

Séroprotection à long terme avec le vaccin inactivé contre l'encéphalite japonaise (Jevax®)

Van der Vliet D¹, Simons de Fanti A¹, Murri S², Lapidus N³, Goujon C¹, Zeller H², Consigny PH¹

1. Institut Pasteur, Centre médical, Centre d'infectiologie Necker-Pasteur, Paris

2. Institut Pasteur, Centrenational de référence des arbovirus, UBIVE, Lyon

3. Inserm UMR-S707, Université Pierre et Marie Curie Paris 6

Med Trop 2010 ; 70 : 155-157

RÉSUMÉ • Le vaccin Jevax®, vaccin inactivé utilisant la souche virale Nakayama, était jusqu'à 2007 le seul vaccin contre l'encéphalite japonaise disponible en France. La longévité de la séroprotection post-vaccinale et la périodicité des rappels vaccinaux restent cependant mal connus chez les voyageurs originaires de zones non endémiques. Nous rapportons dans cette étude rétrospective les résultats du titrage des anticorps neutralisants chez 71 sujets vaccinés antérieurement par le Jevax® et vus en 2005-2006 au Centre médical de l'Institut Pasteur dans le cadre de la préparation de missions humanitaires en zone endémique pour l'encéphalite japonaise. Un titre d'anticorps neutralisants supérieur ou égal à 20 a été admis comme protecteur contre la maladie. Sur les 71 sujets, 49 (69 %) avaient un taux d'anticorps protecteur après un délai médian de 4 ans depuis la dernière injection de Jevax®. En analyse multivariée, le seul facteur associé significativement à une séroprotection à long terme était le nombre total de doses de vaccin Jevax® reçues. En conclusion, la séroprotection à long terme avec ce vaccin semble limitée en l'absence de rappels réguliers, y compris dans une population de voyageurs significativement exposés au virus. En revanche, elle s'améliore très nettement avec les rappels vaccinaux, quel que soit le délai après lequel sont faits les rappels.

MOTS-CLÉS • Vaccin encéphalite japonaise. Séroprotection. Anticorps neutralisants.

LONG-TERM SEROPROTECTION AGAINST JAPANESE ENCEPHALITIS USING AN INACTIVATED VACCINE (JEVAX®)

ABSTRACT • Japanese encephalitis vaccine (Jevax®) is an inactivated vaccine using the Nakayama viral strain. Until 2007, Jevax® was the only Japanese encephalitis vaccine available in France but the duration of seroprotection after vaccination and exact timing of booster injections was unclear for travelers from non-endemic areas. The purpose of this report is to describe the results of a retrospective study in which neutralizing antibody levels were measured in 71 subjects previously vaccinated with Jevax®. All subjects underwent testing at the Pasteur Institute Medical Center as part of preparation for humanitarian missions to endemic Japanese encephalitis areas in 2005-2006. A neutralizing antibody level greater than or equal to 20 was considered as protective. Findings showed that 49 of the 71 subjects (69%) still had protective antibody levels at a median of 4 years after the last Jevax® immunization. In multivariate analysis, the only factor correlated with long-term seroprotection was the total number of vaccinations received. Based on these findings, it was concluded that long-term seroprotection after Jevax® vaccination requires repeated booster injections even in subjects frequently exposed to the virus. No correlation was found between seroprotection and the interval between the booster injections.

KEY WORDS • Japanese encephalitis vaccine. Seroprotection. Neutralizing antibodies.

