



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Les vaccins arboviroses

Dr Carole ELDIN

MCU-PH Maladies infectieuses et Tropicales - CHU Nord

Unité des Virus Emergents (UVE)

(Aix-Marseille Univ, Università di Corsica, IRD 190, Inserm 1207, IRBA) Marseille



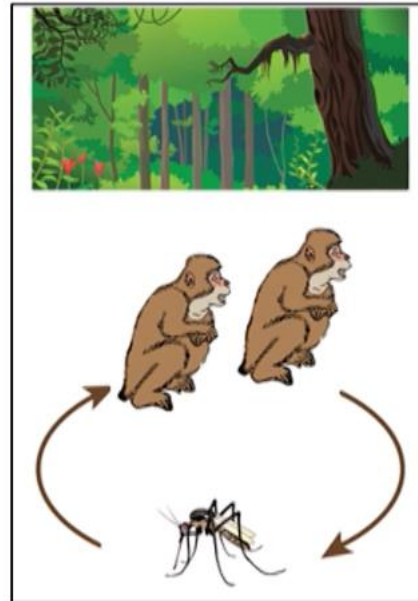
Rappel-Définitions

- Arbovirus = « Arthropod-borne virus »
(environ 80 pathogènes pour l'humain)

- Moustiques+++++

- Tiques++

- Cycles zoonotiques



Grand nombre de Virus

Grand nombre de Vecteurs, peu (pas) de traitements, quelques vaccins...

Arbovirus transmis par des moustiques :

Virus amaril	flaviviridae
Virus de la dengue 1, 2, 3, 4	idem
Virus Chikungunya	Togaviridae
Virus de l'encéphalite japonaise	flaviviridae
Virus West Nile	idem
Virus de la fièvre de la vallée du Rift	Bunyaviridae

Arbovirus transmis par des tiques :

Virus de la fièvre de Crimée Congo	Bunyaviridae
Virus de la forêt de Kyasanur	Flaviviridae
Virus de la fièvre d'Omsk	idem

....

Autres:

Phlébotomes: Toscana virus

...

Tableau 2. Principaux syndromes dus aux arboviroses

Syndrome algique	Syndrome hémorragique	Syndrome méningo-encéphalitique
Dengue	Crimée Congo	Encéphalite japonaise
Chikungunya	Dengue	Encéphalite Saint Louis
Zika	Kyasanur	Encéphalites équine
Mayaro	Fièvre de la Vallée du Rift	West Nile
O'Nyong Nyong		Fièvre de la Vallée du Rift
Ross River		Rarement : dengue et Chikungunya
Hépto-néphrite : fièvre jaune		

Plan du cours

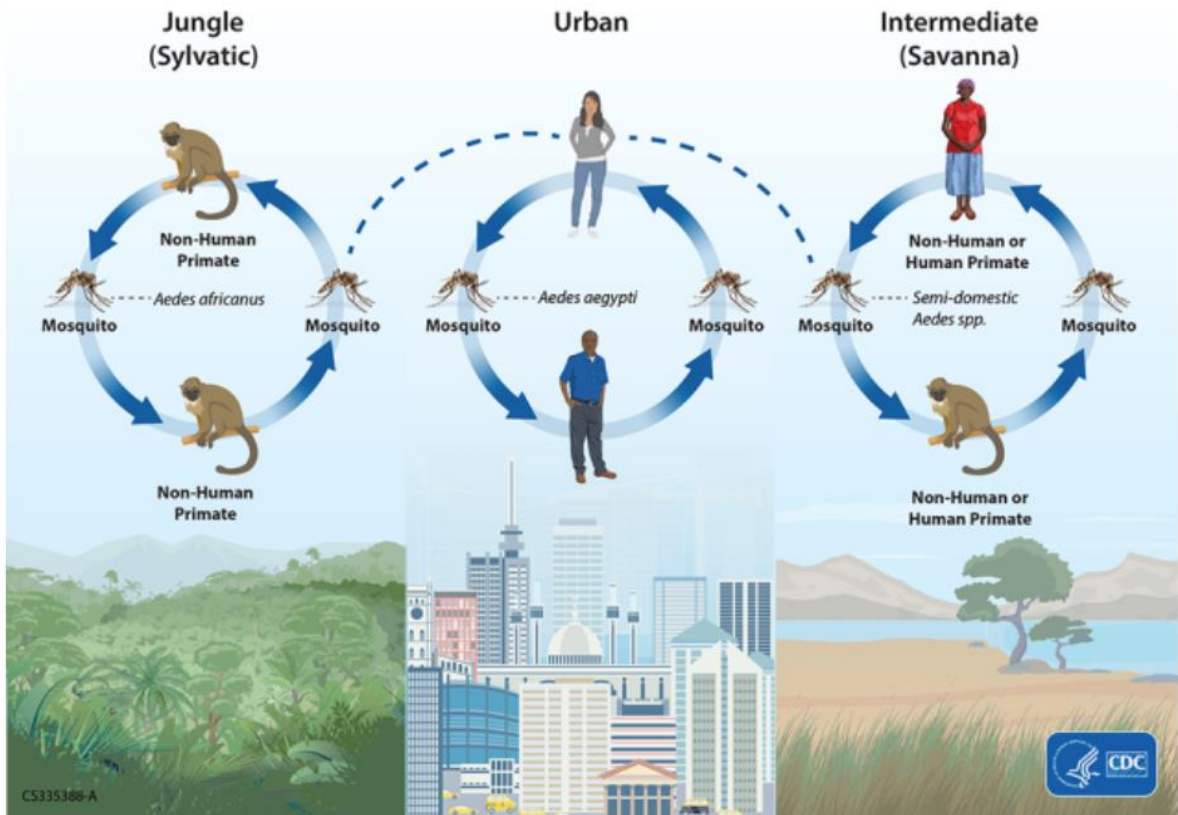
- Vaccins existants:
 - Fièvre jaune: une vieille histoire et quelques actualités
 - TBE
 - JEV

- Vaccins en développement:
 - Dengue ++
 - Chikungunya
 - (Zika)

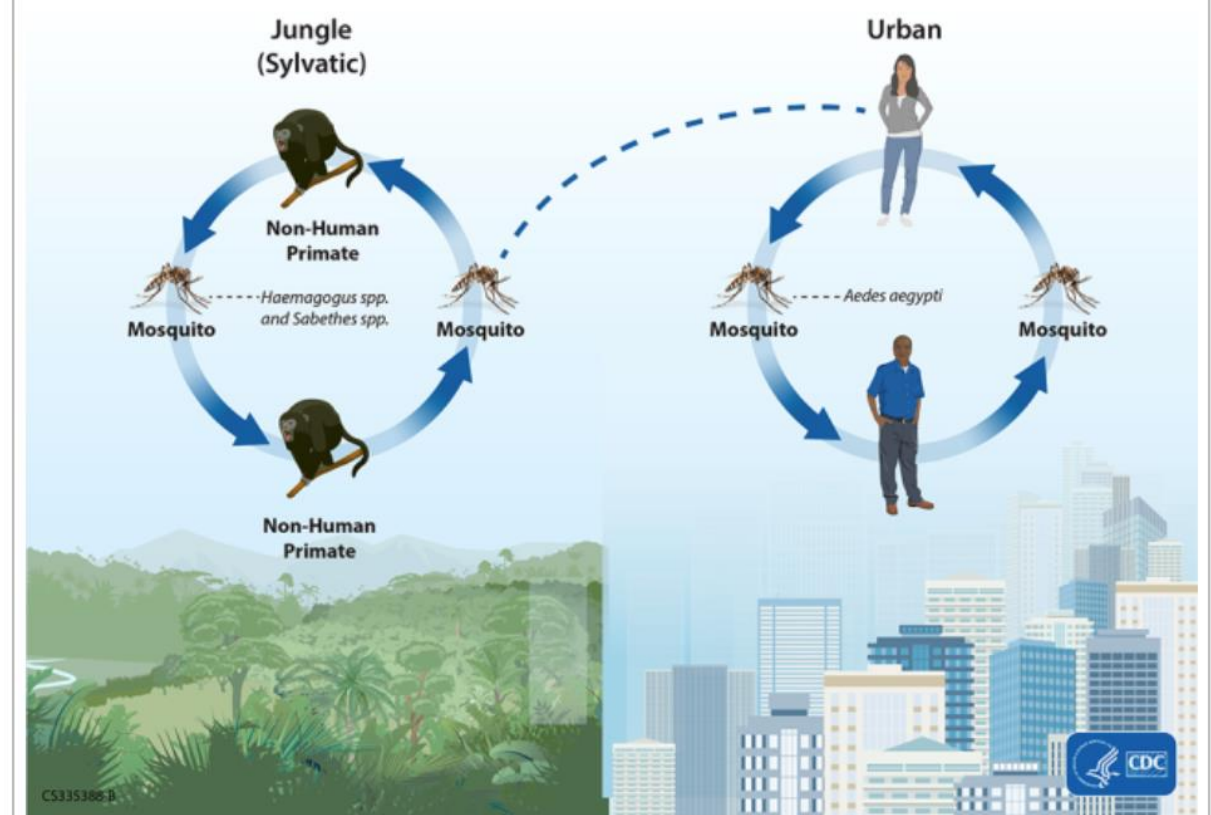
Virus de la fièvre Jaune

- Cycle sylvatique/Cycle Urbain

Yellow Fever Transmission Cycle—Africa



Yellow Fever Transmission Cycle—South America



Vaccin fièvre jaune

- Vaccin vivant atténué (souche 17D ou 17DD) recommandé dans les zones à risque
- Contre indiqué en cas d'immunodépression
- Accidents graves post vaccinaux décrits

