



## Contents

- 69 Japanese Encephalitis  
Vaccines: WHO position paper  
– February 2015

## Sommaire

- 69 Note de synthèse: position de  
l'OMS à propos des vaccins  
contre l'encéphalite japonaise  
– février 2015

## Japanese Encephalitis Vaccines: WHO position paper – February 2015

### Introduction

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 the use of vaccines worldwide.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of available evidence. A description of the process followed for the development of vaccine position papers is available at: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf). The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, scientific media and the public.

This updated position paper on Japanese encephalitis (JE) vaccines replaces the 2006 position paper on this subject; it focuses on new information concerning the availability, safety, immunogenicity and effectiveness of JE vaccines and the

## Note de synthèse: position de l'OMS à propos des vaccins contre l'encéphalite japonaise – février 2015

### Introduction

Conformément à son mandat qui est de fournir des recommandations aux États Membres sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales utilisés contre des maladies qui ont une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; elles résument les informations générales essentielles dont on dispose sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces derniers dans le monde.

Ces notes ont été examinées par des experts extérieurs et par des membres du personnel de l'OMS et sont examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) de l'OMS sur la vaccination (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des preuves disponibles. Le lecteur trouvera une description du processus suivi dans l'élaboration des notes de synthèse sur les vaccins à l'adresse: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf). Ces notes de synthèse sont principalement destinées 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 groupes consultatifs à propos des vaccins, les fabricants de vaccins, le monde médical, les médias scientifiques et le grand public.

Cette note de synthèse actualisée sur les vaccins contre l'encéphalite japonaise (EJ) remplace la note de 2006 résumant la position de l'OMS sur le même sujet; elle renferme principalement des informations nouvelles concernant la disponibilité, l'inno-

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

02.2015  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

duration of protection they confer. Recent data on global prevalence and burden of disease caused by JE and cost-effectiveness considerations regarding JE vaccination are also summarized. Recommendations on the use of JE vaccines were discussed by SAGE in October 2014; evidence presented at this meeting can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

## Background

### Epidemiology

Japanese encephalitis (JE) is a vector-borne zoonotic viral disease. JE virus (JEV) is the leading cause of viral encephalitis in Asia. JE occurs in nearly all Asian countries, whether temperate, subtropical, or tropical, and has intruded into new areas through importation of infected vectors. Currently, an estimated 3 billion people live in the 24 countries, mainly in the WHO South-East Asia and Western Pacific Regions, considered at risk of JE.<sup>1</sup>

JEV is transmitted primarily by *Culex* mosquitoes, and circulates in an enzootic cycle in pigs and wading birds which serve as amplifying hosts. *Culex tritaeniorhynchus*, the most important vector species, breeds in water pools and flooded rice fields and bites mainly during the night. Due to the animal reservoirs, JEV cannot be eliminated but disease could potentially be controlled by universal human vaccination in endemic areas. Humans are considered dead-end hosts, with viraemia too low to allow further transmission.<sup>1</sup>

In temperate locations, the period of transmission of JEV typically starts in April or May, and lasts until September or October. In tropical and subtropical areas, transmission exhibits less seasonal variation, or intensifies with the rainy season. Where irrigation permits mosquito breeding throughout the year, transmission may occur even in the dry season.

As JE surveillance is not well established in many countries, and laboratory confirmation is challenging, the true extent and prevalence of the virus and burden of disease are not well understood. It is estimated that 67 900 clinical cases of JE occur annually despite widespread availability of vaccine, with approximately 13 600 to 20 400 deaths, and an overall incidence rate of 1.8/100 000 in the 24 countries with JE risk.<sup>2</sup> Although infection is common, severe disease is rare but can be

cuité, l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins contre l'EJ et la durée de la protection qu'ils confèrent. Elle résume également des données récentes sur la prévalence dans le monde de l'EJ et sur la charge de morbidité due à cette maladie ainsi que des considérations relatives au rapport coût/efficacité de la vaccination contre l'encéphalite japonaise. Le SAGE a discuté de recommandations relatives à l'utilisation des vaccins contre cette maladie en octobre 2014; les éléments présentés lors de cette réunion sont consultables à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

## Considérations générales

### Épidémiologie

L'encéphalite japonaise (EJ) est une maladie zoonotique virale à transmission vectorielle. Le virus responsable de cette maladie (VEJ) est la principale cause d'encéphalite virale en Asie. L'EJ est présente dans tous les pays d'Asie, qu'ils soient tempérés, subtropicaux ou tropicaux, et a fait son introduction dans de nouvelles zones suite à l'importation de vecteurs infectés. Actuellement, on estime à 3 milliards le nombre de personnes vivant dans les 24 pays, appartenant principalement aux Régions OMS de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, considérés comme à risque d'EJ.<sup>1</sup>

Le VEJ se transmet principalement par le biais des moustiques du genre *Culex* et parcourt un cycle enzootique chez les porcs et des échassiers, qui servent d'hôtes amplificateurs. *Culex tritaeniorhynchus*, l'espèce vectrice la plus importante, se reproduit dans les étendues d'eau et les rizières inondées et pique principalement pendant la nuit. En raison de l'existence des réservoirs humains, le VEJ ne peut être éliminé, mais cette maladie pourrait potentiellement être endiguée par la vaccination universelle des êtres humains dans les zones d'endémie. Les humains sont considérés comme des hôtes culs-de-sac, avec une virémie trop faible pour autoriser la poursuite de la transmission.<sup>1</sup>

Dans les lieux tempérés, la période de transmission de l'EJ débute en avril ou en mai et dure jusqu'en septembre ou octobre. Dans les zones tropicales ou subtropicales, la transmission subit moins de variations saisonnières ou s'intensifie avec la saison des pluies. Lorsque l'irrigation permet la reproduction des moustiques tout au long de l'année, la transmission peut s'opérer même pendant la saison sèche.

Étant donné que la surveillance de l'EJ n'est pas bien en place dans nombre de pays et que la confirmation en laboratoire de cette maladie est difficile, l'ampleur véritable de la propagation du virus et sa prévalence, ainsi que la charge de morbidité due à l'EJ ne sont pas pleinement connues. On estime que 67 900 cas cliniques d'EJ se produisent chaque année, malgré la large disponibilité du vaccin, avec environ 13 600 à 20 400 décès et un taux d'incidence global de 1,8/100 000 dans les 24 pays exposés à un risque d'EJ.<sup>2</sup> Si l'infection par le VEJ est courante, l'encé-

<sup>1</sup> Background paper on JE Vaccines- SAGE working group. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1\\_JE\\_Vaccine\\_Background\\_Paper.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_JE_Vaccine_Background_Paper.pdf?ua=1), accessed November 2014.

<sup>2</sup> Campbell GL et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2011;89(10):766–774.

<sup>1</sup> Document de référence sur les vaccins contre l'EJ – Groupe de travail du SAGE. Disponible à l'adresse: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1\\_JE\\_Vaccine\\_Background\\_Paper.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_JE_Vaccine_Background_Paper.pdf?ua=1), consulté en novembre 2014.

<sup>2</sup> Campbell GL et al. Estimation de l'incidence mondiale de l'encéphalite japonaise: une évaluation systématique. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé.* 2011; 89(10):766–774.

devastating with a high rate of residual disability [709 000 disability-adjusted life years (DALY)].<sup>3</sup>

The annual incidence of JE differs considerably between and within affected countries. In endemic countries, many of which already have JE vaccination programmes, annual incidence also varies by age group. Overall annual incidence in endemic countries has been estimated at 5.4/100 000 in the 0–14 year age group, and 0.6/100 000 in those aged  $\geq 15$  years.<sup>2</sup> These values mask significant variations in reported incidence across regions, with incidence in the younger age group estimated as high as 12.6/100 000 in some high-incidence areas (e.g. parts of China, and Democratic People's Republic of Korea). While traditionally considered a childhood disease, JE can occur at all ages, particularly when the virus is introduced in new areas where the population has no pre-existing immunity. As cases in children decrease due to successful vaccination programmes, there is frequently a shift to a greater proportion of cases in older, unvaccinated age groups. Data from some countries suggest that a substantial proportion of adults are still susceptible. In some countries, such as Bangladesh which has no JE vaccination programme, over 50% of cases occur in adults.<sup>4</sup>

Risk factors for JE include living in close proximity to rice fields and family or neighbour ownership of pigs.<sup>5</sup> JE is predominantly, although not exclusively, a rural disease. Cases have been detected in cities, such as Kathmandu and New Delhi, in the absence of rural travel,<sup>6,7</sup> possibly suggesting expansion of the area of JEV transmission due to changing land use patterns or vector adaptation.

### Pathogen

JEV is a single-stranded RNA virus, one of 70 viruses in the *Flavivirus* genus of the family *Flaviviridae*. JEV is antigenically related to West Nile, Murray Valley encephalitis and St. Louis encephalitis viruses. JEV is categorized in 5 genotypes. The major JEV genotypes have varying overlap in geographical distribution but all belong to the same serotype and are similar in terms of virulence and host preference.<sup>8</sup> While genotype 3 used to be the predominantly circulating genotype, there has been a shift towards circulation of geno-

phalite japonaise grave est rare, mais peut avoir des conséquences dévastatrices, avec un taux élevé d'incapacité résiduelle [709 000 années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY)].<sup>3</sup>

L'incidence annuelle de l'EJ varie considérablement entre les pays touchés et à l'intérieur de ces pays. Parmi les pays d'endémie, dont un grand nombre disposent déjà de programmes de vaccination contre cette maladie, l'incidence annuelle de l'EJ fluctue aussi selon les tranches d'âge. On a estimé l'incidence annuelle globale dans les pays d'endémie à 5,4/100 000 dans la tranche d'âge 0-14 ans et à 0,6/100 000 chez les individus de  $\geq 15$  ans.<sup>2</sup> Ces valeurs masquent des variations importantes de l'incidence rapportée selon les Régions, avec une valeur estimée de ce paramètre dans la tranche d'âge inférieure atteignant jusqu'à 12,6/100 000 dans des zones de forte incidence (certaines parties de la Chine et la République populaire démocratique de Corée, par exemple). Même si elle est traditionnellement considérée comme une maladie de l'enfance, l'EJ peut se déclarer à tout âge, notamment lorsque le VEJ est introduit dans de nouvelles zones où la population est dépourvue d'immunité préexistante. Avec la diminution du nombre de cas chez les enfants grâce à la mise en œuvre avec succès des programmes de vaccination, on observe souvent un transfert de la plus forte proportion de cas vers les enfants plus âgés non vaccinés. Les données pour certains pays laissent à penser qu'un pourcentage substantiel des adultes reste susceptible. Dans certains cas, comme le Bangladesh qui ne dispose d'aucun programme de vaccination contre l'EJ, >50% des cas concernent des adultes.<sup>4</sup>

Les facteurs de risque d'EJ incluent le fait de vivre à proximité de rizières et la possession de porcs par la famille ou les voisins.<sup>5</sup> L'encéphalite japonaise est de manière prédominante, mais non exclusivement, une maladie rurale. Des cas ont été détectés dans des grandes villes comme Katmandou et New Delhi, en l'absence de déplacement des populations rurales,<sup>6,7</sup> ce qui suggère la possibilité d'une expansion de la zone de transmission du VEJ en raison de l'évolution des schémas d'utilisation des terres et de l'adaptation des vecteurs.

### L'agent pathogène

Le VEJ est un virus à ARN monocaténaire et représente l'un des 70 membres de la famille des *Flaviviridae*, au sein du genre *Flavivirus*. Il est apparenté sur le plan antigénique au virus West Nile et aux virus des encéphalites de la Murray Valley et de Saint-Louis. Il peut appartenir à 5 genotypes. Les principaux génotypes ont des répartitions géographiques qui se recoupent de façon variable, mais ils appartiennent tous au même sérotype et présentent des similitudes en termes de virulence et d'hôtes préférentiels.<sup>8</sup> Alors que le génotype 3 était auparavant le génotype circulant prédominant, on a relevé une transition

<sup>3</sup> Mathers CD et al. Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. *PLoS Negl Trop Dis*, 2007;1(2) e114.

<sup>4</sup> Hossain MJ et al. Hospital-based surveillance for Japanese encephalitis at four sites in Bangladesh, 2003-2005. *Am J Trop Med Hyg*, 2010;82(2):344-349.

<sup>5</sup> Liu W et al. Risk factors for Japanese encephalitis: a case-control study. *Epidemiol Infect*, 2010;138(9):1292-1297.

<sup>6</sup> Partridge J et al. Endemic Japanese encephalitis in the Kathmandu valley, Nepal. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(6):1146-1149.

<sup>7</sup> Kumari R et al. First indigenous transmission of Japanese Encephalitis in urban areas of National Capital Territory of Delhi, India. *Trop Med Int Health*. 2013;18(6):743-749.

<sup>8</sup> Griffiths MJ et al. Japanese encephalitis virus infection. In Tsolis A, Booss J, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 123 (3rd series) *Neurovirology*, pp. 551-576.

<sup>3</sup> Mathers CD et al. Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. *PLoS Negl Trop Dis*, 2007;1(2) e114.

<sup>4</sup> Hossain MJ et al. Hospital-based surveillance for Japanese encephalitis at four sites in Bangladesh, 2003-2005. *Am J Trop Med Hyg*, 2010;82(2):344-349.

<sup>5</sup> Liu W et al. Risk factors for Japanese encephalitis: a case-control study. *Epidemiol Infect*, 2010;138(9):1292-1297.

<sup>6</sup> Partridge J et al. Endemic Japanese encephalitis in the Kathmandu valley, Nepal. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(6):1146-1149.

<sup>7</sup> Kumari R et al. First indigenous transmission of Japanese Encephalitis in urban areas of National Capital Territory of Delhi, India. *Trop Med Int Health*. 2013;18(6):743-749.

<sup>8</sup> Griffiths MJ et al. Japanese encephalitis virus infection. In Tsolis A, Booss J, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 123 (3rd series) *Neurovirology*, pp. 551-576.

type 1.<sup>9</sup> The envelope glycoprotein of JEV contains the major epitopes recognized by neutralizing antibodies.

### Disease

Most JEV infections are asymptomatic. Severe disease is estimated to occur in about 1 case per 250 JEV infections.<sup>10</sup> After an incubation period of 4–14 days clinical symptoms follow, mostly characterized by sudden onset of high fever, chills, headache, myalgia, mental confusion and opisthotonus, and acute flaccid paralysis may occur. Convulsions occur in >75% of paediatric patients, though less frequently in adults.<sup>11</sup> In children, gastrointestinal pain and vomiting may be the dominant initial symptoms.

Disease may rapidly progress to severe encephalitis with mental disturbances, general or focal neurological abnormalities and progressive decline in consciousness to coma. Patients may require ventilator support.

Among severe cases, about 30% of the surviving patients have serious residual neurologic, psychosocial, intellectual and/or physical disabilities, with a higher rate of sequelae reported for children. Case-fatality in clinical cases is estimated to be around 20%–30%, with young children (<10 years) having a greater risk of severe disease and a higher case-fatality rate.<sup>10</sup>

### Naturally-acquired immunity

Infection with JEV is believed to confer lifelong immunity. The different flaviviruses share antigens and induce cross-reacting antibodies. Previous infections with related flaviviruses may provide some cross-protection and may reduce incidence and severity of sequelae from subsequent infections with JEV, though the available data are limited.<sup>8</sup>

### Diagnosis

Because JE cannot be distinguished clinically from other causes of encephalitis, cases of acute encephalitis syndrome (AES) or suspected JE should be tested. As the preferred method for laboratory confirmation, WHO recommends testing for JEV-specific IgM antibody in a single sample of cerebrospinal fluid (CSF) or serum, using an IgM-capture ELISA. A serum sample should be obtained at admission. An early initial serum sample may have been taken before antibody is produced. If the first sample is negative for JEV-specific IgM, a second serum sample should be collected and tested at

vers la circulation du génotype 1.<sup>9</sup> La glycoprotéine d'enveloppe du VEJ renferme les principaux épitopes reconnus par les anticorps neutralisants.

