



Guide des vaccinations

Édition 2008

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



La vaccination contre la fièvre jaune

La fièvre jaune est une zoonose due au virus amaril (famille des *Flaviviridae*) ; elle est transmise par des moustiques (*Aedes*, *Haemagogus*) et est caractérisée chez l'homme par une hépato-néphrite grave. Elle sévit dans la zone intertropicale d'Afrique et d'Amérique sur le mode endémo-épidémique.

Si beaucoup d'agents responsables des grandes épidémies historiques ont disparu ou ont vu leur diffusion limitée, le virus amaril et la fièvre jaune restent d'actualité : l'éradication totale n'est pas possible et le contrôle de l'endémie amarile ne donne des résultats que si des mesures prophylactiques rigoureuses sont maintenues. Le moindre relâchement de celles-ci permet la réapparition de flambées épidémiques. Plusieurs pays africains en ont fait récemment la cruelle expérience. Entre 2000 et 2004, 1 927 cas et 425 décès ont été déclarés en Afrique et ce malgré une sous-notification très importante d'au moins 50 % des cas.

RAPPEL NOSOLOGIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

La forme typique débute brutalement après une incubation de trois à six jours et se déroule avec une allure cyclique comportant deux phases séparées par une courte période de rémission le troisième ou quatrième jour :

- **phase rouge ou congestive**, avec une fièvre élevée, des céphalées violentes, des myalgies lombosacrées puis généralisées, des nausées et vomissements d'abord alimentaires, puis bilieux, un faciès vultueux, des urines foncées ;

■ **phase jaune ou hépato-rénale**, qui s'annonce par une reprise de la fièvre et comporte un ictère qui fonce progressivement, des vomissements de sang digéré (*vomito negro*), une oligurie qui s'accompagne d'une albuminurie et peut aboutir à l'anurie. Des hémorragies touchent toutes les muqueuses. Les anomalies neurologiques sont constantes : anxiété, agitation ou prostration.

L'évolution se fait soit vers la mort, généralement entre le sixième et le dixième jour, soit vers la guérison, sans séquelles et avec une immunité solide et durable. La létalité est très variable selon les épidémies ; elle est de l'ordre de 10 à 50 % des formes cliniquement patentes.

Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur :

- l'isolement du virus et son identification et/ou la mise en évidence d'antigènes viraux à partir du sang d'un malade ou d'un prélèvement d'autopsie et son identification, en se rappelant que la virémie est précoce et de courte durée, et que la fragilité du virus impose le transport des échantillons dans la glace ;
- la mise en évidence de l'apparition, puis de l'augmentation des anticorps spécifiques dans le sérum du malade au cours de la maladie ; ils apparaissent à la fin de la première semaine de la maladie et certains persistent plusieurs années ;
- la recherche de lésions histologiques pathognomoniques de la fièvre jaune sur un fragment de foie prélevé sur le cadavre (la biopsie hépatique est rigoureusement contre-indiquée chez le sujet vivant, en raison d'un risque hémorragique) ;
- la mise en évidence du virus par des techniques de biologie moléculaire.

Épidémiologie

Écologie

Le virus amaril est entretenu dans la nature par transmission biologique entre des mammifères, principalement des singes, par l'intermédiaire de certains *Culicidae* : *Aedes*, *Haemagogus*. Chez ces moustiques, le virus se multiplie (période d'incubation extrinsèque) et est transmis, par piqûre, à des mammifères réceptifs chez lesquels il provoque une virémie transitoire suivie d'une immunité durable (singes). En Afrique, plusieurs espèces d'*Aedes* sont des vecteurs reconnus ou potentiels. En Amérique, le virus est également transmis par *Haemagogus*, genre voisin mais bien distinct. Actuellement, on considère que la zone d'endémicité amarile, où le virus est susceptible de circuler, se situe en Afrique entre le 15° degré de latitude Nord et le 15° degré de latitude Sud, et en Amérique entre le 10° degré de latitude Nord et le 20° degré de latitude Sud [figure 1].

Caractéristiques épidémiques

On distingue classiquement :

- **un cycle selvatique ou sauvage (forestier)**, entre moustiques et singes,

onze jours chez un patient non vacciné revenant d'une zone d'endémie. En France, il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire.

