

Vaccination contre l'encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise (EJ) est une arbovirose du Sud-Est asiatique et de l'Extrême-Orient, qui s'étend actuellement vers l'ensemble du sous-continent indien. C'est la principale cause d'encéphalite virale en Asie : on dénombre plus de 50 000 cas annuels, avec une létalité élevée et de nombreuses séquelles neuropsychiatriques.

Très peu de cas surviennent cependant chez les voyageurs qui se rendent sur ce continent (moins de trente cas bien documentés depuis vingt ans), mais le risque est plus élevé pour les résidents en zone rurale.

RAPPEL NOSOLOGIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

L'encéphalite japonaise est une maladie infectieuse grave, à tropisme neurologique. Elle est caractérisée par la triade fièvre élevée–céphalées–conscience altérée. L'incubation est de quatre à quatorze jours (sept en moyenne). Le début est brutal, souvent marqué par des douleurs abdominales et des nausées. Des frissons, des vomissements, des myalgies, une photophobie, une raideur de la nuque, des parésies, des tremblements, un syndrome pyramidal ou extrapyramidal peuvent être observés. Le liquide céphalorachidien (LCR) montre une pléiocytose lymphocytaire, une élévation modérée de la protéinorachie, mais la glycorachie est normale. Il n'existe aucun traitement spécifique efficace de l'encéphalite japonaise. La mortalité des infections apparentes peut

atteindre 50 % ; le risque de séquelles neurologiques et/ou psychiatriques est également élevé : jusqu'à 30 % chez les enfants et les personnes âgées, qui présentent les formes les plus graves.

Les formes asymptomatiques sont fréquentes : il se produit en moyenne 1 cas symptomatique pour 250 infections.

Les données recueillies dans la perspective de la vaccination systématique montrent des pics d'incidence présumée de 5 à 21 pour 100 000 habitants avant l'introduction du vaccin. Le nombre de cas annuels d'encéphalite japonaise en Asie est estimé à environ 50 000 (vraisemblablement considérablement sous-évalué), entraînant 15 000 décès par an. Des séquelles neurologiques ou psychiatriques permanentes sont retrouvées chez 30 % des survivants.

Diagnostic biologique

L'encéphalite japonaise est due à un *Flavivirus* (un arbovirus de la même famille que ceux de la fièvre jaune ou de la dengue, également transmis par piqûre de moustique). Tous ces arbovirus, ainsi que les *Flavivirus* du complexe *Tick-Borne Encephalitis* (TBE) (= transmis par des tiques), ont des communautés antigéniques qui rendent délicat le diagnostic sérologique : ainsi, la vaccination amarile laisse souvent des anticorps qui positivent la réaction. Le diagnostic sérologique nécessite donc deux sérums (prélevés l'un au début de la maladie et le second au cours de la convalescence, deux ou trois semaines plus tard) permettant de mettre en évidence une conversion sérologique ou une montée significative du titre des anticorps (\geq quatre fois le titre initial). Un diagnostic direct est possible, par ensemencement du LCR ou de prélèvements autopsiques de cerveau sur cultures de cellules de moustique en lignée continue pour l'isolement et l'identification du virus, ou par des techniques de biologie moléculaire.

