

Persistance à long terme des anticorps neutralisants de la fièvre jaune chez les personnes âgées de 60 ans et plus

Long term persistence of yellow fever neutralising antibodies in elderly persons

H. Coulange Bodilis · G. Benabdelmoumen · A. Gergely · C. Goujon · M. Pelicot · P. Poujol · P.H. Consigny

Reçu le 21 septembre 2010 ; accepté le 11 janvier 2011
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2011

Résumé Avec la réapparition de zones d'activité du virus amarile dans le nord de l'Argentine ou le Paraguay et la persistance de bouffées épidémiques dans d'autres pays d'Afrique ou d'Amérique Latine, de plus en plus de voyageurs sont potentiellement exposés à cette maladie. Cette population est de plus en plus âgée, parfois atteinte de polyopathologies. Or, les risques d'effets indésirables graves liés au vaccin vivant atténué YF17D tels que la défaillance multiviscérale (YEL-AVD) atteignent 1/50 000 vaccins chez les plus de 65 ans contre 1/200 000 dans la population générale. Nous avons analysé dans une étude rétrospective les résultats de titrages d'anticorps neutralisants antiamariles effectués chez les personnes de 60 ans et plus, déjà vaccinées auparavant contre la fièvre jaune, ayant fréquenté le Centre de vaccinations internationales de l'Institut Pasteur entre janvier 2005 et février 2009. Dans cette population de 84 personnes, d'âge médian de 69 ans, la date de la dernière vaccination était toujours supérieure à dix ans : elle était connue précisément chez 68 personnes et alléguée pour 16 personnes. En médiane, la précédente vaccination remontait à 14 ans ($n = 68$), avec un maximum à 60 ans. Les indications du titrage étaient les suivantes : traitement immunosuppresseur (19 % des cas), cancer (32,1 %), hémopathie (10,7 %), infection à VIH (3,6 %), hépatites chroniques/insuffisance rénale chronique/dialyse (2,4 %), maladies auto-immunes (2,4 %), et dans 29,8 % des cas, l'âge seul était l'indication d'une sérologie. Le titrage était à un taux protecteur dans 95,2 % des cas. Les quatre personnes ayant une sérologie négative n'avaient pas de preuve formelle d'une vaccination antérieure contre la fièvre jaune, qui était juste alléguée. Cette étude sérologique a pu montrer une protection vaccinale persistante après une vaccination

remontant à plus de dix ans, permettant aux patients de voyager en zone d'endémie amarile malgré une contre-indication vaccinale, sans rappel de vaccination antiamarile. **Pour citer cette revue : Bull. Soc. Pathol. Exot. 104 (2011).**

Mots clés Vaccination fièvre jaune · Anticorps neutralisants · Protection à long terme · Personnes âgées · Voyageurs

Abstract The activity of the yellow fever virus is re-emerging in areas without recent transmission history, such as northern Argentina and Paraguay, and persists in an epidemic mode in other countries in Africa and Latin America. Thus more and more travelers are at risk of being exposed to this disease. The population is becoming older, sometimes suffering from multiple pathologies. Moreover, the risk of serious adverse events associated with live-attenuated YF17D vaccine, such as multiple organ failure (YEL-AVD), reaches 1/50,000 vaccines in people over 65 versus 1/200,000 in the general population. We analyzed, in a retrospective study, the results of neutralizing antibody titers against yellow fever in people aged 60 and older, who had been previously vaccinated against yellow fever and had visited the International Vaccination Centre of the Institut Pasteur between January 2005 and February 2009. In this population of 84 persons (median age 69 years), the date of the last vaccination was always more than 10 years: it was precisely known in 68 subjects and alleged in 16 subjects. The median time since the previous vaccination was 14 years, with a maximum of 60 years. The indications of serology were: immunosuppressive therapy (19% of cases), cancer (32%), hemopathy (10.7%), HIV infection (3.6%), chronic hepatitis/chronic renal failure/dialysis (2.4%), autoimmune diseases (2.4%), and in 29.8% of cases, age alone was the indication of serology. The antibody titer was at a protective level in 95.2% of cases. The four individuals with negative serology had no formal documented proof of a previous vaccination against yellow fever. This serological study was able to show a persistent protective antibody titer,