La fièvre jaune est une maladie soumise au Règlement sanitaire international et constitue aux termes du nouveau RSI (2005; publié par le décret n° 2007-1073 du 4 juillet 2007) une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) devant toujours entraîner l'utilisation de l'algorithme décrit à l'annexe 2 du RSI. Les prescriptions de l'OMS relatives à la vaccination anti-amarile sont décrites dans l'annexe 7 du nouveau RSI. La fièvre jaune fait l'objet d'une surveillance internationale de l'OMS, qui détermine et publie les zones de transmission. Tout cas de fièvre jaune doit être notifié à l'OMS.

Centres de référence

- Centre national de référence des arbovirus : Unité interactions moléculaires flavivirus-hôtes, Institut Pasteur, 25-28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris cedex 15.
- Centre national de référence des arbovirus, Laboratoire associé : Service de santé des armées, Laboratoire de diagnostic des arbovirus, IMTSSA – Le Pharo, BP 46, 13998 Marseille Armées.
- Centre national de référence des arbovirus (dengue, fièvre jaune) et virus *Influenzae* dans la région Antilles-Guyane : Institut Pasteur de la Guyane, Laboratoire de virologie, 23 avenue Louis-Pasteur, BP 6010, 97306 Cayenne cedex.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Le vaccin utilisant la souche Dakar a été abandonné. Les trois établissements agréés par l'OMS qui fabriquent le vaccin amaril utilisent tous la même souche Rockefeller 17 D (17 DD pour le vaccin BioManguinhos/Fiocruz produit au Brésil), atténuée par passages sur embryons de poulet. Le vaccin est préparé sur œufs de poule embryonnés exempts de virus de leucose aviaire. Certains fabricants du vaccin ajoutent à la préparation un stabilisant qui confère au vaccin une relative thermostabilité autorisant l'acheminement des vaccins à température ambiante vers les centres de vaccination.

Le vaccin commercialisé en France actuellement est Stamaril® (Sanofi Pasteur/Sanofi Pasteur MSD). Une dose de vaccin doit contenir au moins 1 000 dl 50 (doses létales pour 50 % des souris).

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin est administré par voie sous-cutanée (ou plus rarement par voie intramusculaire) à la dose de 0,5 ml (dosage unique). Il se présente sous forme de poudre. La suspension vaccinale est reconstituée en injectant le solvant

dans l'ampoule ou le flacon de poudre. Après reconstitution, le vaccin doit être administré immédiatement (présentation unidoses) ou dans les six heures suivant sa reconstitution, à condition qu'il ait été conservé au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C (présentation multidose).

La vaccination comporte une seule dose de vaccin.

Ce vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations, législation et conduite à tenir

La vaccination est fortement recommandée, dès l'âge de 9 mois, aux personnes voyageant en zone endémique, même pour une courte durée, et *a fortiori* y résidant; elle peut également être exigée, même pour un simple transit, chez les personnes de plus de 1 an non vaccinées se rendant d'une zone endémique dans une zone non endémique mais réceptive. La vaccination doit être inscrite sur un certificat international de vaccination ou de prophylaxie signé par le clinicien d'un centre de vaccination accrédité (avec cachet officiel du centre) et précisant le numéro du lot de vaccin utilisé et la date de validité de la vaccination. Le certificat est valable dix ans; le vaccin protège à partir du dixième jour qui suit la date de la primovaccination, ou immédiatement si l'injection de rappel a lieu avant l'expiration du délai de dix ans.

En France, la vaccination ne peut être effectuée que dans un centre accrédité par le ministre chargé de la santé (*voir la liste de ces centres en Annexe 8*).

Par ailleurs, la vaccination est obligatoire en Guyane française à partir de l'âge de 1 an (décret n° 87-525 du 9 juillet 1987 modifiant le décret 67-428 du 22 mai 1967). C'est la raison pour laquelle la Guyane a initié en 2007, avec l'accord de la Direction générale de la santé et de la Direction de la Sécurité sociale, une expérimentation visant à autoriser par arrêté préfectoral une vingtaine de médecins libéraux préalablement formés et habilités à réaliser cette vaccination sur le territoire guyanais.

