



## Contents

- 241 Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper

## Sommaire

- 241 Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins contre l'encéphalite à tiques

## Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on their use worldwide. The papers have been reviewed by experts within and outside WHO, and since 2006 they have been reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE).<sup>1</sup> Position papers are designed to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media and the public.

This is the first WHO position paper on vaccines against tick-borne encephalitis. Recommendations on the use of these vaccines were discussed by SAGE at its meeting in April 2011. Evidence presented at the meeting can be accessed at <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

In this paper, footnotes provide a limited number of core references including references to grading tables that assess the quality of scientific evidence for a few key conclusions; a more comprehensive list of references is offered in the *Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis*.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> For additional information, see <http://www.who.int/immunization/sage/en/>.

<sup>2</sup> Kollaritsch H et al. *Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis*. Geneva, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011 ([http://www.who.int/immunization/sage/6\\_TBE\\_backgr\\_18\\_Mar\\_net\\_apr\\_2011.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf), accessed May 2011).

## Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins contre l'encéphalite à tiques

Conformément à son mandat, qui est de formuler des avis destinés aux États Membres sur les questions de politique de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant des répercussions sur la santé publique au niveau international. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; elles récapitulent les informations générales sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le monde. Ces notes ont été examinées par un certain nombre d'experts appartenant ou non à l'OMS et, depuis 2006, sont examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) de l'OMS sur la vaccination.<sup>1</sup> Elles s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, le corps médical, les milieux scientifiques et le grand public.

Il s'agit là de la première note de synthèse de l'OMS sur les vaccins contre l'encéphalite à tiques. Les recommandations relatives à l'utilisation de ces vaccins ont été évoquées par le SAGE lors de sa réunion d'avril 2011. Les données présentées lors de la réunion peuvent être consultées à l'adresse suivante: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Dans cette note de synthèse, les notes de bas de page fournissent un nombre limité de références essentielles, notamment des références à des tableaux de cotations évaluant la qualité des données scientifiques relatives aux recommandations essentielles; on trouvera une liste plus complète de références dans le *Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis*.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pour de plus amples informations, voir <http://www.who.int/immunization/sage/en/>.

<sup>2</sup> Kollaritsch H et al. *Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis*. Geneva, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011 ([http://www.who.int/immunization/sage/6\\_TBE\\_backgr\\_18\\_Mar\\_net\\_apr\\_2011.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf), accessed May 2011).

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

06.2011

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

## Background

### Epidemiology

Tick-borne encephalitis virus is an important cause of viral infections of the central nervous system in eastern, central and northern European countries, in northern China, Mongolia, and the Russian Federation. The areas where tick-borne encephalitis is endemic cover the southern part of the nontropical Eurasian forest belt, extending from north-eastern France to the Japanese Hokkaido Island.<sup>3</sup> Approximately 10 000–12 000 clinical cases of tick-borne encephalitis are reported each year, but this figure is believed to significantly underestimate the actual total. Even in the most severely affected areas, the disease is usually limited to particular sylvan foci. Some countries, such as Germany, define risk-areas at district level, based on the reported number of clinical cases. However, there are no standard diagnostic criteria for tick-borne encephalitis, and no definition for areas considered to be at risk.

Currently, the highest incidences of clinical cases are being reported from the Baltic States, Slovenia and the Russian Federation. For example, in 2009, the national incidence per 100 000 inhabitants was 10.40 for Estonia, 7.50 for Latvia, 6.89 for Lithuania and 9.90 for Slovenia.<sup>4</sup> In 2006, the average incidence of the disease in the Russian Federation was 2.44, but in the Siberian Federal Area morbidity was >5 times higher, including some areas where it was 10 times higher than the national average. High incidences of tick-borne encephalitis were also reported from the North-Western Federal Area of the Russian Federation. Other countries which have reported cases within their territories, or are considered to be at-risk due to focally high prevalence of the virus in ticks, include Albania, Austria, Belarus, Bosnia, Bulgaria, China, Croatia, Denmark, Finland, Germany, Greece, Hungary, Italy, Mongolia, Norway, Poland, the Republic of Korea, Romania, Serbia, Slovakia, Slovenia, Sweden, Switzerland, Turkey and Ukraine.<sup>2,3</sup>

In most epidemic settings, the disease affects males more frequently than females. All age groups may be affected, but the distribution of cases may vary by region. In the highly endemic region of western Siberia, people aged 20–49 years were at highest risk, although 20–30% of cases occurred in children aged <14 years.<sup>5</sup> In southern Germany during 1994–1998, 12% (79) of the 656 cases occurred in children aged <14 years, 42% (276) in people aged 21–50 years, and 24% (157) in people aged >60 years.<sup>6</sup>

Changes in climate and habitation, and in recreational activities, are altering the epidemiology of tick-borne encephalitis. The disease may represent an increasing problem because it is now being reported from areas

## Généralités

### Épidémiologie

Le virus de l'encéphalite à tiques est une cause importante d'infection du système nerveux central dans les pays d'Europe orientale, centrale et septentrionale; dans le nord de la Chine; en Mongolie; et en Fédération de Russie. Les zones d'endémie de l'encéphalite à tiques couvrent la partie méridionale de la ceinture non tropicale de la forêt eurasiennne, s'étendant du nord-est de la France jusqu'à l'île japonaise d'Hokkaido.<sup>3</sup> Près de 10 000 à 12 000 cas cliniques d'encéphalite à tiques sont notifiés chaque année, mais on pense que ce chiffre est une sous-estimation importante du total réel. Même dans les zones les plus gravement touchées, la maladie reste en général limitée à certains foyers sylvestres. Quelques pays, comme l'Allemagne, définissent des zones à risque à l'échelon du district en se basant sur le nombre de cas cliniques notifiés. Cependant, il n'existe pas de critères de diagnostic communs pour l'encéphalite à tiques, pas plus qu'il n'existe de définition pour les zones considérées comme à risque.

Actuellement, les incidences de cas cliniques les plus élevées sont notifiées par des États baltes, la Slovaquie et la Fédération de Russie. Par exemple, en 2009, l'incidence nationale pour 100 000 habitants était de 10,40 en Estonie, 7,50 en Lettonie, 6,89 en Lituanie et de 9,90 en Slovaquie.<sup>4</sup> En 2006, l'incidence moyenne de cette maladie en Fédération de Russie était de 2,44, mais dans la zone fédérale de Sibirie, la morbidité était >5 fois plus élevée – et jusqu'à 10 fois plus élevée dans certaines zones sibériennes – que la moyenne nationale. De fortes incidences de l'encéphalite à tiques ont été également signalées dans la zone fédérale du nord-ouest de la Fédération de Russie. Les autres pays ayant notifié des cas sur leur territoire, ou considérés comme étant à risque en raison de la forte prévalence du virus chez les tiques dans certains foyers, sont l'Albanie, l'Autriche, le Bélarus, la Bosnie, la Bulgarie, la Chine, la Croatie, le Danemark, la Finlande, l'Allemagne, la Grèce, la Hongrie, l'Italie, la Mongolie, la Norvège, la Pologne, la République de Corée, la Roumanie, la Serbie, la Slovaquie, la Slovaquie, la Suède, la Suisse, la Turquie et l'Ukraine.<sup>2,3</sup>

Dans la plupart des épidémies, la maladie touche plus fréquemment les hommes que les femmes. Toutes les classes d'âge peuvent être touchées, mais la distribution des patients peut varier selon la région. Dans la région fortement endémique de l'ouest de la Sibirie, les sujets âgés de 20 à 49 ans étaient les plus exposés au risque, même si 20% à 30% des cas se sont produits chez des enfants de <14 ans.<sup>5</sup> Dans le sud de l'Allemagne, entre 1994 et 1998, 12% (79) des 656 cas ont touché des enfants âgés de <14 ans, 42% (276) des personnes âgées de 21 à 50 ans et 24% (157) des personnes âgées de >60 ans.<sup>6</sup>

Les changements survenus au niveau du climat et de l'habitat, ainsi que dans les activités de loisir, modifient l'épidémiologie de l'encéphalite à tiques. Cette maladie pourrait représenter un problème toujours plus grand parce qu'elle est désormais signa-

<sup>3</sup> Süß J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond—the epidemiological situation as of 2007. *EuroSurveillance*, 2008,13(26):pii =18916 (<http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleid=18916>, accessed May 2011).

<sup>4</sup> Stefanoff P et al. Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. *Vaccine*, 2011, 29:1283–1288.

<sup>5</sup> Poponnikova TV. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296(Suppl. 40):S59–S62.

<sup>6</sup> Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2008, 22:561–575.

<sup>3</sup> Süß J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007. *EuroSurveillance*, 2008, 13(26): pii=18916 (<http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleid=18916>, consulté en mai 2011).

<sup>4</sup> Stefanoff P et al. Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. *Vaccine*, 2011, 29: 1283-1288.

<sup>5</sup> Poponnikova TV. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296 (Suppl. 40): 559-562.

<sup>6</sup> Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2008, 22: 561-575.

previously not known to be endemic – for example, from parts of Germany, Lithuania, Scandinavia, several regions in the Russian Federation and Switzerland.<sup>2</sup> Also, endemic zones are apparently expanding in altitude, from <800 m above sea level to about 1500 m, as was recently reported from Austria and Slovakia.<sup>2</sup>

Three subtypes of the tick-borne encephalitis virus cause human disease:<sup>7</sup> (i) the European subtype is prevalent in western, northern, central and eastern parts of Europe; (ii) the Far-Eastern subtype occurs in eastern parts of the Russian Federation, in China and Japan; (iii) the Siberian subtype occurs in all parts of the Russian Federation (but predominately in the Asian parts). All 3 subtypes cocirculate in the Baltic, the European part of the Russian Federation, and in Siberia.<sup>2</sup>

Most infections with the virus result from tick bites acquired during outdoor activities in forested areas, although in about one third of confirmed cases, the patients do not recall any exposure to ticks preceding their illness.<sup>5</sup> The seasonal incidence of the disease coincides with increased exposure during spring, summer and autumn.<sup>8</sup>

The European subtype is transmitted primarily by *Ixodes ricinus*, and the Far-Eastern and Siberian subtypes mainly by *Ixodes persulcatus*. The proportion of ticks infected with the virus varies considerably with time and location; in endemic areas of Austria and southern Germany, 1–3 % of ticks were found to carry the virus, whereas in highly affected locations in Lithuania, the Russian Federation and Switzerland, the prevalence of infection in ticks may occasionally reach 10–30%.<sup>2</sup> However, the incidence of disease among inhabitants of an area depends on a variety of factors and is not directly correlated with the prevalence of the virus in the local tick population.<sup>3,9</sup>

Larvae, nymphs and adult ticks become infected when they ingest blood from viraemic animals, particularly small rodents; they may subsequently infect vertebrate species, including humans, during the next blood-meal. In addition, ticks may acquire the virus transovarially or through cofeeding.

More than 100 different species of animals may be infected with the virus, and some of these act as a reservoir. Occasionally, infected cows, goats or sheep may pass on the virus in unpasteurized milk or milk products, and thus infect humans through the alimentary route.<sup>10</sup> Person-to-person transmission of the virus has not been described.

