



## **Prévention vaccinale des maladies vectorielles en Asie du Sud-Est**

---

Réunion de Printemps de la SMV

23/03/2023

Paul Henri Consigny, Centre Médical de l'Institut Pasteur

[Liens d'intérêt : aucun depuis > 5 ans]

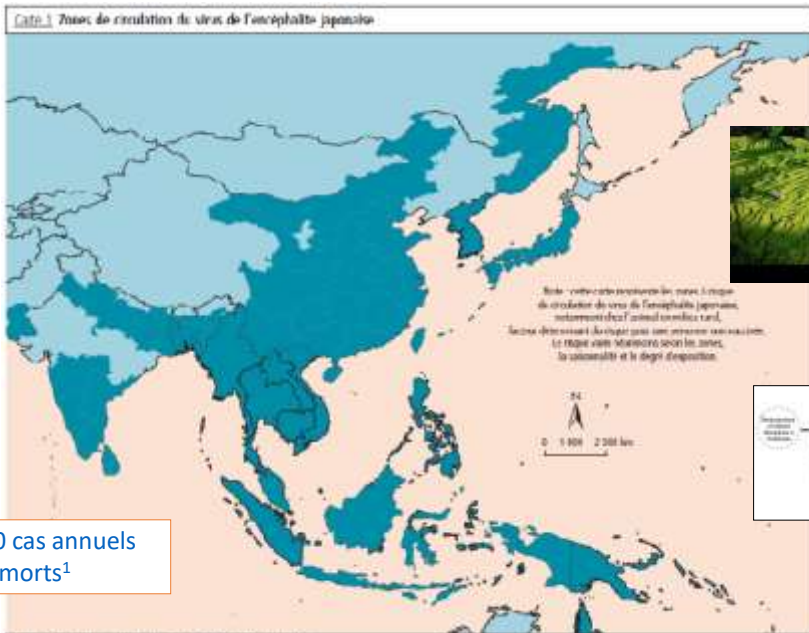
## **Sommaire**

---

- 1/ Le risque vectoriel chez les voyageurs en Asie**
- 2/ Bases de la prévention des maladies vectorielles**
- 3/ Focus sur l'encéphalite japonaise**
- 4/ Focus sur la dengue**
- 5/ Les autres arboviroses à prévention vaccinale potentielle**



# Focus sur l'encéphalite japonaise

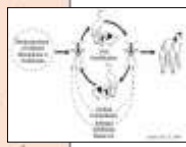


100 000 cas annuels  
25 000 morts<sup>1</sup>



Données Mérieux, Institut Pasteur, OMS, / Forêt via carte Cop / Carte INVS D11

<sup>1</sup>Quan, Elife 2020



## L'encéphalite japonaise

Risque pour le voyageur: VARIABLE ET PAS TOUJOURS PREVISIBLE

- **Données « classiques »** (CDC MMWR 1993) :
  - Risque global : **1 / 1 000 000** de voyageurs
  - En cas de séjour rural, en période de transmission risque : **1 / 10 – 20 000 / semaine**
- **Données « moins anciennes »** : **risque globalement faible ++**
  - Voyageurs US de 1973 à 2008 : proche de **0,2 / 1 000 000** de voyageurs, en zone à faible risque (Hill, AJTMH 2010)
  - Voyageurs scandinaves en Thaïlande : **1 / 400 000** voyageurs (Buhl JTM 2009)
  - Voyageurs européens : **1,3 cas / 7,1 millions** de voyageurs / an (Hatz JTM 2009)
  - Voyageurs australiens : **0 séroconversions / 387** avec 73% de séjours < 30 jours (Ratnam JTM 2013)



Dernier recensement des cas chez les voyageurs : **55 cas de 1973 à 2008 chez des voyageurs de zone non endémique, quelle que soit la saison, avec 65% de séjours > 1 mois.**

➤ **10 décès / 24 patients avec des séquelles.** (Hills AJTMH 2010)

J. Hensley (2011, 2009-10)  
DOI: 10.1002/1545-5007.1000002

CASE REPORT

### Japanese encephalitis in a French traveler to Nepal

S. Lagarde - J-C Lajzer - B. Charrel - G. Querat -  
E. Vanhemsygen - E. Desprez - A. Pollock - E. Kaplan

France	Non-endémique (hors de + 25°)
Thaïlande	10 (10%)
Indonésie	4 (11%)
Chine	7 (17%)
Philippines	8 (20%)

- Un cas en France (publié) :



# La vaccination contre l'encéphalite japonaise

Préambule : >99% des voyageurs à destination de l'Asie ne sont pas vaccinés contre l'EJ (Hatz JTM 2009)

Vaccin disponible en Europe : Ixiaro® : virus inactivé (souche SA14 – 14 – 2), cultivé sur cellules VERO, adsorbé sur hydroxyde l'aluminium.

