

Les vaccins sans autorisation de mise sur le marché utiles à certains voyageurs.

A. Chippaux

(1) Membre scientifique du comité technique de vaccinations. Direction générale de la santé
(2)Manuscrit 1785/MDV17.2e Journée française de médecine des voyages, 3 mai 1996, Paris.

Summary: The vaccines without licence useful for certain travellers.

Certain vaccines such as the amaril vaccine are highly recommended and even required from the traveller. Other vaccinations concern persons travelling in regions where they might be infected by pathogens not present in their countries of origin. There exist vaccines which are available in certain countries but which are not (or not yet) allowed on the French market. This is the case for the Japanese encephalitis (JE) and for the tick encephalitis (TE) of Central Europe. Details should be given about how the traveller can benefit from these vaccines, and about practical procedures to obtain them. The agents responsible are viruses transmitted by arthropods (the mosquito and the tick, respectively). The variability of the risk and the seasons of transmission, variable from one region to another (especially as far as JE is concerned), have to be taken into account. Also, the small risk of infection presently encountered and the small percentage of persons developing clinical syndromes after an infectious bite should be taken into consideration. Practically speaking, vaccination against the Japanese encephalitis is recommended to those persons who plan to stay in an endemic or epidemic region for several weeks during the season of transmission, especially if a trip into rural areas is entailed. As far as tick encephalitis is concerned, infection can take place in all rural areas (meadows, clearings, underwoods...) of the Vosges and the zones east of them, especially in Central Europe, Russia and Siberia. While the decision is still justifiably pending as to whether to allow these vaccines on the market, it is possible to obtain from the public health administration a temporary authorisation for their administration. Travellers should in any case be strongly advised to protect themselves against the bites of arthropods.

Résumé :

Certains vaccins sont fortement recommandés, voire exigés des voyageurs, comme c'est le cas pour le vaccin amaril. D'autres vaccinations concernent les personnes se rendant dans des régions où elles sont susceptibles d'être infectées par des agents pathogènes qui ne sont pas présents dans nos contrées. Il existe des vaccins commercialisés dans plusieurs pays, mais ne disposant pas (ou pas encore) d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. C'est le cas de l'encéphalite japonaise (EJ) et de l'encéphalite à tiques d'Europe Centrale (ET). Il convient de préciser dans quelles conditions les voyageurs bénéficieraient de ces vaccins, et comment procéder en pratique pour les obtenir. Les agents responsables sont des virus transmis par des arthropodes (respectivement un moustique et une tique). On doit prendre en considération la grande variation du risque et des saisons de transmission, d'une région à l'autre (surtout en ce qui concerne l'E.J.). Il faut aussi tenir compte du faible risque d'infection actuellement évalué, du faible pourcentage de personnes faisant un syndrome clinique à la suite d'une piqûre (ou morsure) infestante. En pratique, la vaccination contre l'E.J. est recommandée aux personnes qui séjourneraient plusieurs semaines dans une région endémique ou épidémique pendant la saison de transmission, surtout si le voyageur doit se rendre en zone rurale. En ce qui concerne l'encéphalite à tiques, on peut la contracter dans toutes les zones rurales (prairies, clairières, sous-bois...) à partir des Vosges et à l'est de celles-ci, en particulier dans toute l'Europe centrale, en Russie, en Sibérie. En attendant que ces vaccins obtiennent l'AMM, il est possible d'obtenir une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) sur demande justifiée auprès de l'Agence du médicament. Bien entendu, il convient dans tous les cas de conseiller très instamment à tous les voyageurs de se protéger contre les piqûres et morsures d'arthropodes.

Key-words: Vaccination - Vaccine - Japanese encephalitis - Tickborne encephalitis - Temporary authorisation of utilisation

Mots-clés : Vaccination - Vaccin - Encéphalite japonaise - Encéphalite à tiques - Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Certains vaccins sont fortement recommandés, voire exigés des voyageurs, comme c'est le cas pour le vaccin amaril. D'autres vaccinations concernent des personnes se rendant dans les régions où elles sont susceptibles d'être infectées par des agents pathogènes dont la répartition géographique est limitée à une région. La gamme des vaccins disponibles pour le voyageur s'enrichit constamment ; et pourtant elle s'avère insuffisante pour des voyages prévus dans des régions où sévissent certaines maladies.

Ces maladies à caractère régional (et parfois saisonnier) sont en général des maladies transmises par arthropodes ; la trans-

mission est liée à l'éthologie du vecteur, ce qui explique notamment leur aire géographique limitée.

Nous n'envisagerons évidemment que les cas où des vaccins existent mais ne sont pas encore disponibles en France. On doit alors distinguer :

- les vaccins commercialisés, mais ne disposant pas (ou pas encore) en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). C'est le cas de l'encéphalite japonaise et de l'encéphalite d'Europe centrale transmise par tiques (2);
- les vaccins expérimentaux ou disponibles seulement pour des catégories restreintes (en général professionnelles) de personnes exposées.

L'encéphalite japonaise (E. J.)

