

## Japanese Encephalitis Vaccines<sup>1</sup>

### WHO Position Paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO is issuing a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers, which are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes, summarize essential background information on the respective diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO and since April 2006 they are reviewed and endorsed by WHO's Strategic Advisory Group of Experts on vaccines and immunization. The position papers are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

### Summary and conclusions

Japanese encephalitis (JE) is the most important form of viral encephalitis in Asia. It is estimated that the JE virus causes at least 50 000 cases of clinical disease each year, mostly among children aged <10 years, resulting in about 10 000 deaths and 15 000 cases of long-term, neuro-psychiatric sequelae. In recent decades, outbreaks of JE have occurred in several previously non-endemic areas. Infections are transmitted through mosquitoes that acquire the virus from viraemic animals, usually domestic pigs or water birds. Only about 1 in 250–500 infected individuals manifest clinical disease. There is no specific antiviral treatment for JE. Although the use of pesticides and improvements in agricultural practices may have contributed to the reduction of disease incidence in some countries, vaccination is the single most important control measure. Currently, the three types of JE vaccines in large-scale use are (i) the mouse brain-derived, purified and inactivated vaccine, which is based on either the Nakayama or Beijing strains of the JE virus and produced in several Asian countries; (ii) the cell culture-derived, inactivated JE vaccine based on the Beijing P-3 strain, and (iii) the cell culture-derived, live attenuated vaccine based on the SA 14-14-2 strain of the JE virus. Drawbacks of the mouse-brain vaccine are the limited duration of the induced protection, the need for multiple doses, and, in most countries, the relatively high price per dose. The cell culture-derived vaccines are manufactured and widely used in China, where the inactivated vaccine is gradually being replaced by the live attenuated vaccine. Several other promising JE vaccine candidates are in advanced stages of development.

The need for increased regional and national awareness of JE and for international support to control the disease is urgent. JE vaccination should be extended to all areas where JE is a demonstrated public health problem. The most effective immunization strategy in JE endemic set-

## Vaccins contre l'encéphalite japonaise<sup>1</sup>

### Note d'information de l'OMS

Conformément à son mandat qui prévoit qu'elle conseille les Etats Membres sur les questions de politique sanitaire, l'OMS publie régulièrement une série de notes faisant le point sur les vaccins et les associations vaccinales utilisés contre des maladies ayant une incidence sur la santé publique à l'échelle mondiale. Ces notes, qui traiteront principalement de l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, récapitulent les connaissances de base essentielles concernant les diverses maladies et les vaccins correspondants et concluent en donnant la position actuelle de l'OMS sur leur utilisation dans le contexte mondial. Elles ont été revues par un certain nombre d'experts au sein même et en dehors de l'OMS et depuis avril 2006 ont été examinées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS pour la vaccination. Ces notes sont essentiellement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et à ceux des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent également être utiles aux organismes de financement internationaux, aux firmes fabriquant les vaccins, à la communauté médicale et aux médias scientifiques.

### Résumé et conclusions

L'encéphalite japonaise est l'encéphalite virale la plus importante en Asie puisqu'elle le virus de cette maladie est à l'origine chaque année d'au moins 50 000 cas cliniques, qui entraîneront 10 000 décès, principalement chez les enfants de <10 ans, et 15 000 cas de séquelles neuropsychiatriques chroniques. Ces dernières décennies, des flambées d'encéphalite japonaise se sont produites dans plusieurs zones qui n'étaient jusqu'ici pas connues comme des zones d'endémie. L'encéphalite japonaise est transmise à l'Homme par des moustiques qui ont été contaminés par le virus de cette maladie en piquant des animaux viraémiques, généralement des porcs domestiques ou des oiseaux d'eau. Sur 250 à 500 individus contaminés, seul un en moyenne manifeste des signes cliniques de la maladie. Il n'existe aucun traitement antiviral spécifique contre l'encéphalite japonaise. Même si l'emploi de pesticides et l'amélioration des pratiques agricoles peuvent avoir contribué à réduire l'incidence de cette maladie dans certains pays, la vaccination reste la seule contre-mesure importante. Actuellement, les 3 types de vaccin les plus largement utilisés contre l'encéphalite japonaise sont: i) le vaccin inactivé et purifié préparé sur tissu cérébral murin en utilisant la souche Nakayama ou Beijing du virus et produit dans plusieurs pays d'Asie, ii) le vaccin inactivé préparé sur culture cellulaire à partir de la souche Beijing P-3 et iii) le vaccin vivant atténué préparé sur culture cellulaire et utilisant la souche SA 14-14-2 du virus de l'encéphalite japonaise. Les inconvénients du vaccin préparé sur tissu cérébral murin sont la durée limitée de la protection conférée, la nécessité d'administrer plusieurs doses vaccinales et pour la plupart des pays le prix relativement élevé d'une dose de vaccin. Les deux vaccins préparés sur culture cellulaire sont fabriqués et utilisés à grande échelle en Chine, où le vaccin inactivé est progressivement remplacé par le vaccin vivant atténué. Plusieurs autres candidats vaccins prometteurs sont à un stade avancé du développement.