H. Coulange Bodilis · G. Benabdelmoumen · A. Gergely · C. Goujon · M. Pelicot · P. Poujol · P.H. Consigny (✉)
Institut Pasteur, centre médical,
centre d'infectiologie Necker Pasteur,
209–211, rue de Vaugirard, F-75015 Paris, France
e-mail : consigny@pasteur.fr

after a previous vaccination, even going back 60 years, allowing patients to travel in a yellow-fever endemic area despite a contraindication, and without requiring any vaccine booster. *To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot. 104 (2011).*

Keywords Yellow fever vaccine · Neutralising antibodies · Long-term protection · Travellers · Elderly people

Introduction

On estime à 200 000 le nombre de cas de fièvre jaune dans le monde par an, même si le nombre de cas déclarés est 10 à 100 fois moindre. Chaque année, près de neuf millions de touristes en provenance d'Europe, d'Asie et des États-Unis voyagent vers des zones d'endémie pour la fièvre jaune. Parmi ces neuf millions, trois millions se rendent dans des régions réellement à risque au cours de leur séjour [6]. D'après le CDC, le risque de fièvre jaune pour un voyageur se rendant en zone d'endémie a été estimé de 0,4 à 3,4 cas par million [5]. Mais le risque réel pour un voyageur est difficile à estimer pour une maladie ayant une létalité importante. Le risque de contracter la fièvre jaune pendant un voyage en zone d'endémie dépend du pays, des activités sur place, de la durée d'exposition, des régions visitées, de la saison, du taux de transmission du virus dans la région. Ce risque aurait été calculé à 1/4 200 par semaine pour un voyageur non vacciné en zone d'endémie en Afrique en dehors des périodes d'épidémies, avec un taux de décès de 1/22 000 par semaine, à des valeurs entre 1/280 par semaine et 1/534 par semaine pour ce même voyageur en Afrique en période d'épidémie, avec un nombre de décès de 1/2 666 par semaine et enfin à 1/40 000 par semaine pour un voyageur non vacciné en Amérique du Sud [5,6].

Le vaccin Rockefeller 17D utilisé depuis 1936, vaccin vivant atténué, a permis de vacciner près de 400 millions de personnes [6]. Ces dernières années, une recrudescence de cas de défaillance multiviscérale (YEL-AVD) a été constatée, notamment chez les personnes de plus de 60 ans. Le risque d'événements indésirables graves dans la population générale serait de 1,6/100 000 vaccins et le risque de défaillance multiviscérale dans cette même population de 0,3/100 000, alors qu'il serait respectivement de 5,3/100 000 et 1,8/100 000 pour les plus de 60 ans [5]. Le risque serait encore plus important chez les plus de 75 ans, car il serait multiplié par 12 [6]. Le mécanisme de survenue de ces événements indésirables est encore mal connu : une virémie prolongée, un déficit du système immunitaire sont couramment retenus dans les hypothèses explicatives.

L'OMS recommande des rappels vaccinaux tous les dix ans. Mais des études suggèrent que le vaccin fièvre jaune

confère une protection atteignant 30–35 ans, voire à vie, dans la mesure où il n'y a jamais eu de cas de fièvre jaune observé chez des personnes antérieurement vaccinées et qui avaient développé une réponse immunitaire initiale [4,7]. C'est en partant de cette hypothèse que nous avons repris et analysé les résultats des titrages des anticorps neutralisants de la fièvre jaune effectués au Centre de vaccinations internationales (CVI) de l'Institut Pasteur entre 2005 et 2009 chez les personnes de 60 ans et plus ayant été préalablement vaccinées contre la fièvre jaune et présentant une contre-indication absolue ou relative à cette vaccination afin d'établir le pourcentage de personnes présentant un taux protecteur d'anticorps neutralisants de la fièvre jaune et de rendre compte du niveau de séroprotection à long terme observé.

