bearing age and elderly males.<sup>19,38</sup> In another study, males of all ages were at the highest risk of YEL-SAE.<sup>39</sup> Surprisingly, our study consisted of only men, and only three patients were older than 60 years old, but this finding might be fortuitous considering the small number of cases.

Such as previous reports, most YEL-AND cases of our series had a favourable outcome or presented non-severe complaints at 6 months of follow-up (30% reported motor or sensitivity trouble, pain and/or anxiety). There was one fatal case among the 2 YEL-AVD cases (50%; 1 per 2000 000 doses in 10 years).

In our case series, a major phenomenon affecting the nervous system was a significant blood-CSF barrier dysfunction. The quotient was normal in one patient (Patient 9), although CSF was collected late (Day 77). There was a slight signal for anti-ganglioside antibodies, but we believe that such results are of unclear significance as there was no clinical evidence of anti-glycolipids-related syndromes in the patients.<sup>31,40</sup> This is in contrast to previous reports of post-immunization autoimmune disease, including anti-N-methyl-D-aspartate-r (NMDA-r) and anti-neurexin-3 antibodies-related encephalitis.<sup>18,41</sup> Those syndromes remain important to investigate, especially in children, as they are eligible to specific treatments.<sup>23</sup> Anti-type-1 alpha IFN antibodies were detected in the serum of two relatively young males (37 and 48 years) with medium to high rates of antibody. The third patient (67 years) was mildly positive, and closer to the age of an expected presence of such antibody.<sup>42</sup> These findings suggest a defect in the host's innate anti-viral immunity, with similar aspects as severe disease associated with other live attenuated virus vaccines (measle, mumps, rubella, rotavirus and oral poliovirus).<sup>43</sup> The first cases of YEL-AVD associated with a loss-of-function of IFNAR1 were reported by Hernandez *et al.* in 2019,<sup>43</sup> followed by Bastard *et al.*, who reported IFNAR1 or IFNAR2 deficiency in 2 YEL-AVD cases, and neutralizing autoantibodies against IFN1s in a mixed form of YEL-AND + YEL-AVD and 2 YEL-AVD cases.<sup>20</sup> The prevalence of anti-IFNs auto-antibodies in the general population was estimated at 0.33% in an international sample of 1227 healthy individuals, increased significantly with age, and has also been linked to severe forms of COVID-19 and influenza pneumonia.<sup>42,44,45</sup> Of interest, the fatal case of our series had a history of intermittent unilateral ptosis, suggestive of an atypical form of thymus disease, which is already a known independent risk factor for YEL-SAE.<sup>19</sup> *Myasthenia gravis* and thymus diseases have been linked to a dysregulation of the IFN1 signalling in the literature.<sup>46–48</sup> Dysfunction of antiviral immunity can be inherited<sup>49</sup> or acquired in the context of interferonopathies (*myasthenia gravis*, systemic lupus erythematosus, ...) <sup>46</sup> or under as-yet-unknown factors. Seligman and Casanova advised that there should be no vaccination against YFV for family members related to a YEL-SAE case.<sup>50</sup>

Our study has limitations. First, the incidence of YEL-AND and YEL-AVD may be underestimated, as adverse events were voluntarily reported to NRCA for biological confirmation, and other laboratories also conduct YF serology and virus detection. However, YF is a reportable disease in France (CERFA n°12199\*2), and our estimated rates were similar to those previously reported in the literature.<sup>3,14,36</sup> In the literature, there are other ways to monitor the activity of vaccination centers and to screen for adverse events, such as in the UK where centers can refer to a national agency,<sup>51</sup> or in the USA where healthcare databases have access to data on a large scale and are standardized.<sup>15</sup> Second, there is a risk of confusion with the wild-type YF in Patient 4, who travelled to Benin from Days 16 to 24 after immunization, developing symptoms of meningo-encephalitis at

