



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

Le risque vectoriel chez les voyageurs

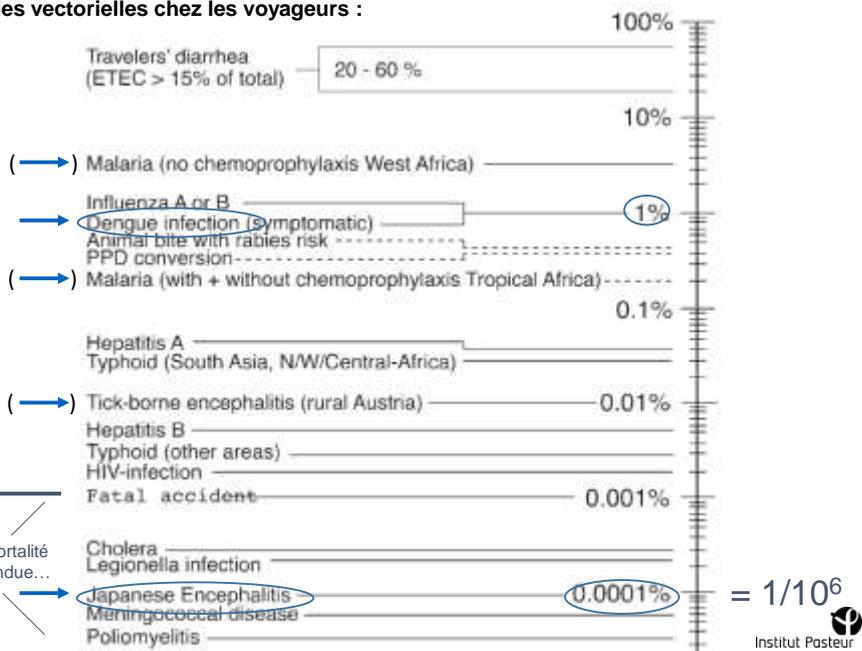
Place des maladies vectorielles chez les voyageurs :

(fçqe / mois de séjour)

La prévention vaccinale en Asie ne concerne QUE les arboviroses

Risque global < mortalité toute cause confondue...

SMV



(Steffen, JTM 1987, 2008, 2018)

Bases de la prévention des maladies vectorielles

Lutte antivectorielle

Traitement curatif intermittent / Chimioprophylaxie

Prévention personnelle antivectorielle

Vaccination ciblée sur un « arbovirus »

Mesures intégrables dans un programme national de lutte

Population / expatriés

Mesures intégrables dans un « programme de protection personnelle »

Individu / voyageurs

	Populations cibles	
	Populations de zone d'endémie	Voyageurs
Fièvre jaune	+	+ (RSI)
Encéphalite japonaise	+	+
Encéphalite à tique	+	+
Dengue	+	?
Paludisme	+/-	(-)
Chikungunya	?	?
Zika	?	?

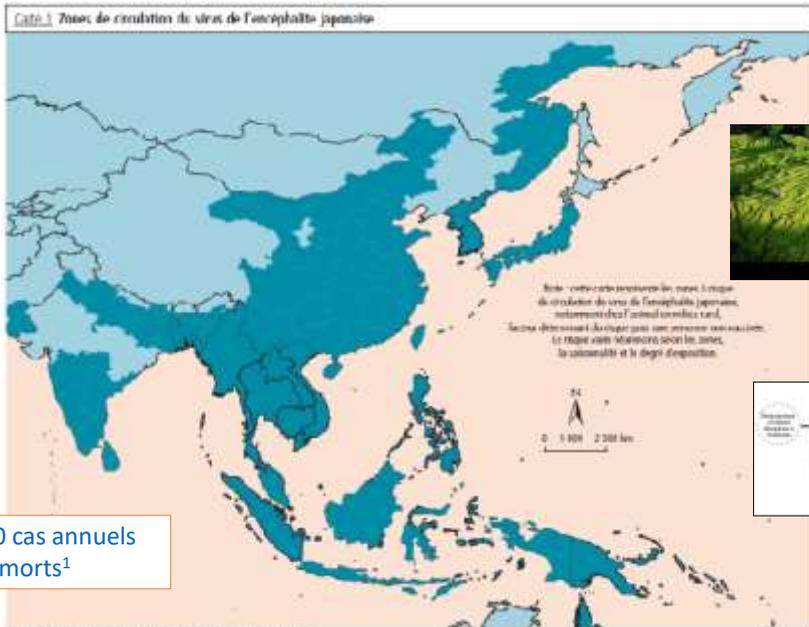
Efficacité relative des moyens de prévention disponibles contre les pathogènes viraux

Moyens de prévention	Efficacité relative (%)	
	Populations de zone d'endémie	Voyageurs
Éviter les zones à haut risque	+++	+++
Éviter les zones à risque	+++	+++
Éviter les zones à faible risque	+++	+++
Éviter les zones à très faible risque	+++	+++
Éviter les zones à risque très faible	+++	+++
Éviter les zones à risque	+++	+++
Éviter les zones à faible risque	+++	+++
Éviter les zones à très faible risque	+++	+++
Éviter les zones à risque	+++	+++
Éviter les zones à faible risque	+++	+++
Éviter les zones à très faible risque	+++	+++
Éviter les zones à risque	+++	+++
Éviter les zones à faible risque	+++	+++
Éviter les zones à très faible risque	+++	+++

= Efficacité limitée...

