

AVIS

relatif aux recommandations de la vaccination contre l'encéphalite japonaise par le vaccin Ixiaro®

20 septembre 2013

L'encéphalite japonaise est une infection virale de pronostic grave, dont le tropisme principal est le système nerveux central. L'agent responsable est un arbovirus (virus transmis par des arthropodes hématophages), de la famille des *Flaviviridae*, du genre *Flavivirus*. Il est transmis par un moustique du genre *Culex*, dont l'activité est nocturne avec des pics au crépuscule et à l'aube. Le réservoir est constitué par des oiseaux sauvages, le porc est le principal hôte amplificateur. La maladie, initialement limitée à l'Asie de l'Est, du Sud-Est et au sous-continent indien, s'étend maintenant à la Papouasie-Nouvelle-Guinée et à l'extrême nord de l'Australie. Selon les régions, la transmission est pérenne, ou limitée à la saison des pluies ou à la saison chaude.

Le vaccin Ixiaro®, vaccin inactivé contre le virus de l'encéphalite japonaise, a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 31 mars 2009 chez les adultes âgés de 18 ans et plus (titulaire de l'AMM : Intercell AG, exploitant en France : Novartis). Une extension d'indication aux enfants à partir de l'âge de 2 mois lui a été octroyée le 1^{er} février 2013.

Le Haut Conseil de la santé publique s'est auto-saisi afin d'analyser les nouvelles données concernant ce vaccin et de voir s'il y a lieu de modifier les recommandations vaccinales existantes [1].

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

➤ **L'agent de la maladie et son vecteur**

Le virus de l'encéphalite japonaise est un *Flavivirus* (virus à ARN, à polarité positive). Il possède une parenté antigénique avec plusieurs autres *Flavivirus*, dont ceux de la dengue et le virus West Nile [2]. Il suit un cycle enzootique qui fait intervenir les moustiques du genre *Culex* et les oiseaux sauvages de la famille des ardéidés, tels que l'aigrette et le héron [3]. Les cycles épizootiques secondaires peuvent entraîner l'infection de nouveaux hôtes tels que le porc, qui agit comme un hôte amplificateur. Ces moustiques sont habituellement zoophiles. Les hommes sont des hôtes accidentels, ils sont surtout piqués lorsque les populations de moustiques infectés se développent de manière importante [4]. La virémie chez l'homme n'est pas suffisamment intense pour infecter les moustiques.

La transmission interhumaine de l'encéphalite japonaise est très rare. Jusqu'à présent, les seuls cas observés se sont produits par voie intra utérine ; cependant, une transmission par le biais d'une transfusion sanguine ou d'une greffe d'organe serait théoriquement possible également [5].

La période d'incubation est de 5 à 15 jours.

Le principal vecteur du virus de l'encéphalite japonaise est *Culex tritaeniorhynchus*. Ce moustique est actif la nuit, avec des pics d'activité au crépuscule du soir et à l'aube. Il se trouve davantage à l'extérieur qu'à l'intérieur des habitations et pique de préférence les mammifères non humains [3].

Les larves de cette espèce de *Culex*, comme celles de nombreuses autres espèces, se développent dans des eaux stagnantes, que l'on trouve en particulier dans les rizières et qui peuvent abriter de très fortes populations larvaires [3]. L'encéphalite japonaise frappe surtout les régions rurales agricoles.

➤ Le tableau clinique

L'encéphalite japonaise détermine une inflammation aiguë du cerveau, de la moelle épinière et des méninges. Les formes asymptomatiques prédominent, il se produit en moyenne 1 cas symptomatique pour 250 infections [2].

Le tableau clinique comporte de la fièvre, des signes méningés (nausées, vomissements, raideur de nuque, photophobie) et des signes d'encéphalite aiguë (stupeur, désorientation, coma, tremblements, convulsions, paralysies, etc.). Les enfants malades sont plus à risque de développer des convulsions focales ou généralisées (50-85 % des cas contre 10 % chez les adultes) [6]. Les formes graves peuvent entraîner la mort, ou laisser des séquelles neurologiques ou psychiatriques permanentes (mouvements anormaux, convulsions, paralysies, retard mental...); ces séquelles paraissent plus sévères chez les enfants [6].

