

### Encéphalite japonaise Actualités 2015

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 05/03/2016

#### 1. Généralités

L'Encéphalite japonaise (EJ) est une maladie zoonotique virale du continent asiatique à transmission vectorielle : c'est une arbovirose. Le virus responsable de L'EJ (VRJ) est la principale cause d'encéphalite virale en Asie. L'EJ est présente dans tous les pays d'Asie, qu'ils soient tempérés, subtropicaux ou tropicaux, et atteint de nouvelles zones suite à l'importation de vecteurs infectés. Actuellement, on estime à 3 milliards le nombre de personnes vivant dans 24 pays, appartenant principalement aux régions OMS d'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, considérées comme à risque d'EJ.

La zone épidémique est la Chine (centre et nord), les deux Corées, Taiwan, le Japon, l'extrême sud-est de la Russie (pays de climat tempéré, voire tempéré froid). La zone intermédiaire endémo-épidémique est l'Inde du Nord, le Népal, le Nord de la Birmanie, de la Thaïlande et du Vietnam, le sud de la Chine (zone intertropicale). La zone endémique est l'Inde du Sud, la Malaisie, le Sud de la Birmanie, de la Thaïlande et du Vietnam, les Philippines, l'Indonésie, la Papouasie Nouvelle Guinée et l'extrême Nord de l'Australie (Queensland).

On estime que 67 000 cas cliniques d'EJ se produisent chaque année, avec environ 13 600 à 20 400 décès. Le taux d'incidence global serait de 1,8/100 000 dans les 24 pays exposés. Mais, l'incidence annuelle de la maladie varie considérablement d'un pays à l'autre, et à l'intérieur même de ces pays. Elle varie aussi selon les tranches d'âge dans les pays d'endémie allant de 5,4/100 000 dans la tranche d'âge 0-14 ans à 0,6/100 000 des individus de  $\geq 15$  ans. Ces valeurs masquent des variations importantes de l'incidence rapportée selon les Régions OMS, avec une valeur estimée dans la tranche d'âge inférieure atteignant jusqu'à 12,6/100 000 dans les zones de forte incidence (certaines parties de la Chine et la République populaire démocratique de Corée, par exemple).

Même si elle est considérée comme une maladie de l'enfance, l'EJ peut se déclarer à tout âge, notamment lorsque le VEJ est introduit dans les nouvelles zones où la population est dépourvue d'immunité pré-existante et où aucun programme de vaccination contre l'EJ est en cours. C'est le cas au Bangladesh où plus de 50% des cas concernent des adultes.

L'OMS recommande d'introduire le vaccin contre l'EJ dans les programmes de vaccination dans toutes les régions où celle-ci représente un programme de santé publique.

L'EJ constitue un risque pour les voyageurs qui visitent les pays d'endémie. Ce risque est de l'ordre de 1 cas pour 1 million, mais peut atteindre 1 pour 5 000 en cas de séjour en zone de rizières ou en période de mousson.

#### 2. Épidémiologie

Le virus de l'EJ est un *flavivirus* (virus à ARN). Il possède une parenté antigénique avec plusieurs autres *flavivirus* dont le virus *West Nile* et les virus des encéphalites de la Murray Valley et de Saint Louis. Après une piqûre infectante par un moustique du genre *Culex*, 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. Les *Culex* (en particulier *Culex tritaeniorhynchus*) pullulent en saison des pluies. Ils piquent de la tombée du jour au matin et leur piqûre est douloureuse. Ils se reproduisent dans les eaux usées, les mares, les étangs et surtout dans les rizières. Le moustique, très abondant dans toute l'Asie, a été considérablement favorisé par l'homme depuis l'adoption de la rizière inondée. Le virus a pour hôtes de base des oiseaux aquatiques sauvages (aigrettes et hérons) ou domestiques (poulets, surtout canards) vivant sur des étendues d'eau, amplificateurs et disséminateurs de virus. Les oiseaux ne font pas la maladie. Certaines espèces sont migratrices et pourraient intervenir dans la dissémination du virus. Le virus a pour hôtes relais les porcs domestiques qui présentent une fois infestés une virémie intense et prolongée qui fait de ces animaux les principaux amplificateurs de virus et des hôtes relais entre les oiseaux et les hommes à l'origine de

l'infection de très nombreux moustiques. L'infection des porcs est habituellement inapparente. Le virus peut se propager à l'homme dans les zones rurales : par ses pratiques agropastorales, l'homme influence directement sur le cycle évolutif. Les rizières et les porcheries, proches des habitations humaines, expliquent que l'EJ soit une maladie rurale. Les facteurs de risque de l'EJ incluent donc à la fois le fait de vivre à proximité de rizières et la possession de porcs par la famille ou les voisins. L'homme entre de façon accidentelle dans le cycle. Il n'y a pas de transmission interhumaine. La période de transmission va de mai à décembre en zones épidémique et endémo-épidémique, toute l'année en zone endémique.