C'est une maladie causée par un *Flavivirus* (groupe de la fièvre jaune et de la dengue) transmise par un moustique du genre *Culex*. C'est une maladie grave : plus de 50 000 cas annuels avec un taux de létalité de l'ordre de 25 % et de nombreuses séquelles neuro-psychiatriques chez les enfants et les personnes âgées. Mais on a signalé très peu de cas chez les voyageurs (moins de 30 cas bien documentés depuis 1978). Elle sévit dans une vaste partie de l'Asie, des Philippines à l'Inde incluse, de l'extrême est de la Russie sibérienne et du Népal à l'Indonésie. Son incidence semble en baisse dans la partie orientale (Corée, Japon), alors qu'elle est en hausse dans la partie tropicale (Sud-est asiatique) et qu'elle progresse vers l'ouest. Elle est endémique dans les régions tropicales du Sud-est de l'Asie, où la transmission est maximale pendant la saison des pluies. On observe des épidémies dans les régions tempérées de l'est, au cours de l'été et au début de l'automne. La transmission peut durer toute l'année dans les régions où l'irrigation favorise la pullulation des moustiques vecteurs (rizières). Le cycle de transmission, qui implique les porcs et de nombreuses espèces d'oiseaux sauvages, est surtout rural, mais on peut observer l'E. J. en milieu urbain.

On doit prendre en considération la grande variation du risque et des saisons de transmission. Il faut aussi tenir compte du faible risque d'infection actuellement évalué, du très faible pourcentage de personnes faisant un syndrome clinique à la suite d'une piqûre infestante, et que certains auteurs évaluent à moins de 1 %.

En pratique, la vaccination contre l'E. J. est recommandée aux personnes qui se rendent plusieurs semaines dans une région endémique ou épidémique pendant la saison de transmission, surtout si le voyageur doit séjourner en zone rurale.

Les vaccins actuels sont des vaccins inactivés ; le plus utilisé dans les pays occidentaux est préparé à partir de cerveaux de souris, hautement purifié, inactivé par le formaldéhyde et lyophilisé. On administre 3 doses de 1 ml par voie sous-cutanée les jours 0, 7 et 30. On peut, si nécessaire, réduire les intervalles à 5/7 jours, mais en sachant que la réponse immunitaire sera moins bonne. On s'abstiendra de vacciner le nourrisson de moins d'un an et les enfants de 1 à 3 ans recevront une dose de 0,5 ml au lieu de 1 ml. On peut procéder à des injections de rappel à intervalle de un à trois ans.

C'est un vaccin habituellement bien supporté. On observe dans environ 10 % des cas des réactions généralisées, souvent à type d'hypersensibilité, qui incitent à respecter les précautions d'emploi recommandées par le fabricant.

Les encéphalites à tiques (E. T.)

Il s'agit de zoonoses régionales endémiques en Europe centrale et en Asie septentrionale. Leur létalité peut atteindre 30 % en Sibérie (elle est beaucoup plus faible en Europe) et elles peuvent laisser des séquelles neurologiques graves.

Elles sont causées par deux *Flavivirus* très voisins appartenant à un complexe de virus d'encéphalites et de fièvres hémorragiques transmis par des tiques (ordre des Acariens). On reconnaît ainsi deux sous-types :

- en Russie européenne et asiatique, l'encéphalite verno-estivale russe, encore appelée encéphalite de la taïga,
- en Europe centrale, l'encéphalite à tiques d'Europe centrale (ou méningo-encéphalite européenne diphasique) moins grave que la forme russe.

Les tiques vivent en zone rurale, sont sédentaires et se nourrissent sur les mammifères, surtout dans les prairies, clairières, sous-bois, berges des cours d'eau... Ovins et caprins contaminés excrètent le virus dans le lait, d'où un risque de contamination par l'ingestion de lait cru d'animal infecté, mais ce mode de transmission reste très secondaire.

On peut contracter une E. T. à partir des Vosges et à l'est de celles-ci, dans toute l'Europe centrale, en Russie, en Sibérie, dans toutes les zones rurales boisées, pendant la période d'activité des tiques, du printemps à l'automne ; mais les régions ne sont pas uniformément infestées. On recommandera la vaccination à tous les campeurs et randonneurs.

Les vaccins utilisés en Europe sont préparés à partir d'une souche du sous-type d'Europe centrale, cultivée sur embryon de poulet, inactivés par le formaldéhyde et purifiés. Le vaccin est administré par voie sous-cutanée profonde ou intramusculaire, à raison de trois injections de 0,5 ml, les deux premières à un mois d'intervalle, la 3ème neuf à douze mois après la 2ème injection, puis tous les cinq ans.

On peut envisager pour les personnes pressées un schéma accéléré à deux injections à deux à quatre semaines d'intervalle ; il n'assure qu'une protection limitée mais tout à fait valable pour un court séjour en zone endémique. Le vaccin est habituellement bien supporté et ne comporte pas de contre-indications particulières.

Les autorisations temporaires d'utilisation (A.T.U.)