Dans les zones d'endémie, l'infection survient principalement chez les jeunes enfants; les enfants plus âgés et les adultes ayant déjà été infectés ont acquis une immunité définitive.

➤ Les données épidémiologiques

▪ Dans le monde [4,7-9]

Les données recueillies dans le cadre de la mise en place de la vaccination systématique contre l'encéphalite japonaise dans la zone endémique montrent des pics d'incidence présumée de 5 à 21 pour 100 000 habitants avant introduction du vaccin. Le nombre annuel de cas d'encéphalite japonaise en Asie est estimé à environ 67 900 [4]. Parmi les survivants, 30 % présentent des séquelles neurologiques ou psychiatriques permanentes. La maladie affecte principalement les jeunes enfants [2]: l'incidence estimée pour les enfants en pays d'endémie est d'environ 5 à 50 cas pour 100 000 enfants par an.

▪ Profils épidémiologiques

Trois profils épidémiologiques de l'encéphalite japonaise sont observés :

- une transmission permanente pérenne, dans les régions tropicales ;
- une transmission permanente pendant une grande partie de l'année avec des poussées épidémiques survenant de manière irrégulière, dans les régions subtropicales [9-11] ;
- une transmission sporadique dans les régions tempérées, avec des épidémies saisonnières qui peuvent survenir entre juillet et septembre.

Les poussées épidémiques débutent principalement en milieu rural, chez les agriculteurs ; elles coïncident avec la pullulation des vecteurs, consécutive à des pluies abondantes.

Les programmes de vaccination, la modification des pratiques d'élevage et l'urbanisation accrue ont entraîné une diminution importante du nombre de cas humains d'encéphalite japonaise dans certains pays, notamment au Japon et en Corée [12]. Cependant, les personnes non immunes, telles que les voyageurs, pourraient contracter la maladie dans ces régions où le risque de transmission reste important chez l'animal.

▪ Chez le voyageur : cas d'importation

La maladie est exceptionnelle chez les voyageurs. Le risque estimé d'infection pour le voyageur en zone d'endémie varie de 1/5 000 à 1/20 000 par semaine de séjour, suivant

les circonstances (saison des pluies, irrigation des rizières, activités à risque...) [11]. Cependant, chez les expatriés et les voyageurs qui séjournent pendant des périodes prolongées dans des zones rurales où la transmission du virus de l'encéphalite japonaise est active, le risque d'encéphalite japonaise peut atteindre des proportions similaires à celles de la population locale/résidente réceptive.

A noter que de rares cas ont été rapportés également chez des voyageurs n'ayant *a priori* pas quitté le milieu urbain.

Le nombre de cas (symptomatiques) rapportés entre 1973 et 2008 chez des voyageurs de pays non endémiques est de 55. Plus précisément, le CDC a revu les cas d'encéphalite japonaise survenus chez des voyageurs et des expatriés pendant la période 1978-1992. Parmi les 24 cas décrits, le suivi est connu chez 15 patients : 6 sont décédés, 5 sont restés handicapés et 4 ont guéri sans séquelles. Deux seulement étaient des touristes, les 22 autres étant des expatriés (chercheurs, humanitaires, militaires).

Cette situation est illustrée par l'exemple de Bali, où la transmission est permanente, avec 70 % des cas en saison des pluies et où l'incidence annuelle chez les enfants âgés de moins de 10 ans est de 8,2/100 000 : en 15 ans, seuls 4 cas (dont 2 mortels) ont été rapportés chez des voyageurs ayant séjourné sur cette île entre 10 et 21 jours [13-15].

➤ **Les données d'immunogénicité et de tolérance du vaccin Ixiaro® chez l'enfant et chez l'adolescent**

Deux études du vaccin Ixiaro® ont été menées chez l'enfant :

- une étude pivot de phase III (IC51-323) en zone endémique ;
- une étude de phase III (IC51-322) en zone non endémique (étude en cours, analyse intermédiaire).