Attempts to eliminate the disease through chemical extermination of the tick population have been unsuccessful; the protective impact of insecticide-impregnated clothing, or the use of repellents, have been short-lived, at best. However, the use of personal protective measures when outdoors in endemic areas can reduce the

lée dans des zones qui n'étaient pas connues auparavant pour être des zones d'endémie – par exemple dans certaines parties de l'Allemagne, de la Lituanie, de la Scandinavie, et dans plusieurs régions de la Fédération de Russie et de la Suisse.<sup>2</sup> De plus, les zones d'endémie s'étendent apparemment en altitude, de <800 m au-dessus du niveau de la mer jusqu'à environ 1500 m, comme cela a été récemment rapporté en Autriche et en Slovaquie.<sup>2</sup>

Chez l'homme, la maladie est due à 3 sous-types du virus de l'encéphalite à tiques.<sup>7</sup> Le sous-type européen est prédominant en Europe occidentale, septentrionale, centrale et orientale; le sous-type extrême oriental se retrouve dans les régions orientales de la Fédération de Russie, en Chine et au Japon; et le sous-type sibérien est présent dans toutes les régions de la Fédération de Russie (mais surtout dans sa partie asiatique). Les 3 sous-types circulent conjointement dans la Baltique, la partie européenne de la Fédération de Russie et en Sibérie.<sup>2</sup>

La plupart des infections résultent de piqûres de tiques contractées au cours d'activités de plein air dans des zones forestières, même si dans près d'un tiers des cas confirmés les patients ne se souviennent pas avoir été exposés à des tiques avant leur maladie.<sup>5</sup> L'incidence saisonnière de la maladie coïncide avec une exposition accrue au printemps, en été et en automne.<sup>8</sup>

Le sous-type européen est principalement transmis par *Ixodes ricinus* et les sous-types extrême-orientaux et sibériens par *Ixodes persulcatus*. Le pourcentage de tiques infectées par le virus varie considérablement au cours du temps et selon les endroits; dans les zones d'endémie d'Autriche et du sud de l'Allemagne, 1 à 3% des tiques se sont avérées porteuses du virus, tandis que dans les endroits très touchés de Lituanie, de Fédération de Russie et de Suisse, la prévalence de l'infection chez les tiques peut parfois atteindre 10 à 30%.<sup>2</sup> Toutefois, l'incidence de la maladie chez les habitants d'une région dépend de divers facteurs et n'est pas directement corrélée à la prévalence du virus dans la population locale de tiques.<sup>3,9</sup>

Les larves, les nymphes et les tiques adultes s'infectent lorsqu'elles ingèrent le sang d'animaux virémiques, en particulier de petits rongeurs; elles peuvent alors infecter par la suite des espèces vertébrées, notamment l'homme, au cours de leur repas de sang suivant. En outre, les tiques peuvent contracter le virus par voie trans-ovarienne ou à l'occasion de repas de sang conjoints.

Plus de 100 espèces animales différentes peuvent être infectées par le virus et certains d'entre elles en sont les réservoirs. Il arrive parfois que des vaches, des chèvres ou des brebis infectées transmettent le virus dans le lait ou les produits laitiers non pasteurisés et infectent ainsi l'homme par la voie alimentaire.<sup>10</sup> La transmission d'homme à homme du virus n'a jamais été décrite.

Les tentatives d'élimination de la maladie par l'extermination chimique des populations de tiques ont échoué; l'effet protecteur des vêtements imprégnés d'insecticide ou de l'utilisation de répulsifs a été au mieux de courte durée. Cependant, le recours à des mesures de protection individuelle lorsqu'on est en plein air dans des régions d'endémie permet de réduire le risque d'ex-

<sup>7</sup> Fauquet CM et al, eds. *Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego, CA, Elsevier Academic Press, 2005: 986

<sup>8</sup> Gritsun TS et al. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Research*, 2003, 57:129–146.

<sup>9</sup> Süß J et al. TBE incidence versus virus prevalence and increased prevalence of the TBE virus in *Ixodes ricinus* removed from humans. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296(Suppl. 40):563–568.

<sup>10</sup> Holzmann H et al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15:1671–1673.

<sup>7</sup> Fauquet CM et al, eds. *Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego, CA, Elsevier Academic Press, 2005: 986.

<sup>8</sup> Gritsun TS et al. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Research*, 2003, 57: 129-146.

<sup>9</sup> Süß J et al. TBE incidence versus virus prevalence and increased prevalence of the TBE virus in *Ixodes ricinus* removed from humans. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296(Suppl. 40): 563-568.

<sup>10</sup> Holzmann H et al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15: 1671-1673.

risk of exposure to the virus; these measures include wearing appropriate clothing and inspecting the skin daily for ticks. The risk of infection is negligible for people who remain in urban or unforested areas, and who do not consume unpasteurized dairy products.

### The virus, pathogenesis, and etiological diagnosis

The tick-borne encephalitis virus is a member of the genus *Flavivirus* of the Flaviviridae family, which comprises about 70 viruses including dengue viruses, yellow fever virus, Japanese encephalitis virus and West Nile virus. The virion consists of a single-stranded RNA molecule enclosed by the core membrane and the envelope (E) protein. The E protein contains the antigenic determinants responsible for haemagglutination and neutralization, and induces protective immunity in the host. The 3 genetically and antigenically closely related subtypes of tick-borne encephalitis virus (Western, Siberian and Far-Eastern) are not subject to significant antigenic variation.<sup>11</sup> After an infected tick bites a person, the virus first replicates in local dermal cells, then subsequently in the regional lymph nodes and the reticuloendothelial system. The virus crosses the blood-brain barrier after infecting the capillary endothelium. In fatal cases, characteristic neuropathological changes include polioencephalomyelitis, which is accentuated in the spinal cord, brain stem and cerebellum.<sup>12</sup>

The etiological diagnosis of tick-borne encephalitis requires laboratory confirmation because clinical manifestations are relatively nonspecific. During the initial viraemic phase of the disease, the virus may be detected by polymerase chain reaction (PCR) or recovered through inoculation into suitable cell cultures or suckling mice. During the second, neurological stage, the virus may in rare cases be detected in the cerebrospinal fluid or brain. Antibodies against the virus are normally detectable at the time neurological symptoms develop, and serodiagnosis uses a variety of methods, including enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), tests for neutralizing antibodies (NT), and haemagglutination inhibition (HI) techniques. In cases of previous exposure to other flaviviruses, including vaccination against yellow fever or Japanese encephalitis, tests for virus-specific immunoglobulin G may show false-positive results due to cross-reacting antibodies. In those cases, the use of a highly specific NT is required for determination of immunity.<sup>13</sup>

### The disease

The incubation period lasts 2–28 days (most commonly 7–14 days) and is followed by 1–8 days of nonspecific signs and symptoms, such as fatigue, headache and general malaise, usually combined with fever of  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . After an asymptomatic interval of 1–20 days about one third of clinical cases experience a second phase of the

position au virus. Ces mesures comprennent le fait de porter des vêtements appropriés et de s'inspecter quotidiennement à la recherche de tiques. Le risque d'infection est négligeable pour les gens qui restent dans des zones urbaines ou non forestières et qui ne consomment pas de produits laitiers non pasteurisés.

### Le virus, pathogénèse et diagnostic étiologique

Le virus de l'encéphalite à tiques appartient au genre *Flavivirus* de la famille des flaviviridés, qui renferme environ 70 virus dont les virus de la dengue, le virus de la fièvre jaune, le virus de l'encéphalite japonaise et le virus West Nile. Le virion est constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire enfermée dans une membrane centrale et une protéine d'enveloppe (E). Cette dernière renferme les déterminants antigéniques responsables de l'hémagglutination et de la neutralisation et induit une immunité protectrice chez l'hôte. Les 3 sous-types du virus de l'encéphalite à tiques étroitement apparentés sur le plan génétique et antigénique (occidental, sibérien et extrême-oriental) ne sont pas sujets à une variation antigénique importante.<sup>11</sup> Lorsqu'une tique infectée pique une personne, le virus se réplique au début localement dans les cellules du derme, puis par la suite dans les ganglions lymphatiques régionaux et le système réticulo-endothélial. Le virus traverse la barrière hémato-encéphalique après avoir infecté l'endothélium capillaire. Dans les cas mortels, des modifications neuropathologiques caractéristiques se produisent, dont une polio-encéphalomyélite, accentuée dans la moelle épinière, le tronc cérébral et le cervelet.<sup>12</sup>

Le diagnostic étiologique de l'encéphalite à tiques exige une confirmation au laboratoire parce que les manifestations cliniques sont relativement peu spécifiques. Au cours de la phase virémique initiale de la maladie, le virus peut être dépisté par amplification génique (PCR) ou mis en évidence par inoculation dans des cultures cellulaires appropriées ou chez le souriceau à la mamelle. Au cours de la deuxième phase, neurologique, le virus peut, en de rares cas, être dépisté dans le liquide céphalo-rachidien ou le cerveau. Les anticorps antivirus sont normalement détectables au moment où les symptômes neurologiques apparaissent et le sérodiagnostic fait appel à diverses méthodes, notamment au titrage avec un immunoadsorbant lié à une enzyme (ELISA), aux tests de recherche d'anticorps neutralisants (TN) et aux techniques d'inhibition de l'hémagglutination (IH). Dans les cas où il y a eu une exposition antérieure à d'autres flavivirus, notamment à l'occasion d'une vaccination contre la fièvre jaune ou contre l'encéphalite japonaise, des épreuves de recherche de l'immunoglobuline G spécifique du virus peuvent donner des résultats faussement positifs en raison de la présence d'anticorps présentant des réactions croisées. En pareil cas, l'utilisation d'un test de neutralisation hautement spécifique est nécessaire pour la détermination de l'immunité.<sup>13</sup>

### La maladie

La période d'incubation s'étend entre 2 et 28 jours (le plus souvent 7 à 14 jours) et est suivie par 1 à 8 jours durant lesquels il y a des signes et symptômes non spécifiques, comme de la fatigue, des céphalées, une sensation de malaise général, habituellement associés à une fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . Après un intervalle asymptomatique de 1 à 20 jours, près d'un tiers des cas clini-

<sup>11</sup> Ecker M et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *Journal of General Virology*, 1999, 80:179–185.

<sup>12</sup> Gelpi E. Inflammatory response in human tick-borne encephalitis: analysis of post-mortem brain tissue. *Journal of Neurovirology*, 2006, 12:322–327.

<sup>13</sup> Sonnenberg K et al. State-of-the-art serological techniques for detection of antibodies against tick-borne encephalitis virus. *International Journal of Medical Microbiology*, 2004, 293(Suppl. 37):S148–S151.

<sup>11</sup> Ecker M et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *Journal of General Virology*, 1999, 80: 179-185.

<sup>12</sup> Gelpi E. Inflammatory response in human tick-borne encephalitis: analysis of postmortem brain tissue. *Journal of Neurovirology*, 2006, 12: 322-327.

<sup>13</sup> Sonnenberg K et al. State-of-the-art serological techniques for detection of antibodies against tick-borne encephalitis virus. *International Journal of Medical Microbiology*, 2004, 293 (Suppl. 37): S148-S151.

disease characterized by fever frequently exceeding 40°C and signs of central nervous system involvement, such as meningitis, encephalitis (notably cerebellar ataxia), myelitis or radiculitis. Encephalitic patients may develop stupor and pyramidal tract dysfunction, as well as paralyzes that frequently involve muscles of the shoulder region. In ≤40% of encephalitic cases the disease results in permanent central nervous system sequelae, including various neuropsychiatric and cognitive complaints characteristic of postencephalitic syndrome.<sup>5</sup> There is no specific treatment for tick-borne encephalitis.

Clinical observations have suggested an association between the severity of the disease and the viral subtype involved whereby the Far-Eastern variety appears to cause more severe disease than its European counterpart, and the Siberian subtype seems to occupy an intermediate position. Case-fatality rates have been reported of ≥20% for the Far-Eastern subtype, 6–8% for the Siberian subtype, and 1–2% for the European subtype.<sup>7</sup> Fatal haemorrhagic fever has been associated with the Far-Eastern subtype. Rare cases of chronic disease, characterized by slow progression for ≥6 months, have been reported mainly with the Siberian subtype; these have included cases in children.<sup>4</sup> However, different criteria for patient selection and variability in access to medical services, as well as differences in age-specific exposure, could account in part for these subtype-associated discrepancies.

### Vaccines against tick-borne encephalitis

The first vaccine against the virus was developed in 1937 in the former Soviet Union, where outbreaks of the disease (then called Russian spring and summer encephalitis) were of considerable public health concern. The first generation viral vaccine derived from mouse brain was efficacious but resulted in frequent adverse events. Modern, less reactogenic vaccines are based on formalin-inactivated strains of the virus produced in cell cultures. Currently, there are 4 widely used vaccines of assured quality: FSME-Immun and Encepur are manufactured in Austria and Germany, respectively, and are based on European strains of the virus; TBE vaccine Moscow (TBE-Moscow) and EnceVir are manufactured in the Russian Federation and based on Far-Eastern strains. There is also a Chinese vaccine which is being used in the northern border areas of China. Details on the composition, safety, efficacy and effectiveness of this vaccine have not been published in international journals.

Although numerous observational studies testify to their effectiveness, no randomized controlled trials have been conducted to demonstrate the efficacy of these vaccines in protecting against clinical disease. It would now be considered unethical to conduct randomized controlled trials of the effectiveness of these vaccines.