Day 24. However, in this case, the serology at Day 28 performed at the NRCA was positive (IgM and IgG), indicating an efficient humoral response in the recipient. The clinical presentation would have been unusual for a wild-type YF. Humoral response to the 17D-vaccine is >90% at Day 10 after immunization, and >99% at Day 30,<sup>52</sup> except for immunosuppressed patients such as pregnant women, infants and others (people living with HIV, ...) which was not the situation of Patient 4. Differential diagnoses were ruled out by a comprehensive screening at the hosting hospital. For the rest of the series, there was no room for confusion with the wild-type YF. Third, it was a retrospective study: data collection relied on the analysis of documents of varying completeness, despite our efforts to fill the gaps. Fourth, we conducted supplementary biological analysis using a biobank of unequal sample sizes, and we couldn't conduct other testing such as viral genome sequencing, study of other IFN1s subtypes, host genetic analyses, which would have been of great interest.

In conclusion, our study contributes valuable insights into the understanding of YEL-AND and YEL-AVD. The 17D-vaccine is both neuro- and viscerotropic, and our findings substantiate the concept of a continuum between YEL-AND and potentially life-threatening YEL-AVD. Screening for antiviral immunity dysfunction, particularly impaired IFN1 signalling, emerge as a pertinent preventive measure for YEL-SAE. This is particularly relevant for patients exhibiting recurrent or severe form of respiratory tract viral infections or those with a history of high cardiovascular risk. Immunization against YF remains the primary, if not the only, method to prevent the disease and halting the circulation of the YFV into potentially new endemic areas.

## Funding

None.

## Authors' contributions

The article was conceptualized by A.L.H., G.A.D. and C.E. A.L.H. collected data and prepared the initial draft, which was then reviewed by G.A.D., J.B., M.M., G.G., R.C., X.d.L. and C.E. A.L.H., A.G., M.M. and J.B. performed supplementary biological assays. D.V., S.D., M.C., C.D., C.S., C.A., V.D., A.V.D., A.L., E.K., L.B.D., R.V., D.D.C., A.V. provided clinical, biological data and imaging of the patients. C.E. supervised the article.

**Conflict of interest:** None declared.

## References

1. Tuells J, Henao-Martínez AF, Franco-Paredes C. Yellow fever: a perennial threat. *Arch Med Res* 2022; 53:649–57.
2. Gaythorpe KA, Hamlet A, Jean K *et al.* The global burden of yellow fever. *Elife* 2021; 10:e64670.
3. Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO Position Paper – June 2013. *Releve Epidemiol Hebd* 2013; 88:269–83.
4. Shearer FM, Longbottom J, Browne AJ *et al.* Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide: a modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2018; 6:e270–8.
5. Martin J, Barrett ADT, Lei D, Minor P. WHO working group meeting to amend WHO recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines. *Vaccine* 2022; 40:3490–4.