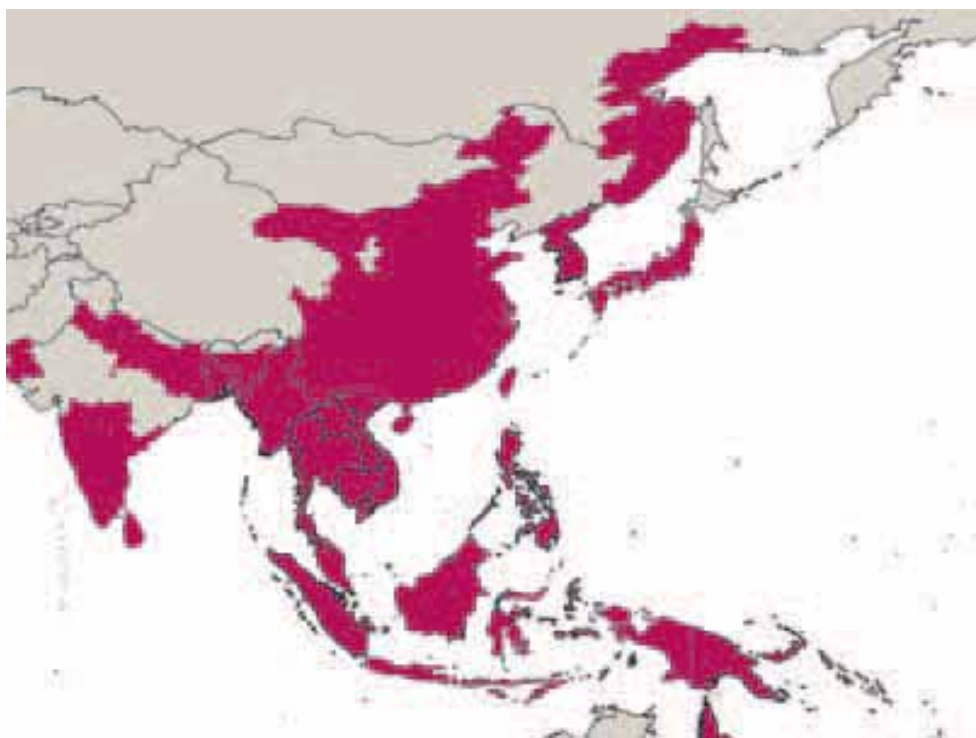
Épidémiologie

Le principal vecteur de cette arbovirose est *Culex tritaeniorhynchus*. Ce moustique a son pic d'activité au crépuscule et à l'aube et reste actif toute la nuit. Il se trouve plutôt à l'extérieur qu'à l'intérieur des habitations et pique de préférence les mammifères non humains. Ses larves se développent dans des eaux stagnantes, en particulier dans les rizières. Le réservoir viral est constitué par des oiseaux sauvages (Ardéidés). Le porc est le principal hôte amplificateur. Il n'y a pas de transmission interhumaine du virus de l'encéphalite japonaise.

La maladie, initialement limitée à l'Asie de l'Est, du Sud-Est et au sous-continent indien, s'étend maintenant jusqu'à la Papouasie-Nouvelle-Guinée et à l'extrême nord de l'Australie. L'encéphalite japonaise est présente surtout dans les régions rurales agricoles. Selon les régions, la transmission est pérenne ou limitée à la saison des pluies qui s'étend d'avril-mai à septembre-octobre [figure 1].

FIGURE 1

Zones de circulation du virus de l'encéphalite japonaise



Note : cette carte représente les zones à risque de circulation du virus de l'encéphalite japonaise, notamment chez l'animal en milieu rural, facteur déterminant du risque pour une personne non vaccinée. Le risque varie néanmoins selon les zones, la saisonnalité et le degré d'exposition.

Source : données Minsa, littérature, OMS, / Fonds de carte Esri / Carte InVS DIT.

La maladie est endémique dans les régions tropicales du sud de l'Asie, où la transmission est maximale pendant la saison des pluies. Elle survient sous forme d'épidémies au cours de l'été et au début de l'automne dans les régions tempérées. La transmission peut se produire toute l'année dans les régions où l'irrigation influe sur l'abondance des moustiques vecteurs.

L'encéphalite japonaise peut frapper des personnes de tous les groupes d'âge, mais les enfants de moins de 15 ans sont les plus affectés : ce sont eux, ainsi que les personnes âgées, qui présentent les formes les plus graves.

Trois profils épidémiologiques de l'encéphalite japonaise sont observés :

- une transmission pérenne, dans les régions tropicales ;
- une transmission saisonnière avec des poussées épidémiques survenant de manière irrégulière, dans les régions subtropicales ;
- une transmission sporadique dans les régions tempérées, avec des épidémies saisonnières qui peuvent survenir entre juillet et septembre.

La maladie est rare chez les voyageurs. Le risque estimé d'infection pour le voyageur non immunisé en zone d'endémie varie de 1/20 000 à 1/5 000 par semaine de séjour, suivant certaines circonstances qui augmentent le risque (saison des pluies, période d'irrigation des rizières, etc.). Trente-quatre cas ont

été rapportés entre 1978 et 2007 chez des Occidentaux. Le CDC a revu les cas d'encéphalite japonaise survenus chez les voyageurs et les 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 étaient des résidents permanents.

Critères de diagnostic clinique

- Syndrome fébrile aigu à début brutal.
- Signes d'encéphalite ou de méningo-encéphalite.
- Séjour en région d'endémie (zone rurale, période de mousson).

Centre de référence

Centre national de référence des Arbovirus :

- Centre coordonnateur : Institut de recherche biologique des armées, Unité de virologie, Antenne Marseille, Parc du Pharo, Allée du médecin colonel Eugène-Jamot, BP 60109, 13262 Marseille Cedex 07.
- Laboratoire associé : Institut Pasteur de Guyane, Laboratoire de virologie, 23, avenue Louis-Pasteur, BP 6010, 97306 Cayenne Cedex, Guyane.
- Laboratoire associé : CHR Saint-Denis de La Réunion, Laboratoire d'hémo-microbiologie, Centre hospitalier régional Félix-Guyon, 97405 Saint-Denis de La Réunion.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Le vaccin de l'encéphalite japonaise Ixiaro® a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne le 31 mars 2009. Ce vaccin est préparé à partir de la souche SA14-14-2 du virus de l'encéphalite japonaise, cultivée sur lignée cellulaire Vero. Le virus est inactivé par formaldéhyde et adsorbé sur hydroxyde d'alumine.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin est administré par voie **intramusculaire**.

Le vaccin n'est indiqué que chez l'adulte en l'absence de données de tolérance et d'efficacité chez l'enfant et l'adolescent.

La primovaccination consiste en deux injections séparées de vingt-huit jours.