Neurotropes/Viscérotropes



Ré-Emergence: Brésil

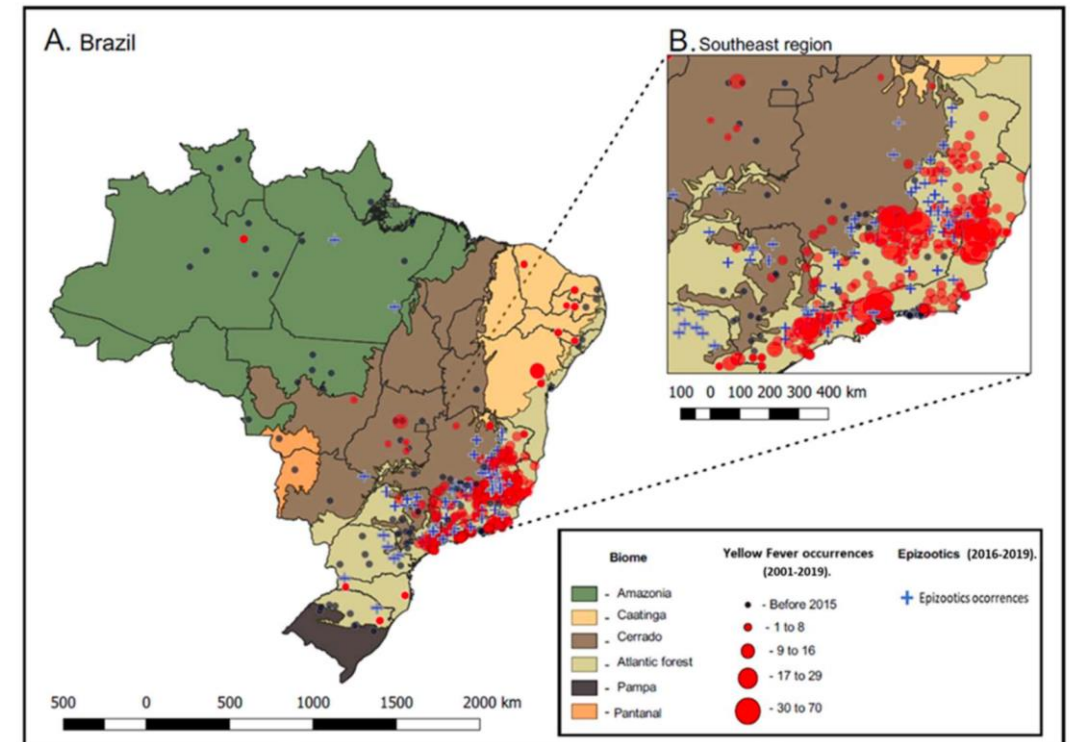
- Epidémie entre 2016-2019 dans des zones non touchées auparavant dans le Sud-Est urbanisé
- 2154 cas et 745 décès
- Campagnes de vaccination+++ (45 Millions de doses en 2017 et 24 Millions en 2018)



Review

Re-Emergence of Yellow Fever in Brazil during 2016–2019: Challenges, Lessons Learned, and Perspectives


Poliana de Oliveira Figueiredo ^{1,†}, Ana Gabriella Stoffella-Dutra ^{1,*,†}, Galileu Barbosa Costa ^{2,*,†}, Jaqueline Silva de Oliveira ¹, Carolina Dourado Amaral ¹, Juliane Duarte Santos ³, Kamila Lorene Soares Rocha ³, João Pessoa Araújo Júnior ⁴, Maurício Lacerda Nogueira ⁵, Magno Augusto Zazá Borges ⁶, Adriano Pereira Paglia ⁷, Angelle Desiree LaBeaud ⁸, Jônatas Santos Abrahão ¹, Erna Geessien Kroon ¹, Danilo Bretas de Oliveira ³, Betânia Paiva Drumond ¹ and Giliane de Souza Trindade ^{1,*}



Actualités: Efficacité des doses fractionnées (1/5)

<https://doi.org/10.1038/s41541-024-00836-w>

Immune response induced by standard and fractional doses of 17DD yellow fever vaccine

 Check for updates

Thais Abdala-Torres^{1,2,17}, Ana Carolina Campi-Azevedo^{3,17}, Rosiane Aparecida da Silva-Pereira¹, Luara Isabela dos Santos⁴, Priscilla Miranda Henriques¹, Ismael Artur Costa-Rocha³, Dayane Andriotti Otta³, Vanessa Peruhype-Magalhães³, Andréa Teixeira-Carvalho³, Márcio Sobreira Silva Araújo³, Eder Gatti Fernandes^{5,6}, Helena Keico Sato⁵, Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato⁶, Carla Magda Allan Santos Domingues⁷, Esper Georges Kallás⁸, Helena Tomoko Iwashita Tomiyama⁸, Jandira Aparecida Campos Lemos⁹, Jordana Graziela Coelho-dos-Reis¹⁰, Sheila Maria Barbosa de Lima¹¹, Waleska Dias Schwarcz¹², Adriana de Souza Azevedo¹², Gisela Freitas Trindade¹³, Ana Paula Dinis Ano Bom¹⁴, Andrea Marques Vieira da Silva¹⁴, Camilla Bayma Fernandes¹⁴, Luiz Antônio Bastos Camacho¹⁵, Maria de Lourdes de Sousa Maia¹⁶, Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccine, Olindo Assis Martins-Filho^{3,18} & Lis Ribeiro do Valle do Antonelli^{1,2,18}

- Etude Brésilienne sur 2 cohortes de vaccinés: 225 avec FD et 97 avec SD
- Profils de virémie, réponse humorale, cellulaire et chemokines similaires

Immunological response to fractional-dose yellow fever vaccine administered during an outbreak in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo: results 5 years after vaccination from a prospective cohort study

Reena H Doshi, Patrick K Mukadi, Rebecca M Casey, Gabriel M Kizito, Hongjiang Gao, Beatrice Nguete U, Janeen Laven, Lilliane Sabi, Didine K Kaba, Jean-Jacques Muyembe-Tamfum, Terri B Hyde, Steve Ahuka-Mundeke*, J Erin Staples*

- Evaluation sérologique 5 ans après vaccin YF 17D FD
- 574 participants , 539 (95%) séropositifs à 5 ans

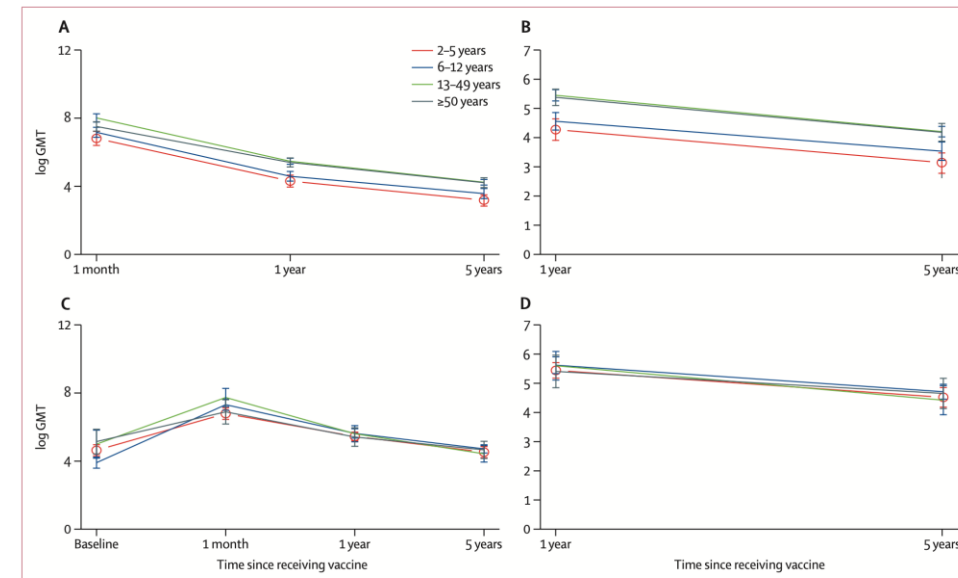


Figure 2: GMT by age group, baseline serostatus, and timepoint for individuals receiving a one-fifth fractional dose of yellow fever vaccine (A, B) GMT and 95% CIs at follow-up for seronegative participants. (C, D) GMT and 95% CIs at follow-up for seropositive participants. Note the GMTs and 95% CIs were log transformed. GMT=geometric mean titre.

Fréquence des effets indésirables graves?

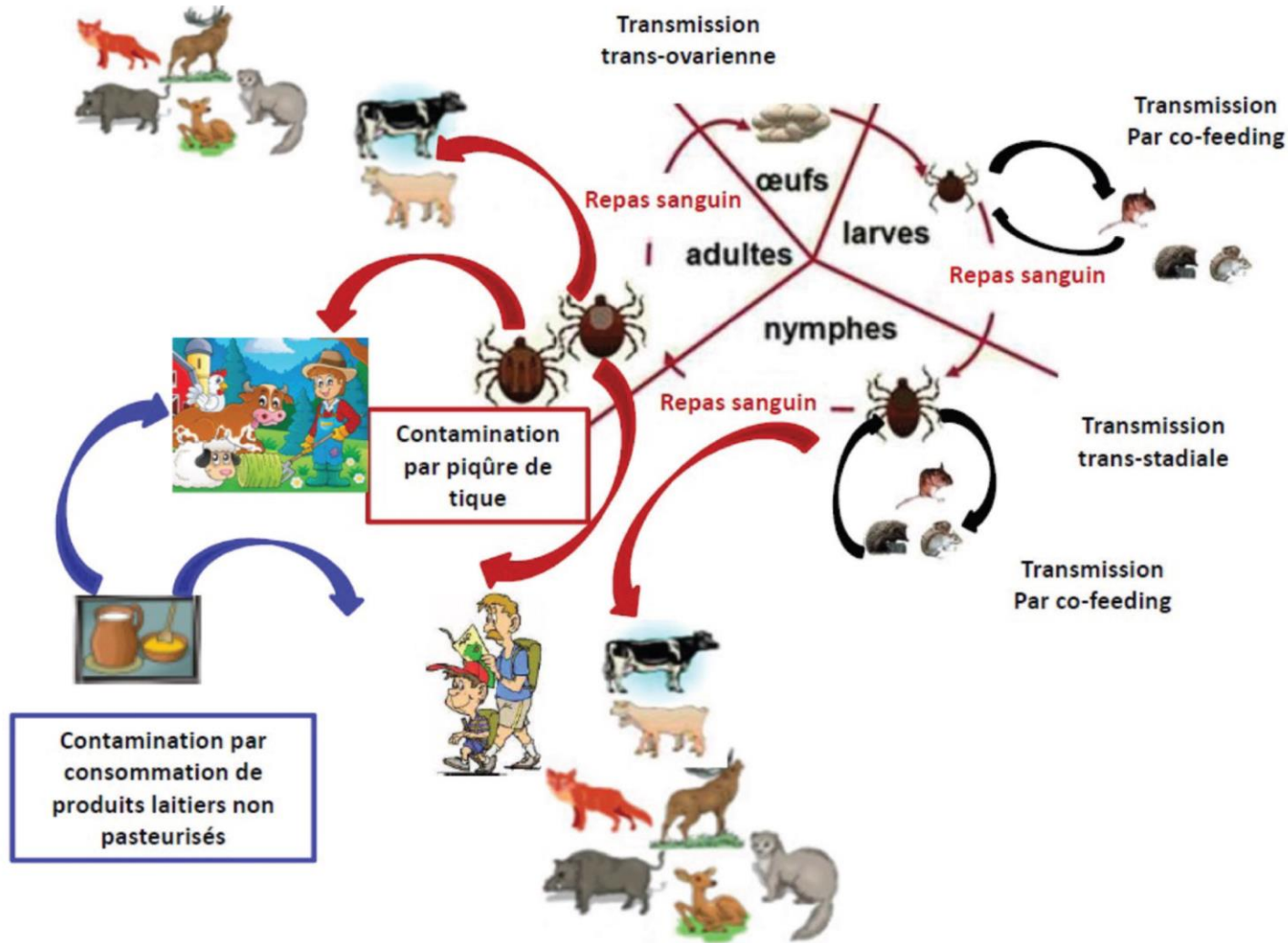
Original Article

Yellow fever vaccine-associated neurologic and viscerotropic disease: a 10-year case series of the French National Reference Center for Arboviruses with clinical and immunological insights

