



Guide des vaccinations

Édition 2006

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



La vaccination contre l'encéphalite japonaise

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

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

RAPPEL NOSOLOGIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Clinique

L'encéphalite japonaise est une maladie grave, qui affecte le plus souvent les enfants de moins de 15 ans. La maladie est caractérisée par la triade fièvre élevée-céphalées-conscience altérée. L'incubation est de 4 à 14 jours (7 en moyenne). Le début est brutal, souvent marqué par des douleurs abdominales et des nausées. Des frissons, des vomissements, des myalgies, une photophobie, une raideur de la nuque, des parésies, des tremblements, un syndrome pyramidal ou extra-pyramidal peuvent être observés. Le liquide céphalorachidien (LCR) montre une pléiocytose lymphocytaire, une élévation modérée de la protéinorachie, mais la glycorachie est normale. La mortalité des infections apparentes peut atteindre 50 % ; le risque de séquelles neurologiques

et/ou psychiatriques est également élevé : jusqu'à 30 % chez les enfants et les personnes âgées, qui présentent les formes les plus graves.

Les formes inapparentes sont de loin les plus fréquentes : il y a moins de 20 cas cliniques pour 1 000 infections.

Diagnostic biologique

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

Épidémiologie

Écologie

La maladie sévit dans une vaste partie de l'Asie, des Philippines à l'Inde incluse, de l'extrême-est de la Russie sibérienne et du Népal à l'Indonésie. Son incidence semble en baisse dans la partie orientale (Chine, Corée, Japon), alors qu'elle est en hausse dans la partie tropicale (Bangladesh, Birmanie, Inde, Thaïlande, Viêt-Nam) et qu'elle progresse inexorablement vers l'ouest, envahissant l'Inde et menaçant le Pakistan. Au contraire, l'est du Pacifique reste indemne.

Les principaux vecteurs sont les moustiques du genre *Culex*, qui se reproduisent essentiellement dans les rizières. Les porcs et certaines espèces d'oiseaux sauvages (hérons...) ou domestiques (canards...) constituent le réservoir et, surtout, des hôtes amplificateurs. Le cycle de transmission est surtout rural, mais on peut observer l'encéphalite japonaise en milieu urbain en période de mousson.

Épidémiologie humaine

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

L'encéphalite japonaise peut frapper des personnes de tous les groupes d'âge, mais les enfants de moins de 15 ans sont les plus affectés et ce sont eux,

ainsi que les personnes âgées, qui présentent les formes les plus graves. Les enquêtes de séroprévalence indiquent qu'environ 10 % de la population réceptive est infectée chaque année (soit 2 à 15 millions de personnes).

La probabilité de contracter l'encéphalite japonaise, pour un voyageur nord-américain ou européen qui se rend en Asie, serait inférieure à 1/1 000 000, mais atteindrait 1/5 000 s'il se rend dans les régions rurales pendant la saison de transmission (CDC, 1993 ; OMS, 1994).

Critères de diagnostic clinique

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

Centres de référence

- Centre national de référence des arbovirus : Centre de recherche Mérieux-Pasteur, Unité de biologie des infections virales émergentes, 21 avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon cedex 7.
- Centre national de référence des arbovirus, Laboratoire associé : Service de santé des armées, Laboratoire de diagnostic des arbovirus, IMTSSA-Le Pharo, BP 46, 13998 Marseille Armées.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins actuels préparés en Asie sont des vaccins inactivés. Nous retiendrons comme type de description le vaccin fabriqué à partir de la souche Nakayama cultivée sur cerveau de souriceau, hautement purifiée, inactivée par le formaldéhyde et lyophilisée ; elle est préparée depuis 1954 par l'Institut de recherche Biken de l'université d'Osaka et disponible en France dans le cadre d'une ATU nominative réservée aux centres de vaccinations internationales sous le nom de Jevax®. Ce vaccin est autorisé aux États-Unis, au Canada et dans de nombreux pays d'Europe.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

On administre trois doses de 1 ml par voie sous-cutanée les jours J0, J7 et J21 à 28. On peut, si nécessaire, recourir à un protocole accéléré (J0, J7, J14), mais en sachant que la réponse immunitaire sera moins bonne. Les enfants de 1 à 3 ans recevront une dose de 0,5 ml ; on s'abstiendra de vacciner les nourrissons de moins de 1 an. On peut envisager des injections de rappel à intervalles de un à trois ans.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C. Après reconstitution, le vaccin doit être conservé à la même température et utilisé dans les huit heures. Il ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations

On prendra en considération les grandes variations du risque et des saisons de transmission, d'une région à l'autre. La vaccination est à envisager pour les personnes qui vont séjourner en zone rurale plusieurs semaines dans une région d'endémie, ou pendant la saison de transmission épidémique. En revanche, il ne semble pas pertinent de recommander la vaccination pour tous les voyageurs qui se rendent en Asie, du fait du faible risque d'infection actuel et du pourcentage très élevé d'infections inapparentes. Mais il convient de conseiller très instamment à tous les voyageurs de prendre les précautions qui s'imposent pour se protéger contre les piqûres d'insectes (moustiquaires, répulsifs...).