Le schéma épidémiologique est : oiseaux → culex → porcs domestiques → culex → hommes. L'intensité et la saisonnalité de la transmission sont liées au climat et aux activités humaines (saisons : été, automne; hommes : riziculture, élevage).

Si l'EJ est de manière prédominante une maladie rurale, des cas ont été détectés dans des grandes villes comme Katmandou et New Delhi, en l'absence de déplacement des populations rurales, ce qui suggère la possibilité d'une expansion de la zone de transmission du VEJ en raison de l'évolution des schémas d'utilisation des terres et de l'adaptation des vecteurs.

### 3. Clinique

L'EJ est le plus souvent asymptomatique. Un cas sur 250 est symptomatique. La maladie, après une incubation silencieuse de 4 à 14 jours, se caractérise par une fièvre d'installation brutale à 39°C et plus, avec frissons, céphalées, myalgies, confusion mentale et rigidité de la nuque. Des convulsions sont observées dans 75% des cas chez l'enfant.

Trois tableaux cliniques peuvent être observés :

- une fièvre aiguë non spécifique et sans caractère de gravité, réalisant un tableau proche de la dengue commune,
- une méningite sans atteinte encéphalitique,
- une encéphalite avec ou sans atteinte méningée.

L'atteinte neurologique réalise des formes hypertoniques extrapyramidaux de type Parkinson, des formes de myélite à type de paralysie flasque aiguë, des formes psychiatriques.

La létalité est de 20 à 30% surtout chez les jeunes enfants de moins de 10 ans.

Trente pour cent des sujets survivants présentent des séquelles neurologiques, psychosociales, psychiatriques et/ou physiques. Ces séquelles sont définitives (déficits moteurs, troubles de la concentration et de la mémoire, convulsions) ou régressent notamment chez l'adulte.

Il y a un fort risque d'avortements chez les femmes qui contractent l'infection au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse.

Il faut souligner la fréquence des paralysies flasques d'évolution aiguë au cours de l'EJ. Si le nombre de cas de poliomyélite a diminué régulièrement en Asie, confirmant l'efficacité du PEV, on n'observe pas d'évolution parallèle des cas de paralysie flasque d'évolution aiguë. Ainsi, du fait de sa ressemblance avec la poliomyélite, la fréquence de la paralysie flasque d'évolution aiguë serait sous estimée au cours de l'EJ.

### 4. Diagnostic

Une polynucléose sanguine est habituelle. L'étude du LCR peut montrer une pléiocytose de 10 à 100 éléments/mm<sup>3</sup> à prédominance lymphocytaire, la protéinorachie varie de 50 à 200 mg/dl, la glycorachie est normale. Mais, le LCR est normal dans 30 à 50% des cas. L'électroencéphalogramme est non spécifique, le scanner montre des lésions hypodenses.

La confirmation des cas présumés d'EJ est donnée par la sérologie (test ELISA) : présence d'IgM spécifiques du VEJ dans le LCR ou le sérum dans les 4 à 7 jours suivant le début de la maladie et par la RT/PCR qui détecte l'ARN viral dans le LCR.

Des réactions croisées avec d'autres flavivirus circulant en zone tropicale peuvent rendre difficile l'interprétation des réactions sérologiques hors d'un contexte épidémique. La sérologie sur des sérums appariés met en évidence une augmentation notable d'anticorps spécifiques. Les cultures tissulaires sur des échantillons de sang ou de LCR peuvent permettre d'isoler le virus.

Les IgM induits par la vaccination ne sont pas détectables dans le LCR, alors qu'ils sont détectables dans le sérum.

## 5. Traitement

Il n'y a pas de traitement étiologique de l'EJ. Des progrès sensibles ont été accomplis par une bonne prise en charge de l'EJ avec une réduction sensible de la mortalité et des séquelles par le contrôle de l'hyperthermie, des convulsions, des troubles ioniques et de la dénutrition.

## 6. Prévention

La vaccination est la stratégie de prévention de l'EJ la plus efficace et doit être étendue à toutes les zones où la maladie représente un problème de santé publique.

Quatre classes de vaccins contre l'EJ sont utilisés dans le cadre de programmes nationaux de vaccination :

- les vaccins inactivés préparés sur tissu cérébral murin, qui doivent être graduellement remplacés par des vaccins contre l'EJ de nouvelles générations, compte tenu de leur bon profil d'innocuité, d'immunogénicité et d'efficacité de ces derniers ;
- les vaccins inactivés préparés sur des cellules Vero : un vaccin inactivé préparé sur des cellules Vero (souche SA 14-14-2 atténuée , IXIARO ® et JESPECT®) a été homologué en 2009. La production de ce vaccin a été transférée dans le cadre d'un accord technique à l'Inde en 2012 (JEEV®) ;
- les vaccins vivants atténués : un vaccin vivant atténué préparé sur culture primaire de cellules rénales de hamster à partir de la souche 14-14-2 du VEJ est homologué depuis 1988 (CD.JEVAX®). Ce vaccin est employé dans les pays d'Asie ;
- un vaccin vivant recombinant (chimérique) atténué a obtenu l'homologation en Australie en 2010 et depuis est homologué et utilisé dans les pays d'Asie (IMOJEV®, JE-CV®, ChimeriVax-JE®).