L'encéphalite japonaise (EJ) est une arbovirose très répandue en Asie du Sud et de l'Est. Le seul vaccin utilisé en France pour la prévention de cette maladie était le vaccin Jevax® (Aventis-Pasteur), vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin, utilisant la souche virale Nakayama. Ce vaccin n'est plus disponible du fait de son arrêt de fabrication en 2007. Il a été transitoirement remplacé en 2008 et 2009 par un vaccin proche utilisant la même souche, fabriqué en Corée du Sud, par Green Cross, avant l'autorisation de mise sur le marché courant 2009 d'un nouveau vaccin contre l'encéphalite japonaise (Ixiaro®), utilisant la souche SA14-14-2 cultivée sur cellules Vero. La longévité de la séroprotection post-vaccinale, la périodicité des rappels vaccinaux et le schéma de relais entre les différents types de vaccin sont cependant mal connus chez les voyageurs. L'objectif de cette étude était donc d'évaluer la persistance d'une séroprotection contre l'EJ dans une population de voyageurs déjà antérieurement vaccinés.

Patients et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 71 volontaires d'organisations non gouvernementales (ONG) (ou membres accompagnants de leur famille) vus au Centre Médical de l'Institut Pasteur en 2005 et 2006, en prévision d'une mission humanitaire dans une région endémique pour l'EJ. Tous ces sujets avaient été vaccinés par le passé avec le vaccin Jevax®, en vue de précédentes missions en zone d'endémie. Aucun volontaire originaire d'un pays endémique pour l'EJ n'a été inclus dans la population étudiée, afin d'éliminer un possible biais lié soit à un antécédent d'infection naturelle au virus de l'EJ, soit à une vaccination contre l'EJ reçue dans l'enfance.

La mesure de l'immunité post-vaccinale reposait sur le titrage des anticorps neutralisants de l'EJ. Ces titrages ont été réalisés au Centre National de Référence des Arbovirus par la technique de réduction de plaques (PRNT ou Plaque Reduction Neutralization Test), avec l'objectif de 50 % de réduction de plaque (PRNT50) pour l'étude de l'immunité post-vaccinale. Un seuil de 20 a été considéré comme corrélé spécifiquement à une séroprotection.

• Correspondance : mail : consigny@pasteur.fr

• Article reçu le 18/11/2008, définitivement accepté le 16/11/2009.

Une analyse multivariée (régression logistique) a été effectuée pour mettre en évidence une relation statistique entre les caractéristiques des sujets et de leur vaccination et la présence d'une séroprotection (titre obtenu par PRNT50 \geq 20) à l'aide du logiciel R 2.4.3.

Résultats

L'âge médian des 71 sujets était de 34 ans (9 à 68 ans), avec 35 femmes et 36 hommes, dont un enfant. Les volontaires avaient reçu une médiane de 3 doses de vaccin Jevax® (2 à 9 doses). En primo-vaccination, 30 volontaires avaient reçu un protocole accéléré de 3 injections sur 14 jours (J0-J7-J14), 24 un protocole standard de 3 injections sur 21 à 28 jours (J0-J7-J21 ou J28), 2 avaient reçu 3 injections étalées entre 1 à 3 mois (J0-J7-M1 à M3), et 15 avaient reçu un schéma incomplet à 2 injections (J0-J7). A la suite de cette primo-vaccination, 34 volontaires n'avaient reçu aucun rappel, 27 avaient reçu un seul rappel et 10 au moins 2 rappels. Sur les 71 sujets, 48 (67,6 %) avaient reçu le Jevax® en association avec d'autres vaccins lors de leur primo vaccination, avec une médiane d'une valence vaccinale associée (de 1 à 7 valences vaccinales associées). Les vaccins associés étaient le vaccin antirabique à titre préventif dans 81,3 % des cas, le vaccin méningococcique (A+C ou ACYW135) dans 31,2 % des cas, le vaccin typhoïdique dans 27,1 % des cas, le vaccin contre l'hépatite B dans 25 % des cas, contre l'hépatite A dans 23 % des cas, le vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite dans 18,8 % des cas, ou un autre vaccin dans 21 % des cas. Parmi les antécédents significatifs pour une éventuelle réaction croisée avec des flavivirus apparentés, on note que 10 volontaires avaient un antécédent de dengue symptomatique avec une sérologie positive en IgG, que tous avaient déjà été vaccinés contre la fièvre jaune, et qu'un seul volontaire avait été vacciné contre l'encéphalite à tiques.