Matériel et méthodes

Le CVI de l'Institut Pasteur effectue en moyenne annuellement 30 000 vaccinations contre la fièvre jaune. Pour les personnes présentant une contre-indication absolue ou relative au vaccin fièvre jaune, un titrage des anticorps neutralisants de la fièvre jaune est le plus souvent prescrit en cas de vaccination antérieure contre la fièvre jaune (prouvée ou supposée). Nous avons repris rétrospectivement les dossiers de personnes vues de janvier 2005 à février 2009, qui répondaient aux critères d'inclusion suivants lors de leur passage au CVI : âge de 60 ans ou plus, antécédent de vaccination contre la fièvre jaune documenté ou allégué (l'ancien certificat de vaccination n'était pas exigé), présence du résultat d'un dosage des anticorps neutralisants de la fièvre jaune prescrit lors de leur passage à l'Institut Pasteur. Les données recueillies de façon anonyme dans les dossiers de vaccination et utilisées pour l'analyse ont comporté : la date de la précédente vaccination, les traitements en cours, le terrain (antécédents médicaux et chirurgicaux), le sexe, l'âge, le résultat du dosage des anticorps.

Le titrage des anticorps neutralisants contre la fièvre jaune chez les patients était réalisé au laboratoire Cerba, selon la technique PRNT₈₀ (80 % Plaque Reduction Neutralization Test) [4]. Cette technique consiste à évaluer la neutralisation de l'effet cytopathogène du virus de la fièvre jaune sur des cultures cellulaires par des dilutions croissantes de sérum. Le sérum testé est dilué au 1/10 puis à des dilutions croissantes jusqu'à 80 ; chaque dilution est mise en contact avec un volume égal de virus de la fièvre jaune et maintenue une nuit à 4 °C ; les mélanges sont ensuite mis en contact avec des cultures cellulaires dans les puits d'une microplaque pendant 72 heures. La formation de plages de lyse est ensuite vérifiée tous les jours. Le titre d'anticorps neutralisants correspond à la plus haute dilution du sérum initial qui a inhibé au moins 80 % de la formation de plages de lyse par rapport

au témoin. Les taux déterminés étaient < 10 , 10, 20, 40 ou 80. Aucune dilution supplémentaire n'était effectuée pour déterminer les taux supérieurs à 80. Nous avons retenu comme seuil de protection celui couramment admis de 10 [4].

Les variables analysées ont été saisies à l'aide du logiciel Excel. Le pourcentage de séroprotection a été analysé selon des catégories d'âge, de délai depuis la vaccination précédente et de terrain sous-jacent. Le terrain motivant la contre-indication absolue ou relative a été subdivisé en sept sous-catégories : hémopathie (passée ou en cours), cancer hors hémopathie (passé ou en cours), traitement immunosuppresseur (en cours ou arrêté depuis moins de trois mois), maladie auto-immune, cirrhose ou insuffisance rénale au stade de dialyse, infection à VIH, âge seul (≥ 60 ans). Lorsque plusieurs facteurs coexistaient, le facteur prédominant dans l'indication de la sérologie fièvre jaune était sélectionné (par exemple, un patient présentant une polyarthrite rhumatoïde sous traitement par méthotrexate, était classé dans la catégorie « traitement immunosuppresseur »).

Résultats

Au total, 84 personnes de plus de 60 ans ont pu être incluses dans l'analyse. L'âge médian était de 69 ans, avec un minimum de 60 ans et un maximum de 89 ans. La répartition selon l'âge était la suivante : 29 personnes avaient entre 60 et 64 ans (35 %), 18 entre 65 et 69 ans (21 %), 14 entre 70 et 74 ans (17 %), 12 entre 75 et 79 ans (14 %), 11 de plus de 80 ans (13 %). La répartition de la population selon le terrain justifiant la réalisation du titrage retrouvait : 32 % ($n = 27$) de cancers, 19 % ($n = 16$) de traitements immunosuppresseurs, 10,7 % ($n = 9$) d'hémopathies, 3,6 % ($n = 3$) d'infections à VIH, 2,4 % ($n = 2$) de maladies auto-immunes, 2,4 % ($n = 2$) de cirrhoses ou d'insuffisance rénale au stade de dialyse. Dans 29,8 % des cas ($n = 25$), l'âge seul était en cause.