Possible chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 2 mois (1/2 dose entre 2 mois et 3 ans)

Schéma vaccinal : J0 – J28

- Rappel à 12-24 mois, en cas d'exposition continue (y compris chez l'enfant)
- Rappel 10 ans après en cas d'exposition continue / nouvelle (pour les 18-65 ans)

Schéma accéléré J0 – J7 possible chez l'adulte (18-65 ans)

#### Indication vaccinale :

- Exposition au risque dans un pays où existe une transmission de l'encéphalite japonaise : séjour (quelle qu'en soit la durée) dans une zone où l'irrigation par inondation est pratiquée (rizières), à proximité d'élevages de porcs, en période d'épidémie (ou de circulation virale accrue chez l'animal);
- Expatriation dans un pays située dans la zone de circulation du virus;
- Toute autre situation jugée à risque par le médecin vaccinateur

Alternatives en Asie / Australie : vaccins vivant atténué / vivant recombinant en 1 dose unique.



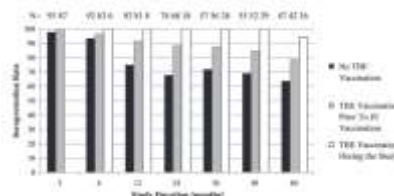
# La vaccination contre l'encéphalite japonaise

Excellente immunogénicité à court / moyen terme (Tauber 2007, Schuller 2008) :

- ➔ 96% de séroconversion à S4
- ➔ 95% de séropersistance à M6, et 83% à M12

Réponse à long terme (Taucher 2019, Paulke-Korinek 2015) :

- ➔ En l'absence de rappel : 82% de séropersistance à 5 ans (influence d'une vaccination TBE préalable)
- ➔ Réponse anamnestique après un rappel à 12-24 mois :
  - 100% à J28 du rappel
- ➔ Maintien de ce taux >95% pendant au moins 6 ans

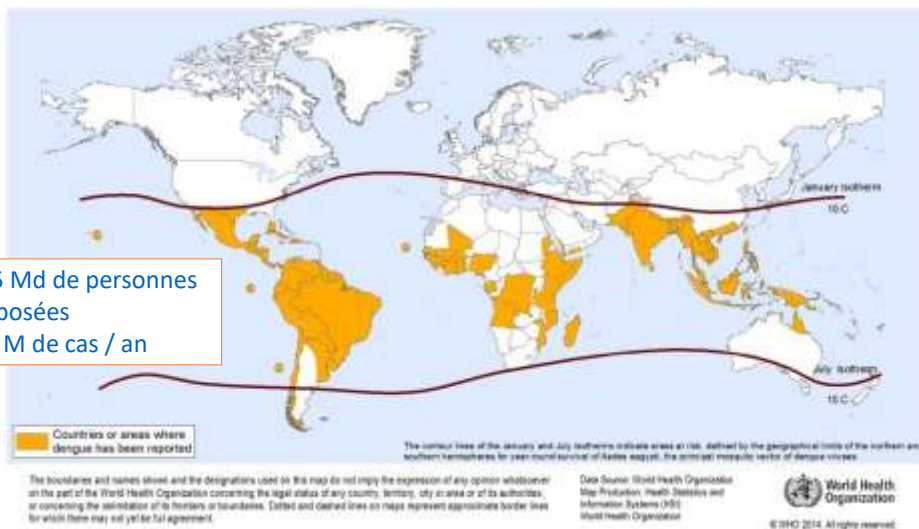


Efficacité d'une dose unique en rappel d'une primovaccination complète par Jevax (vaccin inactivé produit sur cerveau de souriceau NN, utilisé jusqu'en 2008) (Islam 2022)