### La maladie

La plupart des infections à VEJ sont asymptomatiques. On estime qu'une maladie grave se déclare chez environ un cas pour 250 infections par le VEJ.<sup>10</sup> Après une période d'incubation de 4 à 14 jours, apparaissent les symptômes cliniques, dont les plus caractéristiques sont une forte fièvre d'installation brutale, des frissons, des céphalées, une myalgie, un état de confusion mentale et un opisthotonos. Une paralysie flasque aiguë peut alors parfois intervenir. Des convulsions se manifestent chez >75% des patients pédiatriques, mais moins fréquemment chez les adultes.<sup>11</sup> Chez l'enfant, les douleurs gastro-intestinales et les vomissements peuvent être les symptômes initiaux dominants.

La maladie est susceptible de progresser rapidement vers une encéphalite sévère, avec des troubles mentaux, des anomalies neurologiques générales ou focales et un déclin progressif de l'état de conscience vers le coma. Les patients peuvent nécessiter une assistance ventilatoire.

Parmi les cas sévères, environ 30% des patients survivants présentent de graves incapacités neurologiques, psychosociales, intellectuelles et/ou physiques résiduelles, avec un taux encore plus élevé de séquelles signalées dans le cas des enfants. On a estimé que le taux de létalité chez les cas cliniques se situait autour de 20-30%, les jeunes enfants (<10 ans) présentant un plus grand risque de maladie grave et un taux de létalité plus important.<sup>10</sup>

### Immunité naturellement acquise

On pense qu'une infection par le VEJ confère une immunité durant la vie entière. Les différents flavivirus ont en commun des antigènes et induisent la formation d'anticorps présentant une réactivité croisée. Les infections antérieures par des flavivirus apparentés peuvent fournir une certaine protection croisée et réduire l'incidence et la gravité des séquelles des éventuelles infections ultérieures par le VEJ, même si les données disponibles à ce sujet sont limitées.

### Diagnostic

Comme il est impossible de différencier par un examen clinique l'EJ d'encéphalites dues à d'autres causes, les cas de syndrome encéphalique aigu (SEA) ou les cas suspectés d'EJ devront subir un test de dépistage. Comme méthode à privilégier pour la confirmation en laboratoire, l'OMS recommande de rechercher les anticorps IgM spécifiques du VEJ dans un échantillon unique de liquide céphalorachidien (LCR) ou de sérum, en utilisant le test ELISA de capture des IgM. Un échantillon de sérum devra être obtenu lors de l'admission. Un échantillon initial précoce de sérum peut avoir été prélevé avant que la production d'anticorps ne s'opère. Si le premier échantillon est négatif pour les

<sup>9</sup> Schuh AJ et al. Phylogeography of Japanese encephalitis virus: genotype is associated with climate. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013;7(8):e2411.

<sup>10</sup> Halstead S et al. Japanese Encephalitis Vaccines. In Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines 6th*: Saunders Elsevier; 2013, pp. 312–351.

<sup>11</sup> Solomon T et al. Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. *Brain: a journal of neurology*, 2002;125:1084–1093.

<sup>9</sup> Schuh AJ et al. Phylogeography of Japanese encephalitis virus: genotype is associated with climate. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013;7(8):e2411.

<sup>10</sup> Halstead S et al. Japanese Encephalitis Vaccines. In Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines 6th*: Saunders Elsevier; 2013, pp. 312–351.

<sup>11</sup> Solomon T et al. Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. *Brain: a journal of neurology*, 2002;125:1084–1093.

discharge or on the 10th day of illness onset (usually around 7 days after admission) or at the time of death.

In areas highly endemic for JE, where there are many asymptomatic JEV infections, JEV-specific IgM may be present in the serum of non-JE AES cases: to avoid implicating JEV as the cause, sterile collection and testing of a CSF sample from all persons with AES is recommended when feasible. As IgM induced by recent JE vaccination may be detectable in the serum – but not the CSF – testing of serum only from a recently JE vaccinated patient may wrongly implicate JEV as the cause of illness, underscoring the importance of CSF testing where possible.<sup>12</sup>

Other methods of diagnosis suitable for use in the field include haemagglutination inhibition (HI) and plaque reduction neutralization assay (PRNT), carried out on paired sera for the demonstration of a significant rise in JEV-specific antibody. More detailed information on diagnostics for surveillance is provided in the *WHO guidelines for JE surveillance*.<sup>13</sup>

### Treatment

There is no specific antiviral treatment for JE. Supportive clinical care is important as it relieves symptoms and stabilizes the patient. The main causes of JE-related mortality are aspiration, seizures, raised intracranial pressure and hypoglycaemia.<sup>14</sup>

### Vaccines

All of the approximately 15 JE vaccines currently in use are based on genotype 3 virus strains. JE vaccines fall into 4 classes: inactivated mouse brain-derived vaccines, inactivated Vero cell-derived vaccines, live attenuated vaccines, and live recombinant (chimeric) vaccines.

The 2006 position paper stated that mouse brain-derived vaccines should be gradually replaced by new generation JE vaccines, given their advantageous safety profile. This position paper focuses on new generation JE vaccines available internationally. The immunogenicity, efficacy and safety of inactivated Vero cell-derived, live attenuated and live recombinant JE vaccines were assessed on the basis of systematic searches of the available evidence.

*Inactivated Vero cell-derived vaccines:* Inactivated, Vero cell-derived, alum adjuvanted vaccine (SA 14-14-2 strain,

IgM spécifiques du VEJ, un deuxième échantillon devra être collecté et testé lors de la sortie du patient ou au 10<sup>e</sup> jour de maladie (habituellement environ 7 jours après l'admission) ou encore au moment du décès.

Dans les zones de forte endémie de l'EJ où interviennent de nombreuses infections à VEJ asymptomatiques, des IgM spécifiques de ce virus peuvent être présentes dans le sérum de cas de SEA non dus à l'EJ: pour éviter de mettre en cause inutilement le VEJ, il est recommandé, lorsque cela est faisable, de prélever de manière stérile et d'analyser un échantillon de LCR chez toutes les personnes présentant un SEA. Comme des IgM dont la formation a été induite par une vaccination récente contre l'EJ peuvent être détectables dans le sérum, mais pas dans le LCR, l'analyse du sérum d'une personne récemment vaccinée est susceptible de désigner à tort le VEJ comme cause de la maladie, ce qui souligne l'importance de l'analyse du LCR lorsqu'elle est possible.<sup>12</sup>

Parmi les autres méthodes de diagnostic utilisables sur le terrain, on peut mentionner l'inhibition de l'hémagglutination (IH) et les épreuves de neutralisation par réduction des plages de lyse (PRNT) sur des échantillons de sérum appariés en vue de mettre en évidence une augmentation notable des anticorps spécifiques du VEJ. Le lecteur trouvera des informations plus détaillées sur les moyens diagnostiques disponibles pour la surveillance dans les *WHO guidelines for JE surveillance*.<sup>13</sup>

### Le traitement

Il n'existe aucun traitement antiviral spécifique contre l'EJ. Les soins cliniques de soutien sont importants car ils atténuent les symptômes et stabilisent le patient. Les principales causes de la mortalité associée à l'EJ sont les fausses routes, les convulsions, l'augmentation de la pression intracrânienne et l'hypoglycémie.<sup>14</sup>

### Les vaccins

La totalité de la quinzaine de vaccins existants contre l'EJ est préparée à partir de souches du génotype 3. Les vaccins contre l'EJ se répartissent en 4 classes: les vaccins inactivés préparés sur tissu cérébral murin, les vaccins inactivés préparés sur cellules Vero, les vaccins atténués vivants et les vaccins vivants recombinants (chimériques).

La note de 2006 de l'OMS déclarait que les vaccins inactivés préparés sur tissu cérébral murin devraient être graduellement remplacés par des vaccins contre l'EJ de nouvelle génération, compte tenu du profil d'innocuité avantageux de ces derniers. La présente note porte principalement sur les vaccins contre l'EJ de nouvelle génération, disponibles sur le marché international. L'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité de vaccins atténués vivants préparés sur des cellules Vero inactivés et de vaccins vivants recombinants contre l'EJ ont été évaluées à partir de revues systématiques des éléments disponibles.

*Vaccins inactivés préparés sur des cellules Vero.* Un vaccin inactivé, préparé sur des cellules Vero, et adjuvanté avec de l'alum

<sup>12</sup> Hills S et al. Japanese Encephalitis Core Working Group. Evidence and rationale for the World Health Organization recommended standards for Japanese encephalitis surveillance. *BMC Infect Dis*,2009;9:214.

<sup>13</sup> WHO guidelines for JE surveillance: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/who\\_v&b\\_03.01.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/who_v&b_03.01.pdf), accessed November 2014.

<sup>14</sup> Rao PN. Japanese encephalitis. *Indian Pediatr*,2001;38: 1252–1264.

<sup>12</sup> Hills S et al. Japanese Encephalitis Core Working Group. Evidence and rationale for the World Health Organization recommended standards for Japanese encephalitis surveillance. *BMC Infect Dis*,2009;9:214.

<sup>13</sup> WHO guidelines for JE surveillance: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/who\\_v&b\\_03.01.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/who_v&b_03.01.pdf), consulté en novembre 2014.

<sup>14</sup> Rao PN. Japanese encephalitis. *Indian Pediatr*,2001;38: 1252–1264.



attenuated, IXIARO® and JESPECT®) was licensed in 2009 based on non-inferior immunogenicity to a field-effective, mouse brain derived JE vaccine<sup>15</sup> and is licensed in several countries. Production of this vaccine was transferred by technology agreement to another manufacturer and was licensed in 2012 in India (JEEV®) and since then in other countries in Asia.<sup>16</sup> Other inactivated Vero cell-derived vaccines are produced in China, India and Japan using different viral strains;<sup>17</sup> these have limited or no international distribution.

*Live attenuated vaccines:* A primary hamster kidney (PHK) cell-derived, live attenuated vaccine based on the SA 14-14-2 strain of the JEV is licensed and has been used widely in China since 1988 (CD.JEVAX®). The vaccine is now licensed and used in an increasing number of countries in Asia. Two other live attenuated vaccines based on the same attenuated strain are manufactured in China but not exported.

*Live recombinant vaccine:* A live attenuated, recombinant (chimeric) JE vaccine was licensed in Australia in 2010 and since then licensed and used in a growing number of Asian countries (IMOJEV®, JE-CV®, ChimeriVax-JE®). It was created by replacing the pre-membrane (prM) and envelope (E) coding sequences of the yellow fever live attenuated 17D vaccine virus with the analogous sequences coding for the antigenic determinants from the SA 14-14-2 live attenuated JE vaccine virus. The vaccine virus is produced in Vero cells.

#### **Manufacturers' recommended dosage, administration and formulation**

*Inactivated Vero cell-derived vaccines:* Primary immunization with inactivated, Vero cell-derived, alum-adjuvanted vaccine (SA 14-14-2 strain) requires 2 intramuscular doses administered 4 weeks apart. The age for the first dose varies. The dose for those aged <3 years is 0.25 ml, and 0.5 ml for those aged ≥3 years. The manufacturer states that travellers aged ≥17 years who have received primary immunization >1 year previously may be given a booster dose if ongoing or re-exposure to JEV is expected. Currently the manufacturer has no paediatric booster dose recommendation. No preservative or stabilizers are added to the formulation.

*Live attenuated vaccines:* Primary immunization consists of 1 dose (0.5ml) given subcutaneously from 8 months of age or older. The live attenuated vaccine (SA 14-14-2 strain) contains gelatin, saccharose, human serum albumin, and sodium glutamate as excipients.

(souche SA 14-14-2 atténuée, IXIARO® et JESPECT®) a été homologué en 2009, sur la base de la non-infériorité de son immunogénicité par rapport à celle d'un vaccin contre l'EJ préparé sur tissu cérébral murin et efficace sur le terrain,<sup>15</sup> et cette homologation a été obtenue dans plusieurs pays. La production de ce vaccin a été transférée dans le cadre d'un accord technologique à un autre fabricant et le vaccin ainsi produit a été homologué en 2012 en Inde (JEEV®), puis dans d'autres pays d'Asie.<sup>16</sup> D'autres vaccins inactivés préparés sur cellules Vero sont produits en Chine, en Inde et au Japon à partir de différentes souches virales;<sup>17</sup> ces derniers vaccins ont une diffusion restreinte ou n'atteignant pas une échelle internationale.

*Vaccins vivants atténués.* Un vaccin vivant atténué, préparé sur culture primaire de cellules rénales de hamster (PHK), à partir de la souche SA 14-14-2 du VEJ, a été homologué et fait l'objet d'une large utilisation en Chine depuis 1988 (CD.JEVAX®). Ce vaccin est maintenant homologué et employé dans un nombre croissant de pays asiatiques. Deux autres vaccins vivants atténués préparés à partir de la même souche atténuée sont fabriqués en Chine, sans être exportés.

*Vaccin vivant recombinant.* Un vaccin vivant recombinant (chimérique) atténué contre l'EJ a obtenu l'homologation en Australie en 2010, et depuis est homologué et utilisé dans un nombre grandissant de pays asiatiques (IMOJEV®, JE-CV®, ChimeriVax-JE®). Il a été créé en remplaçant les séquences de codage des protéines de pré-membrane (prM) et d'enveloppe (E) du vaccin vivant atténué 17D contre la fièvre jaune par des séquences analogues, codant pour les déterminants antigéniques du virus vaccinal vivant atténué SA 14-14-2 de l'EJ. Le virus vaccinal est préparé sur des cellules Vero.

#### **Posologie recommandée par les fabricants, administration et formulation**

*Vaccins inactivés préparés sur des cellules Vero.* La primovaccination avec un vaccin inactivé, préparé sur cellules Vero et adjuvanté avec de l'alum (souche SA 14 14 2) nécessite 2 doses intramusculaires, administrées à 4 semaines d'intervalle. L'âge d'administration de la première dose est variable. Pour les enfants <3 ans, la dose est de 0,25 ml et pour ceux ≥3 ans, elle est de 0,5 ml. Le fabricant indique qu'il est possible d'administrer aux voyageurs ≥17 ans ayant reçu une primovaccination plus d'1 an auparavant une dose de rappel si l'on s'attend à une poursuite de leur exposition au VEJ ou à une réexposition à ce virus. Actuellement, le fabricant ne recommande pas de dose de rappel pour les enfants. Aucun agent préservatif ou stabilisant n'est ajouté à la formulation.

*Vaccins vivants atténués.* La primovaccination consiste en l'administration d'une dose (0,5 ml) par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 8 mois. Ce vaccin vivant atténué (souche SA 14-14-2) contient de la gélatine, du saccharose, de l'albumine sérique humaine et du glutamate de sodium en tant qu'excipients.

<sup>15</sup> Tauber et al. Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet*,2007;370: 1847–1853.

<sup>16</sup> Public assessment summary report update – Japanese Encephalitis Vaccine (Human) (Purified Inactivated Vaccine-Adsorbed) JEEV®. Available at [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/pq\\_266\\_je\\_1dose\\_biologique\\_updated\\_vpsar.pdf](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_266_je_1dose_biologique_updated_vpsar.pdf), accessed November 2014.