La date de la dernière vaccination contre la fièvre jaune était connue chez 68 personnes (81 %). Les 16 autres personnes alléguaient simplement une vaccination remontant à plus de dix ans. Elle était antérieure de 10 à 11 ans chez 23 % des patients ($n = 19$), de 11 à 14 ans chez 24 % ($n = 20$), de 15 à 19 ans chez 14 % ($n = 12$), de 20 à 24 ans chez 8 % ($n = 7$), de 25 ans ou plus chez 12 % ($n = 10$) des patients. Le délai maximal rapporté entre la date de la dernière vaccination et la sérologie était de 60 ans. Parmi les 68 personnes chez qui la date de la dernière vaccination était attestée, le délai médian était de 14 ans. La Figure 1 montre les résultats de titrage en fonction du délai depuis la dernière vaccination.

Le titrage des anticorps neutralisants retrouvait un taux protecteur ($Ac \geq 10$) dans 95 % des cas ($n = 80/84$). La médiane du résultat des titrages était de 40 (< 5 à 80) parmi l'ensemble des résultats ($n = 84$) et également de

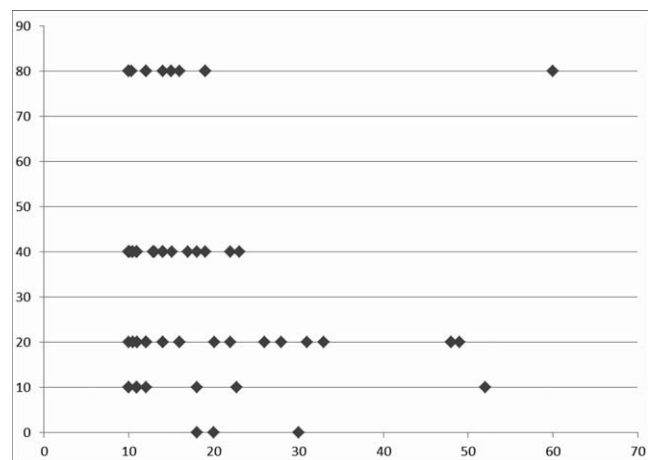


Fig. 1 Résultats du titrage des anticorps neutralisants de la fièvre jaune (ordonnée) en fonction de l'antériorité de la vaccination (en années, abscisse) / *Yellow fever antibody titer in relation to the interval (number of years) since last vaccination*

40 (10 à 80) si l'on ne tenait compte que des résultats positifs ($n = 80$). Il est à noter que parmi les personnes ayant pu prouver une vaccination antérieure (présentation de l'ancien carnet), le titrage des anticorps neutralisants était à un titre protecteur dans 100 % des cas. Les quatre titrages négatifs ont en effet été constatés dans la population des 16 personnes qui alléguaient une vaccination antérieure contre la fièvre jaune. Les résultats de ces titrages selon les sous-catégories de population sont rapportés dans le Tableau 1.

Aucune comparaison n'a pu être effectuée entre les personnes présentant un titre d'anticorps protecteur et un titre non protecteur, du fait de la faiblesse de l'effectif des personnes non protégées.

Discussion

Un titre d'anticorps protecteur était retrouvé chez 95 % des patients. Le terrain, l'âge ou la date de la précédente vaccination ne semblent pas avoir d'influence sur le résultat, sous réserve de la faiblesse de l'effectif des personnes sans titre protecteur dans chaque catégorie. Aucune des quatre personnes ayant eu un résultat négatif n'avait de preuve de vaccination antérieure, et parfois elles émettaient elles-mêmes des doutes sur une éventuelle vaccination contre la fièvre jaune dans le passé. Il s'agissait le plus souvent de personnes originaires de zones d'endémie ayant reçu des vaccinations sur place, sans plus de précision sur la nature des vaccinations. D'autres études ont montré des résultats similaires [2,9,13] dans des populations de personnes immunocompétentes, en retrouvant des anticorps à titre protecteur persistant bien au-delà de dix ans après la vaccination, jusqu'à 15, 35,