6. Barrett ADT. Yellow fever live attenuated vaccine: a very successful live attenuated vaccine but still we have problems controlling the disease. *Vaccine* 2017; 35:5951–5.
7. *Vaccination Requirements and Recommendations for International Travellers; and Malaria Situation per Country – 2022 edition.* World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/vaccination-requirements-and-recommendations-for-international-travellers-and-malaria-situation-per-country-2022-edition> (9 June 2023, date last accessed).
8. *Yellow Fever Vaccination Booster Not Needed.* World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/17-05-2013-yellow-fever-vaccination-booster-not-needed> (9 June 2023, date last accessed).
9. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER *et al.* Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008; 26:6077–82.
10. Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R *et al.* Brazilian yellow fever vaccine evaluation group. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet Lond Engl* 2001; 358:91–7.
11. Jennings AD, Gibson CA, Miller BR *et al.* Analysis of a yellow fever virus isolated from a fatal case of vaccine-associated human encephalitis. *J Infect Dis* 1994; 169:512–8.
12. Martin M, Tsai TF, Cropp B *et al.* Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. *Lancet Lond Engl* 2001; 358:98–104.
13. World Health Organization. *Yellow Fever : Surveillance of Adverse Events Following Yellow Fever Vaccination: Guidance from an Informal Consultation of Experts, 18–19 November 2008, Geneva, Switzerland; WHO/HSE/GAR/ERI/2010.2;* World Health Organization, 2010. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70251> (4 June 2023, date last accessed).
14. Cottin P, Niedrig M, Domingo C. Safety profile of the yellow fever vaccine Stamaril®: a 17-year review. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12:1351–68.
15. Ledlie S, Ricci C, Pan C *et al.* Yellow fever vaccine usage in the United States and risk of neurotropic and viscerotropic disease: a retrospective cohort study using three healthcare databases. *Vaccine* 2022; 40:742–51.
16. Pires-Marczeski FC, Martinez VP, Nemirovsky C, Padula PJ. Intrathecal antibody production in two cases of yellow fever vaccine associated neurotropic disease in Argentina. *J Med Virol* 2011; 83:2208–12.
17. Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E *et al.* Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. *J Clin Neurosci* 2008; 15:1315–22.
18. Guedes BF, Ribeiro AF, Pinto LF *et al.* Potential autoimmune encephalitis following yellow fever vaccination: a report of three cases. *J Neuroimmunol* 2021; 355:577548.
19. Seligman SJ. Risk groups for yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease (YEL-AVD). *Vaccine* 2014; 32:5769–75.
20. Bastard P, Michailidis E, Hoffmann H-H *et al.* Auto-antibodies to type I IFNs can underlie adverse reactions to yellow fever live attenuated vaccine. *J Exp Med* 2021; 218:e20202486.
21. Gershman MD, Staples JE, Bentsi-Enchill AD *et al.* Brighton collaboration viscerotropic disease working group. Viscerotropic disease: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2012; 30:5038–58.
22. Home. *Brighton Collaboration.* <https://brightoncollaboration.org/> (29 November 2023, date last accessed).
23. Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R *et al.* Brighton collaboration encephalitis working group. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007; 25:5771–92.
24. Haut Conseil de Santé Publique. Health recommendations for travellers. 2016; 2016. <http://invs.santepubliquefrance.fr>.