<sup>17</sup> Inactivated primary hamster kidney (PHK) cell-derived vaccines are no longer manufactured.

<sup>15</sup> Tauber et al. Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet*,2007;370: 1847–1853.

<sup>16</sup> Public assessment summary report update – Japanese Encephalitis Vaccine (Human) (Purified Inactivated Vaccine-Adsorbed) JEEV®. Disponible sur [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/pq\\_266\\_je\\_1dose\\_biologique\\_updated\\_vpsar.pdf](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_266_je_1dose_biologique_updated_vpsar.pdf), consulté en novembre 2014.

<sup>17</sup> Inactivated primary hamster kidney (PHK) cell-derived vaccines are no longer manufactured.

*Live recombinant vaccines:* Primary immunization is with 1 dose given subcutaneously at 9 months of age or older. A booster dose is recommended by the manufacturer 12–24 months later for those <18 years of age (currently, there are no booster recommendation for adults). Each dose contains mannitol, lactose, glutamic acid, potassium hydroxide, histidine, human serum albumin, and sodium chloride as excipient.

### Correlate of protection

Protection against JEV is associated with the presence of sufficient levels of neutralizing antibodies. The accepted immunological surrogate of protection is a serum neutralizing antibody titre of at least 1:10 as determined in a 50% plaque reduction neutralization assay (PRNT<sub>50</sub>), referred to as seroprotection. Seroconversion is defined as PRNT<sub>50</sub> titre <10 at baseline and ≥10 post vaccination, or a 4-fold rise from a baseline titre of ≥10.<sup>18</sup> Immunogenicity analyses are influenced by the virus strain used in the PRNT<sub>50</sub> assay as well as the cell substrate. No international reference serum has yet been established and quantitative immunogenicity results should therefore be considered in the context of the virus strain and cell substrate.

### Immunogenicity and effectiveness

*Inactivated Vero cell-derived vaccines:* Across multiple studies in adults and children/adolescents in non-endemic settings, high seroprotection rates have been found for a Vero cell-derived vaccine one month following completion of the 2-dose primary series, ranging from 93% to 99%.<sup>1</sup> Among children aged 1–2 years living in an endemic setting, seroprotection was 95.7% (95% confidence interval [CI]: 87.3–100) one month following the second dose.<sup>19</sup> In a larger study, also in an endemic setting, among 396 children aged 2 months – 18 years given an age appropriate dose, ≥99% of children were seroprotected.<sup>20, 21</sup> There are currently no vaccine effectiveness data from use in endemic settings.

*Live attenuated vaccines:* In infants given a single dose of vaccine at 8–12 months of age, seroprotection rates at 28 days post-vaccination ranged from 90.6% (95% CI: 85.3–94.4) to 92.1% (95% CI: 84.3–96.7)<sup>22</sup> among children in different age groups in one trial and from 80.2% (95% CI: 74.0–85.2) to 86.3% (95% CI: 79.8–91.0) among

*Vaccins vivants recombinants.* La primovaccination s'effectue par administration sous cutanée à partir de 9 mois. Une dose de rappel est recommandée par le fabricant 12 à 24 mois plus tard pour les enfants <18 ans (actuellement, aucune dose de rappel n'est recommandée pour les adultes). Chaque dose contient du mannitol, du lactose, de l'acide glutamique, de l'hydroxyde de potassium, de l'histidine, de l'albumine sérique humaine et du chlorure de sodium comme excipient.

### Corrélat de protection

L'existence d'une protection contre le VEJ est associée à la présence de titres suffisants d'anticorps neutralisants. Le substitut immunologique accepté de la protection est la présence d'un titre sérique d'anticorps neutralisants de 1:10 au moins, tel que déterminé par une épreuve de neutralisation par réduction de 50% des plages de lyse (PRNT<sub>50</sub>), que l'on appelle séroprotection. La séroconversion est définie comme un titre, déterminé par PRNT<sub>50</sub>, <10 en référence et ≥10 après la vaccination, ou augmenté d'un facteur 4 par rapport à un titre de référence ≥10.<sup>18</sup> Les analyses d'immunogénicité donnent des résultats qui dépendent de la souche virale employée dans l'épreuve de PRNT<sub>50</sub> et du substrat cellulaire. Aucun étalon international n'a été établi pour le sérum et les résultats quantitatifs des tests d'immunogénicité devront donc être examinés en tenant compte de la souche virale et du substrat cellulaire.

### Immunogénicité et efficacité

*Vaccins inactivés préparés sur des cellules Vero.* Parmi les multiples études réalisées chez des adultes et des enfants/adolescents dans des situations non endémiques, on a relevé des taux de séroprotection élevés pour un vaccin préparé sur cellules Vero un mois après l'achèvement de la série primaire de 2 doses, qui allaient de 93% à 99%.<sup>1</sup> Chez les enfants de 1 à 2 ans vivant dans des zones d'endémie, la séroprotection était de 95,7% (intervalle de confiance (IC) à 95%: 87,3-100) un mois après la seconde dose.<sup>19</sup> Dans une étude plus vaste, menée aussi dans un contexte d'endémie, on a constaté que, parmi 396 enfants de 2 mois à 18 ans ayant reçu une dose adaptée à leur âge, ≥99% bénéficiaient d'une séroprotection.<sup>20, 21</sup> On ne dispose pas actuellement de données d'efficacité vaccinale dans le cas d'une utilisation dans une zone d'endémie.

*Vaccins vivants atténués.* Chez des nourrissons ayant reçu une dose unique entre 8 et 12 mois, les taux de séroprotection 28 jours après la vaccination se situaient entre 90,6% (IC à 95%: 85,3-94,4) et 92,1% (IC à 95%: 84,3-96,7)<sup>22</sup> pour des enfants appartenant à différentes tranches d'âge dans l'un des essais et entre 80,2% (IC à 95%: 74,0-85,2) et 86,3% (IC à 95%: 79,8-91,0)

<sup>18</sup> Hombach J et al. Report on a WHO consultation on immunological endpoints for evaluation of new Japanese encephalitis vaccines, WHO, Geneva, 2-3 September, 2004. *Vaccine*,2005;23(45):5205–5211.

<sup>19</sup> Kaltenböck A et al. Immunogenicity and safety of IXIARO (IC51) in a Phase II study in healthy Indian children between 1 and 3 years of age. *Vaccine*,2010;28(3):834–839.

<sup>20</sup> Dubischar-Kastner K et al. Safety and Immunogenicity of the Inactivated Japanese Encephalitis Vaccine IXIARO®, IC51, in Filipino Children Aged 2 Months to <18 Years. Presented at the Asia Pacific Travel Health Conference, 2012.

<sup>21</sup> Grading of scientific evidence – table I: What is the effectiveness of 2 doses (primary series) of inactivated Vero cell-derived JE vaccine in preventing JE disease in vaccinees living in JE-endemic areas? Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_inactivated\\_effectiveness.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_inactivated_effectiveness.pdf).

<sup>22</sup> Victor J et al. Corrigendum to "Comparison of the immunogenicity and safety of measles vaccine administered alone or with live, attenuated Japanese encephalitis SA 14-14-2 vaccine in Philippine infants." *Vaccine*, 2014;32(2): 306–308.

<sup>18</sup> Hombach J et al. Report on a WHO consultation on immunological endpoints for evaluation of new Japanese encephalitis vaccines, WHO, Geneva, 2-3 September, 2004. *Vaccine*,2005;23(45):5205–5211.

<sup>19</sup> Kaltenböck A et al. Immunogenicity and safety of IXIARO (IC51) in a Phase II study in healthy Indian children between 1 and 3 years of age. *Vaccine*,2010;28(3):834–839.

<sup>20</sup> Dubischar-Kastner K et al. Safety and Immunogenicity of the Inactivated Japanese Encephalitis Vaccine IXIARO®, IC51, in Filipino Children Aged 2 Months to <18 Years. Presented at the Asia Pacific Travel Health Conference, 2012.

<sup>21</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau I: What is the effectiveness of 2 doses (primary series) of inactivated Vero cell-derived JE vaccine in preventing JE disease in vaccinees living in JE-endemic areas? Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_inactivated\\_effectiveness.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_inactivated_effectiveness.pdf).

<sup>22</sup> Victor J et al. Corrigendum to "Comparison of the immunogenicity and safety of measles vaccine administered alone or with live, attenuated Japanese encephalitis SA 14-14-2 vaccine in Philippine infants." *Vaccine*, 2014;32(2): 306–308.

children who received different vaccine lots in another trial.<sup>23, 24</sup> The seroprotection rate was 97.3% (95% CI: 93.1–99.2) for the live attenuated vaccine when used as a control in a randomized controlled trial of live recombinant JE vaccine in children aged 9–18 months<sup>25</sup> and 99.1% (95% CI: 95.3–100) in children aged 12–24 months.<sup>26</sup>

Good vaccine effectiveness was demonstrated in children vaccinated at 1–15 years of age in endemic settings, with 99.3% (95% CI: 94.9–100)<sup>27</sup> at 1 week–1 month and 98.5% (95% CI: 90.1–99.2)<sup>28</sup> at 1 year post-immunization.

*Live recombinant vaccines:* High seroprotection rates were reported from children from endemic countries and from adults from non-endemic countries one month after administration of a single dose of live recombinant vaccine. In the youngest age group (9–18 months), the seroprotection rate was 99.3% (95% CI: 96.2–100.0).<sup>25</sup> This was consistent with studies in children aged 12–24 months (100%, 95% CI: 96.9–100%)<sup>26</sup> as well as those aged 12–18 months (95.0%, 95% CI: 93.3–96.3).<sup>29</sup> Among children aged 36–42 months, 89.7% (95% CI: 75.8–97.1) were seroprotected one month post-vaccination.<sup>30</sup> Seroprotection rates were also very high in trials among adults aged 18–65 in non-endemic settings.<sup>1, 31</sup> There are currently no vaccine effectiveness data from use in endemic settings.

#### Duration of protection

*Inactivated Vero cell-derived vaccines:* Data from adults in non-endemic settings suggest a decline in seroprotection rates and geometric mean titres (GMTs) in the 24 months following primary immunization. A study in Germany and Northern Ireland indicated that the seroprotection rate dropped from

pour des enfants ayant reçu des vaccins appartenant à différents lots dans un autre essai.<sup>23, 24</sup> Le taux de séroprotection était de 97,3% (IC à 95%: 93,1-99,2) pour le vaccin vivant atténué lorsque celui-ci était employé comme témoin dans un essai contrôlé randomisé du vaccin vivant recombinant contre l'EJ chez des enfants de 9 à 18 mois<sup>25</sup> et de 99,1% (IC à 95%: 95,3-100) chez des enfants de 12 à 24 mois.<sup>26</sup>

Une bonne efficacité vaccinale a été mise en évidence chez des enfants vaccinés entre 1 et 15 ans et vivant dans des zones d'endémie, avec des taux de séroprotection de 99,3% (IC à 95%: 94,9-100)<sup>27</sup> au bout d'une période d'une semaine à un mois et de 98,5% (IC à 95%: 90,1-99,2)<sup>28</sup> 1 an après la vaccination.

*Vaccins vivants recombinants.* Des taux de séroprotection élevés ont été rapportés chez des enfants vivant dans des pays d'endémie et chez des adultes provenant de pays non endémiques un mois après l'administration d'une dose unique de vaccin vivant recombinant. Dans la tranche d'âge inférieure (9-18 mois), le taux de séroprotection était de 99,3% (IC à 95%: 96,2-100,0).<sup>25</sup> Cette observation était cohérente avec les résultats d'études obtenus chez des enfants de 12-24 mois (100%, IC à 95%: 96,9-100%)<sup>26</sup> et chez des enfants de 12-18 mois (95,0%, IC à 95%: 93,3-96,3).<sup>29</sup> Parmi des enfants de 36 à 42 mois, 89,7% (IC à 95%: 75,8-97,1) bénéficiaient d'une séroprotection un mois après la vaccination.<sup>30</sup> Les taux de séroprotection étaient aussi très élevés dans des essais menés chez des adultes de 18 à 65 ans, vivant dans des environnements exempts d'endémie.<sup>1, 31</sup> On ne dispose actuellement pas de données d'efficacité vaccinale dans le cas d'une utilisation dans une zone d'endémie.

#### Durée de la protection

*Vaccins inactivés préparés sur des cellules Vero.* Des données provenant d'adultes vivant dans des zones exemptes d'endémie laissent entrevoir une baisse des taux de séroprotection et des titres en moyenne géométrique dans les 24 mois suivant la primovaccination. Une étude menée en Allemagne et en Irlande du Nord indique une diminution du taux de séroprotection de

<sup>23</sup> Zaman K et al. Lot-to-lot consistency of live attenuated SA 14-14-2 Japanese encephalitis vaccine manufactured in a good manufacturing practice facility and non-inferiority with respect to an earlier product. *Vaccine*,2014;32(46):6061–6066.

<sup>24</sup> Grading of scientific evidence – table II: What is the effectiveness of live attenuated JE vaccine in preventing JE disease in vaccinees living in JE-endemic areas? Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_live\\_attenuated\\_effectiveness.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_live_attenuated_effectiveness.pdf).

<sup>25</sup> Feroldi E et al. Primary immunization of infants and toddlers in Thailand with Japanese encephalitis chimeric virus vaccine in comparison with SA14-14-2: a randomized study of immunogenicity and safety. *Pediatr Infect Dis J*,2014;33(6):643–649.

<sup>26</sup> Kim DS et al. A randomized study of the immunogenicity and safety of Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) in comparison with SA 14-14-2 vaccine in children in South Korea. 8th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID),2013, Cape Town, South Africa.

<sup>27</sup> Bista MB et al. Efficacy of single-dose SA 14-14-2 vaccine against Japanese encephalitis: a case control study. *Lancet*,2001;358(9284):791–795.

<sup>28</sup> Ohrr H et al. Effect of single dose of SA 14-14-2 vaccine 1 year after immunisation in Nepalese children with Japanese encephalitis: a case-control study. *Lancet*,2005;366(9494):1375–1378.

<sup>29</sup> Feroldi E et al. Single-dose, live-attenuated Japanese encephalitis vaccine in children aged 12–18 months: randomized, controlled phase 3 immunogenicity and safety trial. *Hum Vaccin Immunother*,2012;8(7):929–937.

<sup>30</sup> Feroldi E et al. Memory immune response and safety of a booster dose of Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) in JE-CV-primed children. *Hum Vaccin Immunother*.2013;9(4):889–897.

<sup>31</sup> Grading of scientific evidence – table III: What is the effectiveness of chimeric JE vaccine in preventing JE disease in vaccinees living in JE-endemic areas? Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_chimeric\\_effectiveness.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_chimeric_effectiveness.pdf).

<sup>23</sup> Zaman K et al. Lot-to-lot consistency of live attenuated SA 14-14-2 Japanese encephalitis vaccine manufactured in a good manufacturing practice facility and non-inferiority with respect to an earlier product. *Vaccine*,2014;32(46):6061–6066.

<sup>24</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau II: What is the effectiveness of live attenuated JE vaccine in preventing JE disease in vaccinees living in JE-endemic areas? Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_live\\_attenuated\\_effectiveness.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_live_attenuated_effectiveness.pdf).

<sup>25</sup> Feroldi E et al. Primary immunization of infants and toddlers in Thailand with Japanese encephalitis chimeric virus vaccine in comparison with SA14-14-2: a randomized study of immunogenicity and safety. *Pediatr Infect Dis J*,2014;33(6):643–649.

<sup>26</sup> Kim DS et al. A randomized study of the immunogenicity and safety of Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) in comparison with SA 14-14-2 vaccine in children in South Korea. 8th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID),2013, Cape Town, South Africa.