Tableau 1 Proportion de personnes ayant un titre protecteur en fonction du délai depuis la dernière vaccination, du terrain et de l'âge / *Proportion of people with protective antibody titer according to the interval since last vaccination, the underlying condition and age*

Catégories	Pourcentage de personnes avec un titre d'anticorps protecteur	Valeur absolue
Date de la dernière vaccination		
≥ 25 ans	90	9/10
20–24 ans	85,7	6/7
15–19 ans	91,6	11/12
10–14 ans	100	39/39
Inconnu (> 10 ans)	93,7	15/16
Terrain		
Hémopathie	88,8	8/9
Cancer	96,3	26/27
Traitement immunosuppresseur	100	16/16
Maladies auto-immunes	100	2/2
Cirrhose/insuffisance rénale dialysée	100	2/2
Infection à VIH	100	2/2
Âge seul	92	23/25
Âge		
60–64 ans	96,5	28/29
65–69 ans	100	18/18
70–74 ans	92,8	13/14
75–79 ans	91,6	11/12
≥ 80 ans	90,9	10/11
<i>Total</i>	<i>95,2</i>	<i>80/84</i>

38 ans, voire plus longtemps selon les études [8]. Dans notre étude, la plus ancienne vaccination remontait à 60 ans et 15 personnes sur 17 avaient un titre d'anticorps protecteur après une vaccination remontant à 20 ans ou plus. Cette constatation de la persistance des anticorps neutralisants de façon durable chez les personnes immunocompétentes a aussi été constatée dans certaines populations d'immunodéprimés, la cause de l'immunodépression étant en général survenue après la réalisation de la vaccination initiale contre la fièvre jaune [12]. À ce titre, dans une étude sur 12 personnes transplantées d'organe solide ayant consulté au centre médical de l'Institut Pasteur [3], 11 personnes avaient un titre protecteur, et ce jusqu'à 27 ans après la vaccination précédente, et la seule personne dont le titrage était négatif avait là encore une vaccination antérieure non documentée. Certaines études ont cependant mis en évidence une moins bonne réponse chez des patients vaccinés pour la première fois

alors qu'ils étaient infectés par le VIH [14]. D'autres ont même suggéré que l'efficacité des doses de rappel de vaccin contre la fièvre jaune était affectée par le taux d'anticorps préexistant. Ainsi, la réponse sérologique était plus forte si le taux d'anticorps préexistant était faible, mais elle décroissait plus vite [4], et inversement la réponse était moins forte si le taux d'anticorps neutralisants était plus élevé. La virémie après une revaccination contre la fièvre jaune est souvent très brève, voire inexistante [10].