Le règlement sanitaire international autorise tout État se trouvant en zone de réceptivité à exiger de toute personne âgée d'au moins 1 an pénétrant sur son territoire un certificat de vaccination international à jour. Rappelons que la vaccination contre la fièvre jaune n'est pas exigée par certains États pourtant situés en zones d'endémicité.

Depuis le 15 juin 2007, le modèle de « certificat international de vaccination ou de prophylaxie » contenu dans l'annexe 6 du RSI (2005) est disponible sur le site de l'OMS : http://www.who.int/entity/csr/ihr/IVC200_06_26.pdf.

Il remplace les modèles précédents.

Les certificats internationaux de vaccination ou de revaccination contre la fièvre jaune étant valables pour dix ans, les carnets de vaccination internationaux délivrés avant le 15 juin 2007 continuent bien à attester de la validité d'une vaccination contre la fièvre jaune, et n'ont pas à être remplacés par de nouveaux certificats.

Par ailleurs, les États continuent à désigner des centres déterminés de vacci-

nation anti-amarile sur leur territoire pour garantir la qualité et la sécurité des procédures et des matériels utilisés [annexe 7 RSI (2005)].

Associations vaccinales

Le vaccin amaril peut être administré simultanément, mais en deux sites d'injection séparés et de préférence deux membres différents, avec le vaccin contre l'hépatite A, le vaccin polysidique Vi contre la typhoïde, le vaccin rougeoleux. Il ne doit pas être utilisé en association avec un médicament cytotoxique.

Effets indésirables

Environ 16 % des sujets vaccinés peuvent présenter de légères réactions de type douleur, érythème ou œdème au site d'injection, et des céphalées.

Dans moins de 10 % des cas, les réactions générales de type fièvre et myalgies peuvent survenir dans les deux à dix jours après l'injection. Ces effets transitoires (quelques heures à deux jours) disparaissent spontanément sans aucune séquelle.

Les réactions d'hypersensibilité immédiates comme une éruption cutanée, de l'urticaire ou de l'asthme, tout comme des troubles neurologiques de type encéphalite, sont extrêmement rares, avec une incidence inférieure à un cas pour un million de doses.

Bien que rarissimes, des réactions post-vaccinales sévères de type neurotrope (4 cas rapportés/million de doses) et viscérotrope (5 cas rapportés/million de doses), parfois fatales, ont été rapportées dans la littérature internationale depuis 2001 (Legros *et al.*).

Aucun cas de défaillance polyviscérale associée au vaccin contre la fièvre jaune n'avait été signalé avant 1996.

Les facteurs de risque potentiels identifiés sont : un dysfonctionnement thymique ou une thymectomie (contre-indication), et un âge supérieur à 60 ans qui doit, lors d'une primovaccination, faire discuter le bénéfice/risque et ne préconiser la vaccination que si le risque d'infection dans la zone visitée est considéré comme avéré.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les contre-indications sont les suivantes :

- réaction d'hypersensibilité aux œufs, aux protéines de poulet, ou à tout composant du vaccin ;
- réactions d'hypersensibilité graves (exemple : anaphylaxie) suite à une précédente injection d'un vaccin de la fièvre jaune ;

- immunosuppression, qu'elle soit congénitale, idiopathique ou résultant d'un traitement corticoïde par voie générale (à des doses supérieures à celles qui sont utilisées par voie locale ou en inhalation), ou due à une radiothérapie ou à des médicaments cytotoxiques ;
- antécédents de dysfonctionnements du thymus (incluant thymome et thymectomie) ;
- infection symptomatique par le VIH ;
- infection asymptomatique par le VIH quand elle est accompagnée d'une déficience prouvée de la fonction immunitaire ;
- enfants âgés de moins de 6 mois ;
- maladie fébrile sévère en cours.

Utilisation au cours de la grossesse (libellé AMM) : aucune étude sur les animaux gravides n'a été conduite avec Stamaril® et le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Des données sur un nombre limité de grossesses n'ont révélé aucun effet indésirable sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Néanmoins, le vaccin contre la fièvre jaune ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue et seulement après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Le vaccin contre la fièvre jaune ne doit être administré qu'aux personnes qui sont/seront soumises à un risque d'infection par le virus de la fièvre jaune ou qui doivent être vaccinées afin de se conformer à la réglementation sanitaire internationale. Avant toute vaccination contre la fièvre jaune, un soin particulier doit être pris pour identifier les personnes qui pourraient présenter un risque accru d'effets indésirables suite à la vaccination.