Il est urgent de sensibiliser davantage les acteurs aux niveaux régional et national aux problèmes que pose l'encéphalite japonaise et d'obtenir un soutien international pour endiguer cette maladie. La vaccination doit être étendue à toutes les zones où l'encéphalite japonaise est un problème attesté de santé publique. Dans un contexte d'endémie, la

<sup>1</sup> See No. 44, 1998, pp. 337–344.

<sup>1</sup> Voir N° 44, 1998, pp. 337–344.

tings is a one time campaign in the primary target population, as defined by local epidemiological data, followed by incorporation of the JE vaccine into the routine immunization programme. This approach has a greater public health impact than either strategy separately.

Both the mouse-brain derived and the cell culture-based vaccines are considered efficacious and to have an acceptable safety profile for use in children. However, with the mouse-brain derived vaccine, rare cases of potentially fatal acute disseminated encephalomyelitis and hypersensitivity reactions have been reported among vaccinated children in endemic regions and in travellers from non-endemic locations. Because of the rarity of these adverse events, and the high benefit-to-risk ratio of routine vaccination, the introduction of immunization against JE in public health programmes should not be deferred.

The mouse-brain derived, inactivated vaccine has been used successfully to reduce the incidence of JE in a number of countries and is likely to be used nationally and internationally for some more years. The cell culture-based, live attenuated vaccine appears to require fewer doses for long-term protection, is in most cases less expensive, and seems to represent an attractive alternative to the mouse brain-derived vaccine. However, more needs to be known on its safety and efficacy when used in immunodeficient people, as well as on the impact of co-administrating this vaccine with other vaccines.

The immunization schedules of the 3 licensed JE vaccines that are currently in large-scale use vary with the profile of the respective vaccines and depend on local epidemiological circumstances and recommended schedules of other childhood vaccines. When immunizing children 1–3 years of age, the mouse brain-derived vaccine provides adequate protection throughout childhood following 2 primary doses 4 weeks apart and boosters after 1 year and subsequently at 3-yearly intervals until the age of 10–15 years. Equally good childhood protection is obtained by a single dose of the cell-culture based, live attenuated vaccine followed by a single booster given at an interval of about 1 year. The importance of achieving long-term protection is underlined by the observation that in some areas an increasing proportion of the JE cases occur in individuals older than 10 years of age.

There is a need for safe and effective JE vaccines of assured supply. All manufacturers of JE vaccines should comply with the international standards for Good Manufacturing Practices and meet the WHO requirements for production and quality control. Whether locally produced or purchased from outside the country, the safety and immunogenicity of the vaccine must be assessed by independent national control authorities before it may be approved for use.

Improved methods of JE surveillance including standardized, JE virus-specific laboratory tests are critical for characterizing the epidemiology, measuring the burden of dis-

stratégie vaccinale la plus efficace est de procéder à une campagne de vaccination unique de la population cible primaire (définie d'après les données épidémiologiques locales), puis d'intégrer le vaccin contre l'encéphalite japonaise dans le programme de vaccination systématique. Cette approche a un impact plus important en terme de santé publique que la mise en œuvre séparée.

Le vaccin préparé sur tissu cérébral murin comme les vaccins produits sur cultures cellulaires sont considérés comme efficaces et présentent un profil d'innocuité acceptable pour une utilisation chez l'enfant. Néanmoins, avec le vaccin préparé sur tissu cérébral murin, quelques rares cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée, pouvant être fatales, et de réactions d'hypersensibilité ont été notifiés chez des enfants vivant dans des zones d'endémie et chez des voyageurs provenant de lieux où la maladie n'est pas endémique. Compte tenu de la rareté de ces effets secondaires et du rapport risque/bénéfice élevé de la vaccination systématique contre l'encéphalite japonaise, l'introduction de cette vaccination dans les programmes de santé publique des pays concernés ne doit pas être différée.

Le vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin a permis de réduire l'incidence de l'encéphalite japonaise dans nombre de pays et sera probablement utilisé à l'échelle nationale et internationale pendant encore quelques années. Le vaccin vivant préparé sur culture cellulaire semble exiger un nombre plus faible de doses pour obtenir une protection durable, être moins coûteux dans la plupart des cas et représenter un substitut intéressant au vaccin produit sur tissu cérébral murin. Il faut néanmoins réunir davantage de données sur l'innocuité et l'efficacité de ce vaccin chez les personnes immunodéprimées et sur les conséquences de sa co-administration avec d'autres vaccins.