Sur les 71 sujets, 49 (69 %) avaient un taux d'anticorps protecteur (titre \geq 20 par PRNT50) après un délai médian depuis la dernière injection de vaccin de 4 ans (0,5-14 ans), à des titres allant de 20 à \geq 640. Parmi les 56 sujets ayant reçu une primo-vaccination classique à 3 injections, 53,5 % de ceux n'ayant pas eu de rappel gardaient un taux protecteur après un délai médian de 4,5 ans, 82,6 % après 1 rappel et un délai médian de 2 ans, et 100 % après 2 rappels et un délai médian de 3 ans (Tableau 1). Parmi les 15 sujets n'ayant reçu que 2 injections en primo-vaccination, 50 % de ceux n'ayant pas eu de rappel gardaient un taux protecteur après un délai médian de 6 ans, 75 % après 1 rappel et un délai médian de 2 ans et 80 % après 2 rappels et un délai médian de 4 ans. Lorsque n'était considéré que le nombre total d'injections de vaccin Jevax® reçues, sans considération du schéma utilisé, 50 % des 6 sujets ayant reçu

2 injections gardaient un taux protecteur après un délai médian de 6 ans, 56 % des 32 sujets ayant reçu 3 injections après un délai médian de 4 ans, 84 % des 28 sujets ayant reçu 4 injections après un délai médian de 3 ans et 100 % des 5 sujets ayant reçu au moins 5 injections après un délai médian de 3 ans.

En analyse multivariée, l'âge, le sexe, le délai médian entre la dernière injection de vaccin et le titrage des anticorps, l'existence d'associations vaccinales ou la nature de ces dernières, le type de protocole de primo-vaccination, un antécédent de dengue ou de vaccination contre la fièvre jaune n'étaient pas significativement associés à la présence d'une séroprotection. Le seul facteur associé à cette séroprotection persistante contre l'EJ était le nombre total d'injections de vaccin reçues (OR=3,13 avec IC95 [1,48 ; 6,61], $p=0.003$), correspondant indirectement au nombre de rappels reçus.

Discussion

La vaccination contre l'encéphalite japonaise est justifiée chez des voyageurs se rendant dans les zones endémo-épidémiques surtout rurales d'Asie, pour des durées longues, ce qui est le plus souvent le cas des humanitaires. En effet, le virus de l'encéphalite japonaise, transmis par des moustiques du genre Culex, peut donner, dans 1 cas sur 100 à 300 des tableaux d'encéphalites, responsables d'une mortalité élevée (30 %) et de séquelles à long terme (1).

La protection conférée contre l'encéphalite japonaise est liée à la production d'anticorps neutralisants (1). Sur la base des résultats fournis par les modèles animaux et par des essais vaccinaux cliniques (1, 2, 3), l'OMS a admis que la présence d'un titre d'anticorps neutralisants au moins supérieur ou égal à 10 (PRNT50) constituait la preuve d'une séroconversion post-vaccinale et d'une réponse protectrice minimale. Les tests de neutralisation (PRNT) n'étaient pas uniformément standardisés au plan international, ce titre de 10 ne constitue qu'une indication de seuil minimal requis pour considérer une séroprotection (4). Les résultats obtenus dans cette étude l'ont été avec un seuil supérieur à celui proposé par l'OMS (20 au lieu de 10), le seuil de 20 présentant une plus grande spécificité que le seuil de 10, pour lequel peut être observée une réactivité non spécifique. Il a donc paru plus raisonnable de se fixer sur un seuil pour lequel la spécificité des anticorps détectés n'apparaissait pas discutable. La conséquence possible est que les pourcentages de séroprotection observés dans cette étude aient été un peu sous-estimés.