<sup>27</sup> Bista MB et al. Efficacy of single-dose SA 14-14-2 vaccine against Japanese encephalitis: a case control study. *Lancet*,2001;358(9284):791–795.

<sup>28</sup> Ohrr H et al. Effect of single dose of SA 14-14-2 vaccine 1 year after immunisation in Nepalese children with Japanese encephalitis: a case-control study. *Lancet*,2005;366(9494):1375–1378.

<sup>29</sup> Feroldi E et al. Single-dose, live-attenuated Japanese encephalitis vaccine in children aged 12–18 months: randomized, controlled phase 3 immunogenicity and safety trial. *Hum Vaccin Immunother*, 2012; 8(7):929–937.

<sup>30</sup> Feroldi E et al. Memory immune response and safety of a booster dose of Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) in JE-CV-primed children. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9(4):889–897.

<sup>31</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau III: What is the effectiveness of chimeric JE vaccine in preventing JE disease in vaccinees living in JE-endemic areas? Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_chimeric\\_effectiveness.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_chimeric_effectiveness.pdf).



97.3% (95% CI: 94.4–100.0) to 48.3% (95% CI: 39.4–57.3) over a 2-year period.<sup>32, 33</sup>

Of 198 European adults, 69% were seroprotected 15 months after completion of a 2-dose primary series, prior to a booster dose; 100% were seroprotected one month and 98.5% 12 months after the booster.<sup>34</sup> In a small study, adult participants not seroprotected at 6 or 12 months following the primary series were given a booster dose at month 11 or 23, respectively; 100% were seroprotected one month following the booster dose.<sup>33, 35</sup> In a small study in paediatric western travellers, about 90% of participants (mean age 14 years) remained seroprotected by 7, 12 and 24 months following the primary series.<sup>36</sup>

There are limited data on duration of protection in children and from endemic settings. In a study in Asia<sup>1, 37</sup> after the primary series, given to children aged  $\geq 2$  months to  $< 17$  years, the seroprotection rate after 3 years was 90%.

*Live attenuated vaccines:* Long-term immunogenicity data are limited. A study measured immunogenicity of a single dose of live attenuated vaccine after a 3-year follow-up.<sup>1, 38, 39</sup> A single dose in infants aged 8 months elicited a seroprotection rate of 90.4% (95% CI: 81.9–95.8), 81.1% (95% CI: 71.5–88.6), and 79.3% (69–87.2) at 1, 2, and 3 years post-vaccination, respectively. Among infants vaccinated at 10 months of age, corresponding seroprotection rates were 86.1% (95% CI: 80.6–90.6), 80.7% (95% CI: 74.6–85.9), and 81.9% (95% CI: 75.8–87.0). This was consistent with 12-month immunogenicity results from Thai infants aged 9–18 months.<sup>25, 40</sup> A convenience sample of 69 individuals vaccinated with a single dose at ages 1–15 years found seroprotection rates of 89.9% and 63.8% at 4 and 5 years after vaccination, respectively.<sup>41, 42</sup> Following a mass vaccination cam-

97,3% (IC à 95%: 94,4-100,0) à 48,3% (IC à 95%: 39,4-57,3) sur une période de 2 ans.<sup>32, 33</sup>

Sur 198 adultes européens, 69% étaient séroprotégés 15 mois après l'achèvement d'une série primaire de 2 doses avant une dose de rappel, 100% étaient séroprotégés un mois après la dose de rappel et 98,5% 12 mois après cette dose.<sup>34</sup> Dans le cadre d'une étude d'ampleur limitée, les participants adultes non protégés au bout de 6 ou 12 mois après la série primaire ont reçu une dose de rappel au 11<sup>e</sup> ou au 23<sup>e</sup> mois respectivement; 100% se sont avérés séroprotégés un mois après cette dose de rappel.<sup>33, 35</sup> Dans une étude portant sur un petit nombre de voyageurs occidentaux d'âge pédiatrique, environ 90% des sujets (âge moyen: 14 ans) sont restés séroprotégés jusqu'à 7, 12 et 24 mois après la série primaire de vaccinations.<sup>36</sup>

On dispose de données limitées sur la durée de la protection chez les enfants et dans les situations d'endémie. Dans le cadre d'une étude réalisée en Asie,<sup>1, 37</sup> après l'administration d'une série primaire à des enfants de  $\geq 2$  mois à  $< 17$  ans, on a relevé un taux de séroprotection de 90% au bout de 3 ans.

*Vaccins vivants atténués.* Les données sur l'immunogénicité à long terme sont limitées. Une étude a mesuré l'immunogénicité d'une dose unique de vaccin vivant atténué à l'issue d'une période de suivi de 3 ans.<sup>1, 38, 39</sup> Une dose unique administrée à des nourrissons de 8 mois a induit un taux de séroprotection de 90,4% (IC à 95%: 81,9-95,8), de 81,1% (IC à 95%: 71,5-88,6) et de 79,3% (69,3-87,2), respectivement 1, 2 et 3 ans après la vaccination. Chez des nourrissons vaccinés à 10 mois, les taux de séroprotection correspondants étaient de 86,1% (IC à 95%: 80,6-90,6), de 80,7% (IC à 95%: 74,6-85,9) et de 81,9% (IC à 95%: 75,8-87,0). Cette observation était cohérente avec les résultats en termes d'immunogénicité au bout de 12 mois obtenus chez des nourrissons thaïs de 9 à 18 mois.<sup>25, 40</sup> Dans un échantillon de convenance constitué de 69 individus vaccinés avec une dose unique entre 1 et 15 ans, on a relevé des taux de séroprotection de 89,9% et de 63,8%, respectivement 4 et 5 ans après la vaccination.<sup>41, 42</sup> Suite à une

<sup>32</sup> Schuller E et al. Comparison of a single, high-dose vaccination regimen to the standard regimen for the investigational Japanese encephalitis vaccine, IC51: a randomized, observer-blind, controlled Phase 3 study. *Vaccine*, 2009; 27(15):2188–2193.

<sup>33</sup> Dubischar-Kastner K, et al. Long-term immunity and immune response to a booster dose following vaccination with the inactivated Japanese encephalitis vaccine IXIARO, IC51. *Vaccine*, 2010; 28(32):5197–5202.

<sup>34</sup> Eder S et al. Long term immunity following a booster dose of the inactivated Japanese Encephalitis vaccine IXIARO®, IC51. *Vaccine*, 2011; 29(14):2607–2612.

<sup>35</sup> Grading of scientific evidence – table IV: Is there a need for a booster dose following immunization with the primary series of inactivated Vero cell-derived JE vaccine in individuals living in JE-endemic areas? Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_inactivated\\_booster.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_inactivated_booster.pdf)

<sup>36</sup> Dubischar-Kastner K et al. Long Term Immunity and Safety Following Vaccination with inactivated Japanese Encephalitis Vaccine in a Pediatric Population in Non endemic Countries. Submitted for presentation at the 14th Conference of the International Society of Travel Medicine, May 2015.

<sup>37</sup> Dubischar-Kastner K et al. 24-Months Antibody Persistence in Children With and Without a Booster Dose of an Inactivated Japanese Encephalitis Vaccine, JE-VC, IC51. Presented at the Northern European Conference on Travel Medicine, 2014.

<sup>38</sup> PRNT50 using the non-homologous Beijing-1 strain in LLC-MK2 cells.

<sup>39</sup> Determining Long-Term Safety and Efficacy of Japanese Encephalitis Vaccine When Given With Measles Vaccine. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412516?term=Nct00412516&rank=1>, accessed February 2015.

<sup>40</sup> Feroldi E. Immunogenicity after one dose of IMOJEV in naive toddlers and children primed with MBDV. *ACPID* 2014.

<sup>41</sup> Sohn YM et al. A 5-year follow-up of antibody response in children vaccinated with single dose of live attenuated SA14-14-2 Japanese encephalitis vaccine: immunogenicity and anamnestic responses. *Vaccine*, 2008; 26(13):1638–1643.

<sup>42</sup> Grading of scientific evidence – table V: Is there a need for a booster dose following immunization with one dose of live attenuated JE vaccine in individuals living in JE-endemic areas? Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_live\\_attenuated\\_booster.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_live_attenuated_booster.pdf).

<sup>32</sup> Schuller E et al. Comparison of a single, high-dose vaccination regimen to the standard regimen for the investigational Japanese encephalitis vaccine, IC51: a randomized, observer-blind, controlled Phase 3 study. *Vaccine*, 2009; 27(15):2188–2193.

<sup>33</sup> Dubischar-Kastner K et al. Long-term immunity and immune response to a booster dose following vaccination with the inactivated Japanese encephalitis vaccine IXIARO, IC51. *Vaccine*, 2010; 28(32):5197–5202.

<sup>34</sup> Eder S, et al. Long term immunity following a booster dose of the inactivated Japanese Encephalitis vaccine IXIARO®, IC51. *Vaccine*, 2011; 29(14):2607–2612.

<sup>35</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau IV: Is there a need for a booster dose following immunization with the primary series of inactivated Vero cell-derived JE vaccine in individuals living in JE-endemic areas? Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_inactivated\\_booster.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_inactivated_booster.pdf).

<sup>36</sup> Dubischar-Kastner K et al. Long Term Immunity and Safety Following Vaccination with inactivated Japanese Encephalitis Vaccine in a Pediatric Population in Non endemic Countries. Submitted for presentation at the 14th Conference of the International Society of Travel Medicine, May 2015.

<sup>37</sup> Dubischar-Kastner K et al. 24-Months Antibody Persistence in Children With and Without a Booster Dose of an Inactivated Japanese Encephalitis Vaccine, JE-VC, IC51. Presented at the Northern European Conference on Travel Medicine, 2014.

<sup>38</sup> PRNT50 using the non-homologous Beijing-1 strain in LLC-MK2 cells.

<sup>39</sup> Determining Long-Term Safety and Efficacy of Japanese Encephalitis Vaccine When Given With Measles Vaccine. Disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412516?term=Nct00412516&rank=1>, consulté en février 2015.

<sup>40</sup> Feroldi E. Immunogenicity after one dose of IMOJEV in naive toddlers and children primed with MBDV. *ACPID* 2014.

<sup>41</sup> Sohn YM et al. A 5-year follow-up of antibody response in children vaccinated with single dose of live attenuated SA14-14-2 Japanese encephalitis vaccine: immunogenicity and anamnestic responses. *Vaccine*, 2008; 26(13):1638–1643.

<sup>42</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau V: Is there a need for a booster dose following immunization with one dose of live attenuated JE vaccine in individuals living in JE-endemic areas? Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_live\\_attenuated\\_booster.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_live_attenuated_booster.pdf).

paign in children aged 1–15 years vaccine effectiveness was 96.2% (95% CI: 73.1–99.9) 5 years post-vaccination.<sup>43</sup>

*Live recombinant vaccine:* Among children in endemic settings, long-term data are limited. One study followed participants vaccinated at 12–24 months of age for a period of 5 years. Seroprotection rates fell from 82.2% 1 year post-vaccination to 80.2%, 75.2%, 74.1%, and 65.6% at 2, 3, 4, and 5 years post-vaccination, respectively.<sup>40</sup> Long-term protection among military personnel aged 18–55 years from non-endemic areas was much higher with seroprotection rates of 99% (95% CI: 96–100) 1 month after vaccination, followed by 95% (95% CI: 87–99), 90% (95% CI: 81–96), and 93% (95% CI: 82–99) at 1, 2, and 5 years post-vaccination respectively, though available data were limited at the 5-year time point (45% of the original study population).<sup>44</sup>

After a booster dose, vaccinees develop a rapid anamnestic response, with GMTs quickly rising to levels much higher than after the first dose. In a study in 345 children aged 12–18 months in the Philippines, a booster dose was given 2 years after the first dose.<sup>30</sup> The seroprotection rate was 80% immediately prior to the booster dose, and 96% at 7 days, 100% at 1 month, and 99% at 12 months after the booster dose. Among the 345 JE vaccine primed children, 68 who did not have seroprotective titres 2 years after the first dose were re-vaccinated. It was found that 82.4% (95% CI: 71.2–90.5) were seroprotected 7 days after the booster compared with 15.4% (95% CI: 5.9–30.5) in a previously naïve group receiving the live recombinant vaccine for primary immunization. The seroprotection rate in the boosted group was 100% at day 28 (95% CI: 94.7–100.0) and 89.7% (95% CI: 75.8–97.1) in the previously naïve group. These data suggest that although some children did not have seroprotective antibody titres 2 years after 1 dose of live recombinant vaccine, they did have a strong anamnestic response following a second dose.<sup>45</sup>

## Vaccine safety

The WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) has reviewed data on 2 inactivated Vero cell-derived vaccines, the live attenuated vaccine and the live recombinant vaccine. All reviewed vaccines were found to have acceptable safety profiles.<sup>46</sup>

campagne de vaccination de masse menée chez des enfants de 1 à 15 ans, l'efficacité du vaccin était de 96,2% (IC à 95%: 73,1-99,9) 5 ans après la vaccination.<sup>43</sup>

*Vaccin vivant recombinant.* Concernant les enfants des zones d'endémie, les données à long terme sont limitées. Une étude a suivi sur une période de 5 ans des sujets vaccinés à un âge compris entre 12 et 24 mois. Les taux de séroprotection ont chuté de 82,2% un an après la vaccination à 80,2%, puis à 75,2%, à 74,1% et à 65,6%, 2, 3, 4 et 5 ans après la vaccination, respectivement.<sup>40</sup> La protection à long terme observée chez des militaires de 18 à 55 ans vivant dans des zones non endémiques était bien plus importante, avec des taux de séroprotection de 99% (IC à 95%: 96-100) un mois après la vaccination, puis de 95% (IC à 95%: 87-99), de 90% (IC à 95%: 81-96) et de 93% (IC à 95%: 82-99) 1, 2 et 5 ans après la vaccination, respectivement; même si les données sont peu abondantes pour le suivi à 5 ans (45% de la population de départ).<sup>44</sup>

Après une dose de rappel, les personnes vaccinées produisent une réponse anamnestic rapide, avec des titres en moyenne géométrique atteignant vite des niveaux bien plus élevés qu'après la première dose. Dans le cadre d'une étude portant sur 345 enfants de 12 à 18 ans aux Philippines, on a administré aux sujets une dose de rappel 2 ans après la première dose.<sup>30</sup> Le taux de séroprotection était de 80% immédiatement avant cette dose de rappel et de 96% au 7<sup>e</sup> jour, de 100% au bout d'un mois et de 99% au bout de 12 mois après la dose de rappel. Parmi les 345 enfants primovaccinés contre l'EJ, 68 qui ne présentaient pas un titre atteignant le seuil de séroprotection 2 ans après la première dose ont été revaccinés. On a constaté que 82,4% (IC à 95%: 71,2-90,5) des sujets étaient séroprotégés 7 jours après la dose de rappel, contre 15,4% (IC à 95%: 5,9-30,5) dans un groupe auparavant naïf ayant reçu le vaccin vivant recombinant en tant que primovaccination. Le taux de séroprotection dans le groupe ayant bénéficié d'une dose de rappel était de 100% au jour 28 (IC à 95%: 94,7-100,0) et de 89,7% (IC à 95%: 75,8-97,1) dans le groupe auparavant naïf. Ces données laissent à penser que, même si certains enfants ne présentent pas un titre séroprotecteur 2 ans après une dose de vaccin vivant recombinant, ils manifestent une forte réponse anamnestic après une deuxième dose.<sup>45</sup>

## Innocuité du vaccin

Le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a examiné les données concernant 2 vaccins inactivés préparés sur cellules Vero, le vaccin vivant atténué et le vaccin vivant recombinant. Pour tous les vaccins examinés, le profil d'innocuité a été trouvé acceptable.<sup>46</sup>

<sup>43</sup> Tandan JB et al. Single dose of SA 14-14-2 vaccine provides long-term protection against Japanese encephalitis: a case-control study in Nepalese children 5 years after immunization. *Vaccine*, 2007;25(27):5041–5045.