▪ **Données d'immunogénicité**

Dans l'étude IC51-323, l'immunogénicité d'Ixiaro® et la dose appropriée pour la tranche d'âge ≥ 3 ans à ≤ 12 ans, ont été évaluées chez 1 869 enfants âgés de ≥ 2 mois à ≤ 18 ans *versus* Havrix® 720 U/0,5 ml ou Prevenar®.

La réponse immunologique a été bonne quelque soit l'âge des sujets.

Les taux de séroconversion (titre d'anticorps neutralisant $\geq 1 : 10$) au 56^e jour étaient > 99 % quel que soit le groupe de traitement ou le groupe d'âge considéré.

Les taux de séroconversion quatre semaines après la seconde dose (titre d'anticorps neutralisant : $\geq 1 : 10$) étaient supérieurs à 99 %.

Au 7^e mois, les taux de séroconversion étaient légèrement inférieurs et variaient entre 85,5 % et 100 % selon le groupe d'âge étudié.

Dans l'analyse intermédiaire sur les données de l'étude de phase III IC51-322, conduite en zone non endémique, le taux de séroconversion était de 100 % au 56^e jour et au 7^e mois après l'administration du vaccin.

▪ **Données de tolérance [16]**

Le profil de tolérance d'Ixiaro® dans l'étude IC51-323 était comparable à celui des vaccins contrôle Prevenar® et Havrix® en termes de fréquence globale d'événements indésirables (EI), d'événements indésirables considérés comme étant liés au vaccin, d'événements indésirables graves (EIG) et d'événements indésirables médicalement confirmés.

La majorité des EI étaient d'intensité faible (Grade 1) et étaient cohérents avec le profil d'EI attendu au sein d'une population pédiatrique.

Dans l'étude III IC51-322, les données de tolérance sont limitées.

▪ **Données de pharmacovigilance**

L'analyse des données de pharmacovigilance disponibles à ce jour, ainsi que les données de la littérature, ont permis de préciser le profil de sécurité d'emploi du vaccin Ixiaro® commercialisé en France depuis juillet 2009.

L'examen des données de pharmacovigilance du vaccin recueillies par le laboratoire concerné sur une période de trois années de commercialisation dans le monde plaide en faveur d'un profil de tolérance acceptable avec des taux de notifications de l'ordre de 10 cas/100 000 doses et de 1,5 cas grave¹/100 000 doses [17].

L'administration de ce vaccin est fréquemment associée à la survenue d'évènements indésirables mineurs et transitoires conformes à ceux décrits dans la littérature, avec une prédominance de sensibilité et douleur au point d'injection (environ 30 %), de céphalées (plus de 25 %) et de myalgies (de l'ordre de 15 %). Un effet indésirable de type neurologique (polyradiculonévrite) a été décrit [17].

Le taux de notifications de réactions allergiques de type anaphylactique estimé est nettement inférieur à celui déjà mentionné dans la littérature [18].

Une interrogation de la base nationale des données de pharmacovigilance colligées depuis la commercialisation d'Ixiaro® en France fait état de 10 cas d'effets indésirables survenus chez des patients d'âge compris entre 22 et 62 ans dont trois évènements graves, tous d'évolution favorable et jugés non imputables au vaccin administré seul. Parmi les sept observations restantes y prédominent des réactions majoritairement attendues, c'est-à-dire déjà mentionnées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) [19].

A l'issue de l'analyse des données de tolérance disponibles actuellement, le profil de sécurité d'emploi du vaccin Ixiaro® apparaît satisfaisant et reste proche de celui défini au moment de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Cependant, en raison du faible recul d'utilisation d'Ixiaro® chez les enfants/adolescents (2 mois-17 ans), une meilleure connaissance du profil de sécurité d'emploi de ce vaccin dans cette population s'avère justifiée. En conséquence, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance, au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Quant aux patients et aux associations agréées de patients, ils peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

➤ **Le schéma vaccinal [20,21]**

Le schéma vaccinal est de 2 injections à 28 jours d'intervalle.