Le vaccin contre la fièvre jaune a longtemps été considéré comme l'un des vaccins les plus sûrs et les plus efficaces. Certaines études ont même montré l'apparition d'un taux d'anticorps protecteurs après une injection intradermique test avec 1/5 de la dose vaccinale chez des patients allergiques à l'œuf, mais l'efficacité à long terme reste inconnue dans ce cas [10,11]. Depuis une quinzaine d'années sont décrits de façon semble-t-il plus fréquente des effets indésirables graves à cette vaccination, des défaillances multiviscérales (YEL-AVD) ou des tableaux neurologiques aigus sévères (YEL-AND), sans que l'on sache réellement si cette augmentation est liée à une meilleure pharmacovigilance ou à une évolution du vaccin. Ces événements indésirables graves surviendraient de façon plus fréquente chez les personnes âgées de plus de 60 ans, voire de 75 ans [1,2], questionnant systématiquement sur le rapport bénéfice/risque de la vaccination avant un séjour en zone d'endémie. Si cette donnée est bien décrite en primovaccination contre la fièvre jaune, il n'existe à ce jour pas de données probantes sur le risque d'une revaccination contre la fièvre jaune. Cependant, s'il est licite de se poser cette même question lors d'une revaccination, il paraît souvent plus simple de s'assurer de la persistance des anticorps neutralisants contre la fièvre jaune à un titre protecteur. Cette situation de séropersistance à long terme a été bien documentée une nouvelle fois dans notre étude. Elle permet en effet de s'assurer de l'existence d'une protection humorale contre la fièvre jaune, d'éviter une revaccination non impérativement nécessaire et par là même les éventuels risques qui seraient encourus, même faibles. Un certificat de contre-indication à la vaccination contre la fièvre jaune peut dans ce cas être remis au voyageur, qu'il pourra présenter avec le résultat du titre d'anticorps protecteurs et de tout document médical relatant la cause de la contre-indication, pour lui permettre de se rendre dans le pays de destination souhaité, sous réserve qu'une vaccination intempestive contre la fièvre jaune ne lui soit pas imposée à l'entrée du pays, dans la mesure où seul le certificat de vaccination a valeur de document opposable au titre du Règlement Sanitaire International (RSI) [12]. À ce titre, il serait certainement utile d'aborder dans le futur RSI la notion de « non-indication » du fait d'une séroprotection persistante. Les personnes âgées présentent le plus souvent des polyopathologies contre-indiquant la vaccination contre la fièvre jaune de façon

absolue ou relative, en plus de l'âge en tant que tel, et la persistance d'anticorps neutralisants à un titre protecteur leur permet de se rendre malgré tout en zone d'endémie, en se sachant convenablement protégées contre la fièvre jaune. Cette constatation renouvelée d'une séropersistance à long terme des anticorps neutralisants devrait permettre dans l'avenir de faire évoluer les recommandations de revaccination contre la fièvre jaune : à ce titre, on peut imaginer qu'une personne ayant initialement répondu à cette vaccination puisse être durablement protégée, sans rappel vaccinal systématique. Cependant, les impératifs techniques et le délai de rendu du résultat de titrage des anticorps neutralisants restent encore un obstacle à son utilisation large, en particulier chez les voyageurs, toujours nombreux à se présenter « au dernier moment » dans les CVI.

La méthode de détermination de cette séroprotection dans notre étude était basée sur la détermination du taux d'anticorps neutralisants par test de neutralisation de réduction de plage à 80 % (PRNT₈₀) qui est considéré comme le plus fiable en termes d'association sensibilité/spécificité pour indiquer une protection présumée contre la fièvre jaune [8]. Parmi les autres tests utilisés, l'immunofluorescence présente une bonne spécificité, mais une moins bonne sensibilité, la méthode Elisa est très sensible, mais moins spécifique [8]. Le test de neutralisation est donc le plus généralement utilisé pour évaluer la protection vaccinale. Un seuil de 10 est considéré comme significatif d'une immunité protectrice contre la fièvre jaune. Cela repose notamment sur des études chez l'animal : dans l'une de ces dernières, des macaques ont été immunisés avec des doses graduelles de vaccin contre la fièvre jaune et soumis 20 semaines après à une dose létale de virus de la fièvre jaune. Parmi les animaux qui ont survécu, 94 % avaient un taux d'anticorps neutralisants supérieur ou égal au seuil et inversement, parmi les animaux décédés, 91 % avaient un taux inférieur au seuil [1].

Même si cette étude concorde avec d'autres déjà effectuées sur les titrages d'anticorps neutralisants de la fièvre jaune au-delà de dix ans après vaccination, le petit nombre de personnes étudiées, et surtout la faiblesse de l'effectif des personnes n'ayant pas de titre protecteur, rendent difficile une interprétation en fonction de différents paramètres tels que l'ancienneté de la vaccination, les antécédents médicaux et l'âge dont l'influence n'est pas bien évaluable. Cette étude étant rétrospective, un certain nombre de données étaient manquantes comme la date de la dernière vaccination, l'âge lors de la première vaccination, la notion de multiples vaccinations antérieures contre la fièvre jaune ou encore le nombre total de doses vaccinales reçues. Une étude prospective à plus grande échelle permettrait de s'intéresser aux rares cas de personnes ayant un titrage négatif, et de dégager les possibles facteurs de risque associés. Cela n'a pas été possible dans notre étude, en raison du petit nombre de

titrages négatifs et de l'incertitude dans ces derniers cas de certifier la réalité d'une vaccination antérieure contre la fièvre jaune.

