

AVIS

relatif à la vaccination de rappel contre la fièvre jaune pour la Guyane

24 janvier 2014

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 14 novembre 2013, une saisine de la Direction générale de la santé relative à la vaccination de rappel contre la fièvre jaune pour la Guyane.

Le vaccin contre la fièvre jaune est indiqué pour les personnes se rendant ou vivant dans une zone où circule le virus amaril. Cette vaccination a un caractère obligatoire en Guyane (article 3114-9 du code de la santé publique) sauf pour les nourrissons âgés de moins de 1 an. Elle est également requise par les autorités d'un certain nombre de pays, selon les dispositions du Règlement sanitaire international (RSI) élaboré par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

Jusqu'à présent, on considérait qu'un rappel de cette vaccination était nécessaire tous les dix ans pour maintenir une protection efficace contre la fièvre jaune.

L'OMS vient de prendre une position claire concernant ces vaccinations de rappel en déclarant dans une Note de synthèse publiée dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire du 5 juillet 2013 [1] « qu'une dose unique de vaccin amaril est suffisante pour conférer une immunité protectrice pour toute la vie ; l'administration d'une dose de rappel n'est pas nécessaire », suivant ainsi l'Avis publié le 17 mai 2013 de son groupe stratégique d'experts sur la vaccination (SAGE). Cependant, une éventuelle modification du RSI, proprement dit, selon la procédure de l'OMS, devrait prendre plusieurs mois.

Dans l'attente de l'évolution du RSI, et afin de ne pas exposer inutilement à des rappels de vaccination la population de la Guyane ainsi que les voyageurs de métropole se rendant en Guyane, il est demandé au HCSP de se prononcer sur l'opportunité de supprimer rapidement les rappels de vaccination anti-amarile dans le calendrier national.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les éléments suivants :

➤ Les textes réglementaires concernant la vaccination contre la fièvre jaune

La vaccination anti-amarile est obligatoire sauf contre-indication médicale pour toutes les personnes âgées de plus de 1 an et résidant en Guyane ou y séjournant (article 3114-9 du Code de la santé publique). Ce texte ne fait pas référence à la nécessité de rappels.

➤ Les arguments du groupe SAGE de l'OMS

Les arguments sur lesquels l'OMS s'appuie pour justifier cette nouvelle recommandation sont issus d'une revue récente de la littérature sur l'efficacité et la durée de protection conférée par le vaccin contre la fièvre jaune [2]. Ces éléments sont les suivants :

- le faible nombre de cas rapportés chez les voyageurs (6 cas entre 1996 et 2002 ; aucun cas depuis 2002) ;
- la survenue de ces cas au cours d'épidémies, devenues plus rares ;
- une durée considérée comme suffisamment prolongée de la séroprotection conférée par une seule injection vaccinale, soit, dans la seule étude correcte, 80 % à 30 ans chez les vétérans américains de la Seconde guerre mondiale [3] ;

- une protection immune cellulaire non évaluable par la mesure du titre des anticorps, mesure qui sous-estimerait donc la durée et la qualité de la protection ;
- dans un contexte de manque de vaccin, la nécessité de réserver le vaccin pour les primo-vaccinations ;
- l'avis de Monath qui suggère que les cas observés chez les voyageurs au cours des 15 dernières années surviennent chez de personnes chez lesquelles une réponse initiale appropriée n'avait pas été documentée [4] ;
- tous les cas de fièvre jaune observés au Brésil sont survenus chez des personnes non vaccinées [1].

➤ L'épidémiologie de la fièvre jaune en Guyane

La Guyane (239 450 habitants en 2012) est le plus vaste département de la république française. Il est recouverte dans sa presque totalité par la forêt amazonienne.