Une demi-dose est requise à chaque injection chez les enfants âgés de 2 mois à 3 ans.

Chez les adultes, une dose de rappel doit être administrée 12 à 24 mois après la primo-vaccination, avant une réexposition éventuelle au virus de l'encéphalite japonaise.

Chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans), les données relatives au moment adéquat pour l'administration de la dose de rappel et à la réponse immunitaire à celle-ci ne sont pas encore disponibles.

Ce vaccin est disponible uniquement dans les centres agréés de vaccinations internationales. Le HCSP souligne que le coût élevé de cette vaccination est un facteur limitant sa prescription.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique :

- **ne recommande pas la vaccination systématique contre l'encéphalite japonaise pour tous les voyageurs qui se rendent en Asie ou en Océanie ;**
- **recommande la vaccination par le vaccin Ixiaro® pour les personnes âgées de 2 mois et plus, dans les circonstances suivantes :**

¹ Effet indésirable grave : effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité, ou une incapacité, ou provoquant une hospitalisation.

- séjour (quelle qu'en soit la durée) avec exposition en milieu extérieur², dans une région endémique (cf. carte), plus particulièrement dans les zones rurales³ ;
- expatriation dans un pays situé dans la zone de circulation du virus⁴ ;
- toute autre situation jugée à risque par le médecin vaccinateur.

Le HCSP rappelle par ailleurs l'importance des mesures individuelles de protection contre les piqûres de moustiques (répulsifs cutanés, moustiquaires imprégnées d'insecticide et vêtements imprégnés d'insecticide).

De rares cas chez des voyageurs n'ayant *a priori* pas quitté le milieu urbain ayant été rapportés, le HCSP souhaite que ces recommandations soient révisées régulièrement, en fonction de l'évolution de l'épidémiologie de la maladie.

Le HCSP souhaite également que les données sur l'administration simultanée d'Ixiaro® avec les vaccins inclus dans le calendrier vaccinal de l'enfant lui soient communiquées dès qu'elles seront disponibles.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande enfin qu'un suivi renforcé de pharmacovigilance soit mis en place par l'ANSM pour le vaccin Ixiaro®.

Le CTV a tenu séance le 13 mai 2013 : 12 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Le CMVI a tenu séance le 16 mai 2013 : 7 membres qualifiés sur 12 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été rejeté par 5 votes contre, 2 abstentions, 0 vote pour.

Le CMVI a tenu séance le 9 septembre 2013 : 9 membres qualifiés sur 12 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Le CTV a tenu séance le 12 septembre 2013 : 14 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 20 septembre 2013 : 8 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

² Activités à risque : camping, cyclisme, randonnée, travail à l'extérieur, en particulier dans des zones où l'irrigation par inondation est pratiquée.

³ Zones où l'irrigation par inondation est pratiquée (rizières), à proximité d'élevages de porcs, en période d'épidémie (ou de circulation accrue du virus chez l'animal dans les pays à couverture vaccinale élevée chez l'homme).

⁴ Les pays concernés actuellement (tout ou partie du territoire) (cf. carte et tableau ci-après) sont les suivants : Bangladesh, Cambodge, Chine continentale et l'île de Haïnan, Corée du Sud, Corée du Nord, Hong Kong (SAR), Inde, Japon, Laos, Malaisie, Myanmar, Népal, Russie (Sibérie orientale), Sri Lanka, Taïwan, Thaïlande, Vietnam et plus récemment, extrême nord de l'Australie, Indonésie, Papouasie-Nouvelle Guinée, Pakistan, Philippines, Timor oriental.

Références

[1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination contre l'encéphalite japonaise. 24 avril 2009.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=68> (consulté le 3/09/2013).

[2] Centers for Disease Control and Prevention. Chapter 3. Infectious Diseases Related to travel. *In: Health Information for International Travel 2014*. New-York, Oxford University Press, 2014.

Disponible sur <http://wwwn.cdc.gov/Travel/yellowBookCh4-JapaneseEncephalitis.aspx> (consulté le 3/09/2013).