Immunogenicity is assessed using ELISA, NT, or HI tests. The presence of circulating antibodies to the virus at or above locally agreed concentrations (for example, an NT titre of ≥10) is commonly considered to be a surrogate marker of protection.<sup>14</sup> However, systematic clin-

iques présentent une deuxième phase de la maladie caractérisée par de la fièvre qui dépasse souvent 40°C et des signes d'atteinte du système nerveux central: méningite, encéphalite (en particulier ataxie cérébelleuse), myélite ou radiculite. Ces patients peuvent présenter un état de stupeur et un dysfonctionnement du faisceau pyramidal, de même que des paralysies qui concernent fréquemment les muscles de la région scapulaire. Dans ≤40% des cas d'atteintes encéphalitiques, la maladie entraîne des séquelles permanentes au niveau du système nerveux central, notamment diverses atteintes neuropsychiatriques et cognitives caractéristiques du syndrome postencéphalitique.<sup>5</sup> Il n'y a pas de traitement spécifique de l'encéphalite à tiques.

Les observations cliniques ont suggéré qu'il existe une association entre la gravité de la maladie et le sous-type viral en cause, qui fait que la variété extrême-orientale semble provoquer une maladie plus grave que son homologue européenne et que le sous-type sibérien semble occuper une position intermédiaire. On a signalé des taux de létalité ≥20% pour le sous-type extrême-oriental, de 6% à 8% pour le sous-type sibérien et de 1% à 2% pour le sous-type européen.<sup>7</sup> Une fièvre hémorragique mortelle a été associée au sous-type extrême-oriental. De rares cas d'affection chronique, caractérisés par une évolution lente pendant ≥6 mois, ont été principalement rapportés pour le sous-type sibérien; ils comprenaient des cas touchant des enfants.<sup>4</sup> Cependant, l'application de critères différents pour la sélection des patients et la variabilité de l'accès à des services médicaux, de même que des différences dans l'exposition selon l'âge, pourraient expliquer en partie ces disparités entre sous-types.

### Vaccins contre l'encéphalite à tiques

Le premier vaccin contre ce virus a été préparé en 1937 dans l'ancienne Union soviétique, où des flambées de la maladie (appelée alors encéphalite verno-estivale russe) suscitaient des préoccupations importantes pour la santé publique. La première génération de vaccins viraux préparés sur cerveaux de souris était efficace, mais entraînait de fréquentes manifestations indésirables. Les vaccins modernes, moins réactogènes, sont basés sur des souches de virus inactivées au formol et produites en cultures cellulaires. À l'heure actuelle, 4 vaccins de qualité garantie sont largement employés: le FSME-Immun et l'Encepur, respectivement fabriqués en Autriche et en Allemagne, et préparés à partir de souches européennes du virus; le vaccin TBE Moscow et le vaccin EnceVir fabriqués en Fédération de Russie et préparés à partir de souches extrême-orientales. Il existe également un vaccin chinois utilisé dans les zones frontalières du nord de la Chine. Aucune information sur la composition, l'innocuité et l'efficacité de ce vaccin n'a été publiée dans des revues internationales.

Bien que de nombreuses études d'observation témoignent de leur efficacité, aucun essai contrôlé randomisé n'a été mené pour mettre en évidence l'efficacité de ces vaccins pour protéger contre la maladie clinique. Il ne serait pas actuellement considéré comme éthique de procéder à des essais contrôlés randomisés sur l'efficacité de ces vaccins.

Leur immunogénicité est établie à l'aide d'épreuves ELISA, de TN ou d'HI. La présence d'anticorps circulants contre le virus à des concentrations convenues localement ou supérieures (par exemple un titre de neutralisation ≥10) est communément considérée comme un marqueur de substitution de la protection.<sup>14</sup> Cependant,

<sup>14</sup> Holzmann H et al. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *Journal of Medical Virology*, 1996, 48:102–107.

<sup>14</sup> Holzmann H et al. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *Journal of Medical Virology*, 1996, 48: 102–107.

ical studies that substantiate this assumption are not available. Also, data on the immunogenicity of different vaccines are not directly comparable since the manufacturers use different tests, and independent head-to-head comparisons are rare.

### Austrian and German vaccines

The Austrian and German vaccines are marketed as FSME-Immun (new formulation introduced after 2001) and Encepur-Adults; their respective paediatric formulations are FSME-Immun Junior and Encepur-Children. For FSME-Immun Junior, children are defined as aged 1–15 years, and for Encepur-Children as aged 1–11 years. FSME-Immun and Encepur were originally licensed in 1976 and 1994, respectively.

The new formulation of FSME-Immun is based on the Neudörfel strain of the European subtype; human serum albumin is used as stabilizer. The antigen content per dose is 2.4 µg for adults and 1.2 µg for children. Encepur is based on the K23 strain of the virus. Sucrose is used as stabilizer. The antigen content is 1.5 µg per dose for adults and 0.75 µg for children. Both vaccines are produced according to WHO manufacturing requirements.<sup>15</sup> They are produced on chicken embryonic fibroblast cells, inactivated by formaldehyde, using aluminium hydroxide as adjuvant. The vaccines do not contain polygeline or thiomersal, but traces of formaldehyde (in FSME-Immun only), gentamicin, neomycin and chlortetracycline (in Encepur only) may be found in the final products. Both vaccines have a shelf-life of 30 months when stored at 2–8°C. They are supplied in prefilled syringes for intramuscular administration, each syringe containing 0.5 ml for adults and 0.25 ml for children.

According to their manufacturers, both FSME-Immun and Encepur require 3 doses for a complete primary course of immunization. For the conventional vaccination schedule the dose intervals are 1–3 months between doses 1 and 2, and 5–12 months between doses 2 and 3 (for Encepur, the requirement is 9–12 months between doses 2 and 3). For the accelerated schedule for FSME-Immun, the recommendation is vaccination on days 0 and 14, followed by a third dose 5–12 months after the second dose. For Encepur, the accelerated schedule requires vaccination on days 0 and 14, followed by a third dose delivered 9–12 months later. In addition, Encepur may be used on a rapid schedule, with vaccination on days 0, 7 and 21, followed by a fourth dose delivered 12–18 months later. For both vaccines the manufacturers recommend a booster dose to be administered 3 years after completion of the primary series and subsequent boosters at intervals of 5 years (or 3-year intervals for individuals aged >50 years; in Austria 3-year intervals are recommended for people aged >60 years).

To identify the most suitable schedule for Encepur-Adults and Encepur-Children, 2 randomized controlled studies were conducted to compare the immune responses (by ELISA and NT) obtained from 4 different

on ne dispose pas d'études cliniques qui viennent corroborer cette hypothèse. De plus, les données relatives à l'immunogénicité des différents vaccins ne sont pas directement comparables puisque les fabricants utilisent des épreuves différentes et que les comparaisons indépendantes directes sont rares.

### Vaccins autrichiens et allemands

Les vaccins autrichiens et allemands sont commercialisés sous le nom de FSME-Immun (nouvelle formulation introduite après 2001) et Encepur-Adults; leurs formulations pédiatriques respectives sont FSME-Immun Junior et Encepur-Children. Pour le FSME-Immun Junior, les enfants sont définis comme étant âgés de 1 à 15 ans, et pour l'Encepur-Children comme étant âgés de 1 à 11 ans. Ces 2 vaccins ont été homologués à l'origine en 1976 et 1994, respectivement.

La nouvelle formulation du FSME-Immun est préparée à partir de la souche Neudörfel du sous-type européen; on utilise de l'albumine sérique humaine comme stabilisant. La teneur en antigène est de 2,4 µg par dose pour l'adulte et de 1,2 µg par dose pour l'enfant. L'Encepur est préparé à partir de la souche K23 du virus. Le sucrose est utilisé comme stabilisant. La teneur en antigène est de 1,5 µg par dose pour l'adulte et de 0,75 µg par dose pour l'enfant. Ces 2 vaccins sont produits conformément aux normes de fabrication de l'OMS.<sup>15</sup> Ils sont produits sur fibroblastes d'embryons de poulet, inactivés au formol et utilisent de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant. Ces vaccins ne contiennent pas de polygeline ni de thiomersal, mais des traces de formaldéhyde (uniquement dans le FSME-Immun), de gentamicine, de néomycine et de chlortétracycline (uniquement dans l'Encepur) peuvent être trouvées dans le produit final. Conservés entre 2 et 8°C, ces 2 vaccins ont une durée de conservation de 30 mois. Ils sont fournis en seringues préremplies pour administration intramusculaire, chaque seringue contenant 0,5 ml de vaccin pour l'adulte et 0,25 ml pour l'enfant.

Selon leurs fabricants, le FSME-Immun et l'Encepur nécessitent l'administration de 3 doses pour une primovaccination complète. Pour un calendrier de vaccination conventionnel, l'intervalle entre les doses est de 1 à 3 mois entre la dose 1 et la dose 2, et de 5 à 12 mois entre la dose 2 et la dose 3 (pour l'Encepur, la norme est de 9 à 12 mois entre la dose 2 et la dose 3). Pour le calendrier accéléré du FSME-Immun, la recommandation est de vacciner aux jours 0 et 14, et de compléter par une troisième dose 5 à 12 mois après la deuxième. Pour l'Encepur, le calendrier accéléré nécessite de vacciner aux jours 0 et 14, et de compléter par une troisième dose 9 à 12 mois plus tard. En outre, on peut utiliser l'Encepur pour une vaccination rapide aux jours 0, 7 et 21, complétée par une quatrième dose administrée 12 à 18 mois plus tard. Les fabricants recommandent pour ces 2 vaccins une dose de rappel à administrer 3 ans après la fin de primovaccination et, par la suite, des rappels tous les 5 ans (ou tous les 3 ans pour les sujets âgés de >50 ans; en Autriche, on recommande des intervalles de 3 ans pour les sujets âgés de >60 ans).

Pour déterminer le calendrier le plus approprié pour l'Encepur-Adults et l'Encepur-Children, 2 études contrôlées randomisées ont été menées pour comparer les réponses immunitaires (par ELISA et TN) obtenues avec 4 calendriers différents; 1 étude

<sup>15</sup> *Requirements for tick-borne encephalitis vaccine (inactivated)* [Annex 2]. Geneva, World Health Organization, 1997, WHO technical report series 889. Available from [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_889.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_889.pdf); accessed May 2011.

<sup>15</sup> *Normes relatives au vaccin anti-encéphalite à tiques (inactivé)* [Annexe 2]. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997. Série de rapports techniques de l'OMS, No 889. Disponible sur: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_889\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_889_fre.pdf); consulté en mai 2011.

schedules; 1 study included 398 individuals aged  $\geq 12$  years,<sup>16</sup> the other 294 children aged 1–11 years.<sup>17</sup> Both studies concluded that the rapid immunization schedule prescribing vaccination on days 0, 7 and 21 compared favourably with vaccination on days 0, 28 and 300; days 0, 21 and 300; and days 0, 14 and 300, in terms of fast induction of an immune response and of stable NT titres lasting for  $\geq 300$  days. Similar studies are not available for FSME-Immun.

### Vaccine immunogenicity and effectiveness

Several studies have been published on immunogenicity following primary immunization with either Encepur or FSME-Immun.<sup>15, 16, 17, 18, 19, 20, 21</sup> A recent Cochrane review<sup>22</sup> summarized seroconversion data from 11 vaccine trials including 4 randomized controlled trials of currently licensed vaccines (Encepur-Children, Encepur-Adults and the new formulation of FSME-Immun). A total of 5063 children and adults were included in these 4 trials, and with each of the vaccines, seroconversion as measured by ELISA, HI or NT tests was obtained in 92–100% of vaccinees. Similarly high immunogenicity was achieved with both the conventional schedule (days 0, 28, and 300) and the rapid schedule (days 0, 7 and 21). In a subsequent randomized controlled trial,  $>95\%$  of the 334 children enrolled developed neutralization titres  $\geq 10$  following 2 doses of Encepur-Children or FSME-Immun Junior.<sup>18</sup>

Little information is available on the immunogenicity and effectiveness of vaccines in situations where the recommended immunization intervals were grossly extended. A study<sup>23</sup> on the persistence of immune memory in individuals whose immunizations had not followed the manufacturer's recommended schedule concluded that in the majority of cases evidence of immunological priming (as reflected by an anamnestic antibody response to the tick-borne encephalitis antigen) persisted irrespective of the time elapsed since the last vaccination (that is,  $\leq 20$  years) even in individuals who had previously received only 1 dose, and in those who were seronegative prior to receiving a booster dose. This finding suggests that timing between the first 2 or 3 doses is not a critical parameter for the success of subsequent immunization. On the other hand, the dem-

portait sur 398 sujets âgés de  $\geq 12$  ans;<sup>16</sup> l'autre sur 294 enfants âgés de 1 à 11 ans.<sup>17</sup> Ces deux études ont conclu que le calendrier de vaccination rapide prescrivant de vacciner aux jours 0, 7 et 21, semblait meilleur que la vaccination aux jours 0, 28 et 300; aux jours 0, 21 et 300; et aux jours 0, 14 et 300, sur le plan de l'induction rapide d'une réponse immunitaire et de titres stables d'anticorps neutralisants pendant  $\geq 300$  jours. On ne dispose pas d'études comparables pour le FSME-Immun.