<sup>44</sup> Nasveld PE et al. Long term immunity to live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine: randomized, double-blind, 5-year phase II study in healthy adults. *Hum Vaccin*, 2010;6(12):1038–1046.

<sup>45</sup> Grading of scientific evidence – table VI: Is there a need for a booster dose following immunization with a single dose of live-recombinant JE vaccine in vaccinees living in JE-endemic areas? Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_live\\_recombinant\\_booster.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_live_recombinant_booster.pdf).

<sup>46</sup> Japanese encephalitis (JE) vaccines. Available at [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/japanese\\_encephalitis/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/japanese_encephalitis/en/), accessed January 2015.

<sup>43</sup> Tandan JB et al. Single dose of SA 14-14-2 vaccine provides long-term protection against Japanese encephalitis: a case-control study in Nepalese children 5 years after immunization. *Vaccine*, 2007;25(27):5041–5045.

<sup>44</sup> Nasveld PE et al. Long term immunity to live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine: randomized, double-blind, 5-year phase II study in healthy adults. *Hum Vaccin*, 2010; 6(12):1038–1046.

<sup>45</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau VI: Is there a need for a booster dose following immunization with a single dose of live-recombinant JE vaccine in vaccinees living in JE-endemic areas? Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_live\\_recombinant\\_booster.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_live_recombinant_booster.pdf).

<sup>46</sup> Vaccins anti-encéphalite japonaise (EJ). Disponible à l'adresse [http://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/japanese\\_encephalitis/fr/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/japanese_encephalitis/fr/), consulté en janvier 2015.

Among adults in a pooled safety analysis of an inactivated Vero cell-derived vaccine (IXIARO®) there was comparable tolerability and reactogenicity with placebo (adjuvant alone) or inactivated mouse brain-derived JE vaccine, with the exception of local reactions which were more common in the mouse brain-derived JE vaccine group. Severe local reactions occurred in 3.2% (inactivated Vero cell-derived vaccine), 3.1% (placebo) and 13.8% (mouse-brain derived vaccine).<sup>47</sup> Solicited systemic adverse events occurred within a week after the first dose in a similar proportion of participants (33% inactivated Vero cell-derived vaccine, 29% mouse brain-derived vaccine, 31% placebo). The Adverse events following immunization (AEFIs) most commonly reported in 4043 vaccinees were headache (19%), myalgia (13%), fatigue (10%), influenza-like illness (9%), and nausea (5%).

The safety profile observed in 1411 children aged between 2 months and 18 years was found comparable to control vaccines in the study (7-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine and inactivated hepatitis A vaccine).<sup>1</sup> Post-marketing data for the first 12 months following market introduction in Europe, USA, and Australia did not identify any safety signals of concern (25 reports overall, AEFI rate 10.1/100 000 doses distributed, consistent with reporting rates for other new vaccines). The most frequently reported AEFIs were rash, fever and headache. The reporting rate for serious AEFIs was 1.6 per 100 000 doses distributed (4 serious AEFIs reported: neuritis, meningism, oropharyngeal spasm, and iritis). Hypersensitivity reactions were observed at a rate of 3.6 per 100 000 doses compared to 8.4 per 100 000 doses reported for the mouse brain-derived vaccine.<sup>48, 49</sup>

Data from multiple studies (including primary vaccination, booster vaccination, and co-administration studies) have shown an acceptable safety profile for the live attenuated vaccine.<sup>50</sup> Studies in a few hundred children in Thailand and the Republic of Korea examined the safety of the vaccine and found only mild local and systemic reactions. No serious AEFIs or deaths were reported in any study, except for 2 cases of pyrexia in children aged 12–23 months.<sup>25, 26, 51</sup> In a large but non-blinded trial conducted in China with 26 239 partici-

Chez les sujet adultes d'une analyse d'innocuité poolée concernant un vaccin inactivé préparé sur cellules Vero (IXIARO®), on a observé une tolérabilité et une réactogénicité comparables à celles obtenues avec un placebo (adjuvant administré seul) ou à celles du vaccin contre l'EJ inactivé préparé sur tissu cérébral murin, à l'exception de réactions locales courantes dans le groupe ayant reçu ce dernier vaccin. Des réactions locales sévères se sont manifestées chez 3,2% (vaccin inactivé préparé sur cellules Vero), 3,1% (placebo) et 13,8% (vaccin préparé sur tissu cérébral murin) des sujets.<sup>47</sup> Des manifestations indésirables systémiques provoquées sont apparues dans la semaine suivant la première dose chez un pourcentage similaire de sujets (33% pour le vaccin inactivé préparé sur cellules Vero, 29% pour le vaccin préparé sur tissu cérébral murin et 31% pour le placebo). Les manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) les plus courantes chez les 4043 sujets vaccinés étaient les céphalées (19%), les myalgies (13%), la fatigue (10%), les syndromes de type grippal (9%) et les nausées (5%).

Le profil d'innocuité observé chez 1411 enfants de 2 mois à 18 ans a été trouvé comparable à celui relevé pour des vaccins témoins (vaccin antipneumococcique polysaccharidique conjugué heptavalent et vaccin inactivé contre l'hépatite A).<sup>1</sup> Les données postcommercialisation pour les 12 premiers mois suivant la mise sur le marché en Europe, aux États-Unis d'Amérique et en Australie n'ont identifié aucun signal préoccupant mettant en cause l'innocuité du vaccin (25 notifications en tout, taux de MAPI: 10,1/100 000 doses distribuées, soit une valeur similaire aux taux de notification pour d'autres nouveaux vaccins). Les MAPI les plus fréquemment notifiées étaient des éruptions cutanées, de la fièvre et des céphalées. Le taux de notification de MAPI graves était de 1,6 pour 100 000 doses distribuées (4 MAPI graves notifiées: névrite, méningisme, spasmes oropharyngés et iritis). On a observé un taux de réactions d'hypersensibilité de 3,6 pour 100 000 doses contre un taux de 8,4 pour 100 000 doses rapporté pour le vaccin préparé sur tissu cérébral murin.<sup>48, 49</sup>

Les données provenant de plusieurs études (portant notamment sur la primovaccination, la vaccination de rappel et la coadministration) ont montré que le vaccin vivant atténué avait un profil d'innocuité acceptable.<sup>50</sup> Des études menées chez quelques centaines d'enfants en Thaïlande et en République de Corée ont examiné l'innocuité de ce vaccin et n'ont relevé que des réactions locales et systémiques bénignes. Aucune MAPI grave ou aucun décès n'a été signalé dans l'une quelconque de ces études, excepté 2 cas de pyrexie chez des enfants de 12-23 mois.<sup>25, 26, 51</sup> Dans un essai de grande ampleur, mais non mené en double

<sup>47</sup> Dubischar-Kastner K et al. Safety analysis of a Vero-cell culture derived Japanese encephalitis vaccine, IXIARO (IC51), in 6 months of follow-up. *Vaccine*,2010;28(39):6463–6469.

<sup>48</sup> Schuller E et al. Safety profile of the Vero cell-derived Japanese encephalitis virus (JEV) vaccine IXIARO®. *Vaccine*,2011;29(47):8669–8676.

<sup>49</sup> Grading of scientific evidence – table VII: What is the risk of serious adverse events following vaccination with inactivated Vero cell JE vaccine? Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_aefi\\_inactivated.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_aefi_inactivated.pdf).

<sup>50</sup> Chokephaibulkit K et al. Safety and immunogenicity of a single administration of live-attenuated Japanese encephalitis vaccine in previously primed 2- to 5-year-olds and naive 12- to 24-month-olds: multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*,2010;29(12):1111–1117.

<sup>51</sup> Grading of scientific evidence – table VIII: What is the risk of serious adverse events following vaccination with the live attenuated JE vaccine? Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_aefi\\_live\\_attenuated.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_aefi_live_attenuated.pdf).

<sup>47</sup> Dubischar-Kastner K et al. Safety analysis of a Vero-cell culture derived Japanese encephalitis vaccine, IXIARO (IC51), in 6 months of follow-up. *Vaccine*,2010;28(39):6463–6469.

<sup>48</sup> Schuller E et al. Safety profile of the Vero cell-derived Japanese encephalitis virus (JEV) vaccine IXIARO®. *Vaccine*,2011;29(47):8669–8676.

<sup>49</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau VII: What is the risk of serious adverse events following vaccination with inactivated Vero cell JE vaccine? Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_aefi\\_inactivated.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_aefi_inactivated.pdf).

<sup>50</sup> Chokephaibulkit K et al. Safety and immunogenicity of a single administration of live-attenuated Japanese encephalitis vaccine in previously primed 2- to 5-year-olds and naive 12- to 24-month-olds: multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*,2010;29(12):1111–1117.

<sup>51</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau VIII: What is the risk of serious adverse events following vaccination with inactivated Vero cell JE vaccine? Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_aefi\\_live\\_attenuated.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_aefi_live_attenuated.pdf).

pants (in which no placebo or control vaccine was given to participants in the control group), rates of adverse events were comparable in vaccinated and unvaccinated children.<sup>52</sup>

Due to its extensive use for >20 years, a large amount of post-marketing surveillance data has been gathered for JE vaccines in China. Post-marketing surveillance carried out by the Chinese Centre for Drug Evaluation during 2009–2012 reported 6024 AEFIs of which 70 were considered severe. The severe events included febrile convulsions, thrombocytopenic purpura and encephalitic/meningitic illness. Of the 9 encephalitis cases, one was considered vaccine-related while the others were classified as coincidental illnesses. There were 4 recorded deaths, none of which were considered related to vaccination on expert review. The GACVS reviewed these data and noted that although there was no evidence of a safety signal, the number of events recorded in the AEFI reporting system was low given that >70 million doses of vaccine have been administered.<sup>53</sup>

The safety profile of the live recombinant vaccine was evaluated in various studies in children and adults including primary vaccination, booster vaccination, and co-administration studies. In children aged 12–18 months receiving the live recombinant vaccine, the safety profile was comparable with that of other licensed vaccines (live attenuated JE, MMR, hepatitis A and varicella zoster vaccine).<sup>1, 30, 54</sup>

Among adults, a significantly lower frequency of local adverse reactions was reported for live recombinant vaccine than mouse brain-derived vaccine. Otherwise, there was comparable tolerability and reactogenicity, with the majority of adverse events being mild to moderate and resolving within a few days. Two serious AEFIs (high-grade pyrexia, acute viral illness) were reported within the first month of vaccination and none during the 6-month follow-up.<sup>55</sup>

For the live recombinant vaccine, a variety of non-clinical and clinical studies have been undertaken to establish genetic stability, low risk of reversion to a neurotropic virus, low levels of viraemia in vaccinated subjects, lack of transmission by mosquitoes, and lack of replication in JEV animal hosts.<sup>56</sup> In adults viraemia was

aveugle, ayant pour cadre la Chine et impliquant 26 239 participants (aucun placebo ou vaccin de comparaison n'était administré aux participants dans le groupe témoin), les taux de manifestations indésirables relevés étaient comparables chez les enfants vaccinés et non vaccinés.<sup>52</sup>

En raison de l'usage extensif du vaccin contre l'EJ en Chine depuis >20 ans, des données de surveillance postcommercialisation ont été collectées en grandes quantités. Cette surveillance exercée sur la période 2009–2012 par le Centre chinois pour l'évaluation des médicaments a donné lieu à la notification de 6024 MAPI, dont 70 considérées comme sévères. Ces manifestations sévères incluaient des convulsions fébriles, un purpura thrombopénique et des encéphalite/méningites. Sur les 9 cas d'encéphalite, un a été considéré comme lié au vaccin, tandis que les autres étaient classés comme coïncidents. Il a été enregistré 4 décès, dont aucun n'a été considéré comme associé à la vaccination d'après l'examen des experts. Le GACVS a étudié ces données et a noté que, malgré l'absence d'élément relevant un signal concernant l'innocuité du vaccin, le nombre de manifestations enregistrées par le système de notification des MAPI était faible compte tenu des >70 millions de doses de vaccin administrées.<sup>53</sup>

Le profil d'innocuité du vaccin vivant recombinant a été évalué dans diverses études menées chez l'enfant et chez l'adulte, consacrées notamment à la primovaccination, à la vaccination de rappel et à la coadministration. Chez les enfants de 12 à 18 mois recevant ce vaccin recombinant, le profil d'innocuité s'est révélé comparable à celui d'autres vaccins homologués (vaccin vivant atténué contre l'EJ, ROR, vaccins contre l'hépatite A et la varicelle).<sup>1, 30, 54</sup>

Chez les adultes, les réactions indésirables locales ont été notifiées avec une fréquence significativement plus basse pour le vaccin vivant recombinant que pour le vaccin préparé sur tissu cérébral murin. Par ailleurs, on a relevé une tolérabilité et une réactogénicité comparables, avec des manifestations indésirables qui, dans leur majorité, se classaient comme bénignes à modérées et se résolvaient en quelques jours. Deux MAPI graves (pyrexie de haut grade, maladie virale aiguë) ont été notifiées au cours du premier mois suivant la vaccination, tandis qu'aucune MAPI n'était signalée pendant le suivi sur 6 mois.<sup>55</sup>

Dans le cas du vaccin vivant recombinant, diverses études cliniques et non cliniques ont été entreprises pour confirmer la stabilité génétique, le faible risque de retour du virus à l'état neurotrophe, les bas niveaux de virémie chez les sujets vaccinés, l'absence de transmission par les moustiques et l'absence de réplication chez des hôtes animaux du VEJ.<sup>56</sup> Chez l'adulte, la

<sup>52</sup> Liu ZL. Short-term safety of live attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): results of a randomized trial with 26,239 subjects. *J Infect Dis*,1997;176(5):1366–1369.

<sup>53</sup> See No. 7, 2014, pp. 53–60.

<sup>54</sup> Grading of scientific evidence – table IX: What is the risk of serious adverse events following vaccination with the live-recombinant JE vaccine? Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_aefi\\_live\\_recombinant.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_aefi_live_recombinant.pdf).

<sup>55</sup> Torresi J et al. Immunogenicity, safety and tolerability in adults of a new single-dose, live-attenuated vaccine against Japanese encephalitis: Randomised controlled phase 3 trials. *Vaccine*,2010;28(50):7993–8000.

<sup>56</sup> Guy B et al. Preclinical and clinical development of YFV 17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses. *Vaccine*,2010;28(3):632–649.

<sup>52</sup> Liu ZL. Short-term safety of live attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14-14-2): results of a randomized trial with 26,239 subjects. *J Infect Dis*,1997;176(5):1366–1369.

<sup>53</sup> Voir N° 7, 2014, pp. 53-60.

<sup>54</sup> Cotation des preuves scientifiques – tableau IX: What is the risk of serious adverse events following vaccination with the live-recombinant JE vaccine? Disponible uniquement en langue anglaise sur [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/je\\_grad\\_aefi\\_live\\_recombinant.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/je_grad_aefi_live_recombinant.pdf).

<sup>55</sup> Torresi J et al. Immunogenicity, safety and tolerability in adults of a new single-dose, live-attenuated vaccine against Japanese encephalitis: Randomised controlled phase 3 trials. *Vaccine*,2010;28(50):7993–8000.