[3] CCDR-RMTC. Déclaration sur la protection contre l'encéphalite japonaise 2008 ; 34.

[4] Organisation mondiale de la santé (OMS). Relevé épidémiologique hebdomadaire 23 août 2013. Encéphalite japonaise : situation de la surveillance et de la vaccination en Asie et dans le Pacifique occidental, 2012. No. 34, 2013, 88; 357-64.

Disponible sur <http://www.who.int/wer/2013/wer8834.pdf> (consulté le 3/09/2013).

[5] Agence de la santé publique du Canada. Vaccin contre l'Encéphalite Japonaise. *In: Guide canadien d'immunisation, Partie 4. Vaccins actifs*. Agence de la santé publique du Canada, 2012.

Disponible sur <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-je-ej-fra.php> (consulté le 14/04/2013).

[6] Halstead SB, Thomas SJ. Japanese Encephalitis: New Options for Active Immunization. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(8): 1155-64.

Disponible sur <http://cid.oxfordjournals.org/content/50/8/1155.full.pdf+html> (consulté le 3/09/2013).

[7] Halstead SB, Jacobson J. Japanese encephalitis vaccines. *In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P., eds. Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2008: p. 322.

[8] Oya A, Kurane I. Japanese encephalitis for a reference to international travellers. *J. Travel Med*. 2007; 14(4): 259-68.

[9] Organisation mondiale de la santé. Guide Voyages internationaux et Santé édition 2012.

<http://www.who.int/ith/fr/>

[10] Centers for Disease Control and Prevention. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1993; 42 (RR-1): 1-22.

Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4201.PDF> (consulté le 3/09/2013).

[11] Zheng Y, Li M, Wang H, Liang G. Japanese encephalitis and Japanese encephalitis virus in mainland China. *Rev. Med. Virol*. 2012; 22: 301-22.

[12] Vaughn DW, Hoke CH. The epidemiology of Japanese encephalitis: Prospects for prevention. *Epidemiol Rev* 1992; 14: 197-221.

[13] Macdonald WB, Tink AR, Ouvrier RA, Menser MA, de Silva LM, Naim H, Hawkes RA Japanese encephalitis after a two-week holiday in Bali. *Med J Aust* 1989 Mar 20; 150(6): 334-36, 339.

[14] Buhl MR, Black FT, Andersen PL, Laursen A Fatal Japanese encephalitis in a Danish tourist visiting Bali for 12 days. *Scand J Infect Dis* 1996; 28(2): 189.

[15] Ostlund MR, Kan B, Karlsson M, Vene S. Japanese encephalitis in a Swedish tourist after travelling to Java and Bali. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(6-7): 512-13.

[16] IXIARO-H-C-963-II-39-G: EPAR-Assessment report-Variation (13 december 2012). European Medicines Agency, 2013, 73 pages.

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000963/WC500142252.pdf (consulté le 3/09/2013).

[17] Schuller E, *et al.* Safety profile of the Vero cell-derived Japanese encephalitis virus (JEV) vaccine Ixiaro®. *Vaccine* 2011; 29: 8669-76.

[18] Peng MM, *et al.* A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004; 164: 317-19.

[19] Ixiaro®. Résumé des caractéristiques du produit. Disponible sur

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000963/human_med_000862.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 : (« Product information ») (consulté le 3/09/2013).

[20] Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2013. *Bull. Epid. Hebd.* 2013; 22-23: 239-66.

Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-22-23-2013> (consulté le 3/09/2013).