### Immunogénicité et efficacité du vaccin

Plusieurs études ont été publiées concernant l'immunogénicité de l'Encepur ou du FSME-Immun suite à la primovaccination.<sup>15, 16, 17, 18, 19, 20, 21</sup> Une revue Cochrane récente<sup>22</sup> a récapitulé les données relatives à la séroconversion provenant de 11 essais vaccinaux, dont 4 essais contrôlés randomisés de vaccins actuellement homologués (Encepur-Children, Encepur-Adults et la nouvelle formulation du FSME-Immun). Au total, 5063 enfants et adultes ont participé à ces 4 essais et, pour chacun des vaccins, la séroconversion mesurée par ELISA, IH ou TN a été obtenue chez 92 à 100% des vaccinés. On a obtenu une immunogénicité élevée comparable avec le calendrier habituel (jours 0, 28 et 300) et le calendrier rapide (jours 0, 7 et 21). Dans un essai contrôlé randomisé ultérieur,  $>95\%$  des 334 enfants recrutés ont atteint des titres de neutralisation  $\geq 10$  après 2 doses d'Encepur-Children ou de FSME-Immun Junior.<sup>18</sup>

On dispose de peu d'informations concernant l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins dans les cas où les intervalles entre chaque injection ont été considérablement allongés. Une étude<sup>23</sup> sur la persistance de la mémoire immunologique chez des sujets dont la vaccination n'avait pas suivi le calendrier recommandé par le fabricant a conclu que, dans la majorité des cas, des signes d'amorçage immunologique tels que traduits par une réponse anamnestic en anticorps vis-à-vis de l'antigène de l'encéphalite à tiques ont persisté, quelle que soit la durée écoulée depuis la dernière vaccination (c'est-à-dire  $\leq 20$  ans), même chez des sujets n'ayant reçu précédemment qu'une seule dose de vaccin et chez ceux qui étaient séronégatifs avant de recevoir 1 dose de rappel. Ce résultat laisse à penser que le délai entre les 2 ou 3 premières doses n'est pas un paramètre essentiel du succès de la vaccination ultérieure. D'autre part, la mise en évidence du seul amorçage immunologique est probablement

<sup>16</sup> Schoendorf I et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination: applying the most suitable vaccination schedule. *Vaccine*, 2007, 25:1470–1476.

<sup>17</sup> Schoendorf I et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in children: advantage of the rapid immunization schedule (i.e., days 0, 7, 21). *Human Vaccines*, 2007, 2:42–47.

<sup>18</sup> Wittermann C et al. Antibody response following administration of two tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine*, 2009, 27:1661–1666.

<sup>19</sup> Ehrlich HJ et al. Randomised, phase II dose finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 2006, 24:5256–5263.

<sup>20</sup> Loew-Baselli LA et al. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 2006, 24:5256–5263.

<sup>21</sup> Poellabauer E.M et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine*, 2010, 28:4680–4685.

<sup>22</sup> Demicheli V et al. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, (1):CD000977.

<sup>23</sup> Schosser R et al. Seropositivity before and seroprotection after a booster vaccination with FSME-IMMUN® adults in subjects with a time interval of  $> 4,5$  years since the last TBE vaccination. Abstract presented at the 10th International Jena Symposium on tick-borne diseases (formerly IPS), Weimar, Germany, 19–21 March 2009.

<sup>16</sup> Schoendorf I et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination: applying the most suitable vaccination schedule. *Vaccine*, 2007, 25: 1470-1476.

<sup>17</sup> Schoendorf I et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in children: advantage of the rapid immunization schedule (i.e., days 0, 7, 21). *Human Vaccines*, 2007, 2: 42-47.

<sup>18</sup> Wittermann C et al. Antibody response following administration of two tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine*, 2009, 27: 1661-1666.

<sup>19</sup> Ehrlich HJ et al. Randomised, phase II dose finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 2006, 24: 5256-5263.

<sup>20</sup> Loew-Baselli LA et al. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 2006, 24: 5256-5263.

<sup>21</sup> Poellabauer E.M et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine*, 2010, 28: 4680-4685.

<sup>22</sup> Demicheli V et al. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, (1): CD000977.

<sup>23</sup> Schosser R et al. Seropositivity before and seroprotection after a booster vaccination with FSME-IMMUN® adults in subjects with a time interval of  $>4,5$  years since the last TBE vaccination. Résumé présenté lors du 10ème Symposium international de Jena sur les maladies transmises par les tiques (précédemment appelé IPS), Weimar, Allemagne, 19-21 mars 2011.

onstration of immunological priming alone is likely to be an insufficient surrogate marker for protection against the disease.<sup>24</sup>

Breakthrough disease in people who have been previously vaccinated is rare, but it does occur, particularly in elderly individuals. Thus, 25 cases of disease were reported in Austria<sup>24</sup> during 2002–2008, 8 of which occurred in people who had been vaccinated according to the manufacturer's recommended schedule; during 2000–2008, 27 cases occurred in Sweden,<sup>25</sup> 21 of which occurred in people who had received  $\geq 2$  doses according to the appropriate schedule.

Studies of field effectiveness in Austria during 1994–2001 showed that protection rates against clinical disease were 96.4–100% following 2 doses of FSME-Immun, and 96–98.7% following 3 doses.<sup>26</sup> In similar studies covering 2000–2006, the overall effectiveness of vaccines (predominantly FSME-Immun) was about 99% in those with a documented history of  $\geq 3$  vaccinations following the recommended schedule.<sup>27</sup> The Austrian experience shows that with current vaccines, high vaccination coverage can lead to a dramatic decline in the incidence of tick-borne encephalitis.

### Duration of protection and the need for booster doses

Longitudinal studies show that the annual decline in geometric mean titres of neutralizing antibody following the primary series is pronounced during the first year and then levels off. Long-term studies following primary immunization plus  $\geq 1$  booster dose show that immunity lasts longer than the 5 years previously expected. Comparative analysis suggests that persistence of titres may be longer after  $\geq 1$  booster dose than after primary immunization alone.<sup>18, 28, 29, 30, 31, 32, 33</sup> Similar rates of decline were observed irrespective of age, but those aged 50 to 60 years and above were more likely than younger individuals to become seronegative because older people developed lower antibody titres following booster doses.<sup>28, 29, 30, 31, 34, 35</sup>

un marqueur de substitution insuffisant de la protection contre la maladie.<sup>24</sup>

La percée de la maladie chez des sujets précédemment vaccinés est rare, mais peut se produire, en particulier chez les personnes âgées. Ainsi, 25 cas de maladie ont été notifiés en Autriche<sup>24</sup> entre 2002 et 2008, dont 8 chez des personnes qui avaient été vaccinées conformément au calendrier recommandé par le fabricant; entre 2000 et 2008, 27 cas de ce type se sont produits en Suède,<sup>25</sup> dont 21 chez des personnes ayant reçu  $\geq 2$  doses conformément au calendrier préconisé.

Des études sur l'efficacité du vaccin sur le terrain effectuées en Autriche entre 1994 et 2001 ont montré que les taux de protection contre la maladie clinique étaient de 96,4 à 100% après 2 doses de FSME-Immun et de 96,0-98,7% après 3 doses.<sup>26</sup> Dans des études comparables portant sur la période 2000-2006, l'efficacité générale des vaccins (principalement du FSME-Immun) a été d'environ 99% chez les sujets ayant des antécédents documentés concernant  $\geq 3$  vaccinations suivant le calendrier recommandé.<sup>27</sup> L'expérience autrichienne montre qu'avec les vaccins actuels, une couverture vaccinale élevée peut conduire à une chute spectaculaire de l'incidence de l'encéphalite à tiques.

### Durée de protection et nécessité des rappels

Des études longitudinales montrent que la diminution annuelle des titres moyens géométriques d'anticorps neutralisants suite à la primovaccination est prononcée au cours de la première année puis marque le pas. Des études de longue durée menées suite à la primovaccination plus  $\geq 1$  dose de rappel montrent que l'immunité dure plus longtemps que les 5 ans attendus précédemment. L'analyse comparative laisse à penser que la persistance des titres peut être meilleure après  $\geq 1$  dose de rappel qu'après la seule primovaccination.<sup>18, 28, 29, 30, 31, 32, 33</sup> Des vitesses de diminution analogues ont été observées quel que soit l'âge, mais les sujets âgés de 50 à 60 ans et plus étaient davantage susceptibles que les plus jeunes de devenir séronégatifs parce qu'ils obtenaient des titres d'anticorps plus faibles suite aux rappels.<sup>28, 29, 30, 31, 34, 35</sup>

<sup>24</sup> Stiasny K et al. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine*, 2009, 27:7021–7026.

<sup>25</sup> Andersson CR et al. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 2010, 28:2827–2831.

<sup>26</sup> Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*, 2003, 21(Suppl. 1): S50–S55.

<sup>27</sup> Heinz FX et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 2007, 25:7559–7567.

<sup>28</sup> Paulke-Korinek M et al. Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 years follow-up indicates long-term protection. *Vaccine*, 2009, 27:7027–7030.

<sup>29</sup> Rendi-Wagner P et al. Antibody persistence following booster vaccination against tick-borne encephalitis: 3-year post-booster follow-up. *Vaccine*, 2007, 25:5097–5101.

<sup>30</sup> Rendi-Wagner P et al. Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis—longer than expected? *Vaccine*, 2004, 22:2743–2749.

<sup>31</sup> Rendi-Wagner P et al. Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296 (Suppl. 40):S202–S207.

<sup>32</sup> Loew-Baselli A et al. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN® 0.5 ml in adults aged 18–67 years. *Human Vaccines*, 2009, 5: 551–556.

<sup>33</sup> Plentz A et al. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after booster vaccination with Encepur Adults. *Vaccine*, 2009, 27:853–856.

<sup>34</sup> Hainz U et al. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*, 2005, 23:3232–3235.

<sup>35</sup> Weinberger B et al. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50–90 years. *Vaccine*, 2010, 28:3511–3515.

<sup>24</sup> Stiasny K et al. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine*, 2009, 27: 7021–7026.

<sup>25</sup> Andersson CR et al. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 2010, 28: 2827–2831.

<sup>26</sup> Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*, 2003, 21(Suppl. 1): S50–S55.

<sup>27</sup> Heinz FX et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 2007, 25: 7559–7567.

<sup>28</sup> Paulke-Korinek M et al. Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 years follow-up indicates long-term protection. *Vaccine*, 2009, 27: 7027–7030.

<sup>29</sup> Rendi-Wagner P et al. Antibody persistence following booster vaccination against tick-borne encephalitis: 3-year post-booster follow-up. *Vaccine*, 2007, 25: 5097–5101.

<sup>30</sup> Rendi-Wagner P et al. Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis—longer than expected? *Vaccine*, 2004, 22: 2743–2749.

<sup>31</sup> Rendi-Wagner P et al. Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296 (Suppl. 40): S202–S207.

<sup>32</sup> Loew-Baselli A et al. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME IMMUN® 0.5 ml in adults aged 18–67 years. *Human Vaccines*, 2009, 5: 551–556.

<sup>33</sup> Plentz A et al. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after booster vaccination with Encepur Adults. *Vaccine*, 2009, 27: 853–856.

<sup>34</sup> Hainz U et al. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*, 2005, 23:3232–3235.

<sup>35</sup> Weinberger B et al. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50–90 years. *Vaccine*, 2010, 28:3511–3515.



Data from Austria indicate that in >90% of vaccinees, a booster dose induces protective antibody levels that remain stable for  $\geq 6$  years, and that occasional breakthrough infections occur independently of the time since last immunization.<sup>28</sup> Subsequent data from Austria have shown that in >90% of vaccinees antibody titres persist for  $\geq 8$  years following the last booster immunization.<sup>2</sup> Similar data after primary immunization are not available, but there are no data to suggest a strong decline in antibody titres. The threshold for protective antibody titres has not been formally established.