Anne Le Hir, MD^{1,*}, Guillaume A. Durand, MD, PhD^{2,3}, José Boucraut, MD, PhD^{4,5}, Annabelle Garnier⁶, Marie Mura, MD, PhD^{6,7}, Sylvain Diamantis, MD^{8,9}, Michel Carles, MD, PhD¹⁰, Claire Durand, MD¹⁰, Cyril Schweitzer, MD, PhD^{11,12}, Claire Audouard, MD¹¹, Véronique Decroix, MD¹³, Romain Boyez, MD¹⁴, Anne Van Dendriessche, MD¹⁵, Alexandre Leclancher, MD¹⁶, Elsa Kaphan, MD¹⁷, Luce Barbat du Closel, MD¹⁸, Renaud Verdon, MD, PhD¹⁹, Damien du Cheyron, MD, PhD²⁰, Astrid Vabret, MD, PhD²¹, Delphine Vergnon, MD²², Gilda Grard, MD, PhD^{2,3}, Rémi Charrel, MD, PhD^{2,23,24}, Xavier de Lamballerie, MD, PhD^{2,3} and Carole Eldin, MD, PhD²³

- Etude rétrospective sur données du CNR des Arbovirus sur 10 ans
- 12 cas d'EI graves (10 neurotropes, 2 viscérotropes)
- Incidence extrapolée à 0,6 cas/100 000 doses

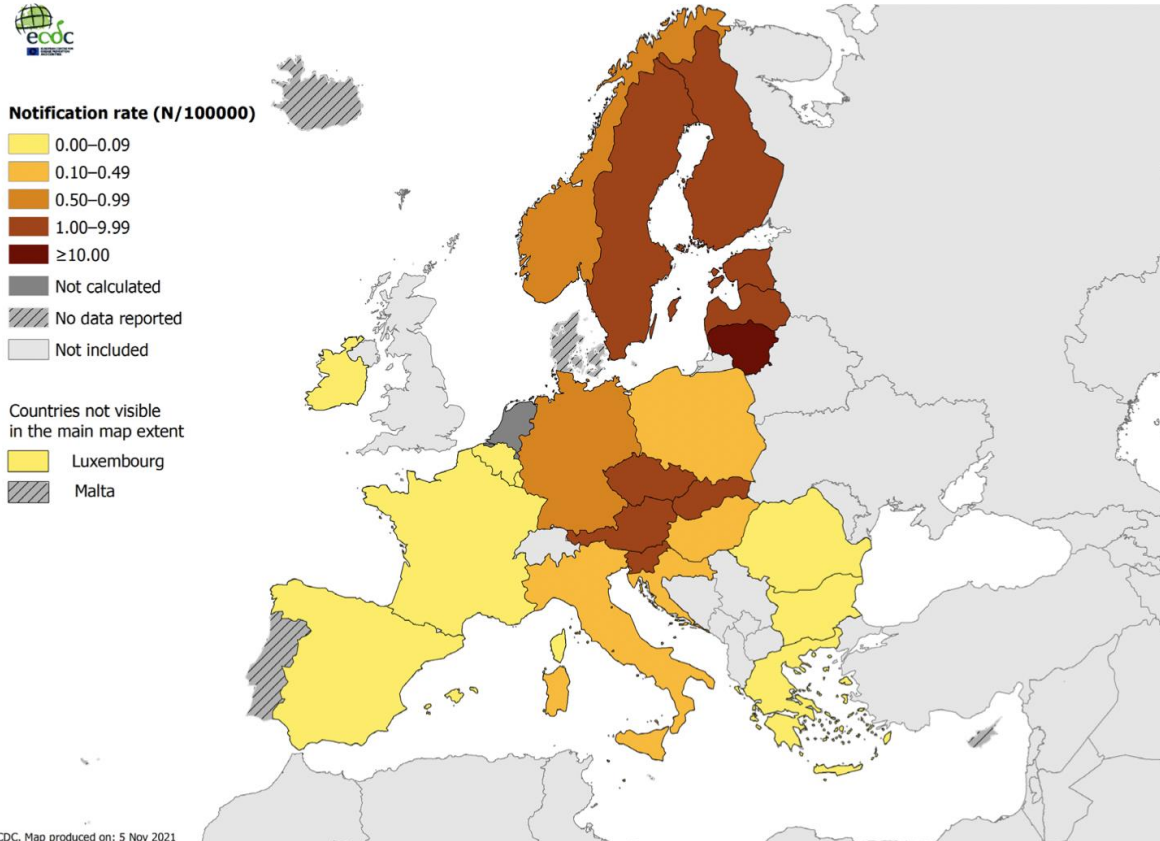
Vaccin TBE = encéphalite à tiques



TBE: Emergence Europe



Figure 1. Distribution of confirmed tick-borne encephalitis cases per 100 000 population by country, EU/EEA, 2020



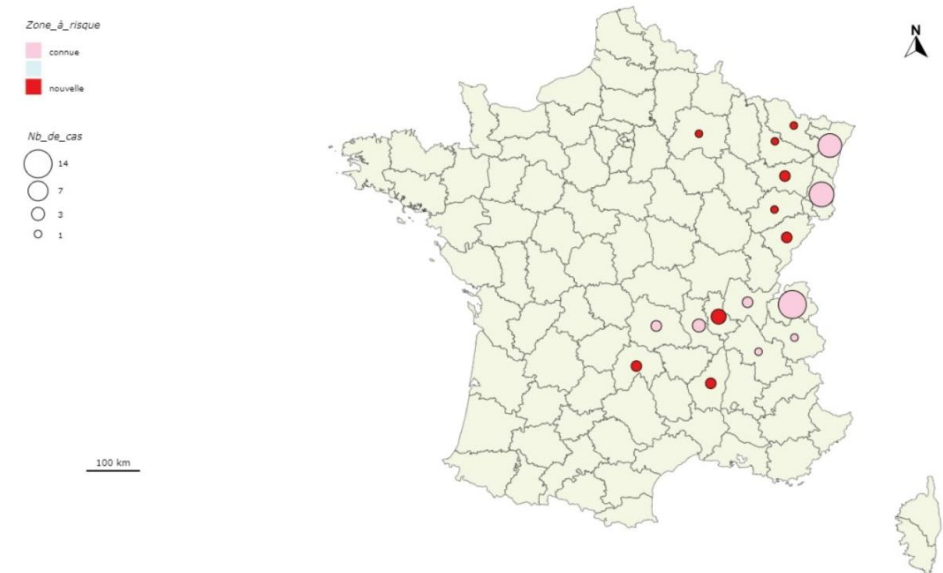
Source: Country reports from Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Czechia, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, the Netherlands, Norway, Poland, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, and Sweden

TBE: Emergence France

- 71 cas entre mai 2021 et mai 2023
- 61 cas autochtones
- Haute Savoie++ et Auvergne Rhône-Alpes
- 18 cas après consommation de fromage au lait cru (reblochon, chèvre, brebis)
- **2020 cluster dans l'Ain sur consommation de lait cru** (47 cas de Méningites)
- DO++++

Cas d'encéphalite à tiques (TBE) déclarés en France
de mai 2021 à mai 2023

Lieu probable de contamination des cas autochtones d'infection par
le virus TBE déclarés en France de mai 2021 à mai 2023 (n= 61)



La surveillance de ces infections dans les années à venir montrera si la zone de circulation du virus continue à s'étendre. Cette dynamique souligne la nécessité de se protéger contre les piqûres de tiques en cas de travail ou de loisir en tous lieux.

Vaccin TBE

RECOMMANDATIONS POUR LES VOYAGEURS

La vaccination contre l'encéphalite à tiques est recommandée chez les voyageurs (adulte et enfant de plus d'1 an) devant séjourner en zone rurale ou boisée des régions d'**endémie** jusqu'à 1500 mètres d'altitude, du printemps à l'automne.

En Europe, elle est :

- recommandée comme indiqué ci dessus dans les pays suivants : Allemagne (länder du sud du pays : Bayern, Bade-Würtemberg, Thüringen, Sachsen, Saarland, Rheinland-Pfalz, Hessen et Niedersachsen), Autriche, Estonie (ouest du pays), Finlande (régions côtières et archipels au sud du pays), Lettonie, Lituanie, Pologne, République tchèque, Russie occidentale, Slovaquie (nord et centre du pays), Slovénie, Suède (sud du pays), Suisse (hormis les cantons du Tessin et de Genève).
- à discuter au cas par cas dans les pays suivants : Albanie, Arménie, Belgique, Biélorussie, Bosnie, Bulgarie, Croatie, Danemark, France, Hongrie, Italie, Kazakhstan, Macédoine, Moldavie, Monténégro, Norvège, Pays-Bas, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, Ukraine.

Hors Europe, elle est à discuter au cas par cas en : Chine (Nord-Est et Nord-Ouest), Corée du Sud, Japon, Kirghizstan, Mongolie, Russie orientale.