25. Matheus S, Huc P, Labeau B *et al.* The use of serum spotted onto filter paper for diagnosing and monitoring Chikungunya virus infection. *J Clin Virol* 2015; **71**:89–92.
26. Weidmann M, Faye O, Faye O *et al.* Improved LNA probe-based assay for the detection of African and South American yellow fever virus strains. *J Clin Virol* 2010; **48**:187–92.
27. Johnson AJ, Martin DA, Karabatsos N, Roehrig JT. Detection of anti-arboviral immunoglobulin G by using a monoclonal antibody-based capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 2000; **38**:1827–31.
28. Heim X, Hubert AM, Raouak I *et al.* Validation of ELISA assays for the calculation of FLC indices for the diagnosis of intrathecal immunoglobulin synthesis. *Clin Chem Lab Med* 2023; **61**:1623–9.
29. Levraut M, Laurent-Chabalier S, Ayrignac X *et al.* Kappa free light chain biomarkers are efficient for the diagnosis of multiple sclerosis: a large multicenter cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2023; **10**:e200049. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200049>.
30. Grimaldi S, Lagarde S, Harlé J-R *et al.* Autoimmune encephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection: insight from 18F-FDG PET imaging and neuronal autoantibodies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2020; **61**:1726–9.
31. Roggenbuck D, Delmont E, Reinhold D *et al.* Autoimmune peripheral neuropathies and contribution of antiganglioside/sulphatide autoantibody testing. *Mediterr J Rheumatol* 2020; **31**:10–8.
32. Jarius S, Paul F, Aktas O *et al.* Encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 2018; **15**:134.
33. El Nawar R, Bayle P, Girbovan A *et al.* Meningomyeloradiculitis following yellow fever 17D vaccination: a case report. *J Neurovirol* 2018; **24**:642–6.
34. Volkov L, Grard G, Bollaert P-E *et al.* Viscerotropic disease and acute uveitis following yellow fever vaccination: a case report. *BMC Infect Dis* 2020; **20**:116.
35. Faber R, Trendelenburg C. Interpretation of CSF quantities with the knowledge-based system Pro.M.D.-cerebrospinal fluid diagnostics. *Lab J Lab Med* 1997; **21**:275–82.
36. Rojas A, Hachey W, Kaur G *et al.* Enhanced safety surveillance of STAMARIL® yellow fever vaccine provided under the expanded access investigational new drug program in the United States. *J Travel Med* 2023; **1–7**, taad037. <https://doi.org/10.1093/jtm/taad037>.
37. Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2002; **34**:1369–78.
38. Porudominsky R, Gotuzzo EH. Yellow fever vaccine and risk of developing serious adverse events: a systematic review. *Rev Panam Salud Pública* 2018; **42**. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.75>.
39. Lucena ARFP, Souza LRO, Percio J, Carvalho SMD, Romano APM, Domingues CMAS. Factors associated with severity of adverse events following yellow fever vaccination during the biggest outbreak of the disease recorded in Brazil, 2016-2017. *Epidemiol E Serviços Saúde* 2020; **29**:e2018331.
40. Guo Z. Ganglioside GM1 and the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2023; **24**:9558.
41. Hozáková L, Slonková J, Blahutová Š. Anti-NMDAR encephalitis as a serious adverse event probably related to yellow fever vaccination. *Klin Mikrobiol Infekcni Lek* 2018; **24**:17–9.
42. Puel A, Bastard P, Bustamante J, Casanova J-L. Human autoantibodies underlying infectious diseases. *J Exp Med* 2022; **219**:e20211387.
43. Hernandez N, Buccioli G, Moens L *et al.* Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J Exp Med* 2019; **216**:2057–70.
44. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; **370**:eabd4585.
45. Zhang Q, Pizzorno A, Miorin L *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with critical influenza pneumonia. *J Exp Med* 2022; **219**:e20220514.
46. Payet CA, You A, Fayet O-M *et al.* Myasthenia gravis: an acquired Interferonopathy? *Cell* 2022; **11**:1218.
47. Bello-Rivero I, Cervantes M, Torres Y *et al.* Characterization of the immunoreactivity of anti-interferon alpha antibodies in myasthenia gravis patients. *Epitope Mapping J Autoimmun* 2004; **23**:63–73.
48. Meager A, Wadhwa M, Dilger P *et al.* Anti-cytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon-alpha, interferon-omega and interleukin-12 in patients with thymoma and/or myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 2003; **132**:128–36.
49. Fernandes EG, Gomes Porto VB, De Oliveira PMN *et al.* Yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease among siblings, São Paulo state, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2023; **29**:493–500.
50. Seligman SJ, Casanova J-L. Yellow fever vaccine: worthy friend or stealthy foe? *Expert Rev Vaccines* 2016; **15**:681–91.
51. Gnanadurai R, Campos-Matos I, Kanagarajah S *et al.* National review of reported yellow fever vaccine incidents in the UK. *Travel Med Infect Dis* 2022; **47**:102289.
52. Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis* 2007; **44**:850–6.

## “ Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque. ”







## **Étude rétrospective sur les accidents post-vaccination anti-amarile en France métropolitaine Données du CNR des arbovirus de 2012 à 2022**

### *Contexte*

La fièvre jaune est une arbovirose : infection par le virus de la fièvre jaune, chef de file des *Orthoflavivirus* (*Flaviviridae*), transmis par les moustiques du genre *Aedes* ou *Hæmagogus* aux primates humains ou non humains. En France, le risque d'exposition à la fièvre jaune concerne exclusivement les voyageurs en zone tropicale des Amériques ou d'Afrique. La prévention contre la fièvre jaune repose sur l'injection d'une dose unique de vaccin vivant atténué 17D (STAMARIL®-Sanofi Pasteur en France). Que le voyage soit à titre de loisir ou professionnel, le vaccin est conseillé voire obligatoire dans 29 pays d'Afrique et 13 pays des Amériques. Le vaccin est contre-indiqué chez les enfants de moins de 9 mois, durant la grossesse et l'allaitement, chez les personnes ayant un antécédent de pathologie du thymus, une immunodépression profonde ou une allergie à l'œuf ou à la gélatine.