Because extending the intervals between booster doses will reduce costs and may improve acceptability, the recommendations for booster doses are being revised in several countries. Currently, only Switzerland recommends 10-year intervals between the primary series and the first booster, as well as between subsequent booster doses.<sup>36</sup>

### Safety of Encepur and FSME-Immun

Adverse events occurred relatively frequently with the pre-2001 formulations of FSME-Immun and Encepur. The current formulations represent considerable improvements in this regard, and these vaccines are considered safe.<sup>37</sup>

The Cochrane review<sup>22</sup> cited above summarized safety data obtained from the 4 randomized controlled trials of Encepur-Children, Encepur-Adults, and the new formulation of FSME-Immun. A total of 5063 children and adults were included in these trials. Although adverse events were commonly reported (transient redness and pain at the site of injection in  $\leq 45\%$  of cases and fever  $\geq 38^\circ\text{C}$  in  $\leq 5\text{--}6\%$ ), none of these events were serious or life threatening. A randomized controlled, single-blind multicentre trial that included 334 children aged 1–11 years found that both FSME-Immun Junior and Encepur-Children were well tolerated and had comparable safety profiles; no vaccine-related serious adverse events were reported.<sup>18</sup> In a similar single-blind multicentre randomized controlled, phase III clinical study comparing the immunogenicity and safety of these 2 vaccines in 303 children aged 1–11 years, rates of systemic reactions were low and similar with both vaccines.<sup>21</sup>

Adverse events following booster doses of the vaccines were investigated in adults aged 18–67 years whose primary series had consisted of 2 doses of either FSME-Immun or Encepur-Adults and a third vaccination with FSME-Immun. Adverse events associated with the booster given 3 years later were predominantly mild and infrequent.<sup>31</sup> In another study, a second Encepur booster given 3 years after the first booster vaccination was well tolerated by all vaccinees.<sup>38</sup>

En Autriche, les données indiquent que chez >90% des vaccinés, un rappel provoque la formation de concentrations d'anticorps protecteurs qui restent stables pendant  $\geq 6$  ans et que des infections se produisent parfois indépendamment de la durée écoulée depuis la dernière vaccination.<sup>28</sup> Dans ce pays, des données ultérieures ont montré que, chez >90% des vaccinés les titres d'anticorps persistent pendant  $\geq 8$  ans après le dernier rappel.<sup>2</sup> On ne dispose pas des données analogues suite à la primovaccination, mais rien ne laisse à penser qu'il y ait une forte chute des titres d'anticorps. Aucun seuil pour les titres protecteurs d'anticorps n'a été officiellement fixé.

Parce que le fait d'allonger les intervalles entre les rappels permettra de réduire les coûts et d'améliorer l'acceptabilité du vaccin, les recommandations relatives aux rappels sont révisées dans plusieurs pays. Actuellement, seule la Suisse recommande un intervalle de 10 ans entre la primovaccination et le premier rappel et entre chaque rappel.<sup>36</sup>

### Innocuité de l'Encepur et du FSME-Immun

Des manifestations indésirables se produisaient relativement fréquemment avec les formulations du FSME-Immun et de l'Encepur antérieures à 2001. Les formulations actuelles constituent des améliorations considérables à cet égard et ces vaccins sont considérés comme sûrs.<sup>37</sup>

La revue Cochrane mentionnée ci-dessus<sup>22</sup> récapitulait les données relatives à l'innocuité obtenues pour les 4 essais contrôlés randomisés de l'Encepur-Children, Encepur-Adults et de la nouvelle formulation du FSME-Immun. Au total, 5063 enfants et adultes ont été recrutés dans ces essais. Bien que des manifestations indésirables aient été communément rapportées (rougeur et douleur transitoires au point d'injection dans  $\leq 45\%$  des cas et fièvre  $\geq 38^\circ\text{C}$  dans  $\leq 5\text{--}6\%$  des cas), aucune n'a été grave ni n'a engagé le pronostic vital. Un essai contrôlé, randomisé, en simple aveugle, multicentrique, portant sur 334 enfants âgés de 1 à 11 ans a permis de constater que le FSME-Immun Junior et l'Encepur-Children étaient bien tolérés et avaient des profils d'innocuité comparables; aucune manifestation indésirable postvaccinale grave n'a été signalée.<sup>18</sup> Dans un essai clinique de phase III, contrôlé, randomisé, en simple aveugle, multicentrique, comparant l'immunogénicité et l'innocuité de ces 2 vaccins chez 303 enfants âgés de 1 à 11 ans, les pourcentages de réactions systémiques étaient faibles et analogues pour les deux vaccins.<sup>21</sup>

On a étudié les manifestations indésirables faisant suite aux rappels chez des adultes âgés de 18 à 67 ans dont la primovaccination avait consisté en 2 doses de FSME-Immun ou d'Encepur-Adults et une troisième dose de FSME-Immun. Les manifestations indésirables associées au rappel administré 3 ans plus tard ont été principalement bénignes et peu fréquentes.<sup>31</sup> Dans une autre étude, un deuxième rappel d'Encepur administré 3 ans après le premier a été bien toléré par tous les vaccinés.<sup>38</sup>

<sup>36</sup> [Recommendations on immunization against tick-borne encephalitis]. *Bulletin des Bundesamt für Gesundheit* (Schweiz), 2006, 13:225–231 [Available in German only].

<sup>37</sup> Zent O et al. Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against tick-borne encephalitis (TBE) in adults using the rapid immunization schedule. *Vaccine*, 2003, 21:4655–4660.

<sup>38</sup> Beran J et al. Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with Encepur using the rapid vaccination schedule. *International Journal of Medical Microbiology*, 2004, 293 (Suppl. 37):S130–S133.

<sup>36</sup> [Recommandations sur la vaccination contre l'encéphalite à tiques]. *Bulletin des Bundesamt für Gesundheit* (Schweiz), 2006, 13:225–231 [Disponible uniquement en allemand].

<sup>37</sup> Zent O et al. Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against tick-borne encephalitis (TBE) in adults using the rapid immunization schedule. *Vaccine*, 2003, 21:4655–4660.

<sup>38</sup> Beran J et al. Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with Encepur using the rapid vaccination schedule. *International Journal of Medical Microbiology*, 2004, 293 (Suppl. 37):S130–S133.

Postmarketing studies<sup>1</sup> have confirmed the absence of severe adverse events following administration of these vaccines. Thus, in 2002 an independent postmarketing sentinel study reported adverse events occurring after 0.41% of 25 905 vaccinations with Encepur and FSME-Immun; the most common complaints were mild-to-moderate fever (<40 °C), local reactions and pain at the injection site. Similarly, postmarketing surveillance following the distribution of >5 million doses of the vaccines did not reveal any potential safety risk. There are no reports indicating impaired immunogenicity or safety when the Austrian or German vaccines are administered simultaneously with other vaccines, for example in travellers.

### Russian vaccines

Two vaccines are manufactured in the Russian Federation. The TBE-Moscow vaccine was approved for use in adults in 1982; in 1999, following further improvement of the purification process, it was approved for use in children aged ≥3 years. Since 1982, >25 million people in the Russian Federation and neighbouring countries have received this vaccine. EnceVir was licensed in the Russian Federation in 2001, and is also licensed for use in children aged ≥3 years.<sup>39</sup>

TBE-Moscow is based on the Sofjin strain of the Far-Eastern viral subtype. Following passages in mouse brain, the virus is further propagated in primary chicken embryo cells. The harvested virus is: inactivated by formalin; filtered; concentrated; treated with the excipient protamine sulfate; stabilized through the addition of human albumin (500 µg/ dose), gelatin and sucrose; and finally lyophilized. The concentration of viral protein per dose is 0.50–0.75 µg, and immunogenicity is adjusted to preset standards. Before use, lyophilized vaccine is dissolved in fluid containing the adjuvant aluminium hydroxide.

The development steps of EnceVir, which is based on Far-Eastern strain 205, are almost identical to those used to produce the TBE-Moscow vaccine. The concentration of viral protein per dose is 1.5–2.5 µg; aluminium hydroxide is used as adjuvant; and the vaccine contains human serum albumin (250 µg/dose) as stabilizer; however, EnceVir is not lyophilized. The antibiotic kanamycin is used during manufacturing. Residuals of protamine sulfate may be found in the final products.

The production processes for both TBE-Moscow and EnceVir follow WHO manufacturing requirements<sup>14</sup> and are controlled by national authorities.<sup>39</sup> When stored at 2–8 °C, the shelf life for EnceVir is 2 years and for TBE-Moscow is 3 years. Both vaccines are stable for 2 days at 9–25 °C.

The Russian vaccines are not licensed for use in children aged <3 years. Above this age, all vaccinees receive 0.5 ml of either vaccine, administered intramuscularly. The manufacturer of TBE-Moscow recommends a standard primary immunization schedule of 2 doses given at an interval of 1–7 months; the manufacturer of EnceVir recommends 2 doses given at an interval of

Des études postcommercialisation<sup>1</sup> ont confirmé l'absence de manifestations indésirables graves suite à l'administration de ces vaccins. Ainsi, en 2002, une étude sentinelle indépendante postcommercialisation a fait état de manifestations indésirables pour 0,41% des 25 905 vaccinations par l'Encepur et le FSME-Immun; les plaintes les plus courantes faisaient état d'une fièvre bénigne à modérée (<40°C), de réactions locales et d'une douleur au point d'injection. De la même façon, la pharmacovigilance ayant fait suite à la distribution de >5 millions de doses de ces vaccins n'a pas révélé de risque potentiel concernant l'innocuité. Il n'y a pas de rapport indiquant une altération de l'immunogénicité ou de l'innocuité lorsque les vaccins autrichiens ou allemands sont administrés en même temps que d'autres vaccins, par exemple chez les voyageurs.

### Vaccins russes

Deux vaccins sont fabriqués en Fédération de Russie. Le TBE-Moscow a été approuvé pour une utilisation chez l'adulte en 1982; en 1999, suite à une amélioration du processus de purification, il a été approuvé pour l'utilisation chez l'enfant âgé de ≥3 ans. Depuis 1982, >25 millions de personnes ont reçu ce vaccin en Fédération de Russie et dans les pays voisins. L'EnceVir a été homologué en Fédération de Russie en 2001 et l'est également pour utilisation chez l'enfant âgé de ≥3 ans.<sup>39</sup>

Le TBE-Moscow est préparé à partir de la souche Sofjin appartenant au sous-type viral extrême-oriental. Après plusieurs passages en cerveau de souris, le virus est propagé en cultures primaires de cellules d'embryons de poulets. Le virus ainsi récolté est inactivé au formol; filtré; concentré; traité par le sulfate de protamine, un excipient; stabilisé par l'adjonction d'albumine humaine (500 µg/dose), de gélatine et de sucrose; et enfin, lyophilisé. La concentration de protéine virale par dose est de 0,50–0,75 µg et l'immunogénicité est ajustée sur des normes fixées à l'avance. Avant utilisation, le vaccin lyophilisé est dissout dans un liquide contenant de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant.

Les étapes du développement de l'EnceVir, qui est préparé à partir de la souche 205 extrême-orientale, sont pratiquement identiques à celles utilisées pour produire le vaccin TBE-Moscow. La concentration de protéine virale par dose est de 1,5 à 2,5 µg; l'hydroxyde d'aluminium est utilisé comme adjuvant, et le vaccin renferme de la sérum-albumine humaine (250 µg/dose) comme stabilisant; mais, l'EnceVir n'est pas lyophilisé. On utilise de la kanamycine, un antibiotique, en cours de fabrication. On peut trouver dans le produit final des résidus de sulfate de protamine.

Les procédés de production du TBE-Moscow et de l'EnceVir suivent les normes de fabrication de l'OMS<sup>14</sup> et sont contrôlés par les autorités nationales.<sup>39</sup> Entre 2–8°C, la durée de conservation de l'EnceVir est de 2 ans et celle du TBE-Moscow de 3 ans. Ces deux vaccins sont stables pendant 2 jours à une température comprise entre 9°C et 25°C.

Les vaccins russes ne sont pas homologués pour une utilisation chez l'enfant âgé de <3 ans. Au-dessus de cet âge, tous les vaccinés reçoivent 0,5 ml d'un vaccin ou l'autre, administré par voie intramusculaire. Le fabricant du TBE-Moscow recommande un calendrier standard de primovaccination de 2 doses administrées à un intervalle de 1 à 7 mois. Le fabricant de l'EnceVir recommande 2 doses administrées à un intervalle de 5 à 7 mois.

<sup>39</sup> Vorob'eva MS et al. [Vaccines, immunoglobulins, and test systems for the prevention and diagnosis of tick-borne encephalitis]. *Voprosy Virusologii*, 2007, 52:30–36 [Available in Russian only].