Vaccin TBE : 2 possibilités en France

- Ticovac (Pfizer) et Encepur (GSK)
- Virus inactivé

Vaccine name/ Manufacturer	FSME-IMMUN [®] Pfizer	Encepur [®] GSK	TBE-Moscow / Klesch-E-Vac Federal state scientific institution Chumakov	EnceVir [®] and EnceVir [®] Neo NPO Microgen	Dry -lyophilized TBE- Moscow scientific institution Chumakov	Sen Tai Bao Changchun Institute of Biological Products
Antigen						
Strain	TBEV-Eu Neudörfl	TBEV-Eu K23	TBEV-Fe Sofjin	TBEV-Fe Strain 205	TBEV-Fe Sofjin	TBEV-Fe Senzhang
Passages	PCEC	PCEC	PCEC	PCEC	PCEC	NK
Production	PCEC	PCEC	PCEC	PCEC	PCEC	PHKC
Amount of antigen	2.4 µg/1.2 µg children	1.5 µg/0.75 µg children	0.5-0.75 µg (titer ≥ 1:128)	EnceVir [®] -0,6-3,0 µg/ EnceVir [®] Neo -0,3-1.5 µg	titer ≥1:128	NK
Excipients						
Adjuvant	Al(OH) ₃	Al(OH) ₃	Al(OH) ₃	Al(OH) ₃	Al(OH) ₃	Al(OH) ₃
Preservative	no	no	no	no	no	NK
Stabilizer	HSA	Sucrose	Sucrose, HSA	Sucrose, HSA	Sucrose, HSA	HSA
Presentation						
Formulation	0.5 mL/0.25 mL liquid	0.5 mL/0.25 mL liquid	0.5 mL/0.25 mL liquid	0.5 mL/0.25 mL liquid	0.5 mL Dry	NK
Packaging	prefilled syringe	prefilled syringe	in ampoules	in ampoules	in ampoules	NK
Shelf-life	30 months (2°-8°C)	24 months (2°-8°C)	24 months (2°-8°C)	24 months (2°-8°C)	36 months (2°-8°C)	21 months (temperature NK)

Schémas vaccinaux TBE

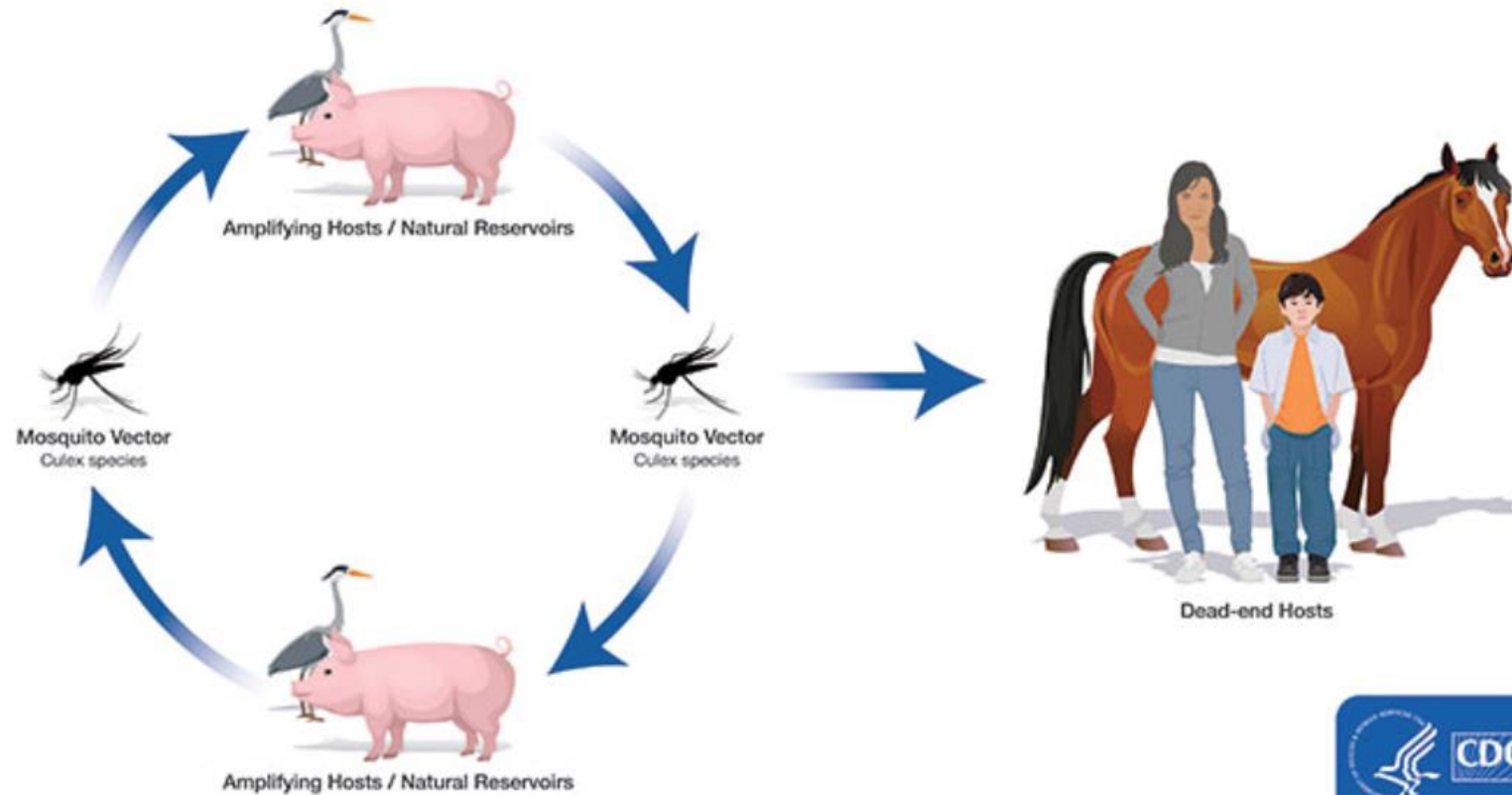
Vaccine schedule	Primary series*				Boosters
	Dose 1	Dose 2	Dose 3	Dose 4	Following doses
FSME-IMMUN <i>Regular</i>		1-3 months	5-12 months	3 years	5 years (<60 years old) ** (3 years if ≥60 years old)
FSME-IMMUN <i>Rapid</i>		14 days	5-12 months	3 years	5 years (<60 years old) ** (3 years if ≥60 years old)
ENCEPUR <i>Regular</i>		2 weeks – 3 months	9-12 months	3 years	5 years (<60 years old) ** (3 years if ≥60 years old)
ENCEPUR <i>Rapid</i>		Day 7	Day 21	12 – 18 months	5 years (<60 years old) ** (3 years if ≥60 years old)

Vaccin Encéphalite japonaise: aire de transmission



Encéphalite japonaise: cycle de transmission

Japanese Encephalitis Virus Transmission Cycle



Vaccin JEV

- Ixiaro[®]: vaccin de type virus inactivé
- Indication: expatriation ou visites régulières dans un pays de zone de circulation virale. Risque ++ rizières, élevages de porcs, saison des pluies

Vaccins Dengue

Dengue: Epidémiologie

2,5 milliards de personnes en zone endémique

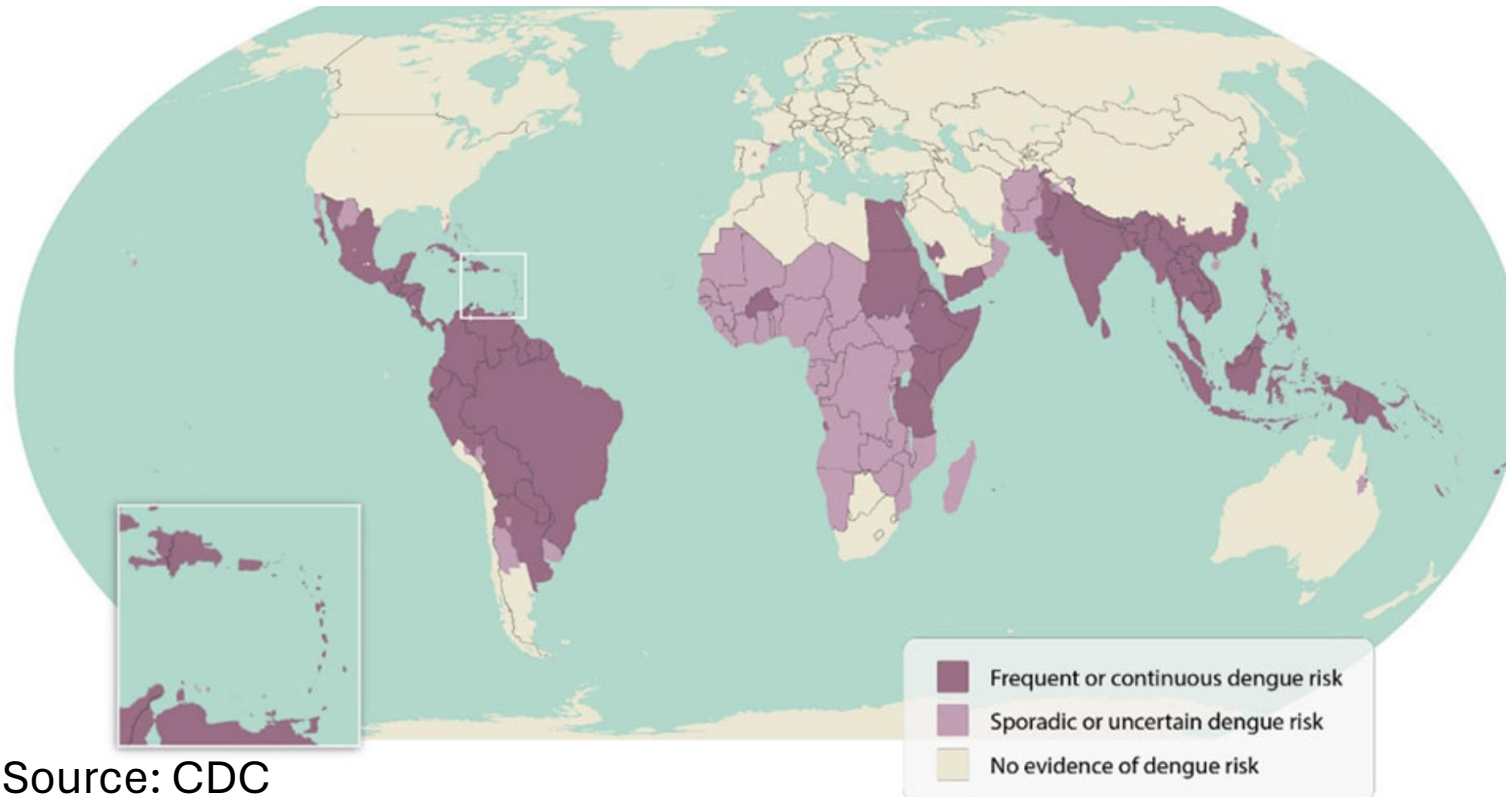
=

40% de la population Mondiale

390 millions de cas estimés / an

500,000 cas de dengues hémorragiques

22,000 morts



Source: CDC

Dengue: émergence

DISPATCHES

Autochthonous Dengue Outbreak, Paris Region, France, September–October 2023

Marta Zatta,¹ Ségolène Brichler, William Vindrios, Giovanna Melica, Sébastien Gallien¹