Très rarement, des cas de maladies neurotropes associées à la vaccination anti-amarile (YEL-AND¹) ont été rapportés avec des séquelles ou une évolution fatale dans certains cas. Les signes cliniques sont apparus dans le mois suivant la vaccination, avec une fièvre élevée et des céphalées pouvant évoluer en confusion mentale, encéphalite/encéphalopathie, méningite, déficits neurologiques focaux ou syndrome de Guillain Barré. À ce jour, cette pathologie a concerné des sujets primovaccinés. Le risque semble plus élevé chez les sujets âgés de plus de 60 ans, bien que des cas aient aussi été rapportés chez des personnes plus jeunes.

Très rarement, des cas de maladies viscérotropes associées à la vaccination anti-amarile (YEL-AVD²) ressemblant à une infection fulminante par le virus sauvage ont été rapportés. Les signes cliniques peuvent inclure fièvre, fatigue, myalgies, céphalées, hypotension pouvant évoluer en acidose métabolique, cytolysse des muscles et du foie, lymphocytopénie et thrombocytopénie ou insuffisance rénale ou respiratoire. Le taux de mortalité se situe autour de 60 %. À ce jour, tous les cas de maladies viscérotropes associés à la vaccination anti-amarile sont survenus

1. Yellow fever vaccine-Associated Neurologic Disease.

chez des sujets primovaccinés dans un délai de dix jours après la vaccination. Le risque semble plus élevé chez les personnes âgées de plus de 60 ans, cependant des cas ont été rapportés chez des personnes plus jeunes. Les pathologies du thymus ont aussi été reconnues comme étant un facteur de risque potentiel.

Sujets immunodéprimés

Stamaril® ne doit pas être administré aux personnes immunodéprimées (*voir Contre-indications*).

Si l'immunodépression est temporaire, la vaccination doit être retardée jusqu'à ce que la fonction immunitaire soit revenue à la normale. Il est conseillé aux patients qui ont reçu des corticoïdes par voie générale pendant 14 jours ou plus, de retarder la vaccination d'au moins un mois après la fin du traitement.

Infection par le VIH

Stamaril® ne doit pas être administré aux personnes souffrant d'une infection symptomatique par le VIH ou d'une infection asymptomatique par le VIH quand elle est accompagnée d'une déficience prouvée de la fonction immunitaire. Cependant, les données actuelles sont insuffisantes et ne permettent pas de déterminer les paramètres immunologiques qui pourraient différencier les personnes capables de développer une réponse immunitaire protectrice et pouvant être vaccinées en toute sécurité, de celles pour qui la vaccination serait potentiellement dangereuse et inefficace. En conclusion, si un sujet infecté par le VIH et asymptomatique ne peut éviter un voyage en zone d'endémie, les recommandations officielles doivent être prises en compte en considérant le rapport bénéfice/risque de la vaccination.

Enfants nés de mères séropositives pour le VIH

Les enfants âgés d'au moins 6 mois peuvent être vaccinés s'il est confirmé qu'ils ne sont pas infectés par le VIH.

Les enfants d'au moins 6 mois infectés par le VIH qui nécessiteraient une protection contre la fièvre jaune doivent être orientés vers une équipe pédiatrique spécialisée qui donnera son avis sur la possibilité ou non de vacciner.

Âge

Enfants âgés de 6 à 9 mois

Stamaril® ne doit pas être administré aux enfants de moins de 6 mois (*voir Contre-indications*). Les enfants âgés de 6 à 9 mois peuvent être vaccinés seulement dans des circonstances particulières (exemple : épidémies majeures) et sur la base des recommandations officielles en vigueur.

Personnes âgées de 60 ans et plus

Des effets indésirables graves et potentiellement mortels (incluant des réactions systémiques et neurologiques persistant plus de 48 heures, des

2. Yellow fever vaccine-Associated Viscerotropic Disease.

maladies neurotropes ou viscérotropes associées à la vaccination anti-amarile) semblent se produire à des fréquences plus élevées après l'âge de 60 ans. Par conséquent, le vaccin doit uniquement être administré aux personnes présentant un risque élevé de contracter la fièvre jaune.