<sup>39</sup> Vorob'eva MS et al. [Vaccines, immunoglobulins, and test systems for the prevention and diagnosis of tick-borne encephalitis]. *Voprosy Virusologii*, 2007, 52:30–36 [Disponible uniquement en russe].

5–7 months. For EnceVir, there is a rapid schedule for emergency situations: an interval of 1–2 months between the first 2 doses. Both schedules require a booster dose to be delivered 12 months after the second dose, and further booster doses are recommended at 3-year intervals.

### Immunogenicity and effectiveness

The immunogenicity (as measured by HI tests) of TBE-Moscow and FSME-Immun were compared in children aged 7–17 years. Four weeks after the second dose, 91.5% of those who had received TBE-Moscow and 98.7% of the FSME-Immun recipients had seroconverted. Comparative immunogenicity studies of TBE-Moscow and EnceVir were carried out during 2001–2002.<sup>40</sup> Using HI tests, the immune response after 2 doses of either TBE-Moscow or EnceVir was assessed in 200 adults, of whom half had received the second dose after 2 months, the other half after 5 months. With TBE-Moscow antibody titres  $\geq 1:80$  were detected in 84% of those who received the second dose after 2 months and 93% of those who received the second dose after 5 months; with EnceVir the corresponding results were 82% for the second dose at 2 months and 89% for the second dose at 5 months.

In 2003, the Russian national regulatory authority conducted a comparative evaluation of the TBE-Moscow and EnceVir in 325 children and adolescents.<sup>41</sup> The participants were stratified into 3 age groups (3–6 years, 7–14 years and 15–18 years). After 2 doses of vaccine administered 2 months apart, in those who received TBE-Moscow there was a  $\geq 4$ -fold increase in HI antibody titres in 96% of those aged 3–6 years, 93% in those aged 7–14 years and 89% of those aged 15–18 years; the corresponding results for EnceVir were 84% for those aged 3–6 years, 97% for those aged 7–14 years and 92% for those aged 15–18 years (confidence intervals not available – study based on small numbers).

A recent study involving a total of 290 adults compared the immunogenicity of TBE-Moscow, EnceVir, the new formulation of FSME-Immun and Encepur-Adults.<sup>42</sup> Immunogenicity was measured 2–5 months and 2 years after administration of 3 doses. All vaccines induced neutralizing antibody against Far-Eastern subtype strain P-73. With TBE-Moscow, antibody was detected in 100% of vaccinees after 2–5 months and in 94% after 2 years. For EnceVir the corresponding figures were 88% after 2–5 months and 84% after 2 years; for FSME-Immun antibody was detected in 88.2% after 2–5 months and 78.1% after 2 years; and for Encepur-Adults antibody was detected in 100% after 2–5 months and 100% after 2 years (confidence intervals not available – study based on small numbers).

A mass immunization programme was initiated in 1996 in the Sverdlovsk Region and it demonstrated that the

Pour l'EnceVir, il existe un calendrier rapide pour les situations d'urgence: l'intervalle entre les 2 premières doses est alors de 1 à 2 mois. Ces deux calendriers vaccinaux nécessitent un rappel à administrer 12 mois après la deuxième dose et des rappels ultérieurs sont recommandés tous les 3 ans.

### Immunogénéicité et efficacité

On a comparé l'immunogénéicité (mesurée par des épreuves IH) du TBE-Moscow et celle du FSME-Immun chez des enfants âgés de 7 à 17 ans. Quatre semaines après la deuxième dose, 91,5% de ceux qui avaient reçu le TBE-Moscow et 98,7% de ceux qui avaient reçu le FSME-Immun présentaient une séroconversion. Des études comparatives sur l'immunogénéicité du TBE-Moscow et de l'EnceVir ont été effectuées en 2001 et 2002.<sup>40</sup> La réponse immunitaire après 2 doses de l'un ou l'autre vaccin a été évaluée par des épreuves IH chez 200 adultes, dont la moitié avait reçu la deuxième dose au bout de 2 mois et l'autre au bout de 5 mois. Avec le TBE-Moscow, des titres d'anticorps  $\geq 1:80$  ont été détectés chez 84% de ceux qui avaient reçu la deuxième dose au bout de 2 mois et chez 93% de ceux qui avaient reçu la deuxième dose au bout de 5 mois; avec l'EnceVir, les résultats correspondants ont été de 82% pour la deuxième dose reçue au bout de 2 mois et de 89% pour la deuxième dose reçue au bout de 5 mois.

En 2003, l'autorité nationale de réglementation russe a effectué une évaluation comparative du TBE-Moscow et de l'EnceVir chez 325 enfants et adolescents.<sup>41</sup> Les participants ont été stratifiés en 3 classes d'âge (3-6 ans, 7-14 ans et 15-18 ans). Après 2 doses de vaccin administrées à 2 mois d'intervalle, chez ceux qui avaient reçu le TBE-Moscow, il y a eu une multiplication des titres d'anticorps IH  $\geq 4$  chez 96% des 3-6 ans, 93% des 7-14 ans et 89% des 15-18 ans; les résultats correspondants pour l'EnceVir ont été de 84% pour les 3-6 ans, 97% pour les 7-14 ans et 92% pour les 15-18 ans (intervalles de confiance non disponibles; étude basée sur de petits nombres).

Une étude récente portant sur un total de 290 adultes a comparé l'immunogénéicité du TBE-Moscow, de l'EnceVir, de la nouvelle formulation du FSME-Immun et de l'Encepur-Adults.<sup>42</sup> L'immunogénéicité a été mesurée entre 2 et 5 mois et 2 ans après l'administration des 3 doses. Tous les vaccins ont induit la fabrication d'anticorps neutralisants contre la souche P-73 du sous-type extrême-oriental. Avec le TBE-Moscow, des anticorps ont été détectés chez 100% des vaccinés au bout de 2 à 5 mois et chez 94% au bout de 2 ans. Pour l'EnceVir, les chiffres correspondants ont été de 88% au bout de 2 à 5 mois et 84% au bout de 2 ans, pour le FSME-Immun, ils ont été de 88,2% au bout de 2 à 5 mois et de 78,1% au bout de 2 ans; pour l'Encepur-Adults, ils ont été de 100% au bout de 2 à 5 mois et de 100% au bout de 2 ans (intervalles de confiance non disponibles; étude basée sur de petits nombres).

Un programme de vaccination de masse a été lancé en 1996 dans la région de Sverdlovsk et a démontré que les vaccins

<sup>40</sup> Gorbunov MA et al. Results of clinical evaluation of EnceVir vaccine against tick-borne encephalitis. *Epidemiology and Vaccinoprophylaxis*, 2002, 5:49 [Available in Russian only].

<sup>41</sup> Pavlova BG et al. [Immunization of children and adolescents with inactivated vaccines against tick-borne encephalitis]. *Biopreparations*, 2003, 1:24–28 [in Russian].

<sup>42</sup> Leonova GN et al. Evaluation of vaccine Encepur-Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus. *Vaccine*, 2007, 25:895–901.

<sup>40</sup> Gorbunov MA et al. [Résultats de l'évaluation clinique du vaccin EnceVir (vaccin contre l'encéphalite à tiques)]. *Epidemiology and Vaccinoprophylaxis*, 2002, 5:49 [Disponible uniquement en russe].

<sup>41</sup> Pavlova BG et al. [Vaccination des enfants et adolescents avec des vaccins inactivés contre le virus de l'encéphalite à tiques]. *Biopreparations*, 2003, 1:24–28 [Disponible uniquement en russe].

<sup>42</sup> Leonova GN et al. Evaluation of vaccine Encepur-Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus. *Vaccine*, 2007, 25:895–901.

Russian-made vaccines were highly effective. By 2005, 2.7 million people had received 3 doses of a vaccine, in most cases TBE-Moscow.<sup>43</sup> Vaccination coverage increased from 35% at the beginning of the programme to 55% in 2000 and to 72% in 2006. In this region, the incidence of cases per 100 000 inhabitants decreased from 42.1 in 1996 to 9.7 in 2000 and to 5.1 in 2006. The number of cases was reduced in all age groups. Comparison of the number of cases in vaccinated and unvaccinated groups suggested that the vaccine's effectiveness increased from 62% in 2000 to 89% in 2006. In part, this increase may be a consequence of the use of more stringent diagnostic criteria.<sup>43</sup> Following routine immunization of children in the Krasnoyarsk Region, the incidence of the disease decreased from 48.5 in 1999 to 6.1 in 2003.<sup>1</sup>

Extensive surveillance following administration of 3 primary doses of EnceVir showed that high antibody titres persisted for  $\geq 3$  years.<sup>44</sup> In the Sverdlovsk Region in 2006, the incidence of breakthrough cases in fully immunized people was calculated to be 1.5/100 000 (the incidence in unvaccinated individuals was 13.0/100 000). The Russian vaccines and those manufactured in Austria and Germany were used in the programme initiated in 1996, but about 80% of all vaccinees received TBE-Moscow.<sup>43</sup> There are no data on the induction and persistence of immunity in elderly people who receive the Russian vaccines.

### Safety of TBE-Moscow and EnceVir

Large-scale randomized controlled trials of the safety of these vaccines have not been published. Small-scale studies on systemic and local adverse events suggest a moderate reactogenicity profile and that there are no significant differences between the 2 vaccines. During 2002–2003, the Tarasevich State Institute for Standardization and Control of Medical Biological Products assessed the local and systemic reactogenicity of TBE-Moscow and EnceVir in a trial that included 325 children and 400 adults.<sup>41</sup> No severe adverse events were recorded. Both vaccines were found to be moderately reactogenic without statistically significant differences between them. Similar conclusions on the safety of TBE-Moscow were reached in other studies.<sup>2</sup> Furthermore, postmarketing surveillance of EnceVir did not reveal any severe adverse events.

However, in both 2010 and 2011, some lots of EnceVir were associated with frequent (occurring in  $\leq 19\%$  of vaccinees) high fever and allergic reactions, in particular in children. These lots were withdrawn by the manufacturer, and owing to ongoing assessment, EnceVir is not recommended for use in children aged 3–17 years.<sup>45</sup> A paediatric formulation of this vaccine that delivers half of the adult dose of antigen is under development.

fabriqués en Russie étaient extrêmement efficaces. En 2005, 2,7 millions de personnes avaient reçu 3 doses de vaccin, dans la plupart des cas de TBE-Moscow.<sup>43</sup> La couverture vaccinale est passée de 35% au début du programme à 55% en 2000 et à 72% en 2006. Dans cette région, l'incidence des cas pour 100 000 habitants a diminué, passant de 42,1 en 1996 à 9,7 en 2000 et à 5,1 en 2006. Le nombre de cas a été réduit dans toutes les classes d'âge. La comparaison du nombre de cas dans les groupes vaccinés et non vaccinés laisse à penser que l'efficacité du vaccin a augmenté, passant de 62% en 2000 à 89% en 2006. Cette efficacité accrue est peut être en partie une conséquence de l'application de critères de diagnostic plus stricts.<sup>43</sup> Suite à la vaccination systématique des enfants dans la région de Krasnoyarsk, l'incidence de la maladie a chuté, passant de 48,5 en 1999 à 6,1 en 2003.<sup>1</sup>

Une surveillance étendue suite à l'administration des 3 premières doses d'EnceVir a montré que les titres d'anticorps élevés persistaient pendant  $\geq 3$  ans.<sup>44</sup> Dans la région de Sverdlovsk en 2006, l'incidence des cas de percée de la maladie chez des personnes dont la vaccination était complète a été calculée; elle était de 1,5/100 000 (l'incidence de la maladie chez les sujets non vaccinés étant de 13,0/100 000). On avait utilisé les vaccins russes et ceux fabriqués en Autriche et en Allemagne dans le programme lancé en 1996, mais près de 80% des vaccinés avaient reçu le TBE-Moscow.<sup>43</sup> Il n'existe pas de données relatives à l'induction et à la persistance de l'immunité chez les personnes âgées ayant reçu les vaccins russes.

### Innocuité du TBE-Moscow et d'EnceVir

Aucun essai contrôlé randomisé à grande échelle sur l'innocuité de ces vaccins n'a été publié. Des études à petite échelle sur les manifestations indésirables générales et locales laissent à penser qu'ils ont un profil de réactogénéité modérée et qu'il n'y a pas de différences importantes entre les 2 vaccins. En 2002 et 2003, l'Institut de standardisation et de contrôle des produits biologiques à usage médical de l'État de Tarasevich a évalué la réactogénéité locale et générale du TBE-Moscow et de l'EnceVir dans un essai portant sur 325 enfants et 400 adultes.<sup>41</sup> Aucune manifestation indésirable grave n'a été enregistrée. Les 2 vaccins se sont avérés modérément réactogènes, sans qu'il y ait de différences statistiquement significatives entre eux. D'autres études sont parvenues à des conclusions analogues concernant l'innocuité du TBE-Moscow.<sup>2</sup> En outre, pour l'EnceVir, la pharmacovigilance n'a révélé aucune manifestation indésirable grave.