Les schémas de vaccination appliqués pour les 3 vaccins homologués et actuellement utilisés à grande échelle dépendent du profil du vaccin, ainsi que des conditions épidémiologiques et des calendriers recommandés de vaccination infantile au niveau local. Lorsqu'il s'agit d'immuniser des enfants de 1 à 3 ans, le vaccin préparé sur tissu cérébral murin fournit une protection suffisante jusqu'à l'âge adulte après administration de 2 premières doses à 4 semaines d'intervalle, puis de doses de rappel, dont l'une est administrée 1 an plus tard et les autres tous les 3 ans jusqu'à ce que l'enfant ait entre 10 et 15 ans. On obtient une protection aussi efficace des enfants en leur administrant une dose unique de vaccin vivant atténué produit sur culture cellulaire, puis une dose unique de rappel au bout d'environ 1 an. L'observation dans certaines zones d'une augmentation de la proportion de cas d'encéphalite japonaise chez les individus de plus de 10 ans fait ressortir l'importance de la durabilité de la protection acquise.

Il est nécessaire de garantir un approvisionnement en vaccins contre l'encéphalite japonaise sûrs et efficaces. Toutes les entreprises fabriquant des vaccins de ce type doivent respecter la norme internationale sur les Bonnes Pratiques de fabrication, ainsi que les exigences de l'OMS portant sur la production et le contrôle de la qualité. Que le vaccin soit produit localement ou importé. Son innocuité et son immunogénicité doivent être évaluées par des autorités de contrôle indépendantes avant que son usage ne soit autorisé.

La mise en œuvre de méthodes plus performantes de surveillance de l'encéphalite japonaise, et notamment de tests de laboratoire normalisés spécifiques du virus, est indispensable à la détermina-

ease, identifying high-risk populations and documenting the impact of control measures. The recommended standards for JE surveillance are discussed in a separate WHO document.<sup>2</sup>

## Background

Japanese encephalitis (JE) is a vector-borne, viral zoonosis that may also affect humans. JE occurs in practically all Asian countries, whether temperate, subtropical, or tropical, and has episodically intruded upon areas without enzootic transmission such as the Torres Strait Islands off the Australian mainland. Nearly 3 billion people live in JE-endemic regions, where more than 70 million children are born each year. However, the annual incidence of clinical disease differs considerably from one country to the other as well as within affected countries, ranging from <10 to >100 per 100 000 population. The disease periodically becomes hyperendemic in areas such as northern India, parts of central and southern India, southern Nepal, northern Viet Nam as well as in areas of South-East Asia where vaccination programmes have not yet been instituted, e.g. in Cambodia.

Anthropophilic culicine mosquitoes transfer the virus to humans from animal amplifying hosts, principally domestic pigs and wading birds. *Culex tritaeniorhynchus*, the most important vector species, breeds in water pools and flooded rice fields. Although the majority of the human cases occur in rural areas, transmission can also occur in peri-urban and urban centres.

In temperate locations, the period of transmission 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. In many Asian countries, major outbreaks of JE occur at intervals of 2–15 years. So far, no evidence that JE epidemics follow major floods, including tsunamis, has been found. Several aspects of the JE epidemiology require further studies.

Whereas all age groups have been affected in regions where the virus has been introduced recently, serological surveys show that most people living in JE-endemic areas are infected before the age of 15 years. Only 1 in 250–500 JE viral infections are symptomatic. In hyper-endemic areas, half the number of JE cases occur before the age of 4 years, and almost all before 10 years of age. Some endemic regions where childhood JE vaccination has been widely implemented have experienced a shift in the age distribution of cases towards an increasing proportion of cases occurring in older children and adults.

In countries such as Japan and Korea, and in some regions of China, the incidence of JE has decreased during several decades, primarily as a result of extensive use of JE vaccines. Improved socioeconomic conditions, changed life styles

tion des paramètres épidémiologiques et de la charge de morbidité, à l'identification des populations à haut risque et au recueil d'informations sur l'impact des mesures de lutte contre la maladie. Les normes de surveillance préconisées pour l'encéphalite japonaise sont définies dans un autre document de l'OMS.<sup>2</sup>

## Considérations générales

L'encéphalite japonaise est une zoonose virale à transmission vectorielle qui peut toucher également l'Homme. Elle sévit dans pratiquement tous les pays d'Asie, que leur climat soit tempéré, subtropical ou tropical, et touche épisodiquement des zones exemptes de transmission enzootique, telles que les îles du détroit de Torres, au large de l'Australie. Près de 3 milliards de personnes vivent dans des régions où l'encéphalite japonaise est endémique et chaque année plus de 70 millions d'enfants y naissent. Cependant, l'incidence annuelle de la maladie clinique varie considérablement d'un pays à l'autre et à l'intérieur même des pays touchés, allant de moins de 10 à plus de 100 pour 100 000 habitants. L'encéphalite japonaise évolue périodiquement vers l'hyperendémicité dans des zones telles que le nord et certaines parties centrales et occidentales de l'Inde, le sud du Népal, le nord du Viet Nam et dans certaines régions de l'Asie du Sud-est comme le Cambodge, où il n'a pas encore été mis en place de programme de vaccination.

Les moustiques anthropophiles appartenant à la famille des Culicidés transmettent à l'Homme le virus qu'ils ont acquis auprès d'animaux hôtes amplificateurs, la plupart du temps des porcs domestiques et des échassiers. La principale espèce vectrice, *Culex tritaeniorhynchus*, pond dans des étangs ou des rizières inondées. Si la plupart des cas humains apparaissent en milieu rural, la maladie peut aussi se transmettre dans des zones périurbaines et des centres urbains.

