

Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper

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

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

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

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

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

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

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

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346 –

06.2011

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

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

² Kollaritsch H et al. *Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis*. Geneva, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf, accessed May 2011).

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

² Kollaritsch H et al. *Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis*. Geneva, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf, accessed May 2011).

Background

Epidemiology

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

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

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

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

Généralités

Épidémiologie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The virus, pathogenesis, and etiological diagnosis

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

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

The disease

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

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

Le virus, pathogénèse et diagnostic étiologique

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

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

La maladie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vaccines against tick-borne encephalitis

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

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

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

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

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

Vaccins contre l'encéphalite à tiques

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

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

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

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

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

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

Austrian and German vaccines

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

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

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

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

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

Vaccins autrichiens et allemands

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

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

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

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

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

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

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

Vaccine immunogenicity and effectiveness

Several studies have been published on immunogenicity following primary immunization with either Encepur or FSME-Immun.^{15, 16, 17, 18, 19, 20, 21} A recent Cochrane review²² summarized seroconversion data from 11 vaccine trials including 4 randomized controlled trials of currently licensed vaccines (Encepur-Children, Encepur-Adults and the new formulation of FSME-Immun). A total of 5063 children and adults were included in these 4 trials, and with each of the vaccines, seroconversion as measured by ELISA, HI or NT tests was obtained in 92–100% of vaccinees. Similarly high immunogenicity was achieved with both the conventional schedule (days 0, 28, and 300) and the rapid schedule (days 0, 7 and 21). In a subsequent randomized controlled trial, $>95\%$ of the 334 children enrolled developed neutralization titres ≥ 10 following 2 doses of Encepur-Children or FSME-Immun Junior.¹⁸

Little information is available on the immunogenicity and effectiveness of vaccines in situations where the recommended immunization intervals were grossly extended. A study²³ on the persistence of immune memory in individuals whose immunizations had not followed the manufacturer's recommended schedule concluded that in the majority of cases evidence of immunological priming (as reflected by an anamnestic antibody response to the tick-borne encephalitis antigen) persisted irrespective of the time elapsed since the last vaccination (that is, ≤ 20 years) even in individuals who had previously received only 1 dose, and in those who were seronegative prior to receiving a booster dose. This finding suggests that timing between the first 2 or 3 doses is not a critical parameter for the success of subsequent immunization. On the other hand, the dem-

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

Immunogénicité et efficacité du vaccin

Plusieurs études ont été publiées concernant l'immunogénicité de l'Encepur ou du FSME-Immun suite à la primovaccination.^{15, 16, 17, 18, 19, 20, 21} Une revue Cochrane récente²² a récapitulé les données relatives à la séroconversion provenant de 11 essais vaccinaux, dont 4 essais contrôlés randomisés de vaccins actuellement homologués (Encepur-Children, Encepur-Adults et la nouvelle formulation du FSME-Immun). Au total, 5063 enfants et adultes ont participé à ces 4 essais et, pour chacun des vaccins, la séroconversion mesurée par ELISA, IH ou TN a été obtenue chez 92 à 100% des vaccinés. On a obtenu une immunogénicité élevée comparable avec le calendrier habituel (jours 0, 28 et 300) et le calendrier rapide (jours 0, 7 et 21). Dans un essai contrôlé randomisé ultérieur, $>95\%$ des 334 enfants recrutés ont atteint des titres de neutralisation ≥ 10 après 2 doses d'Encepur-Children ou de FSME-Immun Junior.¹⁸

On dispose de peu d'informations concernant l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins dans les cas où les intervalles entre chaque injection ont été considérablement allongés. Une étude²³ sur la persistance de la mémoire immunologique chez des sujets dont la vaccination n'avait pas suivi le calendrier recommandé par le fabricant a conclu que, dans la majorité des cas, des signes d'amorçage immunologique tels que traduits par une réponse anamnesticque en anticorps vis-à-vis de l'antigène de l'encéphalite à tiques ont persisté, quelle que soit la durée écoulée depuis la dernière vaccination (c'est-à-dire ≤ 20 ans), même chez des sujets n'ayant reçu précédemment qu'une seule dose de vaccin et chez ceux qui étaient séronégatifs avant de recevoir 1 dose de rappel. Ce résultat laisse à penser que le délai entre les 2 ou 3 premières doses n'est pas un paramètre essentiel du succès de la vaccination ultérieure. D'autre part, la mise en évidence du seul amorçage immunologique est probablement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Breakthrough disease in people who have been previously vaccinated is rare, but it does occur, particularly in elderly individuals. Thus, 25 cases of disease were reported in Austria²⁴ during 2002–2008, 8 of which occurred in people who had been vaccinated according to the manufacturer's recommended schedule; during 2000–2008, 27 cases occurred in Sweden,²⁵ 21 of which occurred in people who had received ≥ 2 doses according to the appropriate schedule.

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

Duration of protection and the need for booster doses

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

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

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

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

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

un marqueur de substitution insuffisant de la protection contre la maladie.²⁴

La percée de la maladie chez des sujets précédemment vaccinés est rare, mais peut se produire, en particulier chez les personnes âgées. Ainsi, 25 cas de maladie ont été notifiés en Autriche²⁴ entre 2002 et 2008, dont 8 chez des personnes qui avaient été vaccinées conformément au calendrier recommandé par le fabricant; entre 2000 et 2008, 27 cas de ce type se sont produits en Suède,²⁵ dont 21 chez des personnes ayant reçu ≥ 2 doses conformément au calendrier préconisé.

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

Durée de protection et nécessité des rappels

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

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

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

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

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

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_28729