Tableau 2

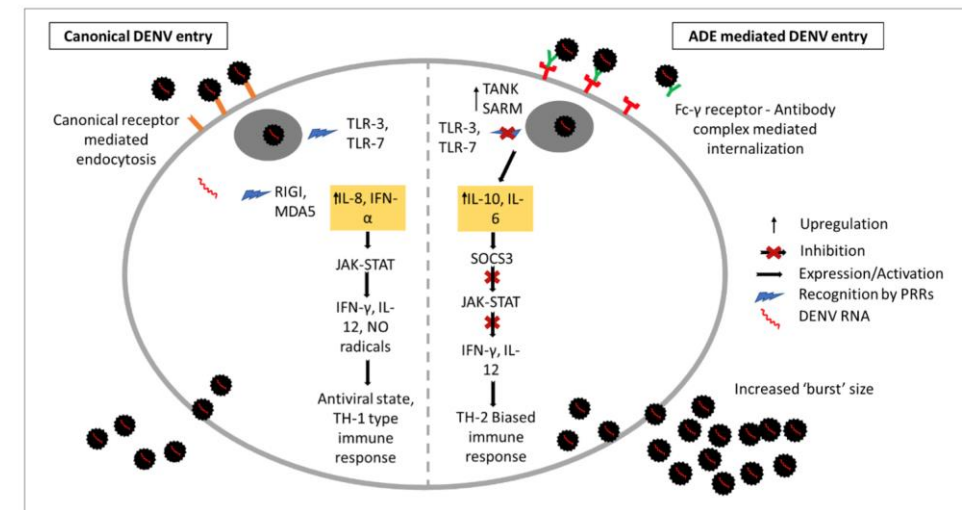
Principales caractéristiques des épisodes de transmission de dengue autochtone identifiés en France métropolitaine en 2022 (n=9)

Zone géographique concernée			Nombre de cas	Identification du cas primaire importé	Sérotype	Date de début des signes	
Région	Département	Commune				Min	Max
Occitanie	Pyrénées-Orientales	Perpignan	1	Non	DENV-3	12/06	NA
Paca	Var	Fayence	7	Non	DENV-1	20/06	22/07
Occitanie	Hautes-Pyrénées	Andrest / Rabastens-de-Bigorre	4	La Réunion	DENV-1	11/07	28/08
Paca	Alpes-Maritimes	Saint-Jeannet / Gattières	35	Non	DENV-3	25/07	22/09
Occitanie	Haute-Garonne	La Salvetat-Saint-Gilles	4	République démocratique du Congo	DENV-3	14/08	20/08
Paca	Alpes-Maritimes	Saint-Laurent-du-Var	10	Non	DENV-1	15/08	16/09
Occitanie	Tarn-et-Garonne	Montauban	1	Non	ND	30/08	NA
Occitanie	Haute-Garonne	Toulouse	2	Non	DENV-3	15/09	21/09
Corse	Corse-du-Sud	Région de Porto-Vecchio	2	Non	DENV-3	20/09	20/09

DENV : virus de la dengue. Paca : Provence-Alpes-Côte d'Azur. NA : non applicable. ND : non déterminé.

Challenge du vaccin dengue

- 4 sérotypes viraux
- Phénomène d'anticorps facilitants (ADE):
 - L'infection immunise contre le sérotype en cause (DENV 1 à 4)
 - Mais une infection antérieure augmente le risque de développer une dengue sévère à un autre sérotype



Narayan et al.
Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.
October 2020

Vaccin Dengvaxia[®]: tétravalent recombinant atténué

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America

Luis Villar, M.D., Gustavo Horacio Dayan, M.D., José Luis Arredondo-García, M.D., Doris Maribel Rivera, M.D., Rivaldo Cunha, M.D., Carmen Deseda, M.D., Humberto Reynales, M.D., Maria Selma Costa, M.D., Javier Osvaldo Morales-Ramírez, M.D., Gabriel Carrasquilla, M.D., Luis Carlos Rey, M.D., Reynaldo Dietze, M.D., et al., for the CYD15 Study Group*

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease

Sri Rezeki Hadinegoro, M.D., Ph.D., Jose Luis Arredondo-García, M.D., Maria Rosario Capeding, M.D., Carmen Deseda, M.D., Tawee Chotpitayasunondh, M.D., Reynaldo Dietze, M.D., H.I. Hj Muhammad Ismail, M.B., B.S., Humberto Reynales, M.D., Ph.D., Kriengsak Limkittikul, M.D., Doris Maribel Rivera-Medina, M.D., Huu Ngoc Tran, M.D., Ph.D., Alain Bouckennooghe, M.D., et al., for the CYD-TDV Dengue Vaccine Working Group*



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

- 2 essais de phase III randomisés
CYD 14 (Asie) et CYD 15 (Amérique)
- 10 000 enfants de 2 à 14 ans puis
20000 enfants de 9 à 16 ans

Tableau 1. Efficacité d'un vaccin spécifique au sérotype

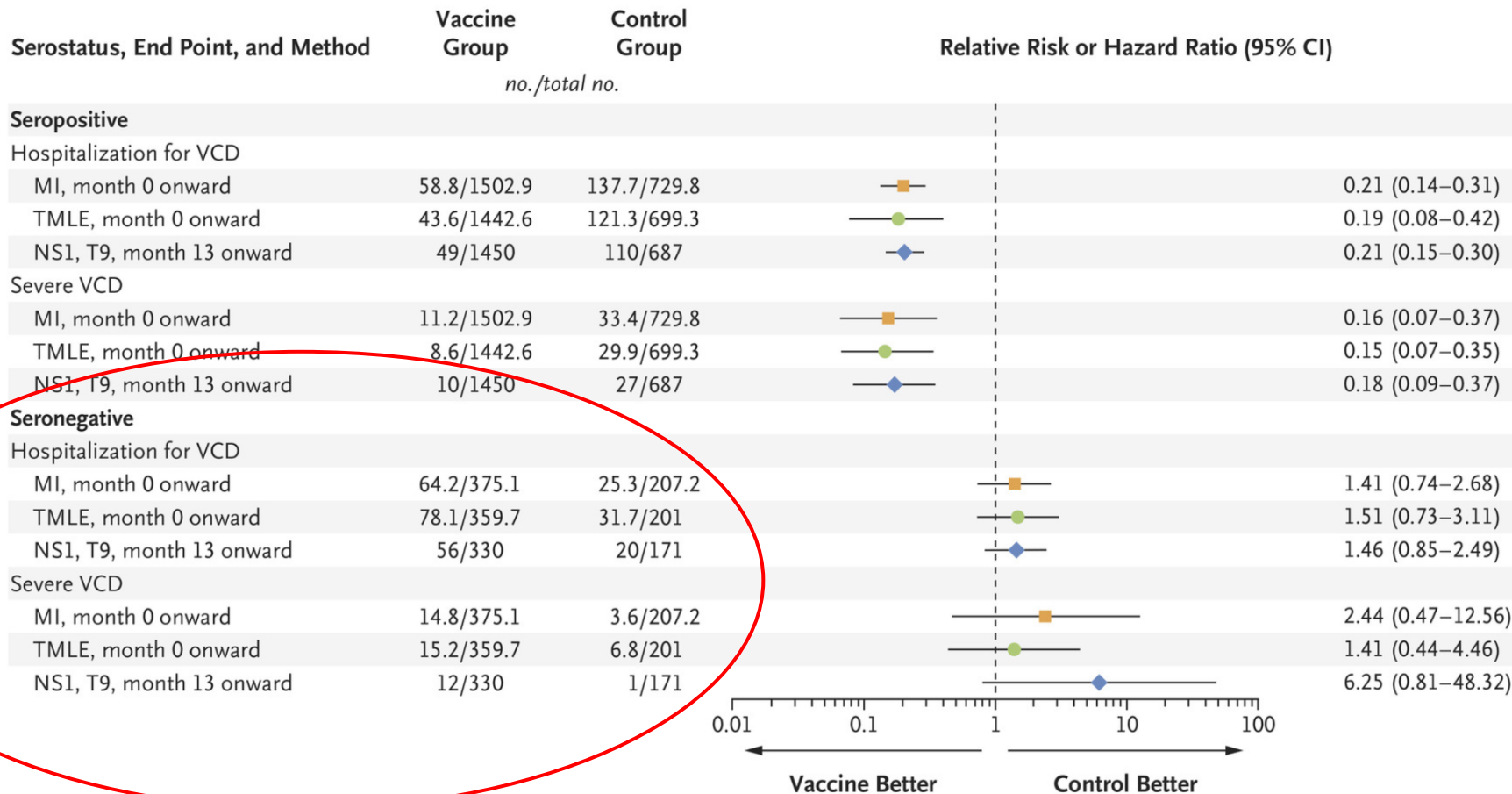
Sérotype	Estimation de l'efficacité du vaccin	IC 95 %
1	50,3 %	29,1 ; 65,2
2	42,3 %	14,0 ; 61,1
3	74,0 %	61,9 ; 82,4
4	77,7 %	60,2 ; 88,0



Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy

Saranya Sridhar, M.B., B.S., D.Phil., Alexander Luedtke, Ph.D., Edith Langevin, M.Sc., Ming Zhu, Ph.D., Matthew Bonaparte, Ph.D., Tiffany Machabert, M.Sc., Stephen Savarino, M.D., M.P.H., Betzana Zambrano, M.D., Annick Moureau, M.Sc., Alena Khromava, M.D., M.P.H., Zoe Moodie, Ph.D., Ted Westling, B.S., [et al.](#)

Excès d'hospitalisations dans le groupe 2 à 5 ans à 3 ans du vaccin (CYD14)



Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer

L'île de La Réunion

Janvier 2019

La HAS ne recommande pas l'utilisation de Dengvaxia® sur l'île de La Réunion dans la situation actuelle. La HAS ne recommande pas l'utilisation de Dengvaxia® également pour les voyageurs qui se rendent à La Réunion.



Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer

Mayotte et les territoires français d'Amérique

Mars 2019

La HAS ne recommande pas l'utilisation de Dengvaxia® sur l'île de Mayotte et dans les territoires français d'Amérique dans la situation actuelle. La HAS ne recommande pas non plus l'utilisation de Dengvaxia® pour les voyageurs qui se rendent à Mayotte et dans les territoires français d'Amérique.

Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

[Shibadas Biswal, MD](#)  *  • [Charissa Borja-Tabora, MD](#) * • [Luis Martinez Vargas, MD](#) • [Hector Velásquez, MD](#) • [María Theresa Alera, MD](#) • [Victor Sierra, MD](#) • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

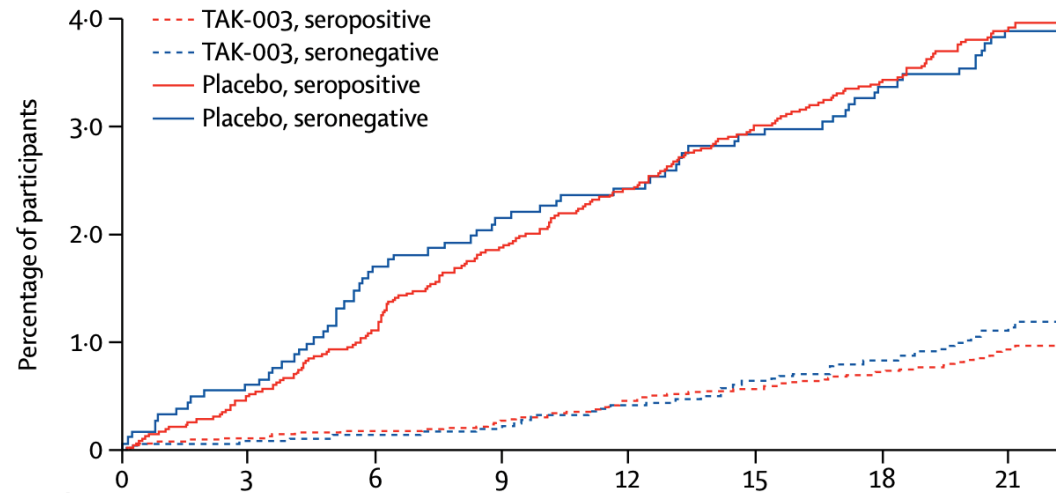
Published: March 17, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30414-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30414-1) •



- Vaccin Takeda[®] Qdenga
- Essai contrôlé randomisé sur 20 009 enfants (Asie et Amérique du Sud) de 4 à 16 ans
- 80% d'efficacité à 18 mois, 90% sur l'hospitalisation et 86% contre la dengue sévère
- 76% chez les séropositifs et 66% chez les séronégatifs

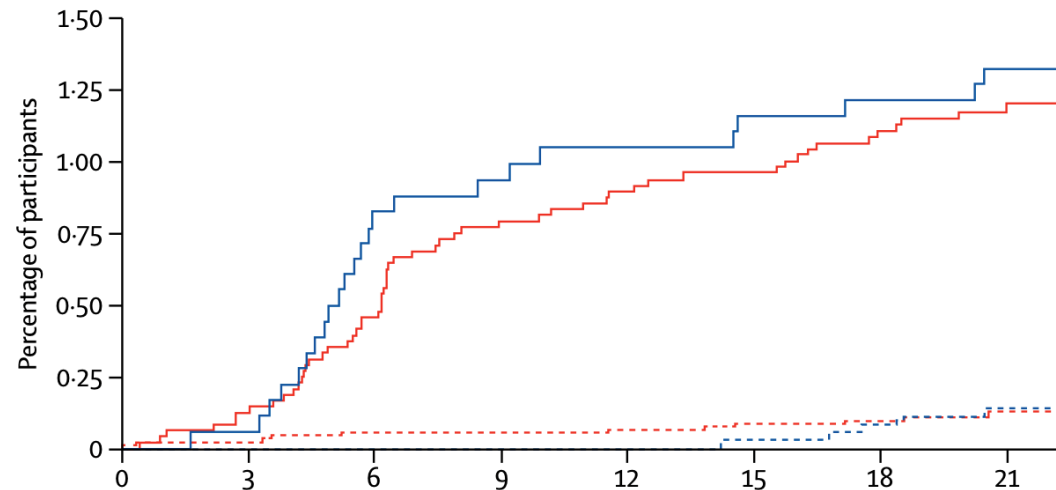
	TAK-003 dengue cases	TAK-003 cases per 100 person-years	Placebo dengue cases	Placebo cases per 100 person-years	Vaccine efficacy (95% CI)
Secondary efficacy endpoints					
Seropositive, 4–16 years	75/9167 (0.8%)	0.6	150/4589 (3.3%)	2.4	76.1% (68.5 to 81.9)
Seronegative, 4–16 years	39/3531 (1.1%)	0.8	56/1726 (3.2%)	2.4	66.2% (49.1 to 77.5)
DENV 1	38/12700 (0.3%)	0.2	62/6316 (1.0%)	0.7	69.8% (54.8 to 79.9)
DENV 2	8/12700 (<0.1%)	<0.1	80/6316 (1.3%)	0.9	95.1% (89.9 to 97.6)
DENV 3	63/12700 (0.5%)	0.4	60/6316 (0.9%)	0.7	48.9% (27.2 to 64.1)
DENV 4	5/12700 (<0.1%)	<0.1	5/6316 (<0.1%)	<0.1	51.0% (–69.4 to 85.8)

A Incidence of VCD cases



	0	3	6	9	12	15	18	21
Number at risk								
TAK-003, seropositive	9667	9604	9509	9466	9425	9346	9242	6074
TAK-003, seronegative	3714	3690	3662	3643	3625	3608	3581	2663
Placebo, seropositive	4853	4808	4728	4674	4640	4581	4515	2934
Placebo, seronegative	1833	1818	1776	1764	1756	1738	1719	1293

B Incidence of hospitalised VCD cases



	0	3	6	9	12	15	18	21
Number at risk								
TAK-003, seropositive	9667	9612	9520	9485	9462	9391	9300	6127
TAK-003, seronegative	3714	3693	3667	3650	3640	3630	3608	2689
Placebo, seropositive	4853	4826	4759	4726	4713	4678	4624	2926

Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003)

Luis Rivera,^{1,a} Shibadas Biswal,^{2,a} Xavier Sáez-Llorens,³ Humberto Reynales,⁴ Eduardo López-Medina,⁵ Charissa Borja-Tabora,⁶ Lulu Bravo,⁷ Chukiat Sirivichayakul,⁸ Pope Kosalaraksa,⁹ Luis Martinez Vargas,¹⁰ Delia Yu,¹¹ Veerachai Watanaveeradej,¹² Felix Espinoza,¹³ Reynaldo Dietze,¹⁴ LakKumar Fernando,¹⁵ Pujitha Wickramasinghe,¹⁶ Edson Duarte Moreira Jr,¹⁷ Asvini D. Fernando,¹⁸ Dulanie Gunasekera,¹⁹ Kleber Luz,²⁰ Rivaldo Venâncio da Cunha,²¹ Martina Rauscher,²² Olaf Zent,²² Mengya Liu,² Elaine Hoffman,² Inge LeFevre,²² Vianney Tricou,²² Derek Wallace,² Maria Theresa Alera,^{23,b} and Astrid Borkowski^{22,b}; for the TIDES study group

- Efficacité cumulée à 3 ans : 62% et 83,6 % contre dengue hospitalisée

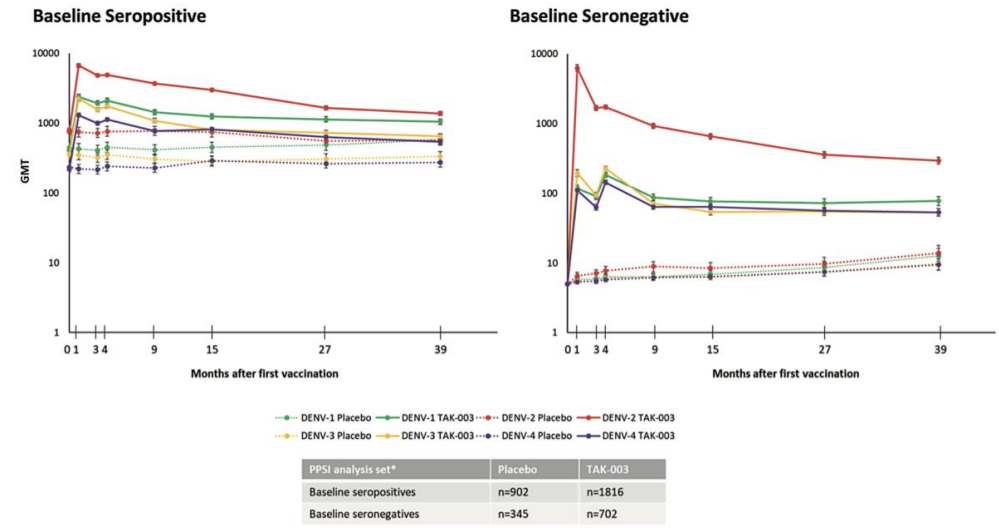
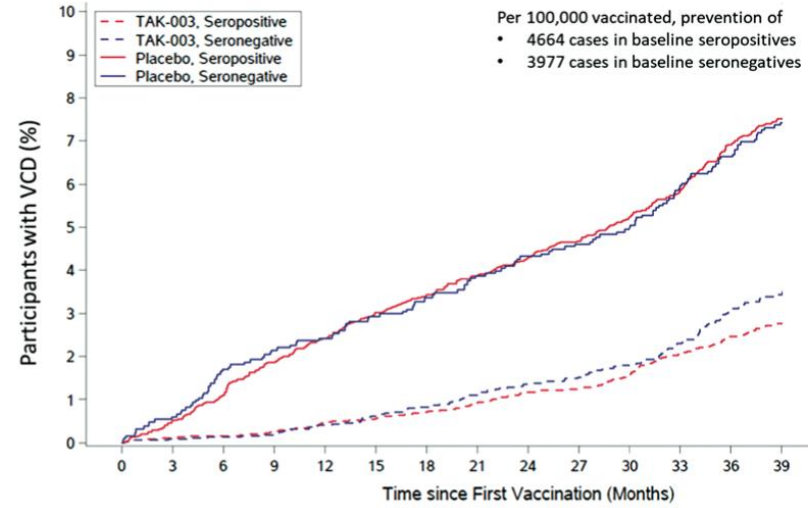