Autres situations

Stamaril® ne doit pas être administré par voie intramusculaire aux personnes souffrant de troubles hématologiques comme l'hémophilie, la thrombocytopénie ou aux personnes traitées par anticoagulants, l'injection par voie intramusculaire pouvant causer des hématomes au site d'injection. L'administration par voie sous-cutanée doit être alors utilisée.

Les patients souffrant d'intolérance héréditaire rare au fructose ne doivent pas recevoir ce vaccin.

Une épreuve de tolérance est indiquée chez les sujets allergiques : injection intradermique de 0,1 ml de vaccin, suivie, en l'absence de réaction dans un délai de 10 à 15 minutes, de l'injection sous-cutanée du reste de la dose, soit 0,4 ml.

Efficacité

La durée de l'immunité conférée par la vaccination est certainement très supérieure aux dix ans admis par précaution pour la validité du certificat sanitaire international. On a ainsi retrouvé des anticorps neutralisants chez d'anciens soldats américains vaccinés trente ans auparavant et n'ayant depuis été soumis à aucun contact avec le virus amaril.

Références

- **Décret n° 87-525 du 9 juillet 1987 (JO 12/07/87) modifiant le décret 67-428 du 22 mai 1967 (JO 28/05/67) rendant obligatoire dans le département de la Guyane la vaccination contre la fièvre jaune.**
- **EMA Stamaril.**
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/stamaril/STAMARIL_AnnexesI-II-III-fr.pdf
- **Évaluation du risque d'épidémies de fièvre jaune - aide à la décision pour la réalisation de campagnes de vaccination préventive.**
Releve Epidemiol Hebd 2007 ; 82 : 153-160.
- **Notice to readers : fever, jaundice, and multiple organ system failure associated with 17d-derived yellow fever vaccination, 1996-2001.**
Morb Mort Wkly Rep 2001 ; 50(30) : 643-5.
- **Progrès de la lutte contre la fièvre jaune en Afrique.**
Releve Epidemiol Hebd 2005 ; 80 : 50-5.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- **Barrett AD, Monath TP, Barban V, Niedrig M, Teuwen DE.**
17D yellow fever vaccines: New insights : A report of a workshop held during the World Congress on Medicine and Health in the Tropics, Marseille, France, Monday 12 September 2005.
Vaccine 2007 ; 25 (15) : 2758-65.
- **Belsher JL, Gay P, Brinton M, et al.**
Fatal multiorgan failure due to yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease.
Vaccine 2007 ; 25(50) : 8480-5.

- Chan RC, Penney DJ, Little D, Carter IW, Roberts JA, Rawlinson WD.
Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine.
Lancet 2001 ; 358 (9276) : 121-2.
- WHO
International travel and health, 2007.
Genève : WHO, 2007 : 227.
<http://www.who.int/ith/en/>
- Hayes EB.
Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever.
Trans R Soc Trop Med Hyg 2007 ; 101(10) : 967-71.
- Lawrence GL, Burgess MA, Kass RB.
Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia.
Commun Dis Intell. 2004 ; 28(2) : 244-8.
- Legros F, Leroy JP, Masy N, Saluzzo JF, de Gentile L, Teuwen D.
Fièvre jaune, épidémiologie et prévention vaccinale du voyageur.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 25-26 : 236-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/25_26/beh_25_26_2007.pdf
- McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA, *et al.*
Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases.
Vaccine 2007 ; 25(10) : 1727-34.
- 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 2001 ; 358 (9276) : 98-104.
- Monath TP.
Yellow fever vaccine.
In : Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines.*
Philadelphia : Saunders, 2004 : 1095-1176.
- OMS.
Fièvres hémorragiques virales.
Ser Rapp Techn 1985 ; 721 : 142.
- OMS.
Vaccin anti-amaril.
Releve Epidemiol Hebd 2003 ; 78 : 349-59.
- Rodhain F.
Arboviroses.
EMC - Maladies infectieuses 1995 ; 8062A10 : 16.
- Vasconcelos PF, Luna EJ, Gallet R, *et al.*
Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil : a report of two cases.
Lancet 2001 ; 358 (9276) : 91-7. Erratum in : *Lancet* 2001 ; 358 (9278) : 336.