<sup>56</sup> Guy B et al. Preclinical and clinical development of YFV 17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses. *Vaccine*,2010;28(3):632–649.



of short duration and low titre.<sup>57</sup> In children, JE vaccine-naïve children had low titre viraemia, while JE vaccine-primed children had no detectable viraemia.<sup>50</sup>

### Co-administration with other vaccines

Co-administration of inactivated Vero cell-derived JE vaccine with hepatitis A vaccine, with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, and with inactivated rabies vaccine in healthy adults showed comparable seroconversion rates when vaccines were administered alone or concomitantly, and no safety concerns were identified.<sup>58, 59, 60</sup> The live attenuated vaccine co-administered with measles vaccine at 9 months of age showed no significant differences between groups in immunogenicity or safety concerns when the vaccines were given on the same day or separated by one month, with high seroprotection rates of 91.8% (95% CI 87.3–95.1) (measles) and 90.5% (95% CI 85.9–94.1)(JE).<sup>22</sup> No safety signals for co-administration with live attenuated vaccine have been identified by post-marketing surveillance.<sup>61</sup> For the live recombinant JE vaccine, a study with MMR co-administration in Taiwanese children (aged 12–18 months) demonstrated comparable immune responses for all antigens at 6 weeks,<sup>62</sup> though JE seroprotection rate was slightly lower at one year (88.6% in co-administered group vs 96.6%–98.8% when administered before or after MMR). Co-administration did not adversely affect the safety or reactogenicity profile compared with separate vaccinations and no safety concerns were identified.

### Vaccine interchangeability

As countries transition from the use of inactivated mouse brain-derived vaccine to the newer products, those vaccinated more than once could potentially receive more than one product. Limited data exist on vaccine interchangeability, based on few studies with small numbers of participants.<sup>1</sup> However, available data do not raise concerns for those previously vaccinated with mouse brain-derived vaccine subsequently receiving any of the 3 newer JE vaccines.

virémie était présente sur une courte durée et à un faible titre. Pour ce qui concerne les enfants, ceux jusque-là naïfs de vaccination contre l'EJ présentaient une virémie de faible titre,<sup>57</sup> tandis que ceux déjà primovaccinés contre cette maladie, ne manifestaient aucune virémie détectable.<sup>50</sup>

### Coadministration avec d'autres vaccins

La coadministration d'un vaccin contre l'EJ inactivé et préparé sur cellules Vero avec un vaccin contre l'hépatite A, un vaccin antiméningococcique conjugué quadrivalent ou un vaccin antirabique inactivé chez des adultes en bonne santé a mis en évidence des taux de séroconversion comparables lorsque les vaccins étaient administrés seuls ou de façon concomitante et n'a révélé aucun problème de sécurité.<sup>58, 59, 60</sup> La coadministration du vaccin vivant atténué avec un vaccin antirougeoleux à l'âge de 9 mois n'a pas fait apparaître de différence significative entre les groupes sur le plan de l'innocuité ou de l'innocuité lorsque les vaccins étaient administrés le même jour ou à intervalle d'un mois, avec des taux de séroprotection élevés atteignant 91,8% (IC à 95%: 87,3-95,1) (antirougeoleux) et 90,5% (IC à 95%: 85,9-94,1) (contre l'EJ).<sup>22</sup> Aucun signal mettant en cause l'innocuité de la coadministration avec le vaccin vivant atténué n'a été repéré par la surveillance postcommercialisation.<sup>61</sup> Pour le vaccin vivant recombinant, une étude de sa coadministration avec le ROR à des enfants taiwanais (de 12 à 18 mois) a mis en évidence des réponses immunitaires comparables pour l'ensemble des antigènes au bout de 6 semaines,<sup>62</sup> même si le taux de séroprotection contre l'EJ se révélait légèrement plus bas à un an (88,6% dans le groupe avec coadministration contre 96,6%-98,8% dans le groupe bénéficiant d'une administration avant ou après le ROR). La coadministration n'a pas eu d'incidence négative sur les profils d'innocuité et de réactogénicité par comparaison avec des vaccinations séparées et aucun problème de sécurité n'a été identifié.

### Interchangeabilité des vaccins

Avec le passage dans les pays du vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin à des produits plus récents, les personnes vaccinées plus d'une fois pourraient recevoir différents produits. On dispose de données limitées sur l'interchangeabilité des vaccins, qui proviennent de quelques études portant sur un nombre réduit de sujets.<sup>1</sup> Néanmoins, les données disponibles n'inspirent pas de préoccupations pour les personnes vaccinées avec le vaccin préparé sur tissu cérébral murin et ayant reçu par la suite l'un quelconque des 3 vaccins plus récents contre l'EJ.

<sup>57</sup> Monath TP et al. Chimeric live, attenuated vaccine against Japanese encephalitis (ChimeriVax-JE): phase 2 clinical trials for safety and immunogenicity, effect of vaccine dose and schedule, and memory response to challenge with inactivated Japanese encephalitis antigen. *J Infect Dis*, 2003;188(8):1213–1230.

<sup>58</sup> Kaltenböck A et al. Safety and immunogenicity of concomitant vaccination with the cell-culture based Japanese Encephalitis vaccine IC51 and the hepatitis A vaccine HAVRIX1440 in healthy subjects: A single-blind, randomized, controlled Phase 3 study. *Vaccine*, 2009;27(33):4483–4489.

<sup>59</sup> Alberer M et al. Co-administration of a meningococcal glycoconjugate ACWY vaccine with travel vaccines: A randomized, open-label, multi-center study. *Travel Med Infect Dis*.2014.

<sup>60</sup> Jelinek T et al. Immunogenicity and safety of an accelerated dosing regimen of Japanese Encephalitis inactivated absorbed vaccine for travelers: A phase III randomized study in healthy adults. Abstract P 2.9 presented at the 5th Northern European Conference on Travel Medicine,2014,Norway.

<sup>61</sup> Liu Y et al. Safety of Japanese encephalitis live attenuated vaccination in post-marketing surveillance in Guangdong, China, 2005-2012. *Vaccine*,2014;32(15):1768–1773.

<sup>62</sup> Huang LM et al. Concomitant administration of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) and measles, mumps, rubella (MMR) vaccine: Randomized study in toddlers in Taiwan. *Vaccine*.2014;32(41):5363–5369.

<sup>57</sup> Monath TP et al. Chimeric live, attenuated vaccine against Japanese encephalitis (ChimeriVax-JE): phase 2 clinical trials for safety and immunogenicity, effect of vaccine dose and schedule, and memory response to challenge with inactivated Japanese encephalitis antigen. *J Infect Dis*, 2003;188(8):1213–1230.

<sup>58</sup> Kaltenböck A et al. Safety and immunogenicity of concomitant vaccination with the cell-culture based Japanese Encephalitis vaccine IC51 and the hepatitis A vaccine HAVRIX1440 in healthy subjects: A single-blind, randomized, controlled Phase 3 study. *Vaccine*, 2009;27(33):4483–4489.

<sup>59</sup> Alberer M et al. Co-administration of a meningococcal glycoconjugate ACWY vaccine with travel vaccines: A randomized, open-label, multi-center study. *Travel Med Infect Dis*.2014.

<sup>60</sup> Jelinek T et al. Immunogenicity and safety of an accelerated dosing regimen of Japanese Encephalitis inactivated absorbed vaccine for travelers: A phase III randomized study in healthy adults. Abstract P 2.9 presented at the 5th Northern European Conference on Travel Medicine,2014,Norway.

<sup>61</sup> Liu Y et al. Safety of Japanese encephalitis live attenuated vaccination in post-marketing surveillance in Guangdong, China, 2005-2012. *Vaccine*,2014;32(15):1768–1773.

<sup>62</sup> Huang LM et al. Concomitant administration of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine (JE-CV) and measles, mumps, rubella (MMR) vaccine: Randomized study in toddlers in Taiwan. *Vaccine*.2014;32(41):5363–5369.

A strong anamnestic response and no serious safety signals were found when mouse brain-derived JE vaccine-primed individuals were given a booster with inactivated Vero cell-derived vaccine.<sup>63, 64</sup> A strong anamnestic response was also seen when 2 or 3 doses of inactivated mouse brain-derived vaccine were followed by live attenuated vaccine, regardless of whether the recipient had detectable neutralizing antibodies prior to the booster dose.<sup>1</sup> No vaccine-related serious adverse events and no safety concerns were identified after administration of 2 doses of inactivated mouse brain-derived vaccine followed by live recombinant vaccine; 100% of recipients were seroprotected at 7 months and 97% at 4 years.<sup>50, 65</sup>

### Special risk groups

Limited data are available regarding administration of inactivated, live attenuated or live recombinant JE vaccines to immunocompromised persons. In the one small study of HIV-infected children not receiving anti-retroviral therapy (ART), no safety concerns were identified after administering inactivated mouse brain-derived vaccine, but the seroprotection rate was approximately half the rate in HIV-uninfected children.<sup>66</sup> In the other studies in which participants were receiving ART, seroprotection was comparable to that seen in HIV-negative children; GMTs were lower, but within an acceptable range.<sup>67, 68, 69</sup> Adverse events were similar between HIV-infected and HIV non-infected participants. An earlier study from Japan in which 2 doses of mouse brain-derived vaccine were given to children with neoplastic diseases demonstrated similar responses among the 7 children with neoplastic diseases and the other 174 children who were healthy or had non-neoplastic diseases and no adverse events were reported.<sup>70</sup> A recent study was conducted in post haematopoietic stem cell transplant subjects given live attenuated vaccine  $\geq 2$  years post-transplant and  $\geq 6$  months post-immunosuppressant

On a constaté une réponse anamnesticque forte et l'absence de signaux graves mettant en cause l'innocuité lors de l'administration à des individus primovaccinés avec le vaccin contre l'EJ préparé sur tissu cérébral murin d'une dose de rappel contenant un vaccin inactivé préparé sur des cellules Vero.<sup>63, 64</sup> On a également observé une forte réponse anamnesticque lorsque 2 ou 3 doses de vaccin préparé sur tissu cérébral murin étaient suivies de l'administration du vaccin vivant atténué, que le bénéficiaire de la vaccination présente un titre d'anticorps détectable avant la dose de rappel ou non.<sup>1</sup> Aucune manifestation indésirable grave associée au vaccin et aucun problème d'innocuité n'a été identifié après l'administration de 2 doses de vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin, puis du vaccin vivant recombinant; 100% des personnes vaccinées bénéficiaient d'une séroprotection à 7 mois et 97% d'entre elles à 4 ans.<sup>50, 65</sup>

### Groupes à risque spéciaux

On dispose de peu de données concernant l'administration des vaccins contre l'EJ vivants atténués ou vivants recombinants inactivés à des personnes immunodéprimées. Dans le cadre d'une des études de faible ampleur, portant sur des enfants infectés par le VIH et ne recevant pas de traitement antirétroviral (TAR), aucun problème d'innocuité n'a été identifié après l'administration d'un vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin, mais le taux de séroprotection était approximativement réduit de moitié par comparaison avec des enfants non infectés par le VIH.<sup>66</sup> Dans d'autres études, dont les sujets recevaient un TAR, la séroprotection observée était comparable à celle relevée chez des enfants négatifs pour le VIH et les moyennes géométriques des titres étaient plus basses, mais dans une plage acceptable.<sup>67, 68, 69</sup> Les manifestations indésirables observées étaient similaires entre les sujets infectés par le VIH et les sujets non infectés. Une étude antérieure menée au Japon, dans laquelle on avait administré 2 doses de vaccin préparé sur tissu cérébral murin à des enfants atteints de maladies néoplasiques, a mis en évidence des réponses similaires chez les 7 enfants souffrant d'une telle maladie et chez les 174 autres enfants en bonne santé ou exempts de maladie néoplasique. Aucune manifestation indésirable n'a été signalée.<sup>70</sup> Une étude récente a été réalisée sur des sujets ayant subi une transplantation de cellules

<sup>63</sup> Erra EO et al. A single dose of Vero cell-derived Japanese encephalitis (JE) vaccine (Ixiaro) effectively boosts immunity in travelers primed with mouse brain-derived JE vaccines. *Clin Infect Dis*, 2012;55(6):825–834.

<sup>64</sup> Woolpert T et al. Immunogenicity of one dose of Vero cell culture-derived Japanese encephalitis (JE) vaccine in adults previously vaccinated with mouse brain-derived JE vaccine. *Vaccine*, 2012;30(20):3090–3096.

<sup>65</sup> Feroldi E et al. Long-term neutralizing antibody following a booster dose of JE-CV (IMOJEV®), a novel live attenuates Japanese encephalitis vaccine, in children previously primed with a JE vaccine. 4th ASVAC, 2013.

<sup>66</sup> Rojanasuphot S et al. Response to JE vaccine among HIV-infected children, Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1998;29(3):443–450.

<sup>67</sup> Puthanakit T et al. Japanese encephalitis vaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*, 2007;25(49):8257–8261.

<sup>68</sup> Puthanakit T et al. A 3-year follow-up of antibody response in HIV-infected children with immune recovery vaccinated with inactivated Japanese encephalitis vaccine. *Vaccine*, 2010;28(36):5900–5902.

<sup>69</sup> Chokeyhaibulkit K et al. A comparative study of the serological response to Japanese encephalitis vaccine in HIV-infected and uninfected Thai children. *Vaccine*, 2010;28(20):3563–3566.

<sup>70</sup> Yamada A et al. Trial of inactivated Japanese encephalitis vaccine in children with underlying diseases. *Vaccine*, 1986;4(1):32–34.

<sup>63</sup> Erra EO et al. A single dose of Vero cell-derived Japanese encephalitis (JE) vaccine (Ixiaro) effectively boosts immunity in travelers primed with mouse brain-derived JE vaccines. *Clin Infect Dis*, 2012;55(6):825–834.

<sup>64</sup> Woolpert T et al. Immunogenicity of one dose of Vero cell culture-derived Japanese encephalitis (JE) vaccine in adults previously vaccinated with mouse brain-derived JE vaccine. *Vaccine*, 2012;30(20):3090–3096.

<sup>65</sup> Feroldi E et al. Long-term neutralizing antibody following a booster dose of JE-CV (IMOJEV®), a novel live attenuates Japanese encephalitis vaccine, in children previously primed with a JE vaccine. 4th ASVAC, 2013.

<sup>66</sup> Rojanasuphot S et al. Response to JE vaccine among HIV-infected children, Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1998;29(3):443–450.

<sup>67</sup> Puthanakit T et al. Japanese encephalitis vaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*, 2007;25(49):8257–8261.

<sup>68</sup> Puthanakit T et al. A 3-year follow-up of antibody response in HIV-infected children with immune recovery vaccinated with inactivated Japanese encephalitis vaccine. *Vaccine*, 2010;28(36):5900–5902.

<sup>69</sup> Chokeyhaibulkit K et al. A comparative study of the serological response to Japanese encephalitis vaccine in HIV-infected and uninfected Thai children. *Vaccine*, 2010;28(20):3563–3566.

<sup>70</sup> Yamada A et al. Trial of inactivated Japanese encephalitis vaccine in children with underlying diseases. *Vaccine*, 1986; 4(1):32–34.

administration.<sup>71</sup> Among the 18 children not seroprotected prior to JE vaccination, 9 had seroprotective titres after 1 dose (of which only 3 had sustained protection for  $\geq 12$  months), 7 had seroprotective titres after 2 doses, and 2 did not respond.

