

# Japanese Encephalitis Vaccines: WHO position paper – February 2015

## Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

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

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

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

## Introduction

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

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

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

**WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Genève**

**ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

02.2015

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

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

## Background

### Epidemiology

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

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

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

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

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

## Considérations générales

### Épidémiologie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Pathogen

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

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

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

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

### L'agent pathogène

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Disease

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

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

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

### Naturally-acquired immunity

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

### Diagnosis

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

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

### La maladie

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

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

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

### Immunité naturellement acquise

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

### Diagnostic

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Treatment

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

### Vaccines

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

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

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

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

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

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

### Le traitement

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

### Les vaccins

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Correlate of protection

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

### Immunogenicity and effectiveness

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

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

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

### Corrélat de protection

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

### Immunogénicité et efficacité

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Duration of protection

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

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

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

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

### Durée de la protection

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

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

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

<sup>25</sup> Feroldi E et al. Primary immunization of infants and toddlers in Thailand with Ja-

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

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

<sup>25</sup> Feroldi E et al. Primary immunization of infants and toddlers in Thailand with Japanese enceph-

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\\_27553](https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_27553)