En milieu tempéré, la transmission débute en avril ou en mai et dure jusqu'à septembre ou octobre. Dans les zones tropicales ou subtropicales, elle subit moins de variations saisonnières mais culmine pendant la saison des pluies. Lorsque l'irrigation permet aux moustiques de se reproduire tout au long de l'année, le virus se transmet même pendant la saison sèche. Dans nombre de pays d'Asie, des flambées de grande ampleur se produisent à intervalles de 2 à 15 ans. A ce jour, on ne dispose d'aucun élément indiquant qu'une épidémie puisse se déclarer après de grandes inondations, notamment après un tsunami. Plusieurs aspects de l'épidémiologie de l'encéphalite japonaise requièrent des études supplémentaires.

Bien que tous les groupes d'âge puissent être touchés dans les régions où le virus de l'encéphalite japonaise a été introduit récemment, les enquêtes sérologiques indiquent que la plupart des personnes vivant dans des régions d'endémie contractent l'infection avant l'âge de 15 ans. Seule une personne infectée par le virus sur 250–500 en moyenne est symptomatique. Dans les zones d'hyperendémie, les cas concernent pour moitié des enfants de moins de 4 ans et presque tous des enfants de <10 ans. Dans certaines régions d'endémie où la vaccination infantile contre l'encéphalite japonaise a été largement pratiquée, on observe un déplacement de la distribution des cas en fonction de l'âge, de sorte qu'une proportion croissante des contaminations survient chez des enfants plus âgés ou chez des adultes.

Dans des pays tels que le Japon et la République populaire de Corée, ainsi que dans certaines régions de Chine, l'incidence de l'encéphalite japonaise recule depuis plusieurs décennies, par suite principalement de la vaccination à grande échelle. L'amélioration

<sup>2</sup> WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva, World Health Organisation, 2003 (WHO/N&B/03.01).

<sup>2</sup> WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2003 (WHO/N&B/03.01).

and control measures such as centralized pig production and the use of insecticides may also have contributed to this development. Permethrin-impregnated mosquito nets have been shown to provide some protection against JE in one study. However, mosquito nets and other adjunctive interventions should not divert efforts from childhood JE vaccination. Whereas JE is believed to be grossly underreported among residents of endemic regions, the disease is very uncommon among short-term visitors and tourists to such areas.

Clinical JE follows an incubation period of 4–14 days and is mostly characterized by sudden onset of fever, chills, myalgias, mental confusion and sometimes nuchal rigidity. In children, gastrointestinal pain and vomiting may be the dominant initial symptoms and convulsions are very common. JE may present as a mild disease, leading to an uneventful recovery, or may rapidly progress to severe encephalitis with mental disturbances, general or focal neurological abnormalities and coma. Out of the approximately 50 000 cases of JE that are estimated to occur each year, about 10 000 end fatally, and about 15 000 of the survivors are left with neurological and/or psychiatric sequelae, requiring rehabilitation and continued care.

Reports of JE disease in pregnant women are limited, as most infections occur in childhood, but studies from Uttar Pradesh (India), indicate a high risk of JE-associated abortion during the first two trimesters. The potential impact of concurrent infections, in particular HIV, on the outcome of JE virus infection is not yet established.

### The pathogen

Japanese encephalitis virus belongs to the mostly vector-borne Flaviviridae, which are single-stranded RNA viruses. JE virus is antigenically related to several other flaviviruses that are prevalent in Asia, including dengue virus and West Nile virus. The envelope glycoprotein of the JE virus contains specific as well as cross-reactive, neutralizing epitopes. The major genotypes of this virus have different geographical distribution, but all belong to the same serotype and are similar in terms of virulence and host preference. Following an infectious mosquito bite, the initial viral replication occurs in local and regional lymph nodes. Viral invasion of the central nervous system occurs probably via the blood.

Confirmation of a suspected case of JE requires laboratory diagnosis. The etiological diagnosis of JE is mainly based on serology using IgM-capture ELISA which detects specific IgM in the cerebrospinal fluid or in the blood of almost all patients within 7 days of onset of disease. Other methods include conventional antibody assays on paired sera for the demonstration of a significant rise in total JE-specific antibody, as well as a dot-blot IgM assay, suitable for use in the

ration des conditions socioéconomiques, l'évolution des modes de vie et la mise en place de mesures de lutte contre la maladie (par exemple, concentration des élevages porcins), ainsi que l'utilisation d'insecticides peuvent aussi avoir contribué à cette amélioration. Une étude a montré que les moustiquaires imprégnées de perméthrine apportaient une certaine protection contre l'encéphalite japonaise. Les moustiquaires et autres interventions d'appoint ne doivent cependant pas détourner l'attention des efforts nécessaires pour vacciner les enfants. Malgré la sous-notification que l'on pense importante chez les habitants des régions d'endémie, l'encéphalite japonaise reste peu courante chez les visiteurs et les touristes séjournant brièvement dans ces régions.