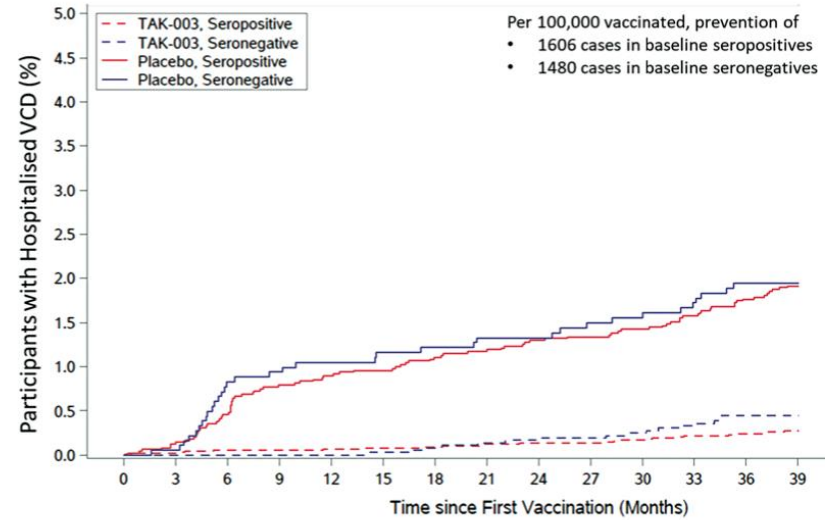
Figure 4. Serotype-specific geometric mean titers (GMTs; 95% confidence interval) by serostatus at baseline (per protocol set for immunogenicity data). Number of participants evaluated at each timepoint may vary. MNT results were expressed as the reciprocal of the highest dilution of test serum that shows a 50% reduction in plaque counts compared with that of virus controls (MNT₅₀). Abbreviations: GMT, geometric mean titer; PPSI, per-protocol subset for immunogenicity.

A



TAK-003, Seropositive	9663	9601	9506	9463	9422	9397	9355	9319	9282	9254	9204	9131	9059	8195
TAK-003, Seronegative	3714	3690	3663	3644	3625	3612	3593	3581	3564	3550	3527	3490	3456	3246
Placebo, Seropositive	4854	4808	4729	4675	4641	4605	4577	4549	4519	4494	4453	4410	4344	3889
Placebo, Seronegative	1832	1817	1775	1763	1755	1742	1727	1715	1705	1697	1687	1668	1652	1555

B



TAK-003, Seropositive	9663	9609	9517	9482	9459	9442	9413	9395	9379	9358	9335	9302	9265	8388
TAK-003, Seronegative	3714	3693	3668	3651	3640	3634	3620	3616	3607	3598	3582	3560	3549	3342
Placebo, Seropositive	4854	4826	4760	4727	4714	4703	4687	4678	4661	4653	4634	4611	4588	4129
Placebo, Seronegative	1832	1827	1791	1785	1780	1774	1766	1761	1759	1753	1748	1743	1736	1643

Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Vianney Tricou, Delia Yu*, Humberto Reynales, Shibadas Biswal, Xavier Saez-Llorens, Chukiat Sirivichayakul, Pio Lopez, Charissa Borja-Tabora, Lulu Bravo, Pope Kosalaraksa, Luis Martinez Vargas, Maria Theresa Alera, Luis Rivera, Veerachai Watanaveeradej, Reynaldo Dietze, LakKumar Fernando, V Pujitha Wickramasinghe, Edson Duarte Moreira Jr, Asvini D Fernando, Dulanie Gunasekera, Kleber Luz, Ana Lucia Oliveira, Suely Tuboi, Ian Escudero, Yanee Hutagalung, Eric Lloyd, Martina Rauscher, Olaf Zent, Nicolas Folschweiller, Inge LeFevre, Felix Espinoza†, Derek Wallace†*

- Efficacité globale à 61% et 84% contre la dengue hospitalisée
- Moindre chez sujets séronégatifs: 53 et 79%
- Efficacité conservée pour tous les sérotypes chez individus séropositifs

A Virologically confirmed dengue

	n/N (%)			Efficacy, % (95% CI)
	Placebo	TAK-003		
Overall	547/6687 (8.2%)	442/13 380 (3.3%)		61.2 (56.0 to 65.8)
Seropositive	394/4854 (8.1%)	295/9663 (3.1%)		64.2 (58.4 to 69.2)
DENV-1	151/4854 (3.1%)	133/9663 (1.4%)		56.1 (44.6 to 65.2)
DENV-2	135/4854 (2.8%)	54/9663 (0.6%)		80.4 (73.1 to 85.7)
DENV-3	97/4854 (2.0%)	96/9663 (1.0%)		52.3 (36.7 to 64.0)
DENV-4	20/4854 (0.4%)	12/9663 (0.1%)		70.6 (39.9 to 85.6)
Seronegative	153/1832 (8.4%)	147/3714 (4.0%)		53.5 (41.6 to 62.9)
DENV-1	79/1832 (4.3%)	89/3714 (2.4%)		45.4 (26.1 to 59.7)
DENV-2	58/1832 (3.2%)	14/3714 (0.4%)		88.1 (78.6 to 93.3)
DENV-3	16/1832 (0.9%)	36/3714 (1.0%)		-15.5 (-108.2 to 35.9)
DENV-4	3/1832 (0.2%)	12/3714 (0.3%)		-105.6 (-628.7 to 42.0)

B Hospitalised virologically confirmed dengue

	n/N (%)			Efficacy, % (95% CI)
	Placebo	TAK-003		
Overall	142/6687 (2.1%)	46/13 380 (0.3%)		84.1 (77.8 to 88.6)
Seropositive	101/4854 (2.1%)	29/9663 (0.3%)		85.9 (78.7 to 90.7)
DENV-1	24/4854 (0.5%)	16/9663 (0.2%)		66.8 (37.4 to 82.3)
DENV-2	59/4854 (1.2%)	5/9663 (<0.1%)		95.8 (89.6 to 98.3)
DENV-3	15/4854 (0.3%)	8/9663 (<0.1%)		74.0 (38.6 to 89.0)
DENV-4	3/4854 (<0.1%)	0/9663 (..)		100.0 (NE)
Excluding Sri Lanka	53/4422 (1.2%)	18/8802 (0.2%)		83.3 (71.4 to 90.2)
DENV-1	22/4422 (0.5%)	11/8802 (0.1%)		75.1 (48.7 to 87.9)
DENV-2	18/4422 (0.4%)	2/8802 (<0.1%)		94.4 (76.0 to 98.7)
DENV-3	11/4422 (0.2%)	5/8802 (<0.1%)		78.3 (37.4 to 92.4)
DENV-4	2/4422 (<0.1%)	0/8802 (..)		100.0 (NE)
Seronegative	41/1832 (2.2%)	17/3714 (0.5%)		79.3 (63.5 to 88.2)
DENV-1	14/1832 (0.8%)	6/3714 (0.2%)		78.4 (43.9 to 91.7)
DENV-2	23/1832 (1.3%)	0/3714 (..)		100.0 (NE)
DENV-3	3/1832 (0.2%)	11/3714 (0.3%)		-87.9 (-573.4 to 47.6)
DENV-4	1/1832 (<0.1%)	0/3714 (..)		100.0 (NE)

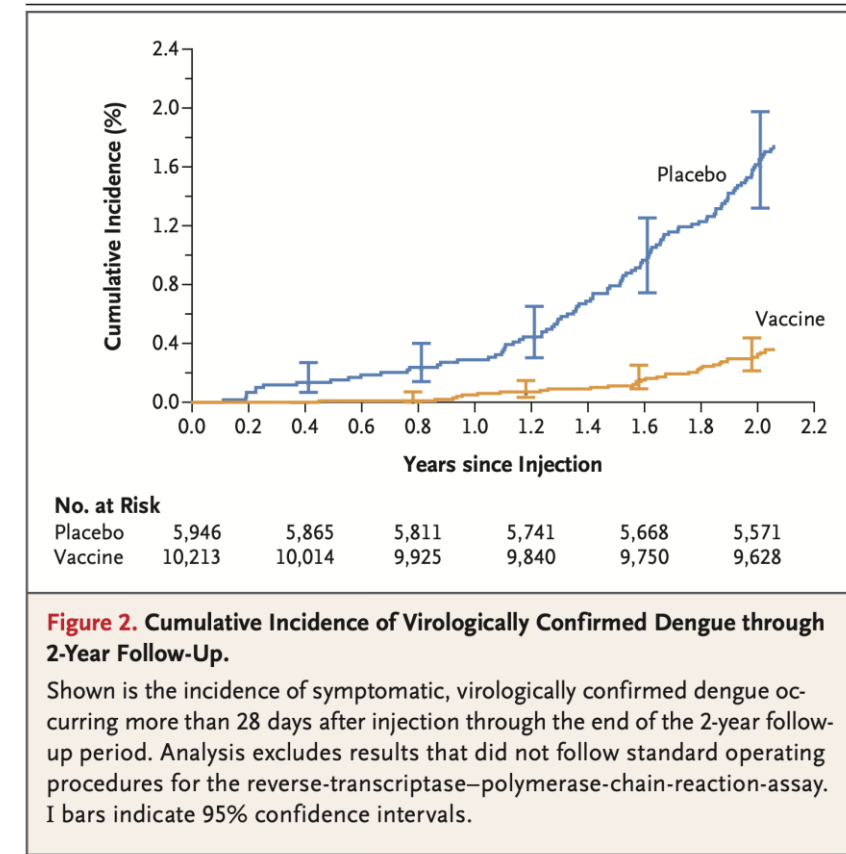




Live, Attenuated, Tetravalent Butantan–Dengue Vaccine in Children and Adults

Esper G. Kallás, M.D., Ph.D., Monica A.T. Cintra, M.D., Ph.D., José A. Moreira, M.D., Ph.D., Elizabeth G. Patiño, Ph.D., Patricia Emilia Braga, Ph.D., Juliana C.V. Tenório, Ph.D., Vanessa Infante, M.D., Ricardo Palacios, M.D., Ph.D., Marcus Vínicius Guimarães de Lacerda, M.D., Ph.D., Dhelio Batista Pereira, M.D., Ph.D., Alex Jardim da Fonseca, M.D., Ph.D., Ricardo Queiroz Gurgel, Ph.D., *et al.*