Toutefois, en 2010 comme en 2011, certains lots d'EnceVir ont été associés à une forte fièvre et à des réactions allergiques (survenant chez  $\leq 19\%$  des vaccinés) fréquentes, en particulier chez l'enfant. Ces lots ont été retirés par le fabricant et, en raison de l'évaluation en cours, l'EnceVir n'est pas recommandé chez l'enfant de 3 à 17 ans.<sup>45</sup> Une formulation pédiatrique de ce vaccin délivrant une demi-dose d'antigène est en cours de développement.

<sup>43</sup> Romanenko VV et al. [Experience in implementing the mass immunization program against tick-borne encephalitis in the Sverdlovsk Region]. *Voprosy Virusologii*, 2007, 6: 22–25 [Available in Russian only].

<sup>44</sup> Il'ichenko TE et al. [Organization of Public Health], *Siberian Journal of Medicine*, 2009, 2:50–55 [Available in Russian only].

<sup>45</sup> See <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1304670552.66323-5245.pdf>

<sup>43</sup> Romanenko VV et al. [Expérience concernant la mise en oeuvre d'un programme de vaccination de masse contre l'encéphalite à tiques dans la région de Sverdlovsk]. *Voprosy Virusologii*, 2007, 6: 22–25 [Disponible uniquement en russe].

<sup>44</sup> Il'ichenko TE et al. [Organization of Public Health], *Siberian Journal of Medicine*, 2009, 2:50–55 [Disponible uniquement en russe].

<sup>45</sup> Voir <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1304670552.66323-5245.pdf>.

There are no indications that immunogenicity or safety are impaired when the Russian vaccines are administered simultaneously with other vaccines (in travellers, for example) but independent publications in this field are limited.

### Cross-protection with current vaccines

There is limited clinical evidence that the 2 vaccines manufactured in Austria and Germany induce protective immunity not only against the homologous subtype, but also against the Far-Eastern and Siberian subtypes. The genetic and antigenic similarity between these subtypes, as well as evidence from nonclinical studies, makes such cross-protection likely.<sup>46</sup> Immunization of adults with Encepur induced antibodies with high neutralizing capacity against strains of both the Western and the Far-Eastern subtypes of the virus,<sup>42, 46</sup> and similarly, all 4 vaccines induce neutralizing antibodies against the Far-Eastern subtype.<sup>47</sup> Furthermore, a recent study using postimmunization serum samples from participants given FSME-Immun showed identical neutralization titres against the European, Far-Eastern and Siberian virus.<sup>48</sup> Additional support for cross-protective immunity is provided by preclinical studies showing that immunization of mice with vaccine of the European subtype protected against lethal challenges with a variety of eastern virus isolates.<sup>46</sup>

Several studies suggest that existing vaccines can be used interchangeably.<sup>2</sup>

### Contraindications and precautions

Although currently licensed vaccines are produced in chicken embryo cells, mild allergy to egg protein is not considered a contraindication.

The induction of protective immunity may be markedly reduced in individuals undergoing immunosuppressive therapy; in such cases the antibody response should be assessed using serological techniques and, if necessary, an additional dose of the vaccine should be administered.<sup>2</sup> In general, vaccination should be postponed if the patient has fever >38,5°C or other signs of serious disease. The vaccine should be used in pregnant women who live in areas where the incidence of the disease is high (>5 cases/100 000 population per year). In areas where the incidence is moderate or low (<5/100 000 population per year) the risks and benefits of the vaccine should be considered (for example, health professionals should assess whether a pregnant woman participates in outdoor activities that increase her risk of the disease).

People who have been exposed to flaviviruses other than the tick-borne encephalitis virus can develop cross-reactive antibodies that may interfere with the

Rien ne permet de penser qu'il y ait une altération de l'immunogénéité ou de l'innocuité de ces vaccins russes lorsqu'ils sont administrés en même temps que d'autres vaccins (par exemple chez les voyageurs), mais les publications indépendantes dans ce domaine sont limitées.

### Protection croisée avec les vaccins actuels

Les données cliniques indiquant que les 2 vaccins fabriqués en Autriche et en Allemagne induisent une immunité protectrice non seulement contre le sous-type homologue, mais aussi contre les sous-types extrême-oriental et sibérien, sont limitées. La similitude génétique et antigénique de ces sous-types ainsi que les données d'étude non cliniques portent à croire qu'une telle protection croisée est probable.<sup>46</sup> La vaccination des adultes par l'Encepur induit la fabrication d'anticorps ayant une forte capacité de neutralisation des souches appartenant aussi bien aux sous-types occidental et extrême-oriental du virus,<sup>42, 46</sup> et, de la même façon, les 4 vaccins induisent la fabrication d'anticorps neutralisants contre le sous-type extrême-oriental.<sup>47</sup> En outre, une étude récente portant sur des échantillons de sérums postvaccinaux de participants ayant reçu le FSME-Immun a montré des titres d'anticorps neutralisants identiques contre les virus européen, extrême-oriental et sibérien.<sup>48</sup> Des études précliniques montrant que la vaccination de souris par le vaccin préparé à partir du sous-type européen protégeait contre des inoculations d'épreuve létales par une variété d'isolements viraux orientaux viennent à l'appui de cette protection croisée conférée par les vaccins.<sup>46</sup>

Plusieurs études laissent à penser que les vaccins existants sont interchangeables.<sup>2</sup>

### Contre-indications et précautions d'emploi

Bien que les vaccins actuellement homologués soient produits en cellules d'embryons de poulet, une allergie bénigne aux protéines de l'œuf n'est pas considérée comme une contre-indication.

L'induction d'une immunité protectrice peut être sensiblement réduite chez les sujets soumis à un traitement immunosuppresseur; en pareil cas, la réponse en anticorps doit être évaluée à l'aide de techniques sérologiques et, si nécessaire, on administrera une dose supplémentaire de vaccin.<sup>2</sup> En général, la vaccination doit être différée si la température du patient est >38,5°C ou s'il présente d'autres signes de maladie grave. Le vaccin doit être utilisé chez les femmes enceintes vivant dans des zones où l'incidence de la maladie est élevée (>5 cas/100 000 habitants par an); dans les régions où l'incidence est modérée à faible (<5/100 000 habitants par an), il faut peser les risques et les avantages du vaccin (par exemple les professionnels de santé devront évaluer si une femme enceinte pratique des activités de plein air qui augmentent son risque d'exposition à la maladie).

Les personnes qui ont été exposées à d'autres flavivirus que le virus de l'encéphalite à tiques peuvent développer des anticorps dont les réactions croisées peuvent interférer avec la réponse

<sup>46</sup> Klockmann U et al. Protection against European isolates of tick-borne encephalitis virus after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 1991, 9: 210-212.

<sup>47</sup> Leonova GN et al. Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. *Vaccine*, 2009, 27:2899-2904.

<sup>48</sup> Orlinger KK et al. A tick-borne encephalitis vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. *Journal of Infectious Diseases*, 2011, 203:1556-1564.

<sup>46</sup> Klockmann U et al. Protection against European isolates of tick-borne encephalitis virus after vaccination with a new tick borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 1991, 9: 210 212.

<sup>47</sup> Leonova GN et al. Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. *Vaccine*, 2009, 27: 2899-2904.

<sup>48</sup> Orlinger KK et al. A tick-borne encephalitis vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. *Journal of Infectious Diseases*, 2011, 203:1556-1564.

serological response following vaccination against tick-borne encephalitis,<sup>12, 13</sup> and pre-existing antibodies to the disease have been found to interfere with the antibody response to Japanese encephalitis vaccine.<sup>49</sup>

### Postexposure prophylaxis

Based on the assumption that vaccination after a tick bite is unlikely to induce immunity before possible onset of disease, and considering the theoretical risk of antibody-dependent enhancement, postexposure prophylaxis is not recommended after a tick bite occurs in unvaccinated patients.<sup>2</sup>

In western Europe, the injection of immunoglobulins containing high concentrations of antibodies against tick-borne encephalitis virus had no beneficial effect when used for postexposure prophylaxis, and this approach is no longer recommended. In contrast, a recent review of Russian experiences with immunoglobulins indicates that there was some protective effect of early postexposure administration using Russian immunoglobulin preparations.

### Cost-effectiveness of vaccination

Where tick-borne encephalitis is prevalent, the disease has high costs both for the individual and society, particularly as a result of its frequent long-term neurological sequelae.<sup>1</sup> Immunization campaigns in Austria during 1991–2000 were estimated to have saved an equivalent of US\$ 80 million by reducing costs associated with caring for patients, loss of productivity and premature retirement.<sup>50</sup> No recent cost-effectiveness analysis of vaccination has been published. It has been suggested, however, that cost effectiveness will be strongly influenced by the price of the vaccine and by how well the target populations are defined.

### WHO policy on the use of the vaccine

Immunization offers the most effective protection against tick-borne encephalitis.<sup>51</sup> The 2 vaccines manufactured in Austria and Germany are considered to be safe and efficacious for individuals aged  $\geq 1$  year. The 2 vaccines manufactured in the Russian Federation are also considered safe and efficacious for individuals aged  $\geq 3$  years although supporting data are more limited for the Russian products.<sup>52</sup> Current vaccines appear to protect against all virus subtypes circulating in endemic areas of Asia and Europe.<sup>53</sup>

Since the incidence of tick-borne encephalitis may vary considerably between and even within geographical regions, public immunization strategies should be based on risk assessments conducted at country, regional or

sérologique faisant suite à la vaccination contre l'encéphalite à tiques,<sup>12, 13</sup> et l'on s'est aperçu que des anticorps préexistants contre la maladie interféraient avec la réponse en anticorps suscitée par le vaccin contre l'encéphalite japonaise.<sup>49</sup>

### Prophylaxie post-exposition

Sur la base de l'hypothèse qu'une vaccination pratiquée après une piqûre de tique a peu de chances d'induire une immunité avant l'apparition potentielle de la maladie et compte tenu du risque théorique de renforcement de la toxicité cellulaire dépendant des anticorps, il n'est pas recommandé d'administrer une prophylaxie post-exposition en cas de piqûre de tique chez une personne non vaccinée.<sup>2</sup>

En Europe occidentale, l'injection d'immunoglobulines renfermant de fortes concentrations d'anticorps dirigés contre le virus de l'encéphalite à tiques n'a eu aucun effet bénéfique lorsqu'elle était utilisée en tant que prophylaxie post-exposition et cette pratique n'est plus recommandée. En revanche, une revue récente de l'expérience acquise en Russie avec les immunoglobulines fait apparaître un certain effet protecteur de l'administration précoce après exposition de préparations d'immunoglobulines russes.

### Rapport coût/efficacité de la vaccination

Dans les zones de prévalence de l'encéphalite à tiques, cette maladie présente un coût élevé pour les individus et la société en raison notamment de la fréquence des séquelles neurologiques à long terme.<sup>1</sup> On estime que les campagnes de vaccination menées en Autriche entre 1991 et 2000 ont permis d'économiser l'équivalent de US\$ 80 millions en réduisant les coûts liés à la prise en charge, à la perte de productivité et au départ à la retraite anticipé des personnes touchées par cette maladie.<sup>50</sup> Aucune analyse récente de la vaccination sous l'angle du rapport coût/efficacité n'a été rapportée dans la littérature. Il semblerait néanmoins que ce rapport dépende fortement du prix du vaccin et de la précision avec laquelle les populations cibles sont définies.

### Politique de l'OMS concernant l'utilisation du vaccin

La vaccination est la solution la plus efficace pour se protéger de l'encéphalite à tiques.<sup>51</sup> Les 2 vaccins fabriqués en Autriche et en Allemagne sont considérés comme sûrs et efficaces pour les sujets âgés de  $\geq 1$  an. Les 2 vaccins fabriqués par la Fédération de Russie sont également considérés comme sûrs et efficaces, mais pour les sujets de  $\geq 3$  ans. Néanmoins, les données étayant ce jugement sont plus limitées pour les produits russes.<sup>52</sup> Les vaccins actuels semblent conférer une protection contre tous les sous-types viraux circulant dans les zones d'endémie d'Asie et d'Europe.<sup>53</sup>

L'incidence de l'encéphalite à tiques pouvant varier considérablement d'une région géographique à l'autre, voire au sein d'une même région, les stratégies publiques de vaccination doivent s'appuyer sur des évaluations du risque menées au

<sup>49</sup> Schuller E et al. Effect of pre-existing anti-tick-borne encephalitis virus immunity on neutralising antibody response to the Vero cell derived, inactivated Japanese encephalitis virus vaccine candidate IC51. *Vaccine*, 2008, 26:6151–6156.

