



Guide des vaccinations

Édition 2006

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.

RAPPEL NOSOLOGIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

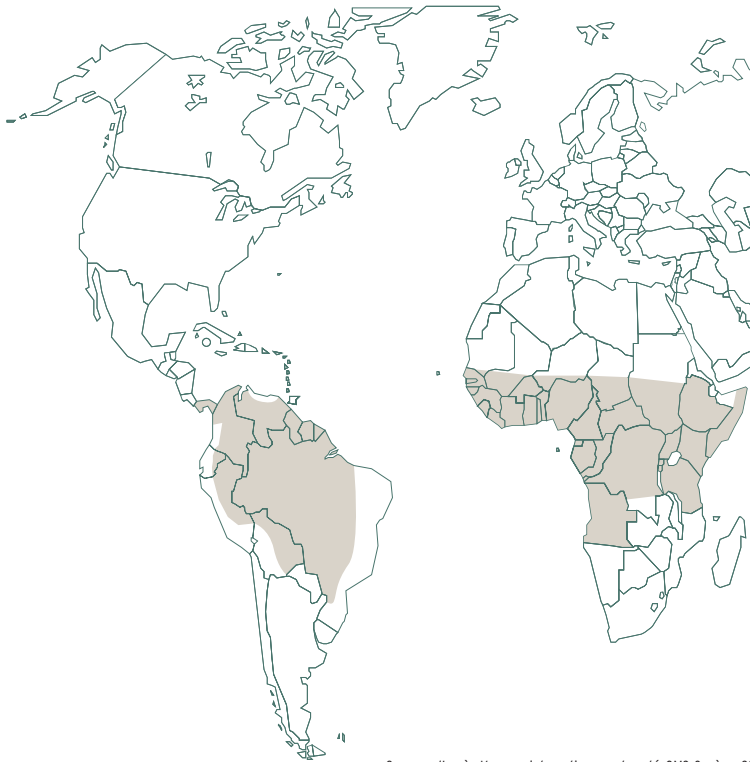
Clinique

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 lombo-sacrées et généralisées, des nausées et vomissements d'abord alimentaires, puis bilieux, un faciès vultueux, des urines foncées ;

FIGURE 1

Carte des zones d'endémicité amarile en Amérique et en Afrique



Source : d'après *Voyages internationaux et santé*, OMS-Genève, 2005.

■ **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 patentés.

Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur :

■ l'isolement ou la mise en évidence du virus et/ou 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 ;

- la mise en évidence de l'apparition ou 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.

Caractéristiques épidémiques

On distingue classiquement :

- **un cycle selvatique ou sauvage (forestier)**, entre moustiques et singes, essentiellement enzootique, touchant accidentellement l'homme lorsque celui-ci pénètre dans cet écosystème ; il s'agit de cas sporadiques ou de petites épidémies limitées à quelques cas ; les victimes sont surtout des hommes de 15 à 40 ans (travailleurs forestiers) ;
- **une fièvre jaune urbaine**, lorsque la densité humaine est plus importante, que des vecteurs domiciliaires ou péri-domiciliaires sont présents en abondance et que le virus est introduit dans cet écosystème. On court alors le risque d'épidémies explosives, massives et meurtrières. *Aedes aegypti* est le vecteur essentiel ; il existe une forme intermédiaire, rurale, caractérisée par des épidémies limitées.

Surveillance

L'efficacité de la prophylaxie repose sur une surveillance attentive et constante de la zone endémique au niveau :

- des populations de singes (éventuelles épizooties en Amérique du Sud) ;
- des populations de moustiques (indice habitation, indice réceptif, indice de Breteau pour *Aedes aegypti*) ;

- des malades suspects de la fièvre jaune, dont il convient d'assurer le diagnostic.

Critères de déclaration des cas

Le diagnostic biologique n'est pas toujours disponible et prend du temps. La déclaration des cas doit se faire quand il s'agit d'une affection fébrile aiguë d'apparition brutale avec ictère et un ou plusieurs des signes suivants : hémorragies, vomissements, signes d'encéphalite, atteinte rénale, bradycardie, évolution fatale en moins de onze jours chez un patient revenant d'une zone d'endémie et non vacciné. La fièvre jaune est une maladie à déclaration obligatoire et fait l'objet d'une surveillance internationale.

Centres de référence

- Centre national de référence des arbovirus : Centre de recherche Mérieux-Pasteur, Unité de biologie des infections virales émergentes, 21 avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon cedex 7.
- 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 de Dakar a été abandonné. La dizaine d'établissements agréés par l'OMS qui fabriquent le vaccin amaril utilisent tous la même souche Rockefeller 17 D, 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'exposition à température ambiante au cours du transport vers les centres de vaccination.

