

Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

25 AUGUST 2006, 81st YEAR / 25 AOÛT 2006, 81^e ANNÉE

No. 34/35, 2006, 81, 325–340

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 325 Completion of a national laboratory inventory for wild poliovirus containment, WHO European Region, June 2006
- 328 Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pre-pandemic vaccines
- 331 Japanese encephalitis vaccines
- 340 International Health Regulations

Sommaire

- 325 Achèvement d'un inventaire des laboratoires nationaux de confinement des poliovirus sauvages, Région européenne de l'OMS, juin 2006
- 328 Caractéristiques antigéniques et génétiques des virus H5N1 et des virus vaccins H5N1 candidats mis au point en vue d'une utilisation possible au cours de la phase pré-pandémique
- 331 Vaccins contre l'encéphalite japonaise
- 340 Règlement sanitaire international

WORLD HEALTH ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 334.–

08.2006

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

Completion of a national laboratory inventory for wild poliovirus containment, WHO European Region, June 2006

In May 1999, the World Health Assembly reaffirmed WHO's commitment to eradicate poliomyelitis globally and urged all Member States to begin the process leading to the laboratory containment of wild polioviruses.¹ The national containment process begins with a survey of all biomedical facilities (Phase I). The purpose of the survey is to alert institutions and facilities to the forthcoming need for containment, to encourage reduction of wild poliovirus materials and to develop a national inventory of facilities holding such materials. Phase I provides the facility database for all subsequent steps towards global poliovirus containment. This report describes the completion of Phase I containment by the WHO European Region (EUR).

The WHO Regional Office for Europe (EURO) initiated the containment process in 1999 with a pilot inventory of wild poliovirus materials in the 37 national laboratories in the EUR diagnostic polio laboratory network and collaborative pilot surveys with 5 countries. In January 2000, the European Regional Commission for the Certification of Polio Eradication (ERC) approved the Action Plan for Laboratory Containment of Wild Polioviruses in the European Region. In February 2000, the Director of EURO sent a letter to ministers of health (MOH) of all 52 EUR Member States announcing the containment initiative and requesting each country to nominate a national task force on

Achèvement d'un inventaire des laboratoires nationaux de confinement des poliovirus sauvages, Région européenne de l'OMS, juin 2006

En mai 1999, l'Assemblée mondiale de la Santé a réaffirmé l'engagement de l'OMS à éradiquer la poliomyélite dans le monde et invité instamment tous les Etats Membres à entamer le processus devant déboucher sur le confinement des poliovirus sauvages en laboratoire.¹ Le processus national de confinement commence par une enquête dans tous les établissements biomédicaux (Phase I), dont l'objet est d'informer les établissements et les institutions que le confinement devra être réalisé prochainement, de les encourager à réduire la quantité de matériels contenant du poliovirus sauvage et d'établir un inventaire national des établissements détenant de tels matériels. La phase I permet de constituer la base de données sur les établissements pour toutes les étapes ultérieures devant conduire au confinement mondial des poliovirus. Le présent rapport décrit l'achèvement de la phase I par la Région européenne de l'OMS.

Le Bureau régional OMS de l'Europe a entamé le processus de confinement en 1999 par un inventaire pilote des matériels contenant du poliovirus sauvage dans les 37 laboratoires nationaux du réseau européen des laboratoires de diagnostic de la poliomyélite et des enquêtes pilotes concertées avec 5 pays. En janvier 2000, la Commission régionale européenne pour la certification de l'éradication de la poliomyélite a approuvé le plan d'action pour le confinement des poliovirus sauvages en laboratoire dans la Région européenne. En février 2000, le Directeur du Bureau régional de l'Europe a adressé une lettre aux ministres de la santé des 52 Etats Membres de la Région européenne de l'OMS leur annonçant l'initiative en vue du confinement et demandant à cha-

¹ WHO global action plan for laboratory containment of wild polioviruses, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/V&B/03.11; available at <http://www.polioeradication.org/content/publications/WHO-VB-03-729.pdf>).

¹ WHO global action plan for laboratory containment of wild polioviruses, 2nd ed. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004 (WHO/V&B/03.11; disponible à l'adresse <http://www.polioeradication.org/content/publications/WHO-VB-03-729.pdf>). (Plan d'action mondial de l'OMS pour le confinement des poliovirus sauvages en laboratoire. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2000.WHO/V&B/99.32).

polio laboratory containment, a national polio laboratory containment coordinator, or both, and to prepare national plans of action. In May 2000, EURO distributed guidelines for implementation of laboratory containment of wild polioviruses, including sample letters, questionnaires and inventory forms. Over the following 5 years, EURO provided daily technical guidance, sponsored 46 consultant visits and convened 8 subregional containment workshops to assist countries in the polio laboratory containment phase I process.

Strategies for generating the national survey biomedical facility database differed among countries according to population size, administrative and health infrastructure, economic development and political complexities. To ensure the database was sufficiently broad to reach all facilities that might have infectious or potentially infectious poliovirus materials, facility lists were developed from public information (telephone directories, the Internet and purchased lists), professional organizations, advice from experts and MOH data. Lists included hospitals, universities, schools, water companies, private laboratories, private industry, vaccine producers and nutrition laboratories. Pre-existing lists of biomedical diagnostic laboratories were available in 43 countries where registration of such facilities is required by law. Lists outside the health sector were developed with the assistance of other ministries responsible for environmental control, agriculture, natural resources, economic affairs and defence. The redundancy of multiple lists added confidence in the database.

The most common survey method consisted of 2 stages. In the first stage, all laboratories in the national database received a letter from the appropriate health authority describing the containment initiative, defining infectious and potentially infectious wild poliovirus materials, and requesting laboratories to complete the attached return form to declare whether such materials were or were not present or had been destroyed. Laboratories failing to return the form within the prescribed period of time were re-contacted by letter, phone calls or site visits. Facilities reporting wild poliovirus materials received a second letter reminding them of the importance of working with such materials under biosafety level 2 polio conditions, as described in the Global Action Plan,¹ and requesting additional details on the nature of such materials for development of the national inventory. Facilities failing to respond within the allotted time were re-contacted.