- ➔ Séroprotection de 100% à J28 du rappel unique



# Focus sur la dengue



=> Risque élevé chez le voyageur : **1% / mois** de séjour (*Echelle de Steffen*)

SMV

Institut Pasteur

## Le vaccin dengue : les débuts

Difficultés initiales dans la mise au point d'un vaccin contre la dengue :

- Absence de modèle animal
- Présence d'Ac facilitants induits par une immunisation antérieure, avec risque d'augmenter le risque de formes graves à la 2<sup>ème</sup> infection
- Nécessité d'obtenir d'emblée un vaccin tétravalent, protégeant à la fois contre les 4 sérotypes.

Une première étape : le Dengvaxia (Sanofi), constitué d'une chimère fièvre jaune 17D – dengue

➤ Résultats préliminaires des essais de phase III menés en Asie et en Amérique latine :

- Schéma M0 M6 M12
- Efficacité sur les DVC (dengues virologiquement prouvées) symptomatiques de 56-60% dans les 2 ans chez les moins de 16 ans
- Efficacité chez les 9-16 ans séropositifs à J0 = 76% sur les DVC, 79% sur les hospitalisations, 84% sur les dengues sévères

➤ Mais constatation d'un excès d'hospitalisations chez les 2-16 ans dans les 5 ans suivant la vaccination (Sridhat NEJM 2018)

Csq: obtention d'une AMM européenne avec une indication vaccinale limitée aux personnes ayant un antécédent de dengue (sérologie dengue positive) = facteur limitant+++

SMV

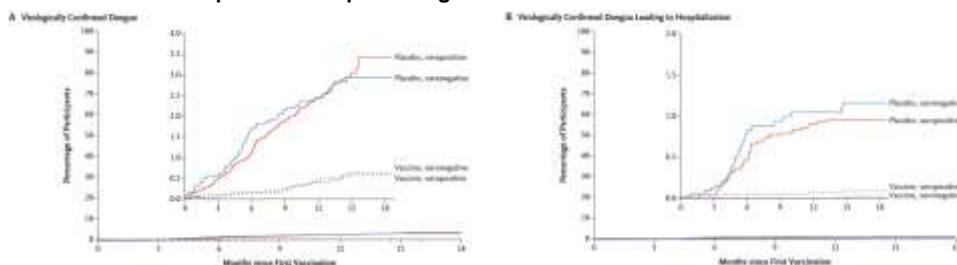
Institut Pasteur

# Le vaccin dengue : une nouvelle étape

Vaccin TAK-003 (Takeda) : vaccin vivant chimérique tétravalent basé sur un virus atténué dengue 2 et sur la gpE des différents sous-types de dengue (1,2,3,4).

Etude pivot de phase III vs placebo menée en Amérique latine et en Asie (Biswal NEJM 2019) :

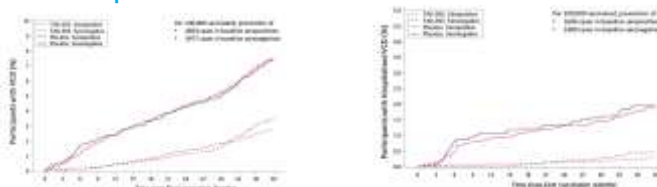
- 19 000 enfants de 4 à 16 ans.
- Schéma : 2 doses à M0 et M3
- Efficacité globale sur les DVC : 80% à 15 mois, quel que soit l'âge, le statut sérologique initial (mais variable selon le sérotype)
- Efficacité sur les hospitalisations pour dengue : 95%



# La vaccin dengue : les données s'accumulent

Suite de l'étude pivot : efficacité à 3 ans du vaccin TAK-003 (Takeda) (Rivera CID 2022) :

- Efficacité cumulée à 3 ans = 60% sur les DVC / 83,6% sur les hospitalisations
  - Chez les séronégatifs à J0 : 54% / 77%
  - Chez les séropositifs à J0 : 65% / 86%



- Efficacité vaccinale la 3<sup>e</sup> année en baisse (44,7% sur les DVC, 70,8% sur les hospi)
  - Evaluation de l'intérêt d'un rappel A VENIR

Tolérance du TAK-003 : douleurs locales (43% vs 26%placebo), céphalées (34% vs 30%) (Patel CID2023)

- Pas de différence en terme d'EIS

Co-administration possible chez les 18-60 ans avec Hépatite A (Tricou Vaccine 2023) et fièvre jaune, quel que soit la modalité (Tricou PlosNTD 2023) : tolérance et immunogénicité équivalentes.