Les signes cliniques de l'encéphalite japonaise se manifestent après une période d'incubation de 4 à 14 jours: les symptômes les plus caractéristiques sont un état fébrile d'installation brutale, des frissons, une myalgie, un état de confusion mentale et parfois une rigidité de la nuque. Chez l'enfant, des douleurs gastro-intestinales et des vomissements peuvent constituer les symptômes initiaux prédominants et les convulsions sont courantes. L'encéphalite japonaise peut revêtir un caractère bénin, permettant une récupération sans problème, ou évoluer rapidement vers une encéphalite grave avec troubles neurologiques, anomalies motrices générales ou locales et coma. Sur les quelque 50 000 cas d'encéphalite japonaise notifiés chaque année, environ 10 000 connaissent une issue fatale et environ 15 000 des survivants souffrent de séquelles neurologiques et/ou psychiatriques nécessitant une réadaptation et des soins continus.

La plupart des infections se produisant pendant l'enfance, les notifications d'encéphalite japonaise chez la femme enceinte sont rares, mais des études réalisées dans l'Uttar Pradesh indiquent un fort risque d'avortement pour celles qui contractent l'infection au cours des deux premiers trimestres de grossesse. Les conséquences que pourraient avoir des infections concomitantes (en particulier par le VIH) sur l'issue d'une infection par le virus de l'encéphalite japonaise ne sont pas encore bien connues.

### L'agent pathogène

Le virus de l'encéphalite japonaise appartient à la famille des flavivirus à transmission vectorielle, qui sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire. Il présente une parenté antigénique avec plusieurs autres flavivirus prévalents en Asie, dont le virus de la dengue et le virus West Nile. La glycoprotéine de l'enveloppe du virus présente des épitopes neutralisants qui sont spécifiques du virus et d'autres qui donnent lieu à des réactions croisées. Les principaux génotypes de ce virus ont des répartitions géographiques différentes, mais appartiennent au même sérotype et présentent des similitudes en termes de virulence et d'hôtes préférentiels. Après une piqûre infectante par un moustique, le virus commence à se répliquer au niveau des ganglions lymphatiques locorégionaux. L'invasion virale du système nerveux central s'opère probablement par voie sanguine.

La confirmation des cas présumés d'encéphalite japonaise nécessite un diagnostic analytique. Le diagnostic étiologique de la maladie s'effectue essentiellement par voie sérologique, au moyen d'une méthode ELISA à capture d'IgM, qui permet de détecter la présence d'IgM spécifiques dans le liquide céphalorachidien ou dans le sang de la plupart des malades dans les 4 à 7 jours suivant le début de la maladie. Parmi les autres méthodes de diagnostic, on peut citer des tests sérologiques sur des échantillons de sérum appariés destinés à mettre en évidence une

field. The virus is rarely recovered in tissue culture from blood or CSF, but may be found in encephalitic brains at autopsy. JE-viral RNA is rarely demonstrated in the CSF.

### **Protective immune response:**

Protection against JE is associated with the development of neutralizing antibodies. Based on animal models as well as on clinical vaccine trials, a threshold of neutralizing antibodies  $\geq 1:10$  has been accepted as evidence of protection. A role for cell-mediated immune mechanisms in protection against JE virus has been demonstrated in experimental studies on mice.

### **Vaccines against Japanese encephalitis**

Currently, the most important types of JE vaccines in large-scale use are:

- the mouse brain-derived, purified and inactivated vaccine, which is based on either the Nakayama or Beijing strains of the JE virus and is produced in several Asian countries;
- the cell culture-derived, inactivated JE vaccine based on the viral Beijing P-3 strain, and
- the cell culture-derived, live attenuated vaccine based on the SA 14-14-2 strain of the JE virus.

### **Mouse brain-derived inactivated vaccine**

Historically, the mouse-brain derived, inactivated JE vaccine has been the most widely available JE vaccine on the international market. In the Republic of Korea, Thailand, and in areas of Malaysia, Sri Lanka, and Viet Nam, mouse brain-derived JE vaccine has been incorporated into the routine immunization programme. Liquid and lyophilized vaccines are both available for use. Current formulations of this vaccine are standardized in terms of immunogenicity and following extensive purification, its content of myelin basic protein has been reduced to minute amounts ( $<2$  ng per ml). WHO technical specifications have been established for vaccine production.<sup>3</sup> Lyophilized mouse brain-derived vaccine is stable at 4 °C for at least 1 year.

Although the Nakayama strain protects against JE virus strains from different Asian regions, other JE virus strains, such as the Beijing-1 strain, have induced stronger and broader neutralizing antibody responses in experimental, preclinical studies. For this reason, and because of the higher antigen yield in the mouse brain following inoculation of the Beijing strain, the Nakayama strain has been replaced in several mouse brain-derived JE vaccines. No evidence has been found of significant differences between these vaccine strains in protective efficacy in humans.