Bien que commercialisés en Amérique du nord et dans de nombreux pays d'Europe, les vaccins contre l'encéphalite japonaise et l'encéphalite à tiques n'ont pas encore obtenu en France une autorisation de mise sur le marché (AMM). Toutefois, le Ministère chargé de la santé a mis en place, par deux dispositions législatives, la possibilité de bénéficier de certains médicaments sans AMM ; ce sont les A.T.U. (1).

Les ATU constituent des autorisations temporaires d'utilisation, à des fins thérapeutiques, de médicaments ne bénéficiant pas d'AMM, mais se révélant prometteurs ou potentiellement utiles, lorsque certaines conditions sont réunies :

- pathologies rares ou graves ,
- absence d'alternative thérapeutique,
- en dehors des essais cliniques,
- lorsque le développement n'a pas encore permis d'accorder une AMM.

Selon la pharmacopée, les vaccins répondent à la définition des médicaments. Ces dispositions leur sont donc applicables. On distingue deux sortes d'ATU :

- L'ATU COHORTE. Elle porte sur un groupe ou un sous-groupe de personnes parfaitement définies et concerne des produits fortement présumés efficaces, ayant atteint un stade avancé de leur développement, voire pour lesquelles le dossier d'AMM est en cours de rédaction ou d'enregistrement, dans le cadre de procédures qui peuvent être relativement longues. Il s'agit en quelque sorte d'une pré-AMM.

Les procédures de surveillance des patients traités dans le cadre de la cohorte, portant notamment sur les effets indésirables, et le retour de l'information vers la firme distributrice, doivent être strictement respectées et les patients traités doivent être informés sur la nature et le statut sans AMM du produit. Les demandes d'ATU COHORTE émanent du titulaire du droit d'exploitation du médicament.

- L'ATU NOMINATIVE. Elle porte sur des malades nommément désignés, sous la responsabilité du médecin-traitant. Son

utilisation est de type " compassionnel " et concerne des produits présumés efficaces et utiles, mais pour lesquels les données disponibles sont jugées insuffisantes.

La demande est réalisée par le médecin prescripteur, transmise par l'intermédiaire du pharmacien-hospitalier ; les informations la concernant sont portées sur un formulaire signé par le médecin prescripteur et complété par le pharmacien hospitalier, et qui est adressé (par télécopie) à l'Agence du médicament, section ATU. Elle doit être délivrée avec une autorisation d'importation lorsqu'il s'agit d'un produit ne bénéficiant pas d'AMM à l'étranger.

Chaque demande est instruite par l'Agence du médicament assistée d'experts. L'évaluation porte notamment sur la qualité pharmaceutique, l'innocuité et l'efficacité du produit dans l'indication revendiquée. L'avis peut être favorable ou défavorable. Dans le cas qui nous intéresse, la vaccination contre l'encéphalite à tiques est assujettie à une demande d'ATU-cohorte, la vaccination contre l'encéphalite japonaise à une demande d'ATU nominative.

Autres vaccins

Aux États-Unis, certains laboratoires préparent des vaccins destinés à protéger certaines catégories professionnelles. C'est le cas notamment :

- de la fièvre de la vallée du Rift, zoonose transmise par moustiques, due à un *Phlebotovirus*, famille des Bunyaviridés, sévisant dans tout l'est de l'Afrique jusqu'à Madagascar et dans une grande partie de l'Afrique au sud du Sahara ;
- des méningo-encéphalites équine américaine de l'est, de l'ouest et du Venezuela, causées par des *Alphavirus* (Togaviridae) transmises par moustiques et présentes dans une grande partie des Amériques entre États-Unis et Argentine.
- de la peste

Ces vaccins sont en général sous le régime des essais cliniques pour lesquels les responsables refusent de nouvelles inclusions qui désorganiserait leurs protocoles.

A l'opposé, il y a des vaccins qui sont abandonnés sous leur forme classique et dont les nouvelles moutures sont pour le moment au stade prospectif plus ou moins avancé. C'est le cas du vaccin pesteux historique de GIRARD et ROBIC et, en France, du vaccin cholérique dont la commercialisation vient d'être arrêtée.

Conclusion

La vaccination ne doit jamais être systématique, mais, au contraire, elle doit être envisagée en connaissance de cause, en pesant soigneusement avantages et inconvénients. Lorsqu'elle est effectuée, elle ne dispense pas de suivre les mesures générales de prévention. En l'occurrence, on conseillera instamment à tous les voyageurs de se protéger contre piqûres et morsures d'arthropodes :

Encéphalite japonaise (transmise par moustiques) : moustiquaires, de préférence imprégnées d'insecticide, répulsifs, vêtements protecteurs...

Encéphalite transmise par tiques : répulsifs, vêtements protecteurs, ôter la tique dès qu'on constate qu'elle s'est fixée sur la peau.

Références bibliographiques

1. Code de la santé publique. Art.L 601-2, modifié par la loi du 28 mai 1996, paru au J.O. du 29 mai 1996.
2. Direction générale de la santé - *Guide des vaccinations*. Edition 1995 (Comité français d'éducation pour la santé, CFES).

Adresse de l'Agence du médicament :

143/147 bd Anatole France, 95285 St-Denis cedex
Téléphone : 01 48 13 22 77 ; télécopie : 01 48 13 20 97