There are no studies on inactivated Vero cell-derived vaccines, live attenuated vaccine, or live recombinant vaccine in pregnant women. No untoward findings were reported from 24 pregnant women inadvertently vaccinated during clinical trials of the IXIARO inactivated SA14-14-2 Vero cell-derived vaccine.<sup>72</sup>

### Impact of vaccination

There is little evidence to support a reduction in JE disease burden from interventions other than vaccination of humans, such as vaccination of pigs, environmental management for vector control, and chemical control of vectors.<sup>73</sup> Mosquito nets may be important to reduce the risk of other vector-borne diseases, but only one study showed that they provided some protection against JE. Several other studies showed no reduction in the risk of JE.<sup>1</sup>

Data on the population impact of vaccination programmes show significant reductions in JE cases.<sup>1</sup> When high coverage is achieved and sustained in populations at risk of disease, JE in humans can be greatly reduced while the virus remains in circulation. With humans being dead-end hosts, vaccination has no impact on the zoonotic transmission cycle, hence susceptible individuals will continue to be at risk of disease even when few cases are observed.

There is clear evidence of significant impact on JE disease of population vaccination with live attenuated and inactivated mouse brain-derived JE vaccines; as yet no such data are available for the inactivated Vero cell-derived and live recombinant vaccines. In Nepal, mass vaccination campaigns were conducted between 2006 and 2009 among those aged 1–15 years in some districts and among all persons  $\geq 1$  year of age in other districts, with high coverage (94% of the target population) achieved.<sup>74</sup> Surveillance data from 2004–2009 showed the incidence of laboratory-confirmed JE following the campaigns was 1.3 per 100 000, i.e. 72% lower than the expected incidence of 4.6 per 100 000 when no campaigns had taken place. The greatest difference in inci-

souches hématopoïétiques auxquels le vaccin vivant atténué a été administré  $\geq 2$  ans après cette transplantation et  $\geq 6$  mois après l'administration d'immunosuppresseurs.<sup>71</sup> Chez les 18 enfants non séroprotégés avant la vaccination contre l'EJ, 9 présentaient des titres séroprotecteurs après une dose (parmi lesquels 3 ont bénéficié d'une protection durable pendant  $\geq 12$  mois), 7 présentaient de tels titres après 2 doses et 2 n'ont pas répondu à la vaccination.

Il n'existe aucune étude sur les vaccins inactivés préparés sur cellules Vero, le vaccin vivant atténué ou le vaccin vivant recombinant chez la femme enceinte. Aucun résultat fâcheux n'a été rapporté chez les 24 femmes enceintes vaccinées par inadvertance lors des essais cliniques du vaccin préparé sur cellules Vero à partir de la souche SA 14-14-2 inactivée, IXIARO.<sup>72</sup>

### Impact de la vaccination

Il existe peu d'éléments attestant d'une réduction de la charge de morbidité liée à l'EJ par des interventions autres que la vaccination des êtres humains, comme par exemple la vaccination des porcs, la gestion de l'environnement en faveur de la lutte antivectorielle et la lutte chimique contre les vecteurs.<sup>73</sup> L'utilisation de moustiquaires peut être importante pour réduire le risque d'autres maladies à transmission vectorielle, mais une seule étude a montré qu'elle fournissait une certaine protection contre l'EJ. Plusieurs autres études n'ont mis en évidence aucune réduction du risque d'EJ.<sup>1</sup>

Les données sur l'impact sur la population des programmes de vaccination font apparaître des diminutions significatives des cas d'EJ.<sup>1</sup> Lorsqu'on obtient durablement une forte couverture parmi des populations à risque pour cette maladie, il est possible de réduire de façon importante le nombre de cas humains d'EJ pendant que le virus reste en circulation. Les humains étant des hôtes culs-de-sac, la vaccination n'a pas d'incidence sur le cycle de transmission zoonotique et les individus susceptibles continueront d'être exposés au risque de maladie, même si le nombre de cas observés est faible.

Il existe des preuves claires d'un impact important sur l'EJ maladie de la vaccination des populations avec le vaccin vivant atténué ou le vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin, en revanche on ne dispose pas encore de telles données pour le vaccin inactivé préparé sur cellules Vero et le vaccin vivant recombinant. Des campagnes de vaccination de masse ont été menées au Népal entre 2006 et 2009 chez les habitants de 1 à 15 ans de certains districts et l'ensemble des habitants  $\geq 1$  an d'autres districts, en obtenant une forte couverture (94% de la population cible).<sup>74</sup> Les données de surveillance pour la période 2004–2009 ont montré que l'incidence de l'EJ confirmée en laboratoire après les campagnes était de 1,3 pour 100 000, c'est-à-dire 72% de moins que l'incidence attendue de 4,6 pour 100 000 lorsqu'aucune campagne n'est intervenue. Les plus fortes varia-

<sup>71</sup> Pakakasama S et al. Immunogenicity of a live-attenuated Japanese encephalitis vaccine in children and adolescents after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2014;49(10):1307–1309.

<sup>72</sup> EMEA. European Public Assessment Summary Report, 2009. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001016/WC500036359.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001016/WC500036359.pdf), accessed February 2015.

<sup>73</sup> Erlanger TE et al. Past, present, and future of Japanese encephalitis. *Emerg Infect Dis*, 2009;15(1):1–7.

<sup>74</sup> Upreti SR et al. Estimation of the impact of a Japanese encephalitis immunization program with live, attenuated SA 14-14-2 vaccine in Nepal. *Am J Trop Med Hyg*, 2013;88(3):464–468.

<sup>71</sup> Pakakasama S et al. Immunogenicity of a live-attenuated Japanese encephalitis vaccine in children and adolescents after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2014; 49(10):1307–1309.

<sup>72</sup> EMEA. European Public Assessment Summary Report, 2009. Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001016/WC500036359.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001016/WC500036359.pdf), consulté en février 2015.

<sup>73</sup> Erlanger TE et al. Past, present, and future of Japanese encephalitis. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15(1):1–7.

<sup>74</sup> Upreti SR et al. Estimation of the impact of a Japanese encephalitis immunization program with live, attenuated SA 14-14-2 vaccine in Nepal. *Am J Trop Med Hyg*, 2013;88(3):464–468.

dence was seen in the high-risk districts and where vaccination targeted the entire population  $\geq 1$  years of age.

### Cost-effectiveness

The cost-effectiveness of JE vaccination, has been assessed for live attenuated and inactivated vaccines in a variety of countries.<sup>75,76,77,78,79,80</sup> The cost per case averted ranged from US\$1200 (live attenuated vaccine introduced into routine schedule in China<sup>80</sup>) to US\$21 928 (inactivated mouse brain-derived vaccine introduced through mass campaigns followed by routine use in India<sup>79</sup>). The cost per DALY averted ranged from US\$22 (live attenuated vaccine introduced into the routine programme in Cambodia<sup>76</sup>) to US\$ 1247 (inactivated mouse brain-derived vaccine introduced through mass campaigns followed by routine use in India<sup>79</sup>). One dose of live attenuated JE vaccine was very cost-effective by WHO criteria, or cost-saving.

Although cost-effectiveness studies are highly dependent upon parameters such as incidence of disease and vaccine price, it has been demonstrated that a variety of JE vaccination strategies are cost-effective or highly cost-effective.

### WHO position

#### General recommendations

JE vaccination should be integrated into national immunization schedules in all areas where JE is recognized as a public health priority. Even if the number of JE-confirmed cases is low, vaccination should be considered where there is a suitable environment for JEV transmission, i.e. presence of animal reservoirs, ecological conditions supportive of virus transmission, and proximity to other countries or regions with known JEV transmission. Adjunctive interventions, such as bednets and mosquito control measures, should not divert efforts from childhood JE vaccination.

As JE vaccination does not induce herd immunity, high vaccination coverage should be achieved and sustained in populations at risk of the disease. This will allow JE disease in humans to be virtually eliminated despite ongoing virus circulation in the animal cycle.

tions de l'incidence ont été observées dans les districts à haut risque et dans les endroits où la vaccination avait visé l'ensemble de la population  $\geq 1$  an.

### Rapport coût/efficacité

Le rapport coût/efficacité de la vaccination contre l'EJ a été évalué pour le vaccin vivant atténué et le vaccin inactivé dans divers pays.<sup>75, 76, 77, 78, 79, 80</sup> Le coût par cas évité se situait entre US \$1200 (vaccin vivant atténué introduit dans le calendrier de vaccination systématique en Chine<sup>80</sup>) et US\$ 21 928 (introduction en Inde du vaccin préparé sur tissu cérébral murin par le biais de campagnes de masse, suivie d'un usage systématique<sup>79</sup>). Le coût par DALY évitée allait de US\$ 22 (vaccin vivant atténué introduit dans le programme de vaccination systématique au Cambodge<sup>76</sup>) à US\$ 1247 (introduction en Inde du vaccin préparé sur tissu cérébral murin par le biais de campagnes de masse, suivie d'un usage systématique<sup>79</sup>). Une dose de vaccin vivant atténué contre l'EJ présentait un très bon rapport coût/efficacité selon les critères de l'OMS, ou entraînait des économies.

Même si les études coût/efficacité sont fortement dépendantes de paramètres comme l'incidence de la maladie et le prix des vaccins, il a été démontré que diverses stratégies de vaccination contre l'EM offraient un rapport coût/efficacité satisfaisant, voire très satisfaisant.

### Position de l'OMS

#### Recommandations générales

La vaccination contre l'EJ devra être intégrée aux calendriers nationaux de vaccination dans toutes les zones où cette maladie est reconnue comme une priorité de santé publique. Même si le nombre de cas confirmés d'EJ est faible, la vaccination devra être envisagée partout où il existe un environnement se prêtant à la transmission du VEJ, c'est-à-dire des réservoirs animaux, des conditions écologiques favorables à la transmission de ce virus et la proximité d'autres pays ou régions dans lesquels on sait qu'une telle transmission s'opère. Les interventions complémentaires, telles que l'utilisation de moustiquaires et les mesures de lutte contre les moustiques, ne devront détourner aucun effort de la vaccination des enfants contre l'EJ.

La vaccination contre l'EJ n'induisant pas d'immunité collective, il faudra obtenir de façon durable une forte couverture vaccinale dans les populations exposées au risque de contracter la maladie. Cela permettra d'éliminer virtuellement l'EJ maladie chez l'homme malgré la circulation en cours du virus dans le cycle animal.

<sup>75</sup> Yin Z et al; Guizhou JE Study Group. An economic evaluation of the use of Japanese encephalitis vaccine in the expanded program of immunization of Guizhou province, China. *Vaccine*, 2012;30(37):5569–5577.

<sup>76</sup> Touch S et al. A cost-effectiveness analysis of Japanese encephalitis vaccine in Cambodia. *Vaccine*, 2010;28(29):4593–4599.

<sup>77</sup> Liu W et al. Cost-effectiveness of Japanese encephalitis (JE) immunization in Bali, Indonesia. *Vaccine*, 2008;26(35):4456–4460.

<sup>78</sup> Siraprasiri T et al. Cost benefit analysis of Japanese encephalitis vaccination program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1997;28(1):143–148.

<sup>79</sup> Suraratdecha C et al. A cost-effectiveness analysis of strategies for controlling Japanese encephalitis in Andhra Pradesh, India. *J Pharm Fin, Econ & Policy*, 2006;15:21.

<sup>80</sup> Ding D et al. Cost-effectiveness of routine immunization to control Japanese encephalitis in Shanghai, China. *Bull World Health Organ*. 2003;81(5):334–342.

<sup>75</sup> Yin Z et al; Guizhou JE Study Group. An economic evaluation of the use of Japanese encephalitis vaccine in the expanded program of immunization of Guizhou province, China. *Vaccine*, 2012;30(37):5569–5577.

<sup>76</sup> Touch S et al. A cost-effectiveness analysis of Japanese encephalitis vaccine in Cambodia. *Vaccine*, 2010;28(29):4593–4599.

<sup>77</sup> Liu W et al. Cost-effectiveness of Japanese encephalitis (JE) immunization in Bali, Indonesia. *Vaccine*, 2008;26(35):4456–4460.

<sup>78</sup> Siraprasiri T et al. Cost benefit analysis of Japanese encephalitis vaccination program in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1997;28(1):143–148.

<sup>79</sup> Suraratdecha C et al. A cost-effectiveness analysis of strategies for controlling Japanese encephalitis in Andhra Pradesh, India. *J Pharm Fin, Econ & Policy*, 2006;15:21.

<sup>80</sup> Ding D et al. Cost-effectiveness of routine immunization to control Japanese encephalitis in Shanghai, China. *Bull World Health Organ*. 2003;81(5):334–342.



The most effective immunization strategy in JE endemic settings is a one-time campaign in the primary target population, as defined by local epidemiology (typically children aged <15 years), followed by incorporation of JE vaccine into the routine childhood immunization programme. This approach has a greater public health impact than either of these approaches alone, as campaigns rapidly reduce disease incidence in a broader age group of susceptible individuals. When possible, campaigns should be scheduled outside periods of high JE disease activity, to prevent as much disease as possible in advance of high transmission and to reduce suspicion of a relationship between encephalitis cases and vaccination. Older groups may be considered for vaccination if the disease burden in such groups is sufficiently high.

The following vaccine dosing schedules and age of administration are recommended. The need for a booster dose in endemic settings has not been clearly established for any of the vaccines listed below.

- *Inactivated Vero cell-derived vaccine*: Primary series according to manufacturer's recommendations (these vary by product), generally 2 doses at 4-week intervals starting the primary series at  $\geq 6$  months of age in endemic settings
- *Live attenuated vaccine*: Single dose administered at  $\geq 8$  months of age
- *Live recombinant vaccine*: Single dose administered at  $\geq 9$  months of age

Preferably, inactivated mouse brain-derived vaccines should be replaced by the newer generation JE vaccines discussed in this position paper. Inactivated mouse brain-derived vaccines may continue to play a role in combatting JE in some countries, but overall these products have a less favourable safety profile due to their increased reactogenicity compared to newer JE vaccines. Other disadvantages include the variability of manufacturing, the cost, the higher number of doses required and the need for boosters.

Despite a lack of comprehensive immunogenicity/effectiveness and safety data for all possible combinations of JE and other routine vaccines, co-administration for programmatic reasons seems acceptable, even in the context of mass campaigns.

The value of reactive vaccination campaigns during outbreaks of JE has not been studied. If an outbreak occurs in a country or region where JE vaccination has not been introduced, an assessment needs to be made of whether it is appropriate to implement an immediate vaccine response, including considerations such as size of the outbreak, timeliness of the response, population affected, and programmatic capacity. Due to the need for rapid production of protective antibodies, single-dose live attenuated or live recombinant vaccines should be used. When outbreak response vaccination is conducted, planning for introduction into the routine immunization schedule should follow.

La stratégie la plus efficace de vaccination contre l'EJ dans les zones d'endémie consiste à mener une campagne unique dans la population cible primaire définie par l'épidémiologie locale (habituellement les enfants <15 ans), suivie par l'intégration du vaccin contre l'EJ dans le programme de vaccination systématique des enfants. Cette stratégie a un impact plus important sur la population que les 2 démarches qui la composent appliquées seules, car les campagnes réduisent rapidement l'incidence de la maladie dans une tranche d'âge plus large d'individus susceptibles. Dans la mesure du possible, les campagnes devront être programmées en dehors des périodes de forte activité de l'EJ maladie pour limiter les risques de soupçonner une relation entre les cas d'encéphalite et la vaccination. On peut envisager de vacciner des groupes plus âgés si la charge de morbidité dans ces groupes est suffisamment importante.