La vaccination « fièvre jaune » (FJ) est obligatoire en Guyane depuis 1967. Des contrôles sanitaires aux frontières sont organisés pour veiller à ce respect réglementaire afin de ne pas importer le virus d'une zone endémique ou encore l'exporter vers une zone indemne mais où le vecteur est présent (moustique du genre *Aedes* : en Amérique latine, les vecteurs sont les moustiques sylvatiques du genre *Haemagogus* et *Sabethes* et les moustiques urbains du genre *Aedes*). Le risque pour le voyageur est d'autant plus important qu'il séjourne en zone forestière en Guyane et en Amérique du Sud en général.

Le Règlement sanitaire international (RSI) prescrit un certain nombre de mesures concernant la fièvre jaune : la déclaration obligatoire des cas à l'OMS, l'autorisation pour tout Etat se trouvant dans une zone où le vecteur est présent (zone de réceptivité) d'exiger un certificat de vaccination international, différentes mesures de démoustication s'appliquent aux navires et aux installations portuaires ainsi qu'aux avions et aux aéroports.

Afin de répondre à cette obligation, 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 autorisant par arrêté préfectoral une vingtaine de médecins libéraux préalablement formés à réaliser cette vaccination sur le territoire guyanais [5].

Données épidémiologiques

En 2000, la couverture vaccinale contre la FJ était élevée sur le littoral, où réside la majorité de la population et la couverture vaccinale globale se situait entre 80 % et 90 % selon les tranches d'âge mais a été jugée insuffisante. En 2000 et pour la zone littorale, les tranches d'âge les moins bien vaccinées étaient les enfants âgés de 24 à 35 mois et les adolescents âgés de 12 à 15 ans. Seuls 47 % des enfants âgés de 24 mois étaient correctement vaccinés (en 2000, la couverture vaccinale contre la FJ chez les enfants âgés de 24 mois variait néanmoins entre 10 % et 63 % selon les communes de la zone intérieure¹). La couverture vaccinale des enfants âgés de 7 ans révolus était bonne, supérieure à 90 %. Enfin la couverture vaccinale du reste de la population, retrouvée égale à 85 %, est intermédiaire.

En 2009, une enquête exhaustive (recensement) a été réalisée du 9 au 27 mars [5] auprès de l'ensemble des enfants scolarisés dans les classes concernées de tous les établissements de la Guyane. Les données relatives au statut vaccinal ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé renseigné par les infirmiers(ères) de santé scolaire et/ou les médecins scolaires à partir du carnet de santé ou de vaccination de l'élève. Seuls les enfants ayant présenté leur carnet de vaccination ont été inclus dans l'analyse du statut vaccinal. Les dates de vaccination relatives à l'ensemble des antigènes du calendrier vaccinal ainsi qu'à la vaccination contre la FJ ont été recueillies par les enquêteurs. Un enfant était considéré comme correctement vacciné

¹ La couverture vaccinale en Guyane en 2000, http://www.invs.sante.fr/publications/2002/couv_vaccin_guyane/r_couv_vaccin_guyane.pdf (consulté le 3 janvier 2014)

quand il avait reçu avant l'âge de 6 ans une dose de vaccin contre la FJ datant de moins de 10 ans.

En 2009, la couverture vaccinale de la FJ était de 95,9 % [95,5-96,3] sans qu'il y ait une différence significative entre les zones et entre les générations. Les résultats obtenus montrent une évolution importante par rapport aux données observées en 2000 qui présentaient des couvertures vaccinales à 7 ans allant de 77 % sur certaines zones du Maroni à 91 % pour le littoral.

Le dernier cas de FJ identifié en Guyane remonte à 1998 [6,7] : il s'agissait d'une personne vivant à la frontière avec le Surinam. Entre le 1^{er} décembre 2007 et le 11 juin 2008, les autorités brésiliennes ont fait état de 45 cas confirmés (25 décès, létalité 55,5 %) dans huit États, dont le Para, frontalier de la Guyane. Le dernier voyageur de retour de Guyane ayant présenté une FJ date de 2002. Une étude de Geosentinel, entre 2007 et 2011 [8] (53 sites dans le monde, 42 173 patients de retour de voyage avec 49 379 diagnostics) n'indique aucun cas de FJ de retour de Guyane entre ces années.