On conseillera aussi de différer le départ à l'étranger à dix jours après la vaccination, en raison du risque de réaction allergique tardive.

Associations vaccinales

Rien ne s'oppose *a priori* à ce que l'on associe ce vaccin à d'autres vaccins, si ce n'est le manque actuel d'expérience sur ce point. Il convient donc d'être prudent dans l'établissement d'un schéma de vaccinations multiples. Si les vaccins ne sont pas administrés le même jour, il est recommandé de respecter un intervalle minimum d'une semaine entre les deux injections.

Effets indésirables

Une réaction au point d'injection (sensibilité au toucher, rougeur, tuméfaction...) peut survenir dans les 48 heures suivant la vaccination chez environ 20 % des vaccinés.

Environ 10 % des personnes vaccinées peuvent ressentir les effets indésirables suivants : fièvre, céphalées, malaise, éruption cutanée, frissons, vertiges, myalgies, nausées, vomissements et douleurs abdominales.

Quelques rares manifestations neurologiques, telles l'encéphalite ou l'encéphalopathie, ont été recensées à raison d'environ 1 à 2,3 cas/million dans le cadre de la surveillance exercée au Japon entre 1965 et 1973 (MMWR 1993).

Depuis 1989, un nouveau type de réactions indésirables a été signalé en Australie, en Europe et en Amérique du Nord, caractérisé par l'urticaire et un œdème de Quincke des extrémités, du visage et de l'oropharynx. La fréquence de ces réactions d'hypersensibilité graves immédiates ou retardées (10 à 17 jours après l'injection) est de l'ordre de 60/10 000 vaccinés. Ainsi, il y a quelques années, on a constaté une augmentation de l'incidence et, surtout, une aggravation de ces réactions, qui ont parfois nécessité une hospitalisation

pour administrer une thérapeutique par stéroïdes injectables. Ces effets sont apparus après un délai médian de 12 heures après la première dose, 3 jours après la deuxième dose, et parfois jusqu'à 2 semaines après la troisième dose. Certains effets sont apparus après une deuxième ou troisième dose, alors que les injections précédentes n'avaient provoqué aucune réaction sensible. Les réactions seraient plus fréquentes et plus importantes chez les personnes ayant des antécédents de sensibilisation. Les causes de cette réactogénicité n'ont pas été identifiées ; on ignore en particulier si elles sont liées à certains constituants ou à certains lots (*MMWR* 1993).

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

En dehors des contre-indications communes à toutes les vaccinations, y compris les deux premiers trimestres de la grossesse, bien qu'il s'agisse d'un vaccin inactivé, on ne retiendra qu'une contre-indication : soit une réaction allergique à une dose antérieure de vaccin (urticaire généralisé, œdème de Quincke, crise d'asthme), soit une hypersensibilité aux protéines murines cérébrales, au thiomersal ou au formaldéhyde.

Efficacité

Elle est estimée d'après la sérologie et appréciée sur les résultats épidémiologiques.

On admet qu'un titre neutralisant égal ou supérieur à 0,1 UI/ml (déterminé par la technique préconisée par Biken) est présumé protéger contre une infection naturelle. Le schéma vaccinal asiatique, qui comprend deux doses (à quatre semaines d'intervalle), s'est révélé efficace lors d'une étude contrôlée menée en Thaïlande, où le vaccin a montré une efficacité vaccinale globale de 91 %. Les études effectuées aux États-Unis ont établi que, pour obtenir une efficacité comparable, il fallait une troisième injection. Cette meilleure efficacité du vaccin chez les Asiatiques a été attribuée à la très large distribution des *Flavivirus* en Asie (Dengue, West-Nile...) par rapport à l'Amérique du Nord. Ces nombreuses infections hétérologues faciliteraient la protection induite par le vaccin, qui jouerait sur un effet de rappel.

L'efficacité épidémiologique semble avoir été démontrée au Japon par la réduction significative des cas d'encéphalite japonaise à la suite des campagnes de vaccination réalisées chez les enfants.

Bibliographie

- **Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2006.**
Bull Epidemiol Hebd 2006; 23-24 : 153-63.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/23_24/beh_23_24_2006.pdf
 - Anderson MM, Ronne T.
Side effects with Japanese encephalitis vaccine.
Lancet 1991; 337 : 1044.
 - Centers for Disease Control and Prevention.
Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine : Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP).
MMWR 1993; n° RR-1 : 1-15.
 - OMS.
Encéphalite japonaise. Vaccin inactivé contre le virus de l'encéphalite japonaise.
Releve Epidemiol Hebd 1994; 69 : 113-8.
 - OMS.
Vaccins contre l'encéphalite japonaise.
Releve Epidemiol Hebd 1998; 44 : 337-44.
 - Ruff TA, Eisen D, Fuller A, *et al.*
Adverse reactions to Japanese encephalitis vaccine.
Lancet 1991; 338 : 881-2.
 - Tsai TF, Chang GJJ, Yu YX.
Japanese encephalitis vaccines.
In : Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. Philadelphia : Saunders, 1999 : 672-710.
-