Ce vaccin a fait preuve de son efficacité et de sa sécurité depuis sa mise sur le marché en 1937 et est largement utilisé dans des campagnes de vaccination de masse menées par l'Organisation Mondiale de la Santé. Cependant, d'exceptionnelles manifestations indésirables graves associées à cette vaccination (MAPI-FJ) ont été rapportées chez des personnes non ou peu comorbides, consistant soit en une maladie neurologique (YEL-AND) soit en une maladie viscérale ressemblant à une forme sévère de fièvre jaune (YEL-AVD). Des réactions anaphylactiques sont possibles, elles ne seront pas traitées dans ce travail. Dans notre article, nous avons décrit l'épidémiologie et les aspects clinico-biologiques des MAPI-FJ en France métropolitaine sur une période de 10 ans.

### *Méthodologie*

Nous avons conduit une étude nationale, rétrospective, utilisant la base de données du Centre Nationale de Référence des Arboviroses (CNRA) de juin 2012 à juin 2022. Tout patient pour qui le CNRA a reçu un échantillon à visée de détection du virus de la fièvre jaune par RT-qPCR ou de réalisation d'une sérologie amarile a été inclus. Les patients qui n'avaient pas d'antécédent de vaccination contre la fièvre jaune ou qui présentaient une suspicion de fièvre jaune "sauvage" ont été exclus. Nous avons collecté les données de ces patients en lisant les compte-rendu médicaux édités au moment de leur prise en charge et nous avons réalisé des analyses complémentaires de neuro-immunologie puis d'immunologie par recherche d'anticorps anti-interféron de type 1 lorsque le CNRA disposait d'une biobanque exploitable.

### *Résultats*

Sur la période de juin 2012 à juin 2022, 12 cas de MAPI-FJ ont été rapportés au CNRA, ce qui représente une incidence globale de 0.6 pour 100,000 doses de vaccin, réparties en 10 YEL-AND (1 par an) et 2 YEL-AVD (1 tous les 3 ans). Tous les cas étaient des hommes. Les contre-indications vaccinales ont été respectées hormis pour un patient immunodéprimé (traité par anti-TNFalpa pour un rhumatisme inflammatoire non étiqueté). 6/12 des cas n'avaient aucun antécédent médical même mineur (50%, âge moyen 31 ans [11-48]) et 4/12 avaient des comorbidités, notamment cardiovasculaires (42%, âge moyen 56 ans [31-67]). Tous les patients YEL-AND ont survécu à 6 mois, 1/3 avaient des séquelles d'ordre neurologique (trouble moteur et/ou sensitif, douleur ou trouble anxieux). Un patient YEL-AVD est décédé à 10 jours de la vaccination. Concernant l'exploration neuro-immunologique, nous retiendrons une dysfonction significative de la barrière hémato-méningée chez la majorité des patients analysés, sans qu'il y ait d'auto-immunité contre le système nerveux, ni de neurodégénérescence observée. La présence significative d'anticorps anti-interféron de type 1 alpha a pu être mise en évidence dans le sérum de 3/10 patients analysés.

### *Conclusion*

Les MAPI-FJ sont des événements rares mais graves, qui surviennent de façon imprévisible à l'heure actuelle chez des personnes indemnes de comorbidité lourde. D'après la littérature et notre analyse de cas, un profil dysimmunitaire semble se dégager des cas de MAPI-FJ, en particulier dans l'immunité cellulaire antivirale (les monocytes et la voie de l'interféron de type 1).

*Mots clés* : fièvre jaune, vaccin, effet indésirable, immunologie, anticorps anti-Interféron