[21] IXIARO-H-C-963-II-39-G: EPAR-Product information (date de décision modification AMM : 27.05.2013)

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000963/WC500037287.pdf (consulté le 3/09/2013).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation et du Comité technique des vaccinations

Le 20 septembre 2013

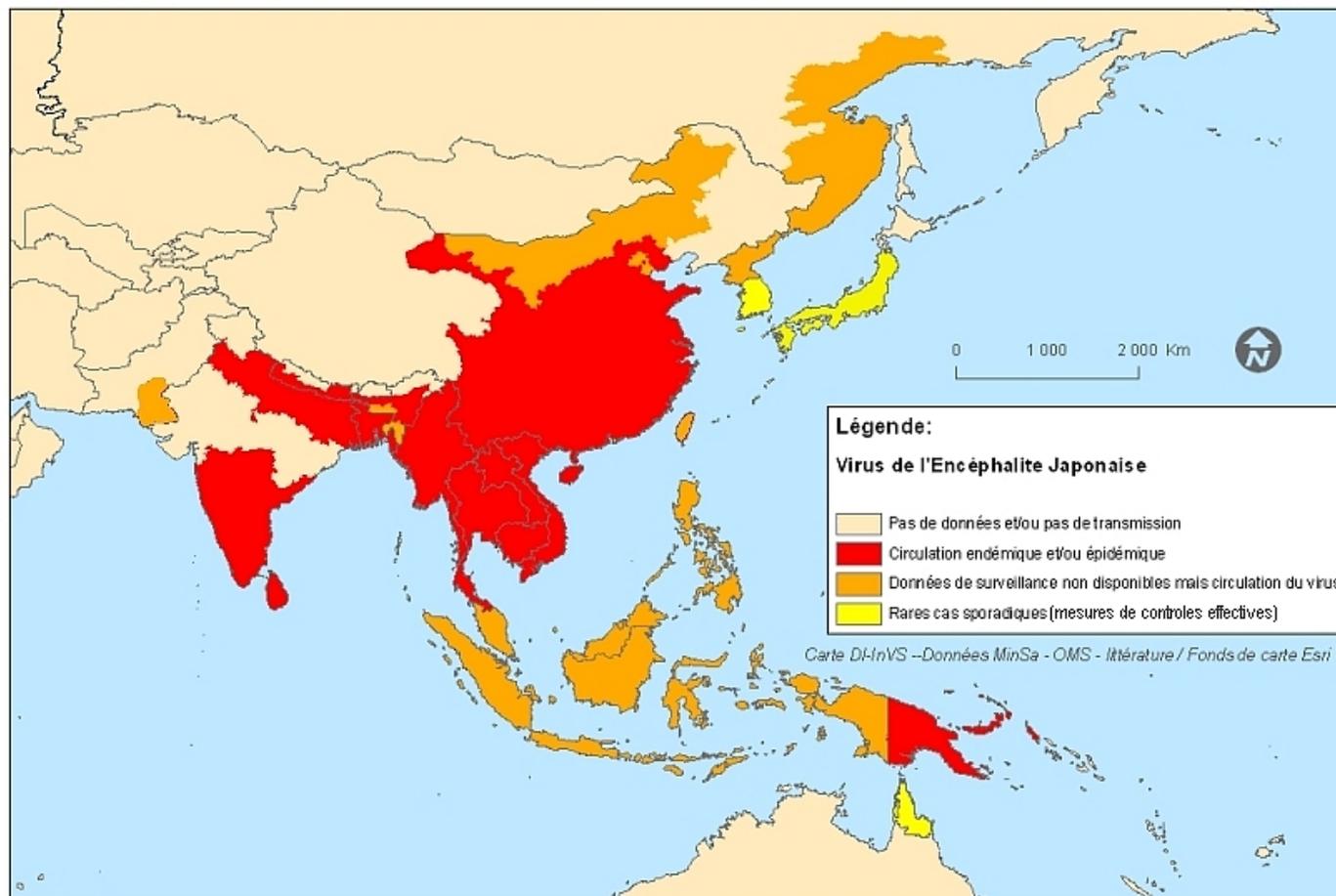
Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Transmission aux populations locales du virus de l'Encéphalite Japonaise (données au 1er avril 2013)



Note : Cette carte représente le niveau de transmission de l'encéphalite japonaise à l'homme dans des pays dont certains ont une couverture vaccinale très élevée (Corée, Japon...). Elle ne reflète donc pas uniquement l'intensité de la circulation du virus chez l'animal, facteur déterminant du risque pour des touristes non vaccinés.