# La vaccin dengue : une nouvelle AMM

Vaccin TAK-003 : QDenga : obtention d'une AMM européenne le 8 décembre 2022

= indication « pour la prévention de la dengue chez des sujets à partir de l'âge de 4 ans., conformément aux recommandations officielles » (quelle que soit le statut sérologique initial)



=> Une place à prendre en zone d'endémie : oui certainement (déjà en Indonésie)

=> une place à prendre chez les voyageurs : peut-être ?

=> A SUIVRE...



## Les autres arboviroses à prévention vaccinale potentielle

### Le virus Chikungunya

**Aedes porteurs du Chik dans le monde :**



[https://www.researchgate.net/figure/Le-Aedes-porteurs-du-Chik-dans-le-monde\\_fig3\\_47420828](https://www.researchgate.net/figure/Le-Aedes-porteurs-du-Chik-dans-le-monde_fig3_47420828)

Arbovirose arthritogène, avec atteintes articulaires chroniques invalidantes à distance.

Rarement asymptomatique.



### Le virus Zika

**Carte de répartition (CDC, 25/7/2022) :**



Souvent asymptomatique, mais...

...arbovirose à risque de malformation fœtale.

...transmission sexuelle possible.



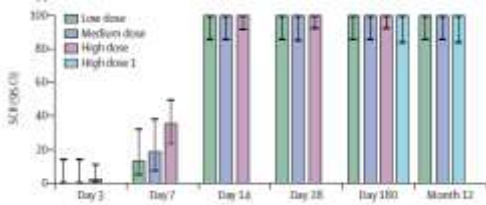
# De futurs vaccins disponibles ?

## Pour le virus Chikungunya ?

Candidat vaccin vivant atténué (Valneva).

Etude de phase I (Wressnigg, LancetID 2020) :

- 1 injection vaccinale unique (+ rappel ) M6/12)
- 120 adultes US de 18 à 45 ans
- Tolérance : effets locaux, pas d'EIG. Plus d'EI à forte dose.
- Séroconversion 100% à J14



- Pas de réponse anamnестique après R.

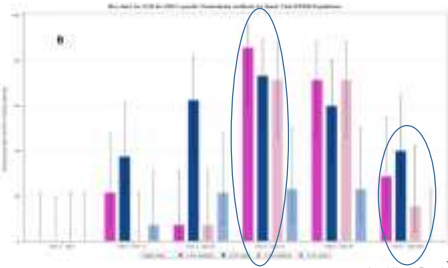


## Pour le virus Zika ?

Candidat vaccin inactivé produit sur cellules Vero, développé par Valneva.

Etude de phase I (Wressnigg, JTM 2022) :

- 2 schémas évalués : J0 J28 et J0 J7
- 67 volontaires US de 18 à 49 ans sans immunité antinflavivirale
- Tolérance : EI modérés, pas d'EIG.
- Séroconversion max 85% à J35, 40% à M7



# Et ne pas oublier la fièvre jaune parfois...

Vaccination obligatoire au titre du RSI dans la plupart des pays d'Asie, en provenance de pays endémiques.



### THAILAND

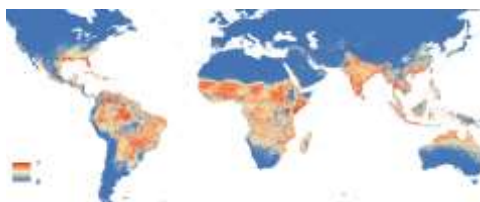
#### Yellow fever (2022)

Country requirement at entry: proof of vaccination against yellow fever is required for travellers aged 9 months or over arriving from countries with risk of yellow fever transmission, and for travellers having transited for more than 12 hours through an airport of a country with risk of yellow fever transmission.

Le risque d'importation de fièvre jaune en Asie n'est pas un mythe

- 11 cas de fièvre jaune importés en Chine depuis l'Angola (épidémie) en 2016.

Distribution d'*A. aegypti* :







**Merci de votre attention**