➤ **Les données scientifiques concernant la durée de protection conférée par le vaccin contre la fièvre jaune**

▪ ***Les connaissances relatives à la protection conférée par le vaccin contre la fièvre jaune dans la population générale***

En dehors des populations spécifiques auxquelles ne s'applique pas cette décision de l'OMS, certains arguments sur lesquels s'appuie l'OMS pour cette recommandation dans la population générale sont discutables. En effet :

- elles reposent sur un faible nombre d'études : 8 en tout, incluant au maximum 300 patients/étude ;
- le taux de séroprotection à 30 ans dans l'étude des vétérans américains de la Seconde guerre mondiale varie en fait de 60 % à 97 % selon le sous-groupe considéré [3] ;
- le taux de séroprotection décroît avec le temps [9] ;
- les taux de séroprotection à 10 ans ont été estimés à 75 % dans une étude [9] et à 65 % dans une autre étude [10] ;
- une étude séro-épidémiologique a été effectuée dans l'état de Goiás au Brésil, où la dernière épidémie remontait à 1972/1973 (mais il existe encore des cas sporadiques) ; 97,6 % des 383 volontaires avait un titre d'anticorps considéré comme protecteur (>1/10 en anticorps neutralisants) : la majorité avait reçu plus de deux doses de vaccin [11].
- L'argument de Monath [4] qui suggère que les cas observés chez les voyageurs au cours des 15 dernières années surviennent chez des personnes chez lesquelles une réponse initiale appropriée n'avait pas été documentée est peu recevable dans la mesure où la réponse vaccinale n'est habituellement pas mesurée.

▪ ***Les connaissances relatives à la protection conférée par le vaccin contre la fièvre jaune dans des populations particulières***

Si les données disponibles suggèrent qu'une seule dose de vaccin contre la fièvre jaune peut conférer une protection de longue durée, voire définitive chez les adultes en bonne santé, de fortes incertitudes persistent quant à la réponse immune dans des populations particulières [2].

- Les enfants âgés de moins de 2 ans ont un taux de séroconversion plus faible que les adultes, ainsi qu'une réponse en anticorps neutralisants inférieure, ce qui pourrait impacter négativement la durée de protection conférée par une seule dose de vaccin. Dans un essai clinique randomisé, le taux de séroprotection le plus faible fut observé chez les enfants âgés de 9 à 18 mois (de 88,5 % à 95 % selon le vaccin) et chez les enfants âgés de 18 à 36 mois (88,6 % à 94,6 % selon le vaccin), un mois après

l'administration du vaccin [12]. Aucune donnée n'est disponible quant à l'évaluation de la persistance de la réponse immunitaire à long terme.

- Chez les personnes immunodéprimées, le vaccin contre la fièvre jaune, vaccin vivant atténué est contre-indiqué. Cependant, ce vaccin peut être administré sous certaines conditions :
 - les personnes infectées par le VIH peuvent être vaccinées contre la FJ si leur taux de lymphocytes CD4 est $> 200/\text{mm}^3$ ou $> 25\%$ (enfant âgé de moins de 12 mois), ou $> 20\%$ (enfant entre 12 et 35 mois), ou $> 15\%$ (enfant entre 36 et 59 mois) [13]. Toutefois, le pourcentage de personnes qui atteignent un taux protecteur d'anticorps neutralisants est significativement plus faible chez les personnes infectées par le VIH que chez les personnes non infectées [14]. Il en va de même chez les nourrissons [15].
 - la vaccination est possible chez les patients transplantés de cellules souches hématopoïétiques indemnes de GVH (réaction du greffon contre l'hôte) et ne recevant aucun traitement immunosuppresseur 24 mois après la transplantation. La vaccination peut être réalisée six mois après arrêt de la chimiothérapie chez les personnes traitées pour cancer ou hémopathie ou avant instauration du traitement ou après fenêtrage chez les personnes traitées par immunosuppresseurs ou biothérapie [13]. La qualité de la réponse immune et *a fortiori* la durée de protection conférée par la vaccination dans ces circonstances sont inconnues.
- Les femmes enceintes ont une contre-indication à la vaccination contre la FJ. Toutefois, celle-ci peut être pratiquée en situation épidémique ou en cas de voyage non évitable en pays d'endémie. La réponse immune, évaluée dans deux études observationnelles chez la femme enceinte, apparaît variable, notamment en fonction du stade de la grossesse : la réponse immune est plus élevée au cours du premier trimestre de grossesse [16,17].
- Bien qu'évaluée par une seule étude incluant huit personnes, la malnutrition est également en faveur d'un risque de faible réponse immune [18].