- Essai contrôlé randomisé en double aveugle, 16 235 participants au Brésil
- Avantage: une seule dose
- Résultats: 79% d'efficacité à 2 ans (89% sur DENV-1 et 70% DENV-2)
- 73% chez les séronégatifs et 89% chez séropositifs
- Cas uniquement Dengue 1 et 2



Vaccins Chikungunya

Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Martina Schneider, Marivic Narciso-Abraham, Sandra Hadl, Robert McMahon, Sebastian Toepfer, Ulrike Fuchs, Romana Hochreiter, Annegret Bitzer, Karin Kosulin, Julian Larcher-Senn, Robert Mader, Katrin Dubischar, Oliver Zoihs, Juan-Carlos Jaramillo, Susanne Eder-Lingelbach, Vera Buerger, Nina Wressnigg

- Essai randomisé contrôlé en double aveugle sur 4128 participants
- Résultats de séroneutralisation 28 jours après la dose : 98% des participants avaient des Ac Neutralisants à des taux protecteurs

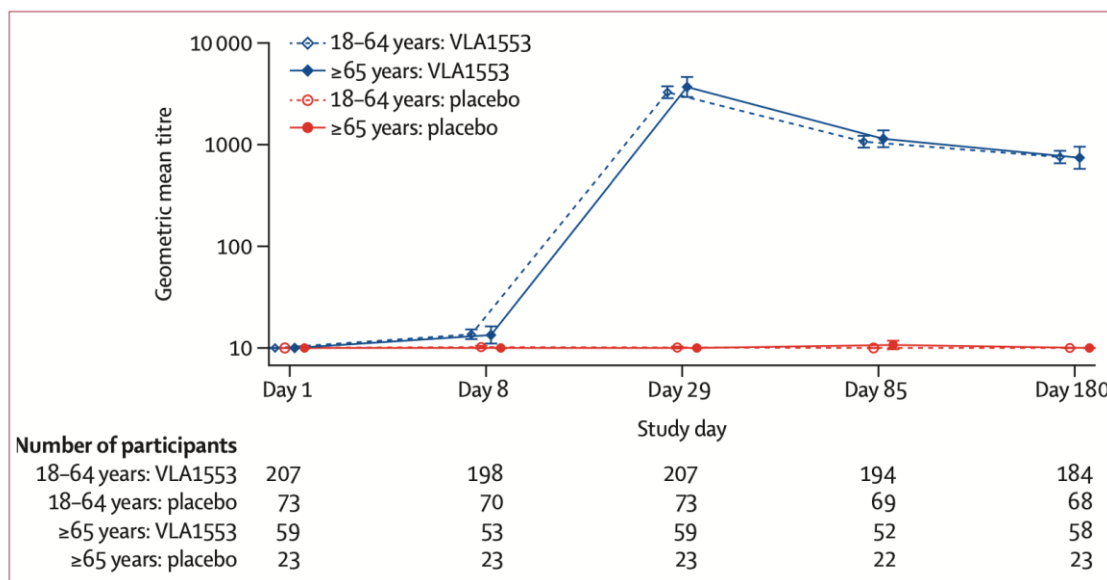


Figure 2: Assessment of neutralising antibodies after vaccination

Chikungunya virus virus-like particle vaccine is well tolerated and immunogenic in chikungunya seropositive individuals

James M. McCarty, Lisa Bedell, Jason Mendy, Emily E. Coates, Grace L. Chen, Julie E. Ledgerwood, Sarah Royalty Tredo, Kelly L. Warfield and Jason S. Richardson

Vaccine, 2023-10-06, Volume 41, Issue 42, Pages 6146-6149, Copyright © 2023



- Vaccin recombinant
- Essai de phase 2: Dominican Republic, Guadeloupe, Haiti, Martinique, and Puerto Rico

Visit	Seropositive at Baseline		Seronegative at Baseline	
	N	Mean (95% CI)	N	Mean (95% CI)
Baseline	39	1940 (1353–2782)	155	7.5 (n/a)
Week 4	39	3420 (2810–4163)	155	119 (91–155)
Week 8	38	3497 (2857–4280)	153	1728 (1416–2109)
Week 16	38	3492 (2771–4400)	153	433 (358–524)
Week 24	38	2865 (2307–3558)	148	211 (175–254)
Week 32	37	3124 (2456–3974)	149	161 (135–193)
Week 40	36	3594 (2789–4631)	143	119 (98–143)
Week 48	36	2899 (2269–3702)	149	112 (93–135)
Week 56	36	2885 (2246–3705)	144	105 (87–126)
Week 64	34	3213 (2456–4205)	145	102 (85–123)
Week 72	35	2993 (2279–3931)	144	98 (82–118)

Vaccin Zika

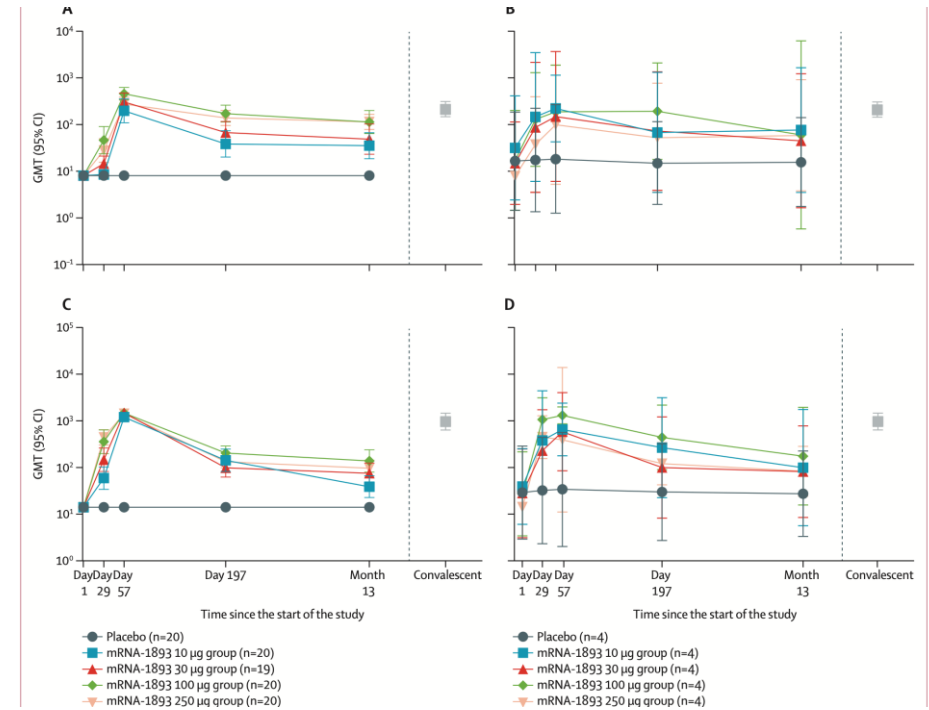
Vaccin Zika

- Nombreux challenges:
 - Vaccination femmes enceintes?
 - Epidémies imprévisibles

The safety and immunogenicity of two Zika virus mRNA vaccine candidates in healthy flavivirus baseline seropositive and seronegative adults: the results of two randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 1 clinical trials

Brandon Essink, MD • Laurence Chu, MD • William Seger, MD • Elizabeth Barranco, MD • Nancy Le Cam, MD • Hamilton Bennett, MSc • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: January 19, 2023 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00764-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00764-2) • [Check for updates](#)



Annexes si questions

Déterminants des effets indésirables graves?

- 12 hommes, 1 sous Anti TNF pour rhumatisme pso, les autres uniquement FDR CV pour 2 d'entre eux
- 3 méningites, 5 méningo encéphalites, 1 myélite, 1 mononeuropathie multiple, 2 viscérotropes
- Pronostic: 1 décès (viscérotrope)
2 séquelles neuro



Figure 1 Pathologic neuroimaging findings in 3 YEL-AND cases [(a) suspicion of ADEM; (b) cervical myelitis; (c) multiple mononeuropathy]

Déterminants des effets indésirables graves?

- Analyses neuro immuno (8 LCR et 12 séra): rupture de barrière méningée
- Auto anticorps anti IF chez 3/10 patients

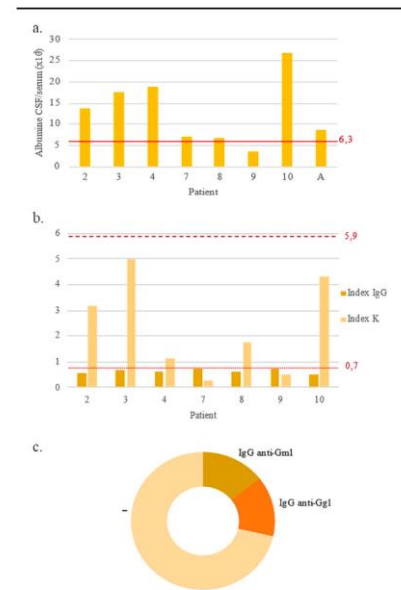


Figure 2 Immunological findings and protein ratios of 8 CSF and 12 serum samples. (a) Blood-CSF barrier assessment according to albumin ratio (albumin CSF/serum); (b) Search for intrathecal synthesis of immunoglobulins; (c) Autoantibodies against the nervous system searched in serums by ELISA test

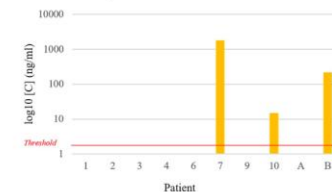


Figure 3 Anti-type-1 alpha IFN antibodies detection on 10 serum samples