Le schéma d'administration du vaccin Jevax® préconisé pour les voyageurs occidentaux comporte 3 injections sur 14 ou 28 jours en primo-vaccination, puis un rappel après 2 ans, si l'exposition au risque persiste (5). Aucune recommandation officielle n'existe au-delà de ce premier rappel. Ceci explique en partie la grande variabilité des délais de réalisation des rappels ou des délais de réalisation des titrages par rapport à la dernière injection vaccinale. En effet, dans cette population, si la primo-vaccination suivait dans la majorité des cas les recommandations, les rappels n'étaient effectués que si la mission en zone endémique pour l'EJ se prolongeait ou surtout en cas de nouvelle mission, pouvant être très distante dans le temps de la primo-vaccination ou du dernier rappel. Cependant, dans cette étude, l'analyse multivariée n'a pas permis de retrouver de relation entre le délai médian depuis la dernière injection et la persistance d'une séroprotection. Cette dernière s'avère liée au nombre total d'injections reçues, quelles que soient les modalités de vaccination utilisées antérieurement.

Tableau 1. Taux de séroprotection en fonction du schéma de primo-vaccination et du nombre de rappels de Jevax®.

Schéma de primovaccination (effectif total)	Nombre de rappels	Nombre de sujets protégés (%)	Délai médian depuis la dernière injection de Jevax®
3 injections (n=56)	0	28 (53,5 %)	4,5 ans
	1	23 (82,6 %)	2 ans
	2	5 (100 %)	3 ans
2 injections (n=15)	0	3 (50 %)	6 ans
	1	4 (75 %)	2 ans
	2	4 (80 %)	4 ans
Total (n=71)		49 (69 %)	4 ans*

*Valeurs extrêmes : 6 mois et 14 ans.

En effet, si dans cette étude, la séroprotection à long terme contre l'EJ semble limitée en l'absence de rappels réguliers, y compris dans cette population de voyageurs humanitaires fréquemment exposés au virus de l'EJ, elle s'améliore très nettement avec l'augmentation du nombre d'injections vaccinales, donc de rappels, quel que soit le délai après lequel sont faits ces rappels.

La corrélation entre absence de séroprotection (titre d'anticorps < 10) et absence de protection clinique reste cependant mal connue, une immunité mémoire pouvant être présente en l'absence d'anticorps détectables par test de neutralisation (4). L'intérêt de rappels réguliers pour augmenter un niveau de séroprotection post-vaccinale initiale insuffisante corrobore du reste parfaitement cette hypothèse.

Conclusion

La primo-vaccination contre l'EJ semble insuffisante pour assurer une séroprotection à long terme en l'absence de rappels réguliers, mais cette séroprotection s'améliore nettement avec le nombre d'injections de rappels, quel que soit le délai entre ces rappels. Cette notion pourrait être importante à prendre en compte avec l'arrivée d'un nouveau vaccin contre l'EJ, l'Ixiaro® (6), pour la déter-

mination du schéma vaccinal optimal à adopter en relais chez des personnes préalablement vaccinées avec le Jevax®.

Références

1. Monath TP. Japanese Encephalitis. In: Plotkin SA et al. Vaccines. 4^e ed 2003, pp 930-41.
2. Defraites RF, Gambel JM, Hoke CH Jr, Sanchez JL, Withers BG, Karabatsos N et al. Japanese encephalitis vaccine (inactivated, Biken) in U.S.Soldiers : immunogenicity and safety of vaccine administered in two dosing regimens. *Am J Trop Med Hyg* 1999 ; 61 : 288-93.
3. Poland JD, Cropp CB, Craven RB, Monath TP. Evaluation of the potency and safety of inactivated Japanese encephalitis vaccine in US inhabitants. *J Infect Dis* 1990 ; 161 : 878-82.
4. Hombach J, Solomon T, Kurane I, Jacobson J, Wood D. Report on WHO consultation on immunological endpoints for new Japanese encephalitis vaccines. WHO, Geneva, 2-3 September, 2004. *Vaccine* 2005 ; 23 : 5205-11.
5. No Authors listed. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1993 ; 42 : 1-15.
6. Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, Rendi-Wagner P, Jilma B, Firbas C, 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.



Borobudur, récolte du vin de palme, Java © Morillon M