Dans toutes les circonstances listées ci-dessus, il est impossible de déterminer la durée de protection conférée par une seule dose de vaccin.

➤ **Les manifestations indésirables graves liées au vaccin contre la fièvre jaune se répartissent en trois catégories :**

- Les réactions anaphylactiques, liées le plus souvent à une allergie à l'œuf ou à la gélatine, sont très rares avec une incidence inférieure à un cas pour 10 000 doses vaccinales [1].
- Les maladies neurologiques (YEL-AND pour Yellow Fever Vaccine-Associated Neurologic Disease) à type de méningite ou d'encéphalite dues à une invasion directe du système nerveux par le virus vaccinal ou à une réaction de type auto-immun (syndrome de Guillain-Barré ou encéphalomyélite disséminée aiguë). L'incidence estimée des YEL-AND se situe entre 0,25 et 0,8 cas/100 000 vaccinés [19,20].
- Les maladies viscérotropes (YEL-AVD pour Yellow Fever Vaccine-Associated Viscerotropic Disease) liées à la réplication et à la dissémination du virus vaccinal selon des modalités comparables à celles du virus sauvage. Les YEL-AVD, mortelles dans plus de 60 % des cas, se traduisent par une défaillance polyviscérale. L'incidence estimée de ce type d'affection se situe entre 0,25 et 0,4 cas/100 000 vaccinés [19,20].

La fréquence élevée des YEL-AND chez les jeunes nourrissons (avec un vaccin de première génération) avait conduit à contre-indiquer cette vaccination avant l'âge de 6 mois et à ne la recommander chez les nourrissons âgés de 6 à 8 mois qu'en situation épidémique [1].

Le risque de YEL-AVD est plus élevé chez les personnes âgées de plus de 60 ans et surtout de plus de 70 ans [21].

Les effets secondaires graves semblent plus fréquents après vaccination dans le cadre des voyages que chez les personnes vaccinées dans les pays d'endémie, même si le risque de formes graves reste faible d'après une étude rétrospective effectuée aux Etats-Unis (CDC Yellow Fever Vaccine Working Group) regroupant les données du Vaccine Safety Data Link et celles du Department of Defense entre janvier 1991 et décembre 2006 [22].

A ce jour, tous les cas notifiés et publiés de YEL-AND et de YEL-AVD sont survenus chez des primo-vaccinés [19,20].

L'explication avancée est que les complications pourraient être liées à la virémie, fréquente après primo-vaccination alors qu'elle n'a jamais été observée lors des rappels. Les personnes âgées naïves ont, en outre, comparées aux personnes jeunes, une charge virale plus élevée après primo-vaccination et une réponse en anticorps retardée [23].

➤ **Le libellé d'AMM du vaccin Stamaril®**

« La revaccination par une dose unique de 0,5 ml est recommandée tous les 10 ans chez les personnes à risque d'exposition. Selon la réglementation sanitaire internationale, une revaccination est exigée tous les 10 ans avec la même dose que pour la primo-vaccination, afin que le certificat reste valide. »

La suppression des rappels constituerait donc une recommandation hors AMM.

➤ **Les difficultés potentielles générées pour les personnes se rendant ou résidant en Guyane**

Celles-ci sont susceptibles de se rendre dans les pays frontaliers de la Guyane (Brésil, Surinam) où il existe une obligation vaccinale incluant les rappels.