La vaccination contre l'EJ doit être intégrée aux calendriers nationaux de vaccination dans toutes les zones où la maladie est une priorité de santé publique. La stratégie la plus efficace de vaccination dans les zones d'endémie consiste à mener une campagne unique dans une population cible primaire définie par l'épidémiologie locale (habituellement les enfants < 15 ans) suivie par l'intégration du vaccin contre l'EJ dans le programme de vaccination systématique des enfants. Il est recommandé de respecter les schémas posologiques vaccinaux et les âges d'administration :

- vaccins inactivés préparés sur cellules Vero : 2 doses intramusculaires à 4 semaines d'intervalle en débutant la série primaire à  $\geq 6$  mois dans les situations d'endémie. L'âge d'administration de la première dose est variable : pour les enfants < 3 ans, la dose est de 0,25 ml et pour ceux de  $\geq 3$  ans de 0,5ml ;
- vaccins vivants atténués : la primovaccination consiste en l'administration d'une dose de 0,5ml par voie sous-cutanée à partir de l'âge de 8 mois ;
- vaccin vivant recombinant : la primovaccination s'effectue par administration sous-cutanée à partir de l'âge de 9 mois.

Les taux de séroprotection sont élevés pour ces trois classes de vaccins, variant de 90 à 95% et plus selon les vaccins. La durée de la protection est limitée nécessitant une dose de rappel dans les 2 ans après la première dose, produisant une réponse anamnésique rapide et un taux de séroprotection proche de 100%.

Le vaccin inactivé est utilisable chez les personnes immunodéprimées, y compris celles infectées par le VIH,

Chez les femmes enceintes, ce sont les vaccins inactivés préparés sur cellules Vero qui sont utilisés..

La vaccination contre l'EJ est recommandée pour les voyageurs en cas de :

- séjour avec exposition en milieu extérieur dans une région endémique, plus particulièrement dans les zones rurales,
- expatriation dans un pays situé dans la zone de circulation du virus,
- toute autre situation jugée à risque par le médecin vaccinateur.

Le vaccin utilisé en France est produit à partir d'un vaccin inactivé : c'est le vaccin Ixiaro®. Le taux de séroconversion est proche de 100%. Le schéma vaccinal est de deux injections à J0 et J28, une demi-dose (0,25 ml) à chaque injection entre 2 mois et 3 ans, une dose (0,50 ml) au-dessus de 3 ans, rappel 12-24 mois après la primo-vaccination avant une réexposition éventuelle au virus de l'EJ

Une protection non spécifique par les moustiquaires imprégnées, les vêtements longs, les répulsifs est indispensable.

La maladie doit être connue dans l'océan Indien, car elle peut poursuivre son périple vers le sud et vers l'ouest, du fait du développement de la riziculture (Afghanistan, Iran, vallées du Nil, côte orientale d'Afrique, pays musulmans où l'élevage des porcs est peu développé), mais surtout vers Madagascar (rizières irriguées) et vers la Californie à l'est.

## Références

- Diagona M., Tabo A., Debrock C., Preux P.M. L'Encéphalite japonaise. *Med. Trop.*, 2005, 65, 371-378.
- Diagona M., N'goungou E.B., Preux P.P. Efficacité d'une dose unique d'un vaccin (SA 14-14-2) contre l'encéphalite japonaise. *Med. Trop.*, 2006, 66, 205.
- OMS. Vaccins contre l'encéphalite japonaise. *REH*, 2006, 81, 331-340.
- Nett R.J., Campbell G.L., Reisen W.K. Potential for the emergence of Japanese encephalitis virus in California. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2008, 9, 511-517.
- Ghosh D., Basu A., Japanese encephalitis. A pathological and clinical perspective, 2009, 3, e-437.
- Rodhain F. Encephalite japonaise : une maladie virale en pleine évolution. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2010, 103, 135-154.
- Hills S.L., Giggs A.C., Fisher M. Cas d'encéphalite japonaise chez des voyageurs originaires des pays non endémiques, entre 1973 et 2008. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2010, 82, 930-936
- Monchecourt F., Dubischar-Kastner K., Kadlecik V. et coll. Tolérance, immunogénicité et confirmation de dose pour le vaccin inactivé contre le virus de l'Encéphalite Japonaise, Ixiaro®, IC51, chez des enfants philippins âgés de 3 à < 12 ans. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 367-370.
- OMS. Encéphalite japonaise : situation de la surveillance et de la vaccination en Asie et dans le Pacifique occidental, 2012. *REH*, 2013, 88, 357-364.
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS à propos des vaccins contre l'encéphalite japonaise - février 2015. *REH* 2015, 90 : 69-88.