Il est recommandé de respecter les schémas posologiques vaccinaux et les âges d'administration indiqués ci-après. La nécessité d'une dose de rappel dans les situations d'endémie n'a été clairement établie pour aucun des vaccins figurant dans la liste suivante:

- *vaccin inactivé préparé sur cellules Vero*: série primaire selon les recommandations du fabricant (variables selon les produits): généralement 2 doses à 4 semaines d'intervalle, en débutant la série primaire à  $\geq 6$  mois dans les situations d'endémie,
- *vaccin vivant atténué*: dose unique administrée à  $\geq 8$  mois,
- *vaccin vivant recombinant*: dose unique administrée à  $\geq 9$  mois.

Il est préférable de remplacer les vaccins inactivés préparés sur tissu cérébral murin par des vaccins de génération plus récente, examinés dans cette note de synthèse. Les vaccins inactivés préparés sur tissu cérébral murin peuvent continuer à jouer un rôle dans la lutte contre l'EJ dans certains pays, mais globalement, ces produits ont un profil d'innocuité moins favorable, en raison de leur plus forte réactogénicité, que les vaccins contre l'EJ plus récents. Parmi leurs autres inconvénients, figurent la variabilité de la production, leur coût, le plus grand nombre de doses requises et la nécessité de doses de rappel.

Même si les données concernant l'immunogénicité/l'efficacité et l'innocuité pour toutes les associations possibles du vaccin contre l'EJ avec les vaccins du programme de vaccination systématique ne sont pas complètes, une coadministration semble néanmoins acceptable pour des raisons programmatiques, même dans le contexte de campagnes de masse.

L'intérêt des campagnes de vaccination en réponse aux flambées d'EJ n'a pas été étudié. Si une flambée se produit dans un pays ou une région où la vaccination contre l'EJ n'a pas été introduite, il faudra évaluer la pertinence de mettre en œuvre une réponse vaccinale immédiate, en prenant en considération l'ampleur de la flambée, les délais d'intervention de la réponse, la population touchée et les capacités programmatiques. Compte tenu de la nécessité de produire rapidement les anticorps protecteurs, il faudra recourir à une dose unique de vaccin vivant atténué ou recombinant. Lorsqu'on entreprend une campagne de vaccination en réponse à une flambée, il faut prévoir par la suite l'introduction du vaccin dans le calendrier de vaccination systématique.

## Recommendations for special risk groups

### Immunocompromised persons

Inactivated JE vaccine can be used in immunocompromised persons including HIV-infected individuals, but the immune response may be lower than in fully immunocompetent persons. Inactivated Vero cell-derived vaccines should be used preferentially over live attenuated or live recombinant vaccines in immunocompromised persons. HIV testing is not a prerequisite for vaccination.

### Pregnant and lactating women

If the JE risk is sufficient to warrant vaccination of pregnant women, inactivated Vero cell-derived vaccines should be used preferentially over live attenuated or live recombinant vaccines based on the general precautionary principle against using live vaccines in pregnant women especially if alternative types of vaccines are available. Pregnancy testing is not a prerequisite for JE vaccination. Inadvertent administration of live attenuated or live recombinant JE vaccine to a pregnant woman is not an indication for termination of the pregnancy.

### Health-care workers

Health-care workers are generally not at special risk of contracting JE. Workers at high-risk in endemic areas, such as those involved in vector control, should be vaccinated.

### Travellers

JE vaccination is recommended for travellers to endemic areas with extensive outdoor exposure during the transmission season. Migrants to JE-endemic areas should be vaccinated. Data on long-term protection following primary vaccination of travellers are still being gathered. There are only very limited data currently available from studies conducted among children from non-endemic areas, and it is difficult to extrapolate data from endemic countries where natural boosting or other factors may be influential. Currently, inactivated Vero cell-derived vaccines and live recombinant vaccines are generally used for travellers from non-endemic countries. For inactivated Vero cell-derived vaccines, data support a booster dose at >1 year in adults following the primary schedule if at risk of further exposure to JEV. For live recombinant vaccine, currently available data in adults do not suggest a need for a booster dose. There are no long-term data publicly available for either vaccine administered to children in non-endemic settings.

## Surveillance

Strengthened surveillance is needed to assess the burden of JE, inform vaccination strategies, identify breakthrough cases, monitor vaccine safety, and monitor the impact and effectiveness of JE vaccines and

## Recommandations concernant les groupes à risque spéciaux

### Personnes immunodéprimées

Le vaccin contre l'EJ inactivé est utilisable chez les personnes immunodéprimées, y compris celles infectées par le VIH, mais la réponse immunitaire suscitée peut être plus faible que chez des personnes pleinement immunocompétentes. Il faudra pour vacciner ces personnes faire appel à des vaccins inactivés préparés sur cellules Vero de préférence aux vaccins vivants atténués ou recombinants. Le dépistage du VIH n'est pas un préalable indispensable à la vaccination.

### Femmes enceintes ou allaitantes

Si le risque d'EJ est suffisant pour justifier la vaccination des femmes enceintes, on utilisera pour cela des vaccins inactivés préparés sur cellules Vero de préférence aux vaccins vivants atténués ou aux vivants recombinants sur la base du principe général de précaution qui s'oppose à l'utilisation de vaccins vivants chez les femmes attendant un enfant, notamment si d'autres types de vaccins sont disponibles. Le dépistage de la grossesse n'est pas un préalable indispensable à la vaccination contre l'EJ. L'administration par inadvertance d'un vaccin vivant atténué ou vivant recombinant contre l'EJ à une femme enceinte n'est pas une indication pour l'interruption de la grossesse.

### Agents de santé

Les agents de santé ne sont généralement pas exposés à un risque particulier de contracter l'EJ. Ceux encourant un risque important dans les zones d'endémie, tels que les agents impliqués dans la lutte antivectorielle, devront être vaccinés.

### Voyageurs

La vaccination contre l'EJ est recommandée pour les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie dans lesquelles une exposition extérieure de grande ampleur est possible pendant la saison de transmission. Les migrants vers les zones d'endémie de l'EJ devront être vaccinés. Les données sur la protection à long terme conférée par la primovaccination des voyageurs sont encore en cours de collecte. Les données provenant d'études réalisées chez des enfants dans des zones exemptes d'endémie sont pour le moment très limitées et il est difficile d'extrapoler les données émanant des pays d'endémie où le renforcement naturel et d'autres facteurs peuvent jouer. Actuellement, on utilise généralement un vaccin inactivé préparé sur cellules Vero ou un vaccin vivant recombinant pour vacciner les voyageurs provenant de pays non endémiques. Pour les vaccins inactivés préparés sur cellules Vero, les données confirment la pertinence d'une dose de rappel à >1 an chez les adultes, après la primovaccination, s'il existe un risque de prolongement de l'exposition au VEJ. Pour le vaccin vivant recombinant, les données actuellement disponibles pour les adultes ne suggèrent pas la nécessité d'une dose de rappel. Il n'y a pas de données à long terme publiquement disponibles pour l'un et l'autre de ces vaccins administrés à des enfants dans un contexte non endémique.

## Surveillance

Il est nécessaire de renforcer la surveillance pour évaluer la charge de morbidité due à l'EJ, étayer les stratégies de vaccination, identifier les cas d'infection chez les sujets vaccinés, suivre l'innocuité des vaccins contre l'EJ, ainsi que leur impact et leur

assess the potential need for booster doses to close gaps in immunity.<sup>13</sup>

All JE-endemic countries are encouraged to carry out at least sentinel surveillance with laboratory confirmation of JE. This will also assist decision making on JE vaccine introduction. While a comprehensive JE surveillance system is recommended, countries without a strong system in place but with evidence of JE disease occurrence should not wait to introduce JE vaccine. Comprehensive data are useful to identify target age groups and areas of highest risk; this is particularly important if a phased or sub-national vaccine introduction is considered. Cost-effectiveness analyses specific to the country/region may be informative for decisions about JE vaccine introduction.

AES surveillance is important for understanding all causes of encephalitis. Even in the absence of JE confirmatory testing, reporting of AES cases can have value in demonstrating the impact of vaccination programmes. However, low impact of JE vaccination programmes on AES may reflect the burden of non-JE cases of AES. Given the burden of disease in adults in some countries, consideration should be given to capturing cases in all age groups in the surveillance system.

### Research priorities

The following research gaps and questions remain to be addressed:

Specific data are missing for some vaccines in some populations (e.g. long-term data in young child travellers, immunogenicity and safety data for live attenuated vaccine in adults). Registries are important for pregnant women and people with HIV.

Long-term immunogenicity studies would inform optimal dosing schedules for long-term protection, which may vary by location (based on natural boosting or other factors). Particularly for newer vaccines, vaccine effectiveness and impact studies are important.

Development of standardized neutralization assay reagents is needed. Further developments of sensitive, specific, affordable commercial serological assays to ensure access to diagnostic testing in JE-endemic countries should be advanced. ■

efficacité et évaluer la nécessité éventuelle de doses de rappel pour combler les lacunes immunitaires.<sup>13</sup>

Tous les pays d'endémie de l'EJ sont encouragés à exercer au minimum une surveillance sentinelle, avec confirmation en laboratoire de l'EJ. Cela les aidera également à prendre la décision d'introduire le vaccin contre l'EJ. Bien qu'un système de surveillance complet de l'EJ soit recommandé, les pays dans lesquels un tel système n'est pas en place, mais qui disposent de preuves de la survenue de l'EJ maladie, ne devront pas attendre pour introduire le vaccin contre l'encéphalite japonaise. Des données exhaustives sont utiles pour identifier les tranches d'âge cibles et les zones à plus haut risque; cela est particulièrement important si l'on envisage une introduction par étapes ou à une échelle infranationale. Des analyses coût/efficacité spécifiques au pays/à la région peuvent contribuer à étayer les décisions concernant l'introduction du vaccin contre l'EJ.

La SEA est importante pour connaître toutes les causes d'encéphalite. Même en l'absence de test de confirmation de l'EJ, la notification de tous les cas de SEA peut avoir un intérêt dans la mise en évidence de l'impact des programmes de vaccination. Cependant, la faible incidence des programmes de vaccination contre l'EJ peut être le reflet de la charge de cas de SEA non dus à l'EJ. Compte tenu de la charge de morbidité importante chez les adultes dans certains pays, il faudra veiller à ce que le système de surveillance enregistre les cas intervenant dans toutes les tranches d'âge.

### Priorités de la recherche

Dans le domaine de la recherche, il reste à répondre aux lacunes et questions suivantes.

Certaines données font défaut pour certains vaccins dans certaines populations (données à long terme chez les très jeunes voyageurs, données d'immunogénicité et d'innocuité pour le vaccin vivant atténué chez l'adulte). Les registres sont importants pour les femmes enceintes et les personnes vivant avec le VIH.

Des études d'immunogénicité à long terme devraient fournir des données permettant d'étayer la définition de schémas posologiques optimaux pour obtenir une protection de longue durée, lesquels pourraient varier selon le lieu (en fonction du renforcement naturel ou d'autres facteurs). Tout particulièrement pour les vaccins plus récents, il importe de disposer d'études d'efficacité et d'impact.

Il est nécessaire de mettre au point des réactifs standardisés pour les épreuves de neutralisation. Il faudrait aussi faire progresser le développement d'épreuves sérologiques commerciales sensibles et spécifiques d'un coût abordable pour garantir l'accès au dépistage diagnostique dans les pays d'endémie de l'EJ. ■

### How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int). The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

### Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int) en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

## WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Avian influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/</a>	Grippe aviaire
Buruli ulcer	<a href="http://www.who.int/buruli/en/">http://www.who.int/buruli/en/</a>	Ulcère de Buruli
Child and adolescent health and development	<a href="http://www.who.int/child_adolescent_health/en/">http://www.who.int/child_adolescent_health/en/</a>	Santé et développement des enfants et des adolescents
Cholera	<a href="http://www.who.int/cholera/en/">http://www.who.int/cholera/en/</a>	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	<a href="http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/">http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/</a>	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Dengue (DengueNet)
Epidemic and pandemic surveillance and response	<a href="http://www.who.int/csr/en/">http://www.who.int/csr/en/</a>	Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie
Eradication/elimination programmes	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-news/">http://www.who.int/infectious-disease-news/</a>	Programmes d'éradication/élimination
Filariasis	<a href="http://www.filaria.org">http://www.filaria.org</a>	Filariose
Geographical information systems (GIS)	<a href="http://gamapserver.who.int/mapLibrary/">http://gamapserver.who.int/mapLibrary/</a>	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	<a href="http://apps.who.int/globalatlas/">http://apps.who.int/globalatlas/</a>	Atlas mondial des maladies infectieuses
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	<a href="http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/">http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/</a>	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	<a href="http://www.who.int/topics/en">http://www.who.int/topics/en</a>	La santé de A à Z
Influenza	<a href="http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/">http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/</a>	Grippe
Influenza network (FluNet)	<a href="http://who.int/flunet">http://who.int/flunet</a>	Réseau grippe (FluNet)
International Health Regulations	<a href="http://www.who.int/ihr/en/">http://www.who.int/ihr/en/</a>	Règlement sanitaire international
International travel and health	<a href="http://www.who.int/ith/en/">http://www.who.int/ith/en/</a>	Voyages internationaux et santé
Intestinal parasites	<a href="http://www.who.int/topics/intestinal_diseases_parasitic/en/">http://www.who.int/topics/intestinal_diseases_parasitic/en/</a>	Parasites intestinaux
Leishmaniasis	<a href="http://www.who.int/leishmaniasis/en">http://www.who.int/leishmaniasis/en</a>	Leishmaniose
Leprosy	<a href="http://www.who.int/lep/en">http://www.who.int/lep/en</a>	Lèpre
Lymphatic filariasis	<a href="http://www.who.int/lymphatic_filariaisis/en/">http://www.who.int/lymphatic_filariaisis/en/</a>	Filariose lymphatique
Malaria	<a href="http://www.who.int/malaria/en">http://www.who.int/malaria/en</a>	Paludisme
Neglected tropical diseases	<a href="http://www.who.int/neglected_diseases/en/">http://www.who.int/neglected_diseases/en/</a>	Maladies tropicales négligées
Outbreak news	<a href="http://www.who.int/csr/don/en">http://www.who.int/csr/don/en</a>	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	<a href="http://www.polioeradication.org/casecount.asp">http://www.polioeradication.org/casecount.asp</a>	Poliomyélite
Rabies network (RABNET)	<a href="http://www.who.int/rabies/en">http://www.who.int/rabies/en</a>	Réseau rage (RABNET)
Report on infectious diseases	<a href="http://www.who.int/infectious-disease-report/">http://www.who.int/infectious-disease-report/</a>	Rapport sur les maladies infectieuses
Global Foodborne Infections Network (GFN)	<a href="http://www.who.int/gfn/en">http://www.who.int/gfn/en</a>	Réseau mondial d'infections d'origine alimentaire
Smallpox	<a href="http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en">http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en</a>	Variole
Schistosomiasis	<a href="http://www.who.int/schistosomiasis/en/">http://www.who.int/schistosomiasis/en/</a>	Schistosomiase
Tropical disease research	<a href="http://www.who.int/tdr/">http://www.who.int/tdr/</a>	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	<a href="http://www.who.int/tb/en">http://www.who.int/tb/en</a> and/et <a href="http://www.stoptb.org">http://www.stoptb.org</a>	Tuberculose
Immunization, Vaccines and Biologicals	<a href="http://www.who.int/immunization/en/">http://www.who.int/immunization/en/</a>	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Weekly Epidemiological Record	<a href="http://www.who.int/wer/">http://www.who.int/wer/</a>	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	<a href="http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html">http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html</a>	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	<a href="http://www.who.int/whopes/en">http://www.who.int/whopes/en</a>	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis	<a href="http://wmc.who.int/">http://wmc.who.int/</a>	Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC)
Yellow fever	<a href="http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/">http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/</a>	Fièvre jaune