A total of 17 countries with highly centralized health systems excluded all basic clinical services laboratories because they did not have storage capacity for freezer. The largest number of such laboratories were in the Russian Federation (29 336) and Kazakhstan (1172). In other countries, all clinical service laboratories were excluded after the survey had determined that laboratories in this category lacked freezer storage capacity and did not retain clinical materials or products of materials. Private diagnostic laboratories in France were excluded because of existing regulations that required destruction of clinical samples after 1 week. Existing health laws or regulations facilitated the survey process in 45 countries; 5 countries amended exist-

que pays de désigner un groupe spécial national chargé du confinement du poliovirus en laboratoires et/ou un coordonnateur national, et d'établir des plans d'action nationaux. En mai 2000, le Bureau de l'Europe a distribué des lignes directrices pour la mise en oeuvre du confinement des poliovirus sauvages en laboratoire, comprenant des lettres-types, des questionnaires et des formulaires d'inventaire. Au cours des 5 années suivantes, le Bureau régional de l'Europe a fourni quotidiennement des indications techniques, organisé 46 visites de consultants et 8 ateliers sous-régionaux sur le confinement pour aider les pays à mener à bien la phase I du processus de confinement.

Les stratégies permettant d'établir une base de données d'enquête nationale concernant les établissements biomédicaux variaient selon les pays en fonction de la taille de la population, des infrastructures sanitaires et administratives, du niveau de développement économique et des complexités politiques. Pour garantir que la base de données soit suffisamment large pour comprendre tous les établissements susceptibles de détenir des matériels infectieux ou potentiellement infectieux contenant du poliovirus, des listes des établissements ont été établies à partir d'informations du domaine public (annuaires téléphoniques, Internet et listes achetées), des associations professionnelles, des avis d'experts et des données du Ministère de la Santé. Ces listes comprenaient les hôpitaux, les universités, les écoles, les compagnies des eaux, les laboratoires privés, des entreprises privées, des producteurs de vaccins et des laboratoires de nutrition. Des listes des laboratoires biomédicaux de diagnostic existaient déjà dans 43 pays où la loi rend obligatoire l'enregistrement de ces établissements. Les listes concernant les établissements en dehors du secteur de la santé ont été dressées avec l'aide d'autres ministères chargés de la protection de l'environnement, de l'agriculture, des ressources naturelles, des affaires économiques ou de la défense. Le recoupement des multiples listes n'a fait qu'accroître la fiabilité de la base de données.

La méthode d'enquête la plus courante comprenait 2 étapes. Lors de la première, tous les laboratoires figurant dans la base de données nationale ont reçu une lettre de l'autorité sanitaire compétente décrivant l'initiative de confinement, définissant les matériels infectieux et potentiellement infectieux contenant du poliovirus et demandant instamment aux laboratoires de remplir le formulaire joint et de déclarer s'ils étaient en possession de matériels de ce type ou s'ils les avaient détruits. Les laboratoires ne renvoyant pas le formulaire dans les délais prévus étaient contactés à nouveau par lettre, par téléphone ou personnellement. Les établissements signalant des matériels contenant du poliovirus sauvage recevaient une deuxième lettre leur rappelant l'importance qu'il y avait à ne travailler sur de tels matériels que dans des conditions de sécurité biologique correspondant au niveau 2, conformément aux prescriptions du plan d'action mondial², et sollicitant des informations plus détaillées sur la nature de ces matériels pour l'établissement de l'inventaire national. Les établissements n'ayant pas répondu dans le délai imparti ont été recontactés.

Au total, 17 pays avec des systèmes sanitaires hautement centralisés ont exclu tous les laboratoires qui fournissaient des services cliniques de base sans disposer de capacités de stockage en congélateur. Le plus grand nombre de laboratoires de ce type ont été dénombrés en Fédération de Russie (29 336) et au Kazakhstan (1172). Dans les autres pays, tous les laboratoires fournissant des services cliniques de base ont été exclus après qu'une enquête ait déterminé qu'il n'y avait pas une capacité de stockage en congélateur suffisante dans ces laboratoires pour conserver du matériel clinique. Les réglementations en vigueur en France exigent des laboratoires de diagnostic privés qu'ils détruisent les échantillons cliniques au bout d'une semaine. Les lois et règlements sanitaires existants ont facilité le processus d'enquête dans 45 pays; 5 pays ont modifié les règle-

ing regulations or developed new regulations to provide legitimacy to the process. France and Switzerland, as users of inactivated polio vaccine, also included Sabin virus materials in the survey.

By March 2006, the 52 EUR Member States had surveyed 55 748 laboratories. A total of 27 countries reported no laboratories with infectious or potentially infectious wild poliovirus materials; 25 countries reported a total of 265 laboratories in 164 institutions with wild poliovirus (116 laboratories) and potentially infectious wild poliovirus materials (149 laboratories). The bulk of the laboratories retaining wild poliovirus materials are located in western Europe, with the highest number of laboratories in the United Kingdom (103), followed by France (56), Germany (22) and Switzerland (13). Of the 25 countries with wild poliovirus materials, 13 reported only 1 or 2 laboratories retaining wild poliovirus materials. Universities constitute the highest percentage of institutions retaining such materials, followed by public health institutions and hospitals. In 20 countries, 1 or more laboratories reported destroying all previously retained WPV materials during the course of the survey.

National documentation of the quality of surveys and inventories conducted for polio laboratory containment was developed and submitted to EURO in accordance with the WHO guidelines for documenting the quality of Phase I wild poliovirus laboratory containment activities. Assurance of quality was provided by two independent reviews. In the first, 5 laboratory experts reviewed submissions for deficiencies in documentation and the need for additional information. In the second, an external EURO panel reviewed the final submissions and made final recommendations to EURO and RCC. In June 2006, the EUR RCC accepted the EURO containment report and declared Phase I complete.

Editorial note. The WHO European Region, with 52 countries, is the first region to have completed phase I of polio laboratory containment. In the Western Pacific Region, all but 2 countries (China and Japan) have completed Phase I. The goal of the Region of the Americas is to complete the survey and inventory by the end of 2006. In total, phase I activities have been completed in 75% (100/135) of countries in the 3 WHO regions certified as polio-free (Region of the Americas, European Region and Western Pacific Region). In addition, all countries not reporting polio in 2005 in the South-East Asia and the Eastern Mediterranean regions have completed the laboratory containment survey and inventory. Containment activities in the African Region are primarily focused on countries in the southern and eastern parts of the continent, with 7 reporting completion of Phase I. Poliovirus containment activities are now an integral component of polio eradication in countries of all 6 WHO regions. Experience in planning, implementing and evaluating the facility survey and inventory process to date in all regions has been positive, with countries appreciating the necessity for post-eradication

ments existants ou élaboré de nouvelles réglementations pour garantir la légitimité du processus. La France et la Suisse, qui utilisent des vaccins antipoliomyélitiques inactivés, ont également fait figurer dans l'enquête les matériels contenant du virus Sabin.

En mars 2006, les 52 Etats Membres de la Région européenne avaient étudié 55 748 laboratoires. Un total de 27 pays n'ont signalé aucun laboratoire détenant des matériels infectieux ou potentiellement infectieux contenant du poliovirus sauvage; 25 pays ont signalé au total 265 laboratoires dans 164 établissements où la présence de poliovirus sauvage (116 laboratoires) et de matériels potentiellement infectieux contenant du poliovirus sauvage (149 laboratoires) avait été constatée. Le plus grand nombre de laboratoires conservant des matériels contenant du poliovirus sauvage sont situés en Europe occidentale, le Royaume-Uni (103) arrivant en tête, suivi de la France (56), de l'Allemagne (22) et de la Suisse (13). Sur ces 25 pays, 13 ne signalaient qu'1 ou 2 laboratoires conservant des matériels contenant du poliovirus sauvage. Les universités constituaient le plus fort pourcentage d'institutions conservant de tels matériels, suivies des établissements de santé publique et des hôpitaux. Dans 20 pays, 1 ou plusieurs laboratoires ont signalés la destruction lors de cette enquête de tous les matériels contenant du poliovirus sauvage qui étaient précédemment confinés.

Une documentation nationale concernant la qualité des enquêtes et des inventaires effectués pour le confinement du poliovirus en laboratoire a été mise au point et soumise au Bureau régional de l'Europe conformément aux recommandations de l'OMS pour l'évaluation de la qualité de la phase I des activités de confinement du poliovirus sauvage en laboratoire. L'assurance de qualité a été effectuée dans le cadre de deux études indépendantes. Dans la première, 5 experts de laboratoires ont examiné la documentation soumise pour vérifier qu'elle ne contenait pas de lacunes et déterminé la nécessité de demander des informations supplémentaires. Dans la seconde, un tableau d'experts extérieur au Bureau régional a passé en revue les communications définitives et formulé des recommandations finales adressées au Bureau régional de l'Europe et à la Commission régionale de certification. En juin 2006, la Commission régionale européenne pour la certification de l'éradication de la poliomyélite a accepté le rapport sur le confinement du Bureau régional et déclaré la phase I achevée.

Note de la rédaction. La Région européenne de l'OMS, qui compte 52 pays, est la première Région à avoir achevé la phase I du confinement du poliovirus en laboratoire. Dans la Région du Pacifique occidental, tous les pays sauf 2 (la Chine et le Japon) ont achevé la phase I. L'objectif de la Région des Amériques est d'achever l'enquête et l'inventaire d'ici fin 2006. Au total, les activités de la phase I ont été achevées dans 75 % (100/135) de pays des 3 Régions OMS certifiées exemptes de poliomyélite (Amériques, Europe et Pacifique occidental). En outre, tous les pays qui n'avaient pas signalé de cas de poliomyélite en 2005 dans la Région de l'Asie du Sud-Est et celle de la Méditerranée orientale ont achevé l'enquête et l'inventaire en vue du confinement en laboratoire. Les activités concernant le confinement dans la Région africaine sont principalement concentrées sur les pays du sud et de l'est du continent, 7 d'entre eux ayant signalé avoir achevé la phase I. Les activités de confinement du poliovirus font désormais partie intégrante de l'éradication de la poliomyélite dans les pays des 6 Régions de l'OMS. L'expérience en matière de planification, de réalisation et d'évaluation de l'enquête et de l'inventaire des établissements acquise à ce jour dans l'ensemble des Régions a été très positive, les pays comprenant la nécessité de détruire et de confiner le poliovirus après l'éra-

poliovirus destruction and containment. Most countries have indicated their intention to destroy wild poliovirus materials when eradication has been achieved.

Since publication of the 2nd edition of the global polio laboratory containment action plan in 2004,¹ WHO has further established the goal to stop global routine use of oral polio vaccine (OPV) when wild poliovirus circulation is interrupted.² Achieving that goal depends on international assurances of sufficient safeguards to ensure that facility-associated risk of reintroduction of wild or OPV/Sabin polioviruses will not outweigh the benefits of OPV cessation. The 3rd edition of the WHO global containment action plan is currently under development and proposes to minimize facility-associated poliovirus risk in the post-eradication/post-OPV era by destruction of wild polioviruses and Sabin strains in all laboratory facilities, except in an absolute minimum (<20) number of facilities worldwide which serve essential functions (vaccine production, quality control, reference and research) and meet primary and secondary safeguards against transmission. The components of phase I in the 3rd edition are unchanged, and the objectives and the fundamental importance of the facility database and inventory remain undiminished. Phase II begins with completion of the Phase I national surveys and inventories and will provide guidance to countries for establishing long-term national policies for post-eradication/post-OPV cessation and regulations to enforce those policies. ■

¹ Framework for national policy makers in OPV-using countries: cessation of routine oral polio vaccine (OPV) use after global polio eradication. Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO/POLIO/05.02; available at <http://www.polioeradication.org/content/publications/OPVCessationFrameworkEnglish.pdf>).

dition. La plupart des pays ont indiqué leur intention de détruire les matériels contenant du poliovirus sauvage une fois l'éradication obtenue.

Depuis la publication en 2004 de la deuxième édition du plan d'action mondial de l'OMS pour le confinement des poliovirus sauvages en laboratoire,¹ l'OMS a établi plus solidement encore l'objectif visant à cesser l'utilisation systématique au niveau mondial du vaccin antipoliomyélique oral (VPO) une fois la circulation du poliovirus sauvage interrompue.² Pour que cet objectif puisse être atteint, il faudra obtenir l'assurance au niveau international que des mesures de sauvegarde suffisantes ont été prises pour garantir que le risque de réintroduction de poliovirus sauvages ou dérivés d'une souche vaccinale ou d'une souche Sabin ne sera pas supérieur aux avantages de l'arrêt de la vaccination par le VPO. La troisième édition du plan d'action mondial de l'OMS pour le confinement des poliovirus sauvages en laboratoire est actuellement en préparation et propose de réduire au maximum le risque de réintroduction associé aux établissements pendant la période postéradication/post-vaccination par le VPO par la destruction des poliovirus sauvages et des souches Sabin dans tous les laboratoires, sauf dans un strict minimum d'établissements (moins de 20 dans le monde) qui remplissent des fonctions essentielles (production de vaccins, contrôle de qualité, référence et recherche) et qui remplissent les conditions de protection primaire et secondaire contre la transmission. Dans la troisième édition, les composants de la phase I restent inchangés et les objectifs et l'importance fondamentale de la base de données concernant les établissements et de l'inventaire également. La phase II commence avec l'achèvement de la phase I (enquêtes et inventaires nationaux) et fournira aux pays des indications concernant l'établissement de politiques nationales pour la phase qui suivra l'éradication et l'arrêt de la vaccination par le VPO, ainsi que de réglementations pour l'application de ces politiques. ■

² Document cadre destiné aux responsables des politiques nationales au sein des pays utilisant le VPO : arrêt de l'utilisation du vaccin antipoliomyélique oral (VPO) dans la vaccination systématique après l'éradication mondiale de la poliomyélite. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005 (WHO/POLIO/05.02 ; disponible à l'adresse <http://www.polioeradication.org/content/publications/OPVCessationFrameworkFrench.pdf>).

Antigenic and genetic characteristics of H5N1 viruses and candidate H5N1 vaccine viruses developed for potential use as pre-pandemic vaccines

The development of representative pre-pandemic H5N1 candidate vaccine viruses by the WHO Global Influenza Programme¹ is being conducted as one step in an overall strategy for pandemic preparedness. This summary presents the current status of the development of new candidate H5N1 vaccine viruses and is intended to provide guidance for national authorities on the production of pre-pandemic vaccine.

The H5N1 viruses chosen for development of pre-pandemic candidate vaccine viruses are representative of antigenically and genetically distinct groups of viruses that have infected humans primarily through contact with ill or dead H5N1-infected birds. These representative candidate H5N1 vaccine viruses have been prepared by reverse genetics and safety tested prior to release for production of pilot vaccine lots that may be used for experimental studies and for stockpiling by governments in advance of a possible H5N1 pandemic, should such a

¹ See <http://www.who.int/csr/disease/influenza/mission/en/>

Caractéristiques antigéniques et génétiques des virus H5N1 et des virus vaccins H5N1 candidats mis au point en vue d'une utilisation possible au cours de la phase pré-pandémique

La mise au point par le Programme mondial de lutte contre la grippe de l'OMS de virus vaccins H5N1 expérimentaux représentatifs, utilisables avant le déclenchement de la pandémie,¹ constitue une étape de la stratégie générale de préparation à la pandémie. Ce résumé présente l'état de développement actuel des nouveaux virus vaccins H5N1 candidats et vise à fournir aux autorités nationales des indications sur la production de vaccins «pré-pandémiques».

Les virus H5N1 choisis pour servir de virus vaccins sont représentatifs des groupes de virus distincts sur le plan antigénique et génétique ayant infecté l'homme, principalement à l'occasion d'un contact avec des oiseaux malades ou morts et infectés par le virus H5N1. Ces virus vaccins représentatifs ont été préparés par génétique inverse et ont subi des tests d'innocuité avant que ne soit autorisée la production de lots de vaccins pilotes pouvant être utilisés pour des études expérimentales et pour la constitution de stocks par les gouvernements en vue d'une éventuelle pandémie de grippe à virus H5N1, lorsqu'une politique

¹ Voir <http://www.who.int/csr/disease/influenza/mission/en/>

national policy exist. Companies are recommended to consult individual national authorities on the H5N1 strains to be used. Decisions should be based on the epidemiology of the circulating H5N1 viruses that are described below.

Comparison of the previously developed (clade 1 rg A/Vietnam/1194/2004 and rg A/Vietnam 1203/2004)² and new candidate H5N1 vaccine viruses and studies of cross-reactivity of these pre-pandemic vaccine viruses and their relationship to newly emerging H5N1 viruses are ongoing, and will be reported periodically by WHO.

Genetic characteristics of recent H5N1 viruses

The haemagglutinin (HA) sequences of the majority of H5N1 viruses circulating in avian species during the past 3 years separated into two distinct phylogenetic clades (genetic groups).³ Clade 1 viruses circulating in Cambodia, Thailand and Viet Nam were responsible for human infections in those countries during 2004 and 2005. Clade 2 viruses circulated in birds in China and Indonesia during 2003–2004 and subsequently during 2005–2006 spread westwards to the Middle East, Europe and Africa. This latter genetic group of viruses has been principally responsible for human infections during the later part of 2005 and 2006. Six subclades of clade 2 have been distinguished, three of which (subclades 1, 2 and 3) also differ in geographical distribution and have been largely responsible for human cases in Indonesia, in countries in the Middle East, Europe and Africa, and in China, respectively.

Antigenic characteristics of recent H5N1 viruses

The antigenic relationships between the HAs of human isolates representative of clade 1 and three subclades of clade 2 were compared by haemagglutination inhibition (HI) tests using post-infection ferret antisera. Reciprocal cross-reactions in HI tests demonstrated antigenic similarity of HAs within the same genetic clade and distinguished representatives of different clades (Table 1), with the exception of viruses from the Karo cluster⁴ represented by A/Indonesia/CDC625/2006. Viruses from this family cluster were antigenically distinguishable from the majority of human isolates represented by A/Indonesia/5/2005 and A/Indonesia/CDC357/2006 (subclade 1), and appeared antigenically more closely related to H5N1 viruses in subclade 2.

New candidate vaccine viruses

Viruses representative of subclade 1 (A/Indonesia/5/2005) and subclade 2 (A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005, A/Whooper swan/Mongolia/244/2005 and A/turkey/Turkey/1/2005) were selected⁵ for the preparation of reverse genetics modified reassortant vaccine viruses using the laboratory reference strain A/PR8/34 as donor of the polymerase, nucleoprotein, matrix and non-structural protein genes. HI analysis confirmed that the reassortant candidate vaccine viruses were antigenically similar to the parent viruses and the majority of recent isolates within the same clade. On the basis of more recent data, a subclade 3 vaccine virus is also being prepared from A/Anhui/1/2005.

nationale de ce type existe. Il est recommandé aux firmes de consulter les autorités nationales de chaque pays pour savoir quelles sont les souches de virus H5N1 à utiliser. Les décisions doivent être basées sur l'épidémiologie des virus H5N1 circulants décrits ci-dessous.

La comparaison entre les virus vaccins précédemment mis au point (clade 1 rg A/Vietnam/1194/2004 et rg A/Vietnam 1203/2004)² et les nouveaux virus vaccins H5N1 candidats et les études de réactivité croisée de ces virus vaccins «pré-pandémiques» ainsi que leurs rapports avec les virus H5N1 nouvellement apparus sont en cours et l'OMS en rendra compte périodiquement.

Caractéristiques génétiques des virus H5N1 récents

Les séquences de l'hémagglutinine (HA) de la plupart des virus H5N1 ayant circulé chez les espèces aviaires au cours des 3 dernières années se divisent en 2 (groupes génétiques) clades phylogénétiques distincts.³ Les virus du clade 1 ayant circulé au Cambodge, en Thaïlande et au Viet Nam ont été responsables d'infections chez l'homme dans ces pays en 2004 et 2005. Les virus du clade 2 ayant circulé chez les oiseaux en Chine et en Indonésie en 2003–2004, puis par la suite en 2005–2006, se sont propagés vers l'ouest atteignant le Moyen-Orient, l'Europe et l'Afrique. Ce dernier groupe génétique de virus a été principalement responsable d'infections chez l'homme à la fin des années 2005 et 2006. Six sous-clades du clade 2 ont été distingués, dont 3 (sous-clades 1, 2 et 3) montrent également une distribution géographique différente et ont été en grande partie responsables des cas recensés chez l'homme en Indonésie, dans des pays du Moyen-Orient, d'Europe et d'Afrique, et en Chine, respectivement.

Caractéristiques antigéniques des virus H5N1 récents

Les liens antigéniques entre les hémagglutinines des isolats humains représentatifs du clade 1 et des trois sous-clades du clade 2 ont été étudiés au moyen de tests d'inhibition de l'hémagglutination (IH) réalisés à l'aide d'antisérums de furet postinfection. Les réactions croisées réciproques dans les tests d'inhibition de l'hémagglutination ont mis en évidence une similitude antigénique des hémagglutinines dans le même clade génétique et a permis de distinguer les représentants des différents clades (Tableau 1), à l'exception des virus du groupe Karo⁴ représentés par la souche A/Indonesia/CDC625/2006. Les virus de ce groupe se distinguent sur le plan antigénique de la plupart des virus retrouvés dans les isolats humains représentés par les souches A/Indonesia/5/2005 et A/Indonesia/CDC357/2006 (sous-clade 1) et semblent être plus étroitement apparentés sur le plan antigénique aux virus H5N1 du sous-clade 2.

Nouveaux virus vaccins candidats

Des virus représentatifs du sous-clade 1 (A/Indonesia/5/2005) et du sous-clade 2 (A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005, A/Whooper swan/Mongolia/244/2005 et A/turkey/Turkey/1/2005) ont été choisis⁵ pour la préparation de virus vaccins réassortis modifiés obtenus par génétique inverse au moyen de la souche référence de laboratoire A/PR8/34 utilisée comme donneuse des gènes de la polymérase, de la nucléoprotéine, de la matrice et des protéines non structurales. L'analyse de l'inhibition de l'hémagglutination a confirmé que les virus vaccins candidats réassortis étaient analogues sur le plan antigénique aux virus parents et à la plupart des isolats récents appartenant au même clade. A partir de données plus récentes, un virus vaccin du sous-clade 3 est également en cours de préparation à partir de la souche A/Anhui/1/2005.

² See http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_influenza_prototype_strains/en/index.html

³ See <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no10/05-0644.htm>

⁴ See http://www.who.int/csr/don/2006_05_31/en/index.html

⁵ See http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelinstopics/en/index5.html

² Voir http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_influenza_prototype_strains/en/index.html.

³ Voir <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no10/05-0644.htm>.

⁴ Voir http://www.who.int/csr/don/2006_05_31/fr/index.html.

⁵ Voir http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelinstopics/en/index5.html.

Recommended use of candidate pre-pandemic H5N1 vaccine viruses

Pre-pandemic vaccines have been produced by manufacturers using clade 1 viruses (rg A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) and rg A/Vietnam/1203/2004 (CDCRG-1 and SJRG-161052)). Clinical trials have been conducted or are under way in several countries and stockpiling of clade 1 vaccines has begun in some countries. Because it is not known if the next influenza pandemic will be caused by H5N1 viruses or which of the clades or subclades of H5N1 would be responsible, should one occur, clinical trials using clade 1 viruses should continue as an essential element of pandemic preparedness to maximize data available on priming, cross-reactivity and cross-protection by vaccine viruses from different clades and subclades.

On the basis of the geographical spread, the epidemiology, and the antigenic and genetic properties of the H5N1 viruses isolated from humans during the past 12 months, national authorities may recommend the use of one or more of the following H5N1 candidate vaccine viruses for pilot lot vaccine production and subsequent stockpiling of vaccines, should relevant national policies exist:

An A/Indonesia/5/2005-like virus

An A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005-like virus⁶

An A/Anhui/1/2005-like virus.⁷

Additional pre-pandemic vaccine candidates will be developed as H5N1 viruses continue to evolve, and will be announced as they become available.

Institutions, companies and others interested in pandemic vaccine development who wish to receive these prototype strains should contact the WHO Global Influenza Programme at whoinfluenza@who.int or the institutions listed in the publications at the above web site. ■

⁶ Candidate vaccine viruses also include A/turkey/Turkey/1/05 and A/Whooper swan/Mongolia/244/2005.

⁷ Candidate vaccine virus in preparation.

Utilisation recommandée des virus vaccins H5N1 expérimentaux «pré-pandémiques»

Des vaccins «pré-pandémiques» ont été produits par des fabricants à l'aide de virus du clade 1 (rg A/Vietnam/1194/2004 (NIBRG-14) et rg A/Vietnam/1203/2004 (CDCRG-1 et STRG-161052)). Des essais cliniques ont été effectués ou sont en cours dans plusieurs pays et la constitution de stocks de vaccins contre le clade 1 a commencé dans certains pays. Comme on ne sait pas si la prochaine pandémie de grippe sera provoquée par des virus H5N1, ni quels seront les clades ou les sous-clades du virus H5N1 qui en seront responsables, si une telle pandémie devait se produire, les essais cliniques avec des virus vaccins du clade 1 doivent se poursuivre et constituer un élément essentiel de la préparation à la pandémie afin d'obtenir le plus de données possibles sur les phénomènes d'induction des défenses, de réactivité croisée et de protection croisée déclenchés par les virus vaccins des différents clades et sous-clades.

Sur la base de la propagation géographique, de l'épidémiologie et des propriétés antigéniques et génétiques des virus H5N1 isolés chez l'homme au cours des 12 derniers mois, les autorités nationales peuvent recommander l'utilisation d'un ou plusieurs des virus vaccins H5N1 candidats qui suivent pour la production de lots de vaccins pilotes et la constitution ultérieure de stocks de vaccins lorsque des politiques nationales dans ce domaine existent:

Un virus de type A/Indonesia/5/2005

Un virus de type A/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005⁶

Un virus de type A/Anhui/1/2005.⁷

D'autres vaccins expérimentaux «pré-pandémiques» seront mis au point au fur et à mesure de l'évolution des virus H5N1 et seront portés à la connaissance de tous dès qu'ils seront disponibles.

Les institutions, firmes et autres acteurs intéressés par la mise au point des vaccins contre la pandémie et qui souhaitent recevoir ces souches prototypes doivent s'adresser au Programme mondial de lutte contre la grippe de l'OMS (whoinfluenza@who.int), ou aux institutions mentionnées dans les publications figurant sur le site Web susmentionné. ■

⁶ Les virus vaccins candidats comprennent également les virus A/turkey/Turkey/1/2005 et A/Whooper swan/Mongolia/244/2005.

⁷ Virus vaccin candidat en préparation.

Table 1 Haemagglutination inhibition reactions of influenza H5N1 viruses
Tableau 1 Réactions de l'inhibition de l'hémagglutination des virus grippaux H5N1

		REFERENCE FERRET ANTISERA/IMMUNSERUM DE FURET DE REFERENCE													
STRAIN DESIGNATION/NOM DE LA SOURCE		VN/1194		VN/1203		TH/16		IND/5-R		IND/357		IND/625*		TK/15	WS/244-
R BHG/1A-R		TY/TK/1-R		DK/HU/15		ANH/1		GI/1							
1	A/VIETNAM/1194/2004 NIBRG-14 ^a	640	160	nd	20	nd	nd	nd	20	20	<20	nd	nd	nd	nd
2	A/VIETNAM/1203/2004 CDCRG-1 ^a	320	160	160	10	<10	80	<10	<10	40	<20	160	10	20	20
3	A/THAILAND/16/2004 ^a	nd	160	160	10	<10	40	<10	<10	40	nd	80	<10	10	10
5	A/INDONESIA/5/2005 CDC RG-2 ^b	80	<10	<10	320	320	160	40	20	80	40	40	40	20	20
6	A/INDONESIA/CDC357/2006 ^b	nd	40	20	320	640	80	40	40	80	nd	20	20	10	10
7	A/INDONESIA/CDC625/2006 ^{b*}	nd	40	10	80	40	1280	40	40	160	nd	40	40	20	20
8	A/TURKEY/15/2005 ^c	80	20	<10	40	40	1280	640	640	1280	320	20	40	40	40
9	A/W. SWAN/MG/244/2005 SJRG-163243 ^c	80	20	10	40	80	640	320	320	640	320	20	10	10	10
10	A/B-H GOOSE/QINGHAI/1A/2005 SJRG-163222 ^c	80	10	<10	40	80	320	80	1280	320	160	40	20	20	20
11	A/TURKEY/TURKEY/11/2005 NIBRG-23 ^c	80	<40	nd	80	nd	nd	nd	320	160	320	nd	nd	nd	nd
12	A/DUCK/HUNANWG/15/2004 ^d	nd	80	80	20	20	<10	<10	20	nd	160	160	160	nd	nd
13	A/ANHUI/1/2005 ^d	nd	40	20	<10	<10	20	10	10	40	nd	160	640	160	160
14	A/GUANGXI/1/2005 ^d	nd	10	20	20	10	10	<10	<10	40	nd	nd	320	160	160

^a Clade 1/Clade 1

^b Clade 2, Subclade 1/Clade 2, sous-clade 1

^c Clade 2, Subclade 2/Clade 2, sous-clade 2

^d Clade 2, Subclade 3/Clade 2, sous-clade 3

* Karo family cluster – father of 10-year-old male/Groupe de la famille Karo – père d'un garçon de 10 ans.

Japanese Encephalitis Vaccines¹

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 japonaise¹

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

¹ See No. 44, 1998, pp. 337–344.

¹ 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-administering 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.²

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.²

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

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

² 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.³ 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 vaccin³ lyophilisé préparé sur tissu 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

³ 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

³ 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 Safety⁴ 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. The vaccine has been used mainly in annual Chinese immunization campaigns before onset of the transmission season. Transient local reactions are reported in 4%, mild systemic reactions in <1%, and hypersensitivity in 1:15 000 of the vaccinated subjects. No case of acute vaccine-associated encephalitis has been reported. The vaccine is inexpensive, and previously, 75 million doses were distributed each year for internal Chinese use. This cell culture-derived, inactivated vaccine is gradually being replaced by the cell culture-derived, live attenuated vaccine.

Cell culture-derived, live attenuated vaccine

This vaccine is based on the genetically stable, neuro-attenuated SA 14-14-2 strain of the JE virus, which elicits

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 vaccinale⁴ 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 été utilisé principalement dans le cadre des campagnes annuelles de vaccination menées en Chine avant le début de la saison de transmission. Des réactions locales transitoires ont été notifiées chez 4% des individus vaccinés, ainsi que des réactions systémiques bénignes (<1%) et d'hypersensibilité (1/15 000). Aucun cas d'encéphalite aigüe associée à la vaccination n'a été signalé. Ce vaccin est peu onéreux et 75 millions de doses/an ont déjà été distribuées dans les années antérieures en Chine pour usage interne au pays. Ce vaccin inactivé préparé sur culture cellulaire est en cours de remplacement progressif par le vaccin vivant atténué produit sur culture cellulaire.

Vaccin vivant atténué préparé sur culture cellulaire

Ce vaccin est fabriqué à partir de la souche neuro-atténuée et génétiquement stable SA 14-14-2 du virus de l'encéphalite japonaise, qui

⁴ See No. 28, 2005, pp. 242–247.

⁴ Voir N° 28, 2005, pp. 242–247.

broad immunity against heterologous JE viruses. Reversion to neurovirulence is considered highly unlikely. WHO technical specifications have been established for the vaccine production.⁵ As the vaccine is produced on primary cells, the manufacturing process includes detailed screening for endogenous and adventitious viruses. The live attenuated vaccine was licensed in China in 1989. Since then, more than 300 million doses have been produced and more than 200 million children have been vaccinated. Currently, more than 50 million doses of this vaccine are produced annually. Extensive use of this and other vaccines has significantly contributed to reducing the burden of JE in China from 2.5/100 000 in 1990 to <0.5/100 000 in 2004. The cell culture-derived live, attenuated vaccine has also been licensed for use in India, Nepal, Republic of Korea and Sri Lanka.

Case control studies and numerous large-scale field trials in China have consistently shown an efficacy of at least 95% following 2 doses administered at an interval of 1 year. Observational studies on children in China, Nepal and Thailand have suggested that even 1 dose of this vaccine can induce significant long-term protection (11 years in China). Carefully planned studies are required to establish firm recommendations on the optimal immunization schedule.

In a prospective, randomized study involving more than 13 000 children actively monitored for 30 days, no cases of encephalitis or meningitis were observed, and no difference in hospitalization or prolonged fever was found between those who had received the SA 14-14-2 vaccine and the controls. In a study in the Republic of Korea, fever exceeding 38 °C and cough were observed in approximately 10%, whereas redness and swelling at the site of injection occurred in <1%. Neither hypersensitivity reactions nor acute encephalitis have been associated with this vaccine. However, for immunization of pregnant women or immunodeficient individuals, the live attenuated vaccine should be replaced by one of the inactivated JE vaccines until further evidence has been generated.

JE vaccines in advanced stages of development

A promising genetic approach is the construction of a chimeric live attenuated vaccine comprising neutralizing antigen-coding sequences of the SA 14-14-2 strain of the JE virus inserted into the genome of the 17 D yellow fever vaccine strain. The resulting recombinant virus is cultivated on Vero cells. So far, the prototype of this vaccine has demonstrated an acceptable safety profile and a seroconversion rate of more than 97% following administration of a single dose. Vero cells are also used in Japan to develop an inactivated JE vaccine based on the Beijing P-1 strain. Furthermore, the SA 14-14-2 viral strain has been adapted to Vero cells and the resulting experimental inactivated vaccine candidate has shown promising results in clinical trials.

General WHO position on vaccines

Vaccines for large-scale public health interventions should meet the current WHO quality requirements;⁶ be safe and

induit une immunité hétérologue large. La récupération d'une neurovirulence est considérée comme hautement improbable. L'OMS a établi des spécifications techniques pour la production de ce vaccin.⁵ Comme il est préparé sur culture de cellules primaires, le procédé de fabrication comprend un dépistage précis des virus endogènes et contaminants. Le vaccin vivant atténué a été homologué en Chine en 1989. Depuis, on a produit dans ce pays plus de 300 millions de doses et vacciné plus de 200 millions d'enfants. La production annuelle dépasse 50 millions de doses. L'utilisation à grande échelle de ce vaccin et d'autres a fortement contribué à réduire le taux de morbidité dû à l'encéphalite japonaise en Chine, qui est passé de 2,5/100 000 habitants en 1990 à moins de 0,5/100 000 habitants en 2004. L'utilisation du vaccin vivant atténué préparé sur culture cellulaire a aussi été homologuée en Inde, au Népal, en République de Corée et au Sri Lanka.

Des études cas-témoin et un grand nombre d'essais sur le terrain menés en Chine à grande échelle ont indiqué de manière consistante un taux d'efficacité de 95% au moins après l'administration de 2 doses, à intervalle d'1 an. Des études d'observation réalisées chez l'enfant en Chine, au Népal et en Thaïlande laissent à penser que même une dose unique de ce vaccin peut apporter une protection importante à long terme (atteignant même 11 ans en Chine). Des études soigneusement planifiées sont nécessaires pour élaborer des recommandations définitives à propos du calendrier de vaccination optimal.

Dans le cadre d'une étude randomisée et prospective portant sur plus de 13 000 enfants qui ont fait l'objet d'une surveillance active pendant 30 jours, on n'a relevé aucun cas d'encéphalite ou de méningite ni aucune différence en termes d'hospitalisation ou de durée de l'épisode fébrile entre les individus ayant reçu le vaccin préparé à partir de la souche SA 14-14-2 et les témoins. Dans une étude effectuée en République de Corée, les cas de fièvre dépassant 38°C et de toux observés représentaient une proportion d'environ 10% des personnes vaccinées, tandis que les taux d'érythème et d'œdème au point d'injection n'atteignaient pas les 1%. Ces études n'ont relevé aucune association entre des réactions d'hypersensibilité ou des cas d'encéphalite aiguë et l'administration du vaccin. Cependant, pour vacciner une femme enceinte ou des personnes immunodéficientes, il convient de remplacer le vaccin vivant atténué par l'un des vaccins contre l'encéphalite japonaise inactivés, jusqu'à ce qu'on dispose de davantage de données.

Vaccins à un stade avancé du développement

Une approche de type génétique prometteuse consiste à construire un vaccin vivant atténué chimérique, comportant des séquences codant pour des antigènes neutralisants de la souche SA 14-14-2 du virus, intégrées au génome de la souche vaccinale de la fièvre jaune 17D. Le virus recombinant ainsi obtenu est cultivé sur des cellules Vero. Il a été démontré que le prototype de ce vaccin présentait un profil d'innocuité acceptable et un taux de séroconversion supérieur à 97% après l'administration d'une dose unique. Au Japon, on utilise les cellules Vero pour mettre au point un vaccin inactivé à partir de la souche Beijing P-1. En outre, la souche virale SA14-14-2 a été adaptée aux cellules Vero et le candidat vaccin inactivé expérimental obtenu a donné des résultats prometteurs dans les essais cliniques.

Position générale de l'OMS concernant les vaccins

Les vaccins destinés à être utilisés à grande échelle en santé publique doivent satisfaire aux exigences de qualité de l'OMS.⁶ Ils doivent aussi

⁵ WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Fifty-first report*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO Technical Report Series, No. 910) Also available at: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/51/en/index.html>

⁶ Document WHO/VSQ/GEN/96.02 available from the IVB documentation centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland, or at: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.

⁵ Comité d'experts OMS de la standardisation biologique. *Cinquante et unième rapport*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (OMS, Série de rapports techniques N° 910). Disponible également en anglais à l'adresse: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/51/en/index.html>

⁶ Se référer à la déclaration de principes du GPV figurant à l'adresse: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9637.pdf>.

have a significant impact against the actual disease in all target populations; if intended for infants or young children, be easily adapted to the schedules and timing of national childhood immunization programmes; not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously; be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity; and be appropriately priced for different markets.

WHO position on JE vaccines

The need for increased regional and national awareness of JE and for international support to control this disease is urgent. With increasing availability of efficacious, safe and affordable vaccines, JE immunization should be integrated into the EPI programmes in all areas where JE constitutes a public health problem. The most effective immunization strategy in JE-endemic settings is one time catch-up campaigns including child health weeks or multi-antigen campaigns in the locally-defined primary target population, followed by incorporation of the JE vaccine into the routine immunization programme. This approach has a greater public health impact than either strategy separately.

The three types of JE vaccines that are currently in large-scale use are considered efficacious and acceptably safe for use in children. However, following immunization with the mouse brain-derived vaccine, rare cases of potentially fatal ADEM and hypersensitivity reactions have been reported among children in endemic regions and in travellers from non-endemic locations. An increased awareness of these specific adverse events is recommended, for example when assessing the actual risk of JE for the individual traveller. However, because of the rarity of these adverse events, and the greater benefit to risk ratio of routine vaccination, the introduction of immunization against JE in public health programmes should not be deferred.

The now widely available cell culture-derived, live attenuated vaccine based on the SA 14-14-2 strain of JE virus and possibly the novel cell culture-derived, inactivated vaccines may offer suitable replacements for the mouse brain-derived vaccine. The live attenuated vaccine induces protection for several years after 1 or 2 doses, whereas durable protection by the mouse brain-derived vaccine may require 2-3 initial doses followed by boosters at intervals of approximately 3 years. As the price per dose of the mouse brain-derived vaccine in most countries is higher than that of the live attenuated vaccine, the need for repeated doses renders the former vaccine unaffordable in many JE-endemic countries.

Optimal national vaccination strategies depend on reliable information concerning the duration of protection and, additionally, whether repeated exposure to natural infection is required for long-term protection. Similarly, further information is needed on possible impact of cross-react-

être sûrs et avoir un impact notable sur la maladie en question dans toutes les populations cibles; s'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, il devrait être facile d'adapter leurs modalités d'administration au calendrier et à la chronologie des programmes de vaccination infantile. En outre, l'action des vaccins ne doit pas interférer notablement avec la réponse immunitaire d'autres vaccins administrés en même temps. Ils doivent aussi être formulés de manière à satisfaire aux contraintes techniques communes, liés par exemple aux possibilités de réfrigération ou aux capacités de stockage. Leur prix doit être adapté aux différents marchés.

Position de l'OMS à propos des vaccins contre l'encéphalite japonaise

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. Sachant que l'on dispose de plus en plus de vaccins efficaces, sûrs et abordables contre l'encéphalite japonaise, il convient d'intégrer la vaccination contre cette maladie au PEV appliqué dans toutes les zones où l'encéphalite japonaise constitue un problème de santé publique. Dans les pays d'endémie, la stratégie vaccinale la plus efficace consiste à lancer des campagnes pratiquant une vaccination de rattrapage unique, telles que des semaines consacrées à la santé infantile ou des campagnes de vaccination multiple, qui doit être suivie de l'introduction de la vaccination contre l'encéphalite japonaise dans le programme de vaccination systématique. Cette approche fournit un impact sanitaire plus important que la mise en œuvre séparée de l'une ou l'autre de ces opérations.

Les trois types de vaccins contre l'encéphalite japonaise actuellement utilisés à grande échelle sont considérés comme suffisamment efficaces et sûrs pour être utilisés chez l'enfant. Néanmoins, après l'administration du vaccin préparé sur tissu cérébral murin, de rares cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée et de réactions d'hypersensibilité ont été rapportés chez des enfants dans des régions d'endémie et chez des voyageurs provenant d'endroits où la maladie n'est pas endémique. Il faut garder à l'esprit la possibilité qu'apparaissent ces manifestations indésirables spécifiques lorsqu'on évalue par exemple le risque réel d'encéphalite japonaise pour des voyageurs donnés. Compte tenu cependant de la rareté de ces événements et de la valeur élevée du rapport bénéfice/risque pour la vaccination systématique contre l'encéphalite japonaise, il convient de ne pas différer l'intégration de cette vaccination dans les programmes de santé publique.

Le vaccin atténué vivant préparé sur tissu cérébral murin à partir de la souche SA 14-14-2 du virus de l'encéphalite japonaise et disponible à grande échelle, ainsi qu'éventuellement les nouveaux vaccins inactivés produits sur culture cellulaire, pourraient remplacer de manière appropriée le vaccin préparé sur tissu cérébral murin. Après l'administration d'1 ou 2 doses, le vaccin atténué vivant confère une protection de plusieurs années, tandis que pour obtenir une protection durable avec le vaccin préparé sur tissu cérébral murin, il peut être nécessaire d'administrer 2 à 3 premières doses, suivies de doses de rappel à intervalle d'environ 3 ans. Dans la plupart des pays, le prix par dose du vaccin préparé sur tissu cérébral murin étant plus élevé que celui du vaccin atténué vivant, la nécessité d'administrer plusieurs doses rend ce vaccin inabordable pour nombre de pays d'endémie.

Une stratégie optimale de vaccination dépendra de la disponibilité de données fiables sur la durée de la protection et de l'éventuelle nécessité d'une exposition répétée à l'infection naturelle pour obtenir une protection à long terme. De même, d'autres informations sont nécessaires pour évaluer l'impact possible des réactions immunitaires croisées