<sup>50</sup> Schwarz B. [Health economics of early summer meningoencephalitis in Austria. Effects of a vaccination campaign 1981 to 1990]. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1993, 143:551–555 [Available in German only].

<sup>51</sup> Grading of scientific evidence – Table I (vaccine efficacy and effectiveness). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/TBE\\_grad\\_efficacy.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_efficacy.pdf)

<sup>52</sup> Grading of scientific evidence – Table II (vaccine safety). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/TBE\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_safety.pdf)

<sup>53</sup> Grading of scientific evidence – Table III (induction of cross-protection). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/TBE\\_grad\\_crossprotection.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_crossprotection.pdf)

<sup>49</sup> Schuller E et al. Effect of pre-existing anti-tick-borne encephalitis virus immunity on neutralising antibody response to the Vero cell derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine candidate IC51. *Vaccine*, 2008, 26 : 6151-6156.

<sup>50</sup> Schwarz B. [Health economics of early summer meningoencephalitis in Austria. Effects of a vaccination campaign 1981 to 1990]. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1993, 143:551-555 [Disponible en allemand uniquement].

<sup>51</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau I (efficacité/efficacité du vaccin). Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/TBE\\_grad\\_efficacy.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_efficacy.pdf)

<sup>52</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau II (innocuité du vaccin). Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/TBE\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_safety.pdf)

<sup>53</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau III (induction d'une protection croisée). Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/TBE\\_grad\\_crossprotection.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_crossprotection.pdf)

district level, and they should be appropriate to the local endemic situation. Therefore, establishing case reporting of the disease is essential before deciding on the most appropriate preventive measures to be taken. Similarly, health authorities' decision-making on programmatic vaccination could be informed by an analysis of the cost-effectiveness.

In areas where the disease is highly endemic (that is, where the average prevaccination incidence of clinical disease is  $\geq 5$  cases/100 000 population per year), implying that there is a high individual risk of infection, WHO recommends that vaccination be offered to all age groups, including children. Inclusion of vaccination against tick-borne encephalitis into immunization programmes at regional level or national level should be considered, depending on the epidemiological situation.

Because the disease tends to be more serious in individuals aged >50–60 years this age group constitutes an important target for immunization.

Where the prevaccination incidence of the disease is moderate or low (that is, the annual average during a 5-year period is <5/100 000) or is limited to particular geographical locations or certain outdoor activities, immunization should target individuals in the most severely affected cohorts.

People travelling from nonendemic areas to endemic areas should be offered vaccination if their visits will include extensive outdoor activities.

Vaccination against the disease requires a primary series of 3 doses; those who will continue to be at risk should probably have  $\geq 1$  booster doses.<sup>54</sup> Within the considerable range of acceptable dose intervals, the relevant national authorities should select the most rational primary schedule for their national, regional or district immunization programmes.

For the vaccines manufactured in Austria and Germany, an interval of 1–3 months is recommended between the first 2 doses, and 5–12 months between the second and third doses. When rapid protection is required, for example for people who will be travelling to endemic areas, the interval between the first 2 doses may be reduced to 1–2 weeks.

Little information is available on the duration of protection following completion of the primary 3-dose immunization series and on the need for, and optimal intervals between, possible booster doses. Although there is a strong indication that the spacing of boosters could be expanded considerably from the intervals currently recommended by the manufacturers, the evidence is still insufficient for a definitive recommendation on the optimal frequency and number of booster doses.<sup>54</sup> Countries should therefore continue to recommend the

niveau du pays, de la région ou même du district et être adaptées à la situation d'endémie locale. Par conséquent, il est indispensable de mettre en place la notification des cas de la maladie avant de décider des mesures préventives les plus appropriées. De même, l'analyse coût/efficacité peut servir à étayer la prise de décisions des autorités sanitaires concernant les programmes de vaccination.

Dans les zones où l'encéphalite à tiques est fortement endémique (c'est-à-dire où l'incidence moyenne de la maladie clinique avant la vaccination est  $\geq 5$  cas/100 000 habitants par an), ce qui implique un risque individuel d'infection élevé, l'OMS recommande de proposer la vaccination dans toutes les classes d'âge, y compris les enfants. En fonction de la situation épidémiologique, il convient d'envisager l'intégration de la vaccination contre l'encéphalite à tiques dans les programmes de vaccination à l'échelon régional ou national.

Sachant que l'encéphalite à tiques tend à être plus grave au-delà de 50–60 ans, il est important que cette classe d'âge soit visée par la vaccination.

Dans les zones où l'incidence prévacinale de la maladie est faible ou modérée (moyenne annuelle <5/100 000 habitants sur 5 ans) ou limitée à des lieux géographiques particuliers ou à certaines activités de plein air, la vaccination doit viser des sujets appartenant aux cohortes les plus sévèrement touchées.

Il faut aussi proposer la vaccination aux personnes qui viennent de zones de non-endémie et se rendent dans des zones d'endémie si leur séjour doit comprendre des activités de plein air prolongées.

La vaccination contre l'encéphalite à tiques nécessite une première série de 3 doses; les personnes qui vont continuer d'être exposées à ce risque devront probablement recevoir au moins 1 dose de rappel.<sup>54</sup> Les autorités sanitaires concernées doivent choisir, parmi la gamme étendue d'intervalles acceptables entre les doses, le calendrier de primovaccination le plus rationnel pour leurs programmes de vaccination à l'échelle du pays, de la région ou du district.

Pour les vaccins fabriqués en Autriche et en Allemagne, on recommande un intervalle de 1 à 3 mois entre les 2 premières doses et de 5 à 12 mois entre la deuxième et la troisième dose. Si la protection doit être obtenue rapidement, par exemple pour les voyageurs devant se rendre dans des zones d'endémie, l'intervalle entre les 2 premières doses peut être ramené à 1-2 semaines.

On dispose de peu d'informations sur la durée de la protection conférée par l'administration de la primovaccination en 3 doses, sur la nécessité d'éventuelles doses de rappel et sur l'intervalle idéal entre ces dernières. Bien que tout porte à croire qu'on puisse espacer considérablement les rappels par rapport aux intervalles actuellement préconisés par les fabricants, on ne dispose pas encore de suffisamment d'éléments pour recommander avec certitude le nombre et la fréquence de ces rappels.<sup>54</sup> Les pays peuvent donc continuer de recommander d'utiliser les vaccins en fonction de l'épidémiologie locale de

<sup>54</sup> Grading of scientific evidence – Tables IVa and IVb (duration of protection after primary immunization only and after primary immunizations plus one booster dose). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/TBE\\_duration\\_protection.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/TBE_duration_protection.pdf)

<sup>54</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableaux IVa and IVb (durée de la protection conférée par l'administration de la primovaccination seule ou suivant l'administration de la primovaccination en plusieurs doses plus 1 dose de rappel). Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/TBE\\_duration\\_protection.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/TBE_duration_protection.pdf)

use of vaccines in accordance with local disease epidemiology and current schedules until more definitive information becomes available.

In healthy individuals aged <50 years booster doses are conventionally offered at intervals of 3–5 years, although in some endemic areas, such as in Switzerland, intervals ≤10 years are now used.

Since the disease tends to be more severe and immune responses weaker in individuals aged 50 to 60 years and above, it may be prudent to maintain booster intervals at 3–5 years for these age groups until more definitive information becomes available.

With the vaccines manufactured in the Russian Federation, the recommended intervals are 1–7 months between the first 2 doses, and 12 months between the second and third doses. Booster doses are recommended every 3 years for those at continued risk of exposure. The currently recommended booster interval should be maintained until more data have been obtained on the duration of protection induced by the Russian vaccines.

Regardless of the duration of the delay, interrupted schedules should be resumed without repeating previous doses.

Although there is no evidence to suggest any interference between existing vaccines against tick-borne encephalitis and other simultaneously administered vaccines, the issue of potential immunological interactions needs to be addressed by appropriate studies. In addition, more information is needed on the immune response to the vaccine in individuals who have been previously immunized against yellow fever or Japanese encephalitis.

Postexposure vaccination following a tick bite is not recommended. Administration of specific immunoglobulin for passive postexposure prophylaxis is not recommended in western Europe, but is sometimes used in the Russian Federation.

There are substantial knowledge gaps that hinder the formulation of more specific guidance for controlling this disease. In particular, more research is necessary to assess the need for and timing of boosters. Countries are encouraged to assess the effectiveness, and the cost-effectiveness, of the immunization regimens being used.

Surveillance for tick-borne encephalitis is critical for characterizing its epidemiology, measuring the burden of disease, identifying high-risk areas and areas of new disease activity, as well as for documenting the impact of control measures. Standardization is needed for clinical case definitions and reporting requirements, as well as for follow-up processes to identify long-term sequelae resulting from tick-borne encephalitis. Similarly, standardized reagents are needed to allow test results to be compared across laboratories.

In all endemic areas information on the disease, its vector and transmission patterns, as well as on available prophylactic measures, should be readily available, for example in schools, doctors' offices, and in tourist information leaflets. ■

la maladie et selon les calendriers actuels jusqu'à ce qu'on dispose d'informations plus précises.

Des rappels tous les 3 à 5 ans étaient traditionnellement proposés aux sujets en bonne santé de <50 ans mais dans certaines zones d'endémie telles que la Suisse, des intervalles ≤10 ans sont désormais préconisés.

Comme la maladie tend à être plus grave et la réponse immunitaire plus faible chez les sujets âgés de 50 à 60 ans et plus, il peut être prudent de maintenir des intervalles de 3-5 ans entre les rappels dans ces classes d'âge en attendant de disposer de données plus précises.

Pour les vaccins fabriqués dans la Fédération de Russie, on recommande des intervalles de 1-7 mois entre les deux premières doses et de 12 mois entre la deuxième et la troisième dose. Les rappels sont préconisés tous les 3 ans pour les personnes constamment exposées au risque. Il convient de maintenir les intervalles entre les rappels actuellement recommandés jusqu'à ce que davantage de données aient été générées sur la durée de la protection conférée par les vaccins russes.

Quel que soit le retard pris, les calendriers vaccinaux interrompus doivent être repris sans répétition des doses antérieures.

Malgré l'absence d'indice d'une quelconque interférence entre les vaccins contre l'encéphalite à tiques existants et d'autres vaccins administrés simultanément, la question des interactions immunologiques possibles doit être convenablement étudiée. En outre, il est nécessaire d'en savoir plus sur la réponse immunitaire au vaccin des sujets précédemment vaccinés contre la fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise.

La vaccination post-exposition après une piqûre de tique n'est pas recommandée. L'administration d'immunoglobulines spécifiques à titre de prophylaxie post-exposition passive n'est pas non plus recommandée en Europe occidentale, mais se pratique parfois en Fédération de Russie.

Il existe d'importantes lacunes dans les connaissances qui empêchent de formuler des recommandations plus spécifiques pour lutter contre l'encéphalite à tiques. En particulier, des recherches plus poussées sont nécessaires pour évaluer la nécessité des rappels et l'intervalle auquel les administrer. Les pays sont encouragés à évaluer l'efficacité et le rapport coût/efficacité des schémas de vaccination qu'ils appliquent.

La surveillance de l'encéphalite à tiques est essentielle pour caractériser l'épidémiologie de cette maladie, déterminer la charge de morbidité, identifier les zones à haut risque, les nouvelles zones d'activité de cette maladie et obtenir des données sur les effets des mesures de lutte. Des efforts de normalisation sont nécessaires pour les définitions de cas cliniques et les exigences de la notification, comme pour les modalités de suivi permettant d'identifier les séquelles à long terme de l'encéphalite à tiques. De même, des réactifs normalisés sont nécessaires pour pouvoir comparer les résultats des tests entre laboratoires.

Dans toutes les zones d'endémie, des informations relatives à la maladie, à ses vecteurs et à ces modes de transmission, ainsi qu'aux mesures prophylactiques disponibles, doivent être facilement disponibles, par exemple dans les écoles, les cabinets médicaux et les dépliant touristiques. ■