Conclusion

Un titrage des anticorps neutralisants de la fièvre jaune à la recherche d'un titre protecteur s'avère donc très utile chez les sujets vaccinés depuis plus de dix ans, en cas de vaccination problématique, en particulier du fait de l'âge. Les anticorps antiamarils restent durablement à un taux protecteur, jusqu'à 60 ans dans notre étude, et dans des proportions importantes (95 % des sujets dans cette étude). L'absence de revaccination ne représente plus de ce fait une contre-indication absolue au voyage, et des voyageurs âgés peuvent, par ce moyen, se rendre en zone d'endémie amarile après avoir documenté la persistance de ces anticorps neutralisants à un titre protecteur. Ils devront voyager munis d'un certificat de contre-indication à la vaccination contre la fièvre jaune, du résultat biologique du titrage d'anticorps neutralisants et de tout document médical attestant de la cause de la contre-indication, afin d'éviter toute revaccination intempestive à l'arrivée.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Amanna IJ, Messaoudi I, Slifka MK (2008) Protective immunity following vaccination: how is it defined? *Hum Vaccin* 4(4): 316–9. Epub 2008 Feb 19
2. Barnett ED, Wilder-Smith A, Wilson ME (2008) Yellow fever vaccines and international travelers. *Expert Rev Vaccines* 7(5):579–87
3. Consigny PH, Mamzer MF, Bodilis H, Poujol P (2009) Immunogénicité à long terme de la vaccination contre la fièvre jaune chez des voyageurs transplantés d'organe solide. Abstract J-08, 10^{es} Journées nationales d'infectiologie, Lyon
4. Hepburn MJ, Kortepeter MG, Pittman PR, et al (2006) Neutralizing antibody response to booster vaccination with 17D yellow fever vaccine. *Vaccine* 24(15):2843–9. Epub 2006 Jan 18
5. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH et al (2005) Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 23(25):3256–63
6. Monath TP, Cetron MS (2002) Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis* 34(10):1369–78. Epub 2002 Apr 2
7. Monath TP, Nichols R, Archambault WT et al (2002) Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (Arilvax™ and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial. *Am J Trop Med Hyg* 66(5):533–41
8. Niedrig M, Lademann M, Emmerich P, Lafrenz M (1999) Assessment of IgG antibodies against yellow fever virus after vaccination with 17D by different assays: neutralization test, haemagglutination inhibition test, immunofluorescence assay and Elisa. *Trop Med Int Health* 4(12):867–71

9. Poland JD, Calisher CH, Monath TP et al (1981) Persistence of neutralizing antibody 30–35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ* 59(6):895–900
10. Roukens AH, Vossen AC, Bredenbeek PJ, et al (2008) Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: a randomized controlled non-inferiority trial. *PloS One* 3(4):e1993
11. Roukens AH, Vossen AC, van Dissel JT, Visser LG (2009) Reduced intradermal test dose of yellow fever vaccine induces protective immunity in individuals with egg allergy. *Vaccine* 27(18):2408–9. Epub 2009 Feb 24
12. Stumpf P, Van Der Vliet D, Simons De Fanti A, et al (2007) Étude de la séroprotection à long terme de la vaccination contre la fièvre jaune chez des sujets immunodéprimés. Abstract CO-A 09, 13^{es} Actualités du Pharo, Marseille
13. Van Der Vliet D, Goujon C, Perignon A, et al (2006) Intérêt du titrage des anticorps antiamarils chez des sujets à risque déjà vaccinés contre la fièvre jaune. Abstract D-12, 7^{es} Journées nationales d'infectiologie, Bordeaux
14. Veit O, Niedrig M, Chapuis-Taillard C, et al (2009) Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102-HIV infected patients. *Clin Infect Dis* 48(5):659–66