The mouse brain-derived JE vaccine is given subcutaneously in doses of 0.5 or 1 ml (with some vaccines: 0.25 ml or 0.50 ml) the lower dose being for children aged  $<3$  years. In several Asian trials, primary immunization based on 2 doses given at an interval of 1–2 weeks has induced protective

augmentation notable du titre total d'anticorps spécifiques du virus et le dot-blot, qui se prêtent à une utilisation sur le terrain. Il est rare d'isoler le virus de l'encéphalite japonaise à partir de cultures tissulaires sur des échantillons de sang ou de liquide céphalorachidien, mais cette détection peut se faire plus facilement sur des tissus cérébraux lors de l'autopsie. Il est également peu fréquent d'isoler l'ARN viral dans le liquide céphalorachidien.

### **Réponse immunitaire protectrice**

La protection conférée contre l'encéphalite japonaise est due à la production d'anticorps neutralisants. Sur la base des résultats fournis par les modèles animaux et par les essais vaccinaux cliniques, il a été admis que la présence d'un titre d'anticorps neutralisants  $\geq 1:10$  constitue la preuve d'une réponse protectrice. Des études expérimentales sur des souris ont montré que l'immunité à médiation cellulaire joue un rôle dans la protection contre le virus de l'encéphalite japonaise.

### **Vaccins contre l'encéphalite japonaise**

Actuellement, 3 types de vaccin contre l'encéphalite japonaise sont employés à grande échelle:

- le vaccin purifié et inactivé préparé sur tissu cérébral murin, utilisant des souches Nakayama ou Beijing du virus et produit dans plusieurs pays asiatiques,
- le virus inactivé préparé sur culture cellulaire et utilisant la souche Beijing-3,
- le virus vivant atténué préparé sur culture cellulaire et utilisant la souche SA 14-14-2.

### **Le vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin**

Antérieurement, le vaccin contre l'encéphalite japonaise le plus disponible dans le monde était le vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin. En République de Corée et Thaïlande, ainsi que dans certaines régions de la Malaisie, du Sri Lanka et du Viet Nam, ce vaccin a été inclus dans le programme de vaccination systématique. Il est disponible sous forme liquide et lyophilisée. Les formulations actuelles de ce vaccin sont normalisées sous l'angle de l'immunogénicité et, grâce à une purification poussée, leur teneur en protéine basique de la myéline a été ramenée à des valeurs extrêmement faibles ( $<2$  ng/ml). L'OMS a défini des spécifications techniques pour la production de ce vaccin<sup>3</sup> lyophilisé préparé sur tissus cérébral murin, lequel est stable à 4 °C pendant au moins une année.

Bien que le vaccin préparé à partir de la souche Nakayama apporte une protection contre des souches virales provenant de différentes régions d'Asie, des études expérimentales précliniques ont montré que d'autres souches virales de l'encéphalite japonaise, telles que la souche Beijing-1, suscitaient des réponses antigéniques plus fortes et plus générales. Cette constatation, ainsi que l'observation d'une plus forte production d'antigènes dans le cerveau de souris après l'inoculation d'une souche Beijing, ont conduit à remplacer la souche Nakayama par des souches de ce type dans plusieurs vaccins préparés sur tissu cérébral murin. Aucune différence en matière d'efficacité protectrice chez l'Homme n'a été mise en évidence entre ces souches vaccinales.

Le vaccin préparé sur tissu cérébral murin s'administre par voie sous-cutanée à doses de 0,5 ml ou 1 ml selon l'âge de la personne à vacciner (à doses de 0,25 ml ou de 0,50 ml chez l'enfant de  $<3$  ans). Dans le cadre d'essais menés en Asie, une primo-vaccination par 2 doses administrées à 1 à 2 semaines d'intervalle a permis d'obtenir

<sup>3</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Thirty-eighth report*. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series, No. 771). Also available at: [www.who.int/biologicals/publications/trs/en/index.html](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/en/index.html)

<sup>3</sup> Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique. *Trente-huitième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998. (Série de Rapports techniques de l'OMS, No. 771). Également disponible à l'adresse suivante: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/en/index.html>

concentrations of neutralizing antibodies in 94–100% of children aged >1 year. Although experience from Thailand shows that JE vaccination of children aged 6–12 months may be highly efficacious as well, in most epidemiological settings primary immunization should be given at the age of 1–3 years. Given the mostly infrequent occurrence of JE in infancy and the likely interference with passively acquired maternal antibodies during the first months of life, vaccination is not recommended for children before the age of 6 months. In immunogenicity studies in the USA, seroconversion occurred only in approximately 80% of adult vaccinees following an equivalent 2-dose schedule. In contrast, in US soldiers, a schedule based on vaccination on days 0, 7 and 30 resulted in 100% seroconversion. Following a booster injection approximately 1 year after the primary 2 doses, protective antibody levels have been achieved in practically all children and adults, regardless of geographical region. In people whose immunity is unlikely to be boosted by natural infection, repeated boosters are required for sustained immunity.