Les personnes à risque continu d'infection par le virus de l'encéphalite japonaise (personnel de laboratoire ou personnes résidant dans une zone endémique) doivent recevoir une injection de rappel douze mois après primo-immunisation.

Des données sur la nécessité de rappels ultérieurs ne sont pas disponibles.

Le vaccin Ixiaro® doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur) et ne doit pas être congelé.

Efficacité

L'immunogénicité a été évaluée dans un essai de phase III, conduite chez 867 adultes qui recevaient soit deux doses d'Ixiaro® administrées à vingt-huit jours d'intervalle, soit trois doses de vaccin homologué aux États-Unis Jevax® (administrées les jours 0, 7 et 28). Au jour 56, la proportion de sujets ayant présenté une séroconversion (titre des anticorps anti-VEJ > 1:10) étaient similaire dans les deux groupes (96,4 % *versus* 93,8 % pour Ixiaro® et Jevax® respectivement). La moyenne du titre des anticorps neutralisants (MGT) était augmentée d'un facteur 2 dans le groupe Ixiaro® par rapport au groupe Jevax®.

Il n'a pas été observé de différence significative en termes d'immunogénicité entre les personnes de 18-65 ans et de plus de 65 ans.

La persistance des anticorps a été évaluée jusqu'à trente-six mois suivant la primovaccination. La baisse de la MGT observée est celle attendue et comparable aux données observées avec d'autres vaccins inactivés contre l'encéphalite japonaise. Un bon effet rappel a été observé après administration d'une dose de rappel onze à vingt-trois mois après primovaccination.

Politique vaccinale, recommandations

Il existe de grandes variations du risque d'infection selon les saisons et les régions visitées.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP)¹ ne recommande pas la vaccination pour tous les voyageurs qui se rendent dans les régions où le virus circule.

La vaccination est recommandée dans ces régions seulement pour :

- les personnes, à partir de l'âge de 18 ans², expatriées ou devant y résider plus de trente jours ;
- les voyageurs, âgés de 18 ans et plus, avec une activité extérieure importante, plus particulièrement dans les zones de rizières ou de marécages, pendant la période de transmission du virus, notamment pendant la saison des pluies, quelle que soit la durée du séjour. Les activités à risque sont : dormir à la belle étoile, camper, travailler à l'extérieur, pratiquer le cyclisme ou la randonnée, en particulier dans les zones où l'irrigation par inondation est pratiquée.

Il est important de rappeler à tous les voyageurs de prendre des mesures individuelles de protection contre les piqûres de moustiques (vêtements couvrants imprégnés d'insecticide, moustiquaires, répulsifs cutanés).

1. Avis du HCSP du 24 avril 2009 relatif aux recommandations de vaccination contre l'encéphalite japonaise.

2. Du fait de l'absence des résultats des études menées chez l'enfant et l'adolescent, la vaccination n'est recommandée actuellement qu'aux adultes.

Effets indésirables

La sécurité du vaccin a été évaluée dans différentes études cliniques contrôlées et non contrôlées portant sur 4 043 adultes sains ayant reçu Ixiaro®.

Des effets indésirables ont été rapportés chez environ 40 % des sujets. Ils surviennent habituellement dans les trois premiers jours suivant la vaccination, sont généralement bénins et transitoires. Il s'agit de réactions au site d'injection à type de douleur (environ 30 %) et de sensibilité (environ 28 %), de céphalées (environ 20 %), de myalgies (environ 13 %).

Aucune augmentation du nombre d'effets indésirables n'a été constatée entre l'administration de la première dose et l'administration de la seconde ou à la suite de la dose de rappel.

Contre-indications

Les contre-indications sont celles habituelles des vaccins : hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à l'un des résidus présents (par exemple, le sulfate de protamine).

La seconde dose du vaccin ne doit pas être administrée aux sujets ayant présenté des réactions d'hypersensibilité après l'administration de la première dose.

L'administration du vaccin doit être différée chez les patients présentant une affection fébrile aiguë sévère.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

■ EPAR Ixiaro® mars 2010.

En ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000963/WC500037287.pdf

■ Institut de veille sanitaire (InVS). **Actualités internationales. Notes d'information thématiques sur la situation sanitaire internationale. Encéphalite japonaise, Asie du Sud, 16 août 2007.**

En ligne : http://www.invs.sante.fr/international/notes/encephalite_japonaise_asie_se_160807.pdf

■ Organisation mondiale de la santé (OMS). **Encéphalite japonaise. Vaccin inactivé contre le virus de l'encéphalite japonaise.**

Relevé Epidemiol Hebd 1994 ; 69 : p. 113-118.

■ Organisation mondiale de la santé (OMS). **Vaccins contre l'encéphalite japonaise.**

Relevé Epidemiol Hebd 1998 ; 44 : p. 337-344.

■ **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**

Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.

En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf

■ Halstead S.B., Tsai T.F.

Japanese Encephalitis vaccines.

In : Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. eds.

Vaccines. 4th ed. Philadelphia, Pa : Elsevier 2004 : p. 919-958.