Institut Pasteur

Focus sur l'encéphalite japonaise

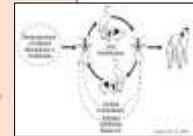


100 000 cas annuels
25 000 morts¹



Données Mérieux Inhibital, OMS, / Tirées de cette Carte / Carte INVS D11

¹Quan, 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. Himmelfarb (2011), 2009-10
DOI: 10.1007/s10041-009-0002-7

CASE REPORT

Japanese encephalitis in a French traveler to Nepal

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

France	Non-endémique (hors de la zone)
Thaïlande	10 (10%)
Indonésie	4 (4%)
Chine	7 (7%)
Philippines	9 (9%)



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.



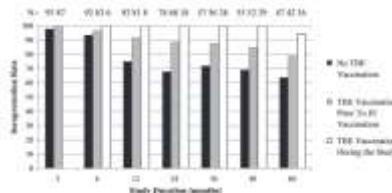
La vaccination contre l'encéphalite japonaise

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

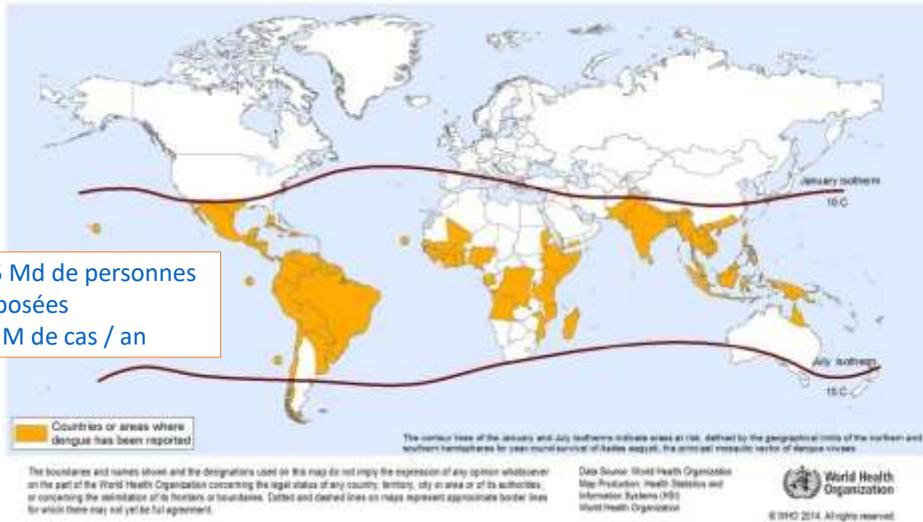


Efficacité d'une dose unique en rappel d'une primovaccination complète par Jevax (vaccin inactivé produit sur cerveau de souriceau NN, utilisé jusqu'en 2008) (Islam 2022)

- ➔ 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 facilitateurs induits par une immunisation antérieure, avec risque d'augmenter le risque de formes graves à la 2^{ème} 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

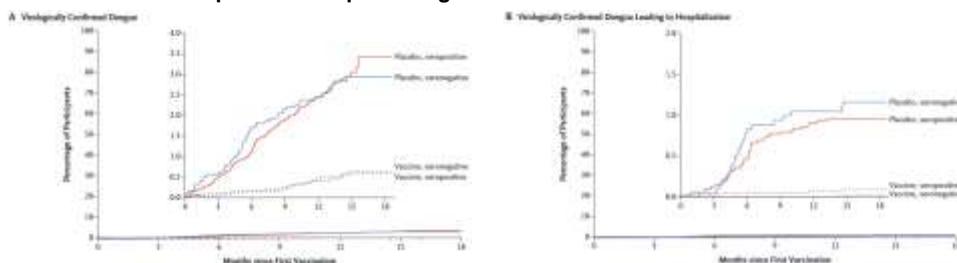
Institut Pasteur

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) :

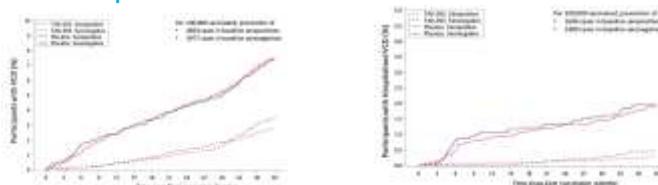
- 19 000 enfants de 4 à 16 ans.
- Schéma : 2 doses à M0 et M3
- Efficacité globale sur les DVC : 80% à 15 mois, quel que soit l'âge, le statut sérologique initial (mais variable selon le sérotype)
- Efficacité sur les hospitalisations pour dengue : 95%



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^e 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/Les-Aedes-porteurs-d-Chikungunya-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.



Des risques imprévisibles pour les voyageurs

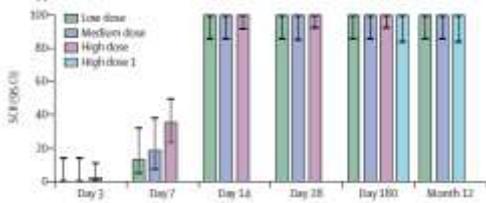
De futurs vaccins disponibles ?

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.
- Séroconconversion 100% à J14



- Pas de réponse anamnестique après R.

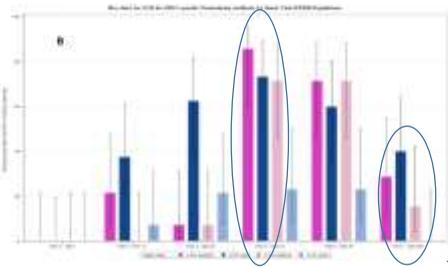


Pour le virus Zika ?

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

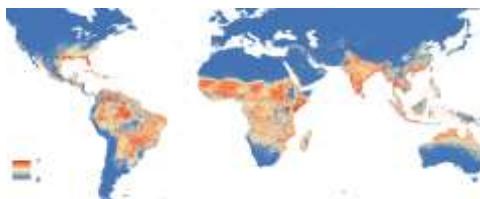
Yellow fever (2022)

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