Since the optimal number and timing of booster doses depend on the frequency of natural boosting with JE virus and possibly with related flaviviruses, the schedule for routine JE immunization has been difficult to standardize. Many Asian countries have adopted a schedule of 2 primary doses preferably 4 weeks apart, followed by a booster after 1 year. In some countries, subsequent boosters are recommended, usually at about 3-year intervals up to the age of 10–15 years.

Australian studies following the outbreak of JE in the Torres Strait demonstrated that in the majority of children the level of neutralizing antibody declines to non-protective concentrations within 6–12 months following primary immunization. About 3 years after the primary series of 3 doses, or the last booster, only 37% of adults and 24% of children had protective antibody levels.

For travellers aged >1 year visiting rural areas of endemic countries for at least 2 weeks, the established current practice is to administer 3 primary doses at days 0, 7 and 28; alternatively 2 primary doses preferably 4 weeks apart. When continued protection is required, boosters should be given after 1 year and then every 3 years.

Current experience, primarily from Taiwan (China) and Thailand, does not suggest reduced seroconversion rates or an increase in adverse events when mouse brain-derived JE vaccine is given simultaneously with vaccines against measles, diphtheria–tetanus–pertussis (DPT) and polio as part of the Expanded Programme Immunization (EPI) programme. However, the possible impact of co-administration of the mouse brain-derived vaccine with other vaccines of the childhood immunization programme has not been systematically studied.

des concentrations protectrices d'anticorps neutralisants chez 94 à 100% des enfants de >1 an. Même si les essais menés en Thaïlande indiquent que la vaccination d'enfants de 6 à 12 mois peut aussi être très efficace, la plupart des pays considèrent que la primo-vaccination doit être effectuée chez l'enfant entre 1 et 3 ans. La vaccination contre l'encéphalite japonaise n'est pas recommandée chez les nourrissons de moins de 6 mois car cette maladie ne se déclare que rarement chez le nourrisson et la vaccination peut interférer avec des anticorps transmis par la mère durant les premiers mois de vie. Des études d'immunogénicité réalisées aux Etats-Unis d'Amérique indiquent que la séroconversion n'intervient que chez 80% des adultes vaccinés selon un schéma vaccinal équivalent à 2 doses. Par ailleurs, un calendrier de vaccination appliqué aux forces armées américaines et prévoyant l'administration d'une dose aux jours 0,7 et 30 a abouti à un taux de séroconversion de 100%. Des valeurs protectrices des titres d'anticorps ont été atteintes, indépendamment de la région géographique, chez pratiquement tous les enfants et les adultes ayant reçu une dose de rappel environ 1 an après les 2 premières doses. Plusieurs doses de rappel sont nécessaires pour obtenir une immunité durable chez des personnes dont il est peu probable que l'immunité soit renforcée par une infection naturelle.

La chronologie d'administration et le nombre optimal de doses de rappel dépendant de la fréquence de stimulation naturelle par le virus de l'encéphalite japonaise et de la prévalence éventuelle de flavivirus apparentés, il a été difficile de normaliser le calendrier de vaccination systématique contre l'encéphalite japonaise. Nombre de pays asiatiques ont adopté un calendrier vaccinal prévoyant 2 premières doses, administrées de préférence à 4 semaines d'intervalle et suivies d'une dose de rappel un an après. Dans certains pays, il est recommandé d'administrer des doses de rappel supplémentaires, habituellement à 3 ans d'intervalle environ jusqu'à ce que les enfants aient atteint entre 10 et 15 ans.

Des études réalisées en Australie après la flambée d'encéphalite japonaise ayant touché les îles du détroit de Torres ont montré que chez la majorité des enfants, le titre d'anticorps neutralisants avait baissé pour atteindre des valeurs non protectrices dans les 6 à 12 mois suivant l'immunisation initiale. Trois ans environ après la première série de 3 doses (calendrier appliqué en Australie) ou après le dernier rappel, seulement 37% des adultes et 24% des enfants présentaient des titres d'anticorps ayant un effet protecteur.

Dans les cas d'enfants âgés de >1 an et se rendant pour plus de 2 semaines dans des zones rurales situées dans des pays où l'encéphalite japonaise est endémique, la pratique actuellement établie consiste à administrer 3 premières doses aux jours 0, 7 et 28, ou encore, 2 premières doses à 4 semaines d'intervalle de préférence. Lorsqu'une protection permanente est nécessaire, il convient d'administrer des doses de rappel après 1 an, puis tous les 3 ans.

L'expérience actuelle, acquise principalement en Chine (province de Taïwan) et en Thaïlande, n'incite pas à penser que le taux de séroconversion puisse baisser ou que les manifestations post-vaccinales indésirables puissent être plus fréquentes lorsqu'on administre le vaccin préparé sur tissu cérébral murin avec des vaccins contre la rougeole, le vaccin antidiphthérique/antitétanique/anticoquelucheux (DTC) ou le vaccin contre la polyomyélite injecté dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV). Cependant, les conséquences possibles de l'administration de ce type de vaccin contre l'encéphalite japonaise avec d'autres vaccins inclus dans le programme de vaccination systématique des enfants n'ont pas fait l'objet d'une étude systématique.