➤ **Les difficultés de compréhension face à deux recommandations différentes dans la période d'attente de changement du Règlement sanitaire international.**

En conséquence, le HCSP ne recommande pas, dans l'état actuel des connaissances, la suppression des rappels décennaux de vaccins contre la fièvre jaune pour les personnes résidant en Guyane ou celles de la métropole qui doivent s'y rendre.

Cet avis serait reconsidéré si le Règlement sanitaire international était modifié.

Le CTV a tenu séance le 14 janvier 2014 : 11 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 24 janvier 2014 : 9 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

- [1] Vaccines and vaccination against yellow fever. WHO position paper. WER June 2013; 88(27): 269-84.
- [2] Gotuzzo E, et al. Review article: efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination : systematic review on the need for a booster every 10 years. Am J Trop Med Hyg 2013; 89: 434-44.
- [3] Poland JD, et al. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. Bull WHO 1981; 59(6): 895-900.
- [4] Monath TP, et al. 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 2002; 66(5): 533-41.
- [5] Cire Antille Guyane. Les maladies à prévention vaccinale en Guyane : surveillance et contrôle. Bulletin de veille sanitaire, avril 2010 ; N°4.
- Disponible sur http://www.invs.sante.fr/publications/bvs/antilles_guyane/2010/bvs_ag_2010_04.pdf (consulté le 10/01/2014).

- [6] Héraud J. M., *et al.* 1999 - First case of yellow fever in French Guiana since 1902. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5(3) : 429-32.
- [7] Talarmin A., *et al.* Fièvre jaune en Guyane : une menace toujours présente. *Bull Epidemiol Hebdo* 1998; 39: 170-71.
- Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/1998/9839/beh_39_1998.pdf (consulté le 10/01/2014).
- [8] GeoSentinel. Surveillance of Illness in Returned Travelers, 2007–2011, *Annals of Internal Medicine*, 2013; 158: 456-68.
- [9] Niedrig M, *et al.* 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* 1999; 4(12): 867-71.
- [10] Barbosa de Melo A, *et al.* Description of a prospective 17DD Yellow fever vaccine cohort in Recife, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 85: 739-47.
- [11] Belmusto-Worn VE, *et al.* Pediatric phase III trial of 2 YF vaccines. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72: 189-97.
- [12] Wolff Machado V, *et al.* Serologic assessment of yellow fever immunity in the rural population of a yellow fever-endemic area in central Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2013; 46: 166-71.
- [13] Haut Conseil de la santé publique. Vaccinations des personnes immunodéprimées. juillet 2012
Disponible sur http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20120712_vaccinationimmunodeprime.pdf (consulté le 10/01/2014).
- [14] Veit O, *et al.* Immunogenicity and safety of yellow fever vaccination for 102 HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2009, 48(5): 659-66.
- [15] Sibailly TS, *et al.* Poor antibody response to yellow fever vaccination in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr. Infect. Dis.J.* 1997; 16: 1177-79.
- [16] Nasidi A, *et al.* Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1993; 87(3): 337-39.
- [17] Suzano CE, *et al.* The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine* 2006; 24(9): 1421-26.
- [18] Brown RE, Katz M. Failure of antibody production to yellow fever vaccine in children with kwashiorkor. *Trop Geogr Med* 1966; 18: 125-28.
- [19] Lindsey NP, *et al.* Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*, 2008; 26(48): 6077-82.
- [20] Khromava AY, *et al.* Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine*, 2005; 23(25): 3256-63.
- [21] Rafferty E. Risk of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease among the elderly. *Vaccine* 2013; 31: 5798-805.
- [22] Nordin DJ, *et al.* Safety of the yellow fever vaccine: a retrospective study. *J Travel Med* 2013; 20: 368-73.
- [23] Roukens AH, *et al.* Elderly subjects have a delayed antibody response and prolonged viraemia following yellow fever vaccination: A prospective controlled cohort study. *PLoS One.* 2011; 6(12): e27753.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 24 janvier 2014

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr