



Encéphalite japonaise : risque pour les populations vivant en zones d'endémie et pour les voyageurs

Rev Med Suisse 2010; 6: 956-9

C. Hatz
S. Inoubli
L. Loutan
B. Genton
R. Behrens
M. Hufnagel

The importance of Japanese encephalitis: for endemic populations and for travellers

The importance of Japanese encephalitis (JE) in endemic populations and in travellers requires a balanced assessment. This disease represents an important public health problem in some endemic areas, which contrasts with the minimal risk for travellers to endemic areas. This is reflected by high numbers of infections mainly among children in endemic countries and by few case reports among tourists and even expatriates. The total number of case reports between 1978 and 2008 amounts to a risk of one to two cases per year. Nevertheless, some travelling groups may be at higher risk when visiting or working in high risk areas. A new vaccine against Japanese encephalitis will soon be registered in Switzerland. This paper contributes to the scarce data available for decision making whether or not to recommend the vaccination to tourists and expatriates.

L'importance de l'encéphalite japonaise (EJ) dans les populations endémiques et chez le voyageur doit être évaluée avec précaution. Cette maladie représente un problème important de santé publique dans certaines régions endémiques comme en témoigne la haute prévalence d'infections chez les enfants, contrastant avec le risque minime encouru par le voyageur et l'expatrié. Le nombre total des cas rapportés entre 1978 et 2008 établit un risque d'une à deux infections par an. Malgré tout, certains groupes de voyageurs peuvent être à plus haut risque suivant les régions qu'ils visitent ou dans lesquelles ils travaillent. Un nouveau vaccin contre l'encéphalite japonaise sera prochainement enregistré en Suisse. Cet article complète les rares données disponibles concernant la recommandation quant à la vaccination chez les touristes ou les expatriés.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉCOLOGIE

L'encéphalite japonaise (JE) est la cause la plus fréquente d'infection cérébrale dans de nombreux pays asiatiques. Elle est causée par une zoonose, le flavivirus, virus ARN, similaire à celui de la fièvre jaune. Il est transmis par le *Culex tritaeniorhynchus* et par d'autres moustiques présents dans les régions rurales et périurbaines des pays endémiques. Ces moustiques piquent à l'aube et à la tombée de la nuit. Le virus se multiplie au sein des porcs, des chauves-souris, mais une amplification est probablement aussi présente chez les reptiles et les amphibiens. L'homme et le cheval sont des hôtes accidentels. Les oiseaux aquatiques jouent le rôle d'hôtes réservoirs (figure 1). Bien que trois milliards d'Asiatiques soient à risque théorique d'infection,^{1,2} ce sont les 220 millions de personnes vivant dans des rizières qui sont particulièrement exposées, en raison du mode d'irrigation qui a mené à une augmentation des épidémies et des cas recensés. Le risque d'infection est élevé toute l'année sous les tropiques, alors qu'il est confiné aux saisons des pluies dans les zones les plus tempérées (figure 2). De toutes les personnes infectées, environ 1% sont symptomatiques dans les cinq à quinze jours suivant la piqûre, résultant entre 35 000 à 50 000 cas par an.³ La maladie se présente comme une virose avec céphalées, fièvre, nausées et vomissements. La photosensibilité, la raideur de nuque, les parésies, les convulsions ou l'obnubilation peuvent survenir par la suite. Un tiers des cas mourra et un autre tiers développera des séquelles neurologiques permanentes.¹ Les symptômes suite à l'infection se développent chez 1/250 à 1/1000 enfants infectés et chez 4/10 000 des adultes non immuns vivant en zones endémiques. Les jeunes enfants, les patients porteurs de maladies chroniques et les personnes âgées sont à risque accru de présenter une maladie aiguë.

VACCIN

Jusqu'à alors trois vaccins étaient disponibles, mais jamais enregistrés en Suisse, bien qu'utilisés à large échelle: le vaccin de la corporation coréenne Green

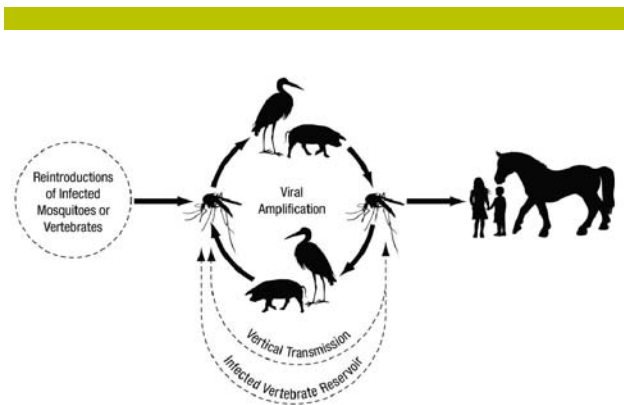


Figure 1. Cycle de transmission de l'encéphalite japonaise
(Adaptée de réf.³).

Les flèches pleines indiquent les composants bien établis du cycle de transmission, les pointillés dénotent des aspects plus spéculatifs.

Cross, le vaccin Biken (JE-Vax) et le JE vaccine de Denka-Seiken. Ces trois vaccins contiennent des souches virales provenant de Nakayama ou Pékin, inactivées, élevées sur des cerveaux de souris. L'efficacité du vaccin dérivé de cerveaux de souris a été évaluée à 91% en Thaïlande.

En 2010, un nouveau vaccin sera disponible en Europe. Ce vaccin inactivé (souche SA14-14-2) produit sur des cellules *vero* (cellules de cultures), s'administre en deux doses de 0,5 ml, IM, à intervalle de 28 jours, chez le patient âgé de plus de dix-sept ans. La première dose doit être administrée en tout cas cinq semaines avant l'exposition potentielle. Les enfants de moins de dix-sept ans ne peuvent

recevoir que les anciens vaccins, ou le nouveau, hors recommandations, sous la responsabilité du médecin prescripteur. Le vaccin est contre-indiqué chez les femmes enceintes. La durée de la protection n'est pas encore établie, mais estimée entre deux et trois ans. Les voyageurs ayant été vaccinés avec les anciens vaccins, et nécessitant un rappel, devront recevoir une vaccination complète de deux doses avec le nouveau vaccin, puisque aucune donnée n'existe quant à l'efficacité du rappel avec ce dernier.^{4,5}

Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont des céphalées et des myalgies (dans plus de 10% des cas); des symptômes locaux apparaissent chez 6% des vaccinés. 1 à 2,3 cas de séquelles neurologiques suivant l'administration d'un million de doses de vaccins dérivés de cerveaux de souris, ont été rapportés en zones endémiques.¹ Des réactions d'hypersensibilité sont décrites chez 18-64 par 10000 voyageurs vaccinés.¹

ÉTABLIR LE RISQUE

Le risque exact de contracter une EJ encouru par les voyageurs se rendant en zones endémiques est inconnu. Les revues de littérature ont identifié 40 cas d'EJ rapportés chez les voyageurs entre 1978 et 2008.⁶ Dans une récente revue de cas, vingt cas de voyageurs revenant de zones endémiques ont été décrits entre 1992 et 2008. Sur une période de 30 ans, ces 40 cas représentent une incidence estimée à 1,3 cas par an pour les voyageurs occidentaux qui visitent ces régions en masse.

Les données sur les courts et longs séjours suggèrent que le risque d'acquérir une maladie symptomatique est très faible.⁷ Une étude a tenté d'évaluer le risque pour les voyageurs occidentaux, utilisant le nombre total de visites en régions endémiques de deux pays européens, la Suisse et la Grande-Bretagne, en y ajustant la saison du voyage et le nombre de voyageurs immunisés. Les données de l'Organisation mondiale du tourisme en 2004,⁸ pour les voyageurs en partance de la Suisse ou de la Grande-Bretagne et en direction de l'Inde, de la Thaïlande, de la Chine, du Sri Lanka, de la Malaisie, du Bangladesh, des Philippines, du Vietnam, de l'Indonésie, du Népal, du Cambodge, de la Birmanie, du Laos et de la Papouasie Nouvelle Guinée,¹ ont été utilisées pour estimer le nombre de visiteurs de ces régions. Le taux de vaccinations en Grande-Bretagne et en Suisse se basait sur le nombre de doses vendues. Le nombre total de doses de vaccins contre l'encéphalite japonaise dispensées par les distributeurs dans ces deux pays durant l'année 2004 a permis le calcul du nombre total d'individus vaccinés. Les archives de deux grands centres de médecine des voyages, à Londres et à Bâle, ont permis de conclure que 72% des personnes vaccinées ont reçu trois doses de vaccin, 14% deux et 14% une.

Les données de ces deux cliniques de voyages, voyant chacune environ 10000 voyageurs par an, ont été analysées pour déterminer la couverture vaccinale des voyageurs en régions endémiques. En Suisse, les recommandations étaient les suivantes: 1) exposition de plus de quatre semaines avec au moins treize nuits dans des régions rurales en période de transmission de l'EJ; 2) voyageurs à risque spécial (*visiting friends and relatives*, exposition



Figure 2. Zones endémiques et mois de transmission
Très faible prévalence au Japon.



de haut risque moins de treize jours) ou voyage aventure avec un itinéraire incertain et 3) collaborateurs d'organisations internationales qui sont à risque d'être exposés durant leurs futures assignations. En Grande-Bretagne, la recommandation de la clinique était de proposer la vaccination aux voyageurs partant pour plus de trois mois et durant la saison de transmission entre mai et novembre.

En 2004, 17 282 000 Européens ont visité des pays où l'EJ y est endémique,⁹ dont 209 346 Suisses et 1 819 773 Anglais. 764 060 voyageurs anglais (42%) ont voyagé en saison de transmission. Durant cette même année, 6578 et 1656 doses de vaccins ont été distribuées au niveau national à 2959 et 710 individus, en Angleterre et en Suisse respectivement. Les 710 vaccins suisses représentent une couverture de 0,30% de tous les voyageurs partant en zones endémiques. Les 2959 vaccinations anglaises correspondent à 0,16% des voyageurs, dont 0,39% ont voyagé en saison de transmission. Aucun cas d'EJ n'a été rapporté en 2004 par les instances de surveillance sanitaire suisses ou anglaises.

Une analyse détaillée des personnes voyageant en pays endémiques pour l'encéphalite japonaise et se rendant auprès des spécialistes des centres de voyage de Bâle et de Londres, a révélé 1243 consultations à Bâle et 4254 à Londres. 546 (44,7%) itinéraires rentraient dans les recommandations suisses de vaccination avec un total de 26 (4,64%) vaccins. Des 4254 personnes de Londres, 59 individus (1,39%) ont été vaccinés, sur la base du risque encouru et de leur consentement à la vaccination. Alors que la vaccination à large échelle des populations enfantines locales est d'une importance de santé publique indiscutable,¹ comparativement, la majorité des voyageurs sont à très bas risque de contamination. Le risque de maladie chez le voyageur et l'expatrié n'est pas établi. Un risque individuel doit donc être pesé afin de déterminer à qui la protection peut être proposée. Les recommandations actuelles de vaccination ne se focalisent que sur le risque théorique d'acquérir l'infection lors de voyages de longue durée, en zone rurale et durant la saison de transmission. Quelque 40% des dix-sept millions de voyageurs européens (c'est-à-dire sept millions) visitent les pays endémiques durant le pic de transmission et devraient donc être considérés à risque d'infection. Les ventes nationales du vaccin suggèrent une couverture vaccinale de 1% des voyageurs en zones endémiques (GB et CH). Utilisant le taux le plus bas de vaccination de 0,16% pour la clinique de Londres, et le taux le plus élevé de 2,1% en Suisse, on estime de 11 000 à 152 000 Européens le nombre de personnes vaccinées visitant les zones endémiques. 99% des voyageurs ne sont donc pas couverts.

Bien que les cas soient très probablement sous-estimés par le manque de déclaration durant le voyage, l'évaluation du risque se base sur ces calculs bruts, donnant un risque global d'un cas sur 5-20 millions de visites pour les Européens. L'appréciation du risque d'EJ doit inclure le danger de développer la maladie, le coût du vaccin, le risque d'effets secondaires et les bénéfices à éviter de faire la maladie. Les facteurs à considérer avant de décider une vaccination contre l'EJ sont listés dans le **tableau 1**. Le risque d'incidence de la maladie est estimé à un cas sur cinq millions de visites. Les effets secondaires des vaccins

Tableau 1. Facteurs à considérer en cas de vaccination de voyageurs et d'expatriés

Pour
<ul style="list-style-type: none">• Maladie sévère, pas de traitement• Vaccination sûre disponible• Vaccination efficace disponible• Quelques cas décrits durant des séjours de courte durée• Cas décrits hors de la saison de transmission• Exposition inconnue pendant le voyage• Sous-estimation des cas• Cas non détectés• Séjours répétitifs
Contre
<ul style="list-style-type: none">• Très peu de cas• Régions à risque souvent pas visitées• Risque saisonnier• Effets secondaires• Coût (Fr. 250.–)

déjà disponibles sont de l'ordre de 55% de réactions légères et locales et d'un cas sur un à deux millions de troubles neurologiques sévères. Le coût est significatif mais non détaillé dans cette étude.

La mise sur le marché d'un vaccin avec un profil de sécurité plus favorable qu'auparavant et à un prix raisonnable tendrait à modifier la perception et abaisser le seuil pour conseiller une vaccination au voyageur dans le futur. Tous les voyageurs devraient être informés du danger potentiel, mais faible, d'infection à EJ, mais aussi des risques potentiels et de l'incidence des effets secondaires en lien avec le vaccin. Les bénéfices potentiels et le coût de la vaccination contre l'EJ doivent être pris en compte par le voyageur. L'incidence devrait rester l'élément déterminant pour décider d'une vaccination. L'utilisation de mesures de prévention d'exposition avec des lotions anti-moustiques, des vêtements imprégnés et des moustiquaires doit rester le premier moyen de lutte contre l'EJ et autres maladies vectorielles.

CONCLUSION

Les recommandations pour les voyageurs suisses sont les suivantes: l'encéphalite japonaise est une maladie très rare, mais très dangereuse chez le voyageur se rendant en zones endémiques (d'ordinaire rurales). Un à deux cas par an sont annoncés par les autorités des pays industrialisés. La protection contre les moustiques (surtout le soir) réduit le risque d'infection. La vaccination est bien tolérée et coûte 250.– francs suisses pour deux injections. ■



Implications pratiques

- > Evaluer le voyageur à risque d'infection: dans les zones tempérées en été, toute l'année sous les tropiques
- > Discuter des risques-bénéfices avant toute vaccination: incidence des effets secondaires, durée d'exposition, zone rurale, saison à risque
- > La première injection doit se faire au maximum cinq semaines avant l'exposition
- > Un rappel à un mois, puis tous les deux à trois ans est nécessaire
- > Une bonne protection anti-moustiques reste de rigueur

Adresses

Dr Christoph Hatz
Département médical
Institut tropical et de santé publique suisse
4002 Bâle
christoph.hatz@unibas.ch

Dr Sarra Inoubli
Pr Louis Loutan
Service de médecine internationale et humanitaire
HUG, 1211 Genève 14
sarra.inoubli@hcuge.ch
louis.loutan@hcuge.ch

Pr Blaise Genton
PMU, 1011 Lausanne
Blaise.Genton@hospvd.ch

Dr Ron Behrens
Hospital for Tropical Diseases, London School of
Tropical Medicine and Hygiene
Londres, Angleterre
Ron.Behrens@lshtm.ac.uk

Dr Markus Hufnagel
Centre de médecine pédiatrique et adolescente
Centre médical universitaire de Freiburg
Allemagne
markus.hufnagel@uniklinik-freiburg.de

Bibliographie

- 1 Japanese encephalitis vaccines – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81:331-40.
- 2 Erlanger TE, Weiss S, Keiser J, Utzinger J, Wiedemayer K. Past, present, and future of Japanese encephalitis. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1-7.
- 3 Burchard GD, et al. Expert opinion on vaccination of travelers against Japanese encephalitis. *J Travel Med* 2009;16:204-16.
- 4 Tauber E, et al. Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: A non-inferiority, phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1847-53.
- 5 Duggan ST, Plosker GL. Japanese encephalitis vaccine (inactivated, adsorbed) (IXIARO). *Drugs* 2009;69:115-22. doi: 10.2165/00003495-200969010-00008.
- 6 * Buhl MR, Lindquist L. Japanese encephalitis in travellers: Review of cases. *J Trav Med* 2009;16:217-9.
- 7 * Shlim DR, Solomon T. Japanese encephalitis vaccine for travellers: Exploring the limits of risk. *Clin Infect Dis* 2002;35:183-8.
- 8 Hatz C, Werlein J, Muetsch M, Hufnagel M, Behrens RH. Japanese encephalitis: Defining risk incidence for travelers to endemic countries and vaccine prescribing from the UK and Switzerland. *J Travel Med* 2009;16:200-3.
- 9 Tourism Market Trends: Asia and the Pacific. 2005 edition www.world-tourism.org Source: World tourism organization last accessed on 20-7-2007.

* à lire

** à lire absolument