In general, the mouse brain-derived JE vaccine has been considered safe, although local reactions such as tenderness, redness and swelling occur in about 20% of vaccinated subjects. A similar percentage of vaccines may experience mild systemic symptoms, including headache, myalgia, gastrointestinal symptoms and fever. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) temporally coinciding with JE immunization using the mouse brain-derived vaccine has been reported at frequencies corresponding to 1 case per 50 000–1 000 000 doses administered, but no definitive studies are available. Based on observations of a case of ADEM temporarily associated with JE vaccination, the recommendation for routine childhood JE vaccination has been withdrawn in Japan. However, the Global Advisory Committee on Vaccine Safety<sup>4</sup> concluded recently that there was no definite evidence of an increased risk of ADEM temporally associated with JE vaccination and that there was no good reason to change current recommendations for immunization with JE vaccines.

Occasionally, hypersensitivity reactions, in some cases serious generalized urticaria, facial angio-oedema or respiratory distress, have been reported, principally in vaccine recipients from non-endemic areas. The reported rates of such reactions in prospective and retrospective studies are usually in the range of 18–64 per 10 000 vaccinated subjects. A complicating factor is that such reactions may occur as late as 12–72 hours following immunization. Sensitization to gelatine, a vaccine stabilizer, has been suspected in some cases in Japan, but the underlying cause remains uncertain.

The only contraindication to the use of this vaccine is a history of hypersensitivity reactions to a previous dose. However, pregnant women should be vaccinated only when at high risk of exposure to the infection. Mouse brain-derived vaccine has been given safely in various states of immunodeficiency, including HIV infection.

### **Cell culture-derived, inactivated vaccine**

Manufactured and available only in China, this vaccine is based upon the Beijing P-3 strain of JE virus, which provides broad immunity against heterologous JE viruses, and high viral yields when propagated in primary hamster kidney cells. A more recent version of the vaccine produced on Vero cells is licensed in China. Primary immunization of infants with this formalin-inactivated vaccine results in about 85% protection, but immunity wanes relatively rapidly.

D'une manière générale, le vaccin préparé sur tissu cérébral murin est considéré comme sans danger, bien que des réactions locales, telles que sensibilité, érythème et œdème au point d'injection puissent s'observer dans 20% environ des cas. Parmi les individus vaccinés, une proportion analogue peut présenter des symptômes systémiques bénins, tels que céphalées, myalgies, symptômes gastro-intestinaux et fièvre. La coïncidence dans le temps de la déclaration d'une encéphalite aigüe disséminée et de l'administration de ce vaccin a été notifiée à des fréquences correspondant à 1 cas pour 50 000–1 000 000 doses administrées, mais on ne dispose pas d'étude faisant autorité à ce sujet. La recommandation de vacciner systématiquement contre l'encéphalite japonaise a été retirée au Japon suite à l'observation de cas d'encéphalomyélite aigüe disséminée associés à cette vaccination. Néanmoins, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale<sup>4</sup> a conclu à l'absence de preuve véritable prouvant que la vaccination contre l'encéphalite japonaise augmentait le risque d'encéphalomyélite aigüe disséminée et qu'il ne voyait pas de raison de modifier les recommandations actuelles concernant l'administration de ce vaccin.

Des réactions d'hypersensibilité, notamment des cas d'urticaire généralisée, d'angio-œdème facial ou de détresse respiratoire, ont été occasionnellement rapportées, principalement lors de l'administration du vaccin à des personnes issues de zones où l'encéphalite japonaise n'est pas endémique. Les taux d'occurrence de telles réactions fournis par les études prospectives et rétrospectives se situent habituellement entre 18 et 64 cas pour 10 000 individus vaccinés. La possibilité que ces réactions interviennent entre 12 et 72 h après la vaccination complique la détermination de leur fréquence. Une sensibilisation à la gélatine, utilisée comme agent stabilisant dans les vaccins, est suspectée dans certains cas au Japon, mais la cause sous-jacente n'est pas connue avec certitude.

La seule contre-indication à l'utilisation de ce vaccin est l'existence d'antécédents de réactions d'hypersensibilité à une dose administrée antérieurement. Cependant, les femmes enceintes ne doivent être vaccinées que si elles courent un risque important d'exposition à l'infection. Le vaccin préparé sur tissu cérébral murin a été administré sans danger à des personnes présentant divers niveaux d'immunodéficience, due notamment à une infection à VIH.

### **Vaccin inactivé préparé sur culture cellulaire**

Ce vaccin est préparé à partir de la souche Beijing-3 du virus de l'encéphalite japonaise, il n'est fabriqué et disponible qu'en Chine. Il assure une large immunité hétérologue et se multiplie avec un rendement élevé en culture primaire de cellules rénales de hamster. Une version plus récente de ce vaccin, préparée sur des cellules Vero, a été homologuée en Chine. La primo-vaccination des enfants avec ce vaccin inactivé par le formol confère une protection dans 85% des cas, mais cette immunité s'affaiblit relativement rapidement. Ce vaccin a

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\\_29737](https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_29737)