Le vaccin commercialisé en France actuellement est le 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 intramusculaire, à la dose de 0,5 ml (dose 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 unidose) 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 6 mois, aux personnes voyageant en zone endémique, même pour une courte durée, et *a fortiori* y résidant ; elle peut également être exigée chez les personnes non vaccinées se rendant d'une zone endémique dans une zone réceptive. La vaccination doit être inscrite sur un certificat international signé par un centre de vaccination accrédité et précisant le numéro du lot de vaccin utilisé. Le certificat est valable dix ans ; le vaccin protège à partir du dixième jour qui suit la date de la primo-vaccination, 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) ; la vaccination est obligatoire en Guyane française à partir de l'âge de 6 mois. 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.

Associations vaccinales

Le vaccin amaril peut être administré simultanément, mais en deux sites d'injection séparés, 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 25 % des sujets vaccinés peuvent présenter de légères réactions de type douleur, érythème ou œdème au site d'injection.

Dans moins de 10 % des cas, on peut observer une légère réaction générale avec fièvre, céphalées et myalgies, qui surviennent deux à dix jours après l'injection. Ces effets transitoires (de 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.

La vaccination peut néanmoins provoquer des réactions sévères et parfois fatales. En 2001, deux cas de fièvre hémorragique fatale associés à la souche 17 D du vaccin sont survenus au Brésil, ainsi que cinq cas de défaillance polyviscérale chez quatre résidents des États-Unis et un résident australien. Dans six cas sur sept, les malades sont décédés (Vasconcelos, 2001). Aucun cas de défaillance polyviscérale associée au vaccin contre la fièvre jaune n'avait été signalé avant 1996 (environ 1 cas/200 000 ou 1 cas/40 000 chez les sujets âgés de plus de 60 ans).

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les contre-indications sont celles des vaccins viraux vivants :

- affections malignes évolutives ;
- déficits immunitaires congénitaux et acquis, traitements immunodépresseurs, par corticoïdes au long cours, ou cytotoxiques ;
- allergie prouvée à l'un des composants du vaccin, notamment aux protéines de l'œuf ; la vaccination est néanmoins possible en procédant à une désensibilisation sous surveillance médicale ;
- nourrissons âgés de moins de 6 mois. Néanmoins, en contexte épidémique, on vaccinera les nourrissons à partir de 4 mois, les bébés plus jeunes étant placés sous moustiquaire.

L'utilisation du vaccin contre la fièvre jaune est déconseillée pendant toute la durée de la grossesse, excepté si un séjour ou un voyage en zone d'endémie ne peuvent être reportés. Dans ce cas, la vaccination est nécessaire en raison de la gravité de la maladie.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

En cas de fièvre, maladie aiguë, maladie chronique évolutive, il est préférable de différer la vaccination.

Pour la vaccination des patients infectés par le VIH : chez les sujets symptomatiques ou quand les CD4 sont inférieurs à 200/mm³ ou si la charge virale est élevée, il est préférable d'éviter la vaccination amarile ; pour les autres patients infectés par le VIH, la vaccination peut être pratiquée.

Dans certains cas particuliers, la vaccination amarile peut être prescrite chez des malades ayant reçu un traitement immunosuppresseur ; il est prudent de ne pratiquer la vaccination qu'un mois après l'arrêt du traitement, après s'être assuré, dans tous les cas, de la normalité des paramètres biologiques.

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.

Une analyse réalisée par les centres américains de contrôle et de prévention des maladies (*US Centers for Disease Control and Prevention*) et concernant la période 1990-1998 a montré que des événements indésirables graves (neurologiques ou systémiques persistant plus de 48 heures) touchaient plus fréquemment les personnes de 65 ans et plus. C'est pourquoi l'état de santé de ces personnes, quand elles se rendent en zone épidémique de fièvre jaune, doit être évalué avant la vaccination. Les événements indésirables doivent être soigneusement surveillés durant les dix jours suivant la vaccination (voir *supra* « Effets indésirables »).

La décision de vacciner ces voyageurs doit être prise en considérant le rapport bénéfice/risque : réaction rare à la vaccination et risque de fièvre jaune contractée lors du séjour en zone endémique.

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.

Bibliographie

■ Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2006.

Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 23-24 : 153-63.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/23_24/beh_23_24_2006.pdf

■ Progrès de la lutte contre la fièvre jaune en Afrique.

Releve Epidemiol Hebd 2005 ; 80 : 50-5.

■ 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.

■ Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJ, Holmes DA, Tseng J, Shieh W, *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.

■ OMS.

Fièvres hémorragiques virales.
Ser Rapp Techn 1985 ; 721 : 142 p.

■ OMS.

Lutte contre la fièvre jaune en Afrique.
Genève : OMS, 1987 : 96 p.

■ OMS.

Voyages internationaux et santé. Situation au 1^{er} janvier 2005.
Genève : OMS, 2005 : 218 p.

■ Rodhain F.

Arboviroses.
Encycl Med Chir, Maladies infectieuses, 8062 A10.
Paris : Éditions techniques, 1995 : 16 p.

■ Vasconcelos PF, Luna EJ, Gallet R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VL, *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.