

COMMUNICATION

Arboviroses et fièvres hémorragiques : actualités épidémiologique et vaccinale

MOTS-CLÉS : DENGUE. FIÈVRE JAUNE. CHIKUNGUNYA. ZIKA. EBOLA. ÉPIDÉMIES VIRALES. ÉMERGENCE. MOUSTIQUES AEDES. VACCINS RECOMBINANTS. VACCINS CHIMÈRES. VACCINATION EN ANNEAUX

Arboviruses and Viral Hemorrhagic Fevers ; Recent Epidemiological Data and New Vaccines

KEY-WORDS : DENGUE. YELLOW FEVER. CHIKUNGUNYA. ZIKA. EBOLA. VIRAL TROPICAL EPIDEMICS. ÉMERGENCE. AEDES MOSQUITO. RECOMBINANT VACCINES. CHIMERIC VACCINES. RING VACCINATION

Marc P. GIRARD *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Plusieurs des maladies virales transmises par les moustiques du genre Aedes, notamment la Fièvre jaune, la Dengue, et les fièvres à virus Zika ou Chikungunya, ont connu une recrudescence inattendue ces dernières années. On a pu, grâce au vaccin vivant constitué de la souche de virus atténuée 17D, lutter efficacement contre l'épidémie de fièvre jaune de 2015 en Angola et en République Démocratique du Congo. On espère que le vaccin chimère tétravalent Fièvre jaune-Dengue récemment développé sera aussi efficace et permettra de protéger les populations à risque dans le monde, notamment au Brésil, au Mexique et aux Philippines, où le vaccin vient d'être licencié. On reste par contre démunis devant l'épidémie d'impact mondial de la fièvre à virus Zika qui frappe l'Amérique latine et les Antilles, où les cas de microcéphalie congénitale se multiplient. Il paraît capital de développer rapidement un vaccin contre ce virus, pour protéger les populations à risque et les voyageurs dans cette région du monde. Il en va de même des épidémies à virus Ebola. Un vaccin chimère

* Membre émérite de l'Académie nationale de médecine

Tirés à part : Professeur Marc P. GIRARD

Article reçu le 6 novembre 2016, accepté le 5 décembre 2016.

VSV-Ebola, rVSV-ZEBOV, a fait preuve d'une remarquable efficacité dans les essais de vaccination en anneaux réalisés en Guinée sous l'égide de l'OMS lors de l'épidémie de fièvre Ebola de 2014-2016 en Afrique de l'Ouest. Son étude de Phase III demeure hélas inachevée. Il faut souhaiter que la démonstration de son efficacité contre des épreuves virulentes dans des modèles animaux permette de le faire officiellement accréditer afin de pouvoir l'utiliser dans le futur pour maîtriser rapidement toute nouvelle réémergence du virus, notamment en ayant recours à la stratégie de la vaccination en anneaux.

SUMMARY

Unexpectedly, severe epidemic outbreaks of viral tropical diseases transmitted through the bites of Aedes mosquitoes have taken place worldwide in the past few years, including Yellow Fever, Dengue fever, Zika and Chikungunya disease outbreaks. The strain 17D live attenuated Yellow Fever vaccine was most helpful in the fight against the 2015 epidemic of yellow fever in Angola and the Congo Democratic Republic. One hopes that the new tetravalent chimeric Yellow fever-Dengue vaccine will be of significant help in the fight against Dengue fever in many countries worldwide, especially in Brazil, Mexico and the Philippines, where the vaccine has been licensed. However, we still badly miss an efficient vaccine against Zika fever, which continues to cause congenital microcephaly at an unabated pace in Latin America and the West Indies. Major efforts should be made to develop an efficient vaccine against the disease that could help protect the local populations and the numerous travelers to and from that area of the world. The same applies to the development of a vaccine against Ebola fever. The chimeric rVSV-ZEBOV vaccine was very efficient in the ring vaccination Phase III trial in Guinea which was organized by the World Health Organization to fight the 2014-2016 Ebola fever epidemics in Western Africa. Unfortunately, the trial had to be stopped before completion, because of lack of new cases. One can only hope that new data on the efficiency of the vaccine against Ebola virus challenges in animal models will be accepted by Health Authorities as a proof of the vaccine efficacy and will allow its formal accreditation. The use of the vaccine in a ring vaccination strategy would be a major asset in the fight against any re-emergence of Ebola fever.

INTRODUCTION

À côté de la dengue dont l'aire géographique ne cesse de s'étendre depuis plusieurs décennies, le monde a été frappé ces dernières années par une circulation accélérée des virus Nil Occidental (WNV), Chikungunya (CHIKV) et Zika (ZIKV), trois Arbovirus dont l'émergence ou la réémergence simultanées ont représenté un défi aux cliniciens et aux Autorités de Santé. L'ampleur de la récente épidémie de fièvre ÉBOLA en Afrique de l'Ouest (2014-2016) a par ailleurs nécessité la mobilisation mondiale des mêmes autorités et de tous les acteurs de santé, dont nombre d'ONG. L'absence de vaccins capables de protéger de manière préventive les populations à risque contre ces maladies s'est fait lourdement sentir à chaque fois.

Le développement de vaccins contre ces divers virus est donc d'une impérieuse nécessité. Un nouveau vaccin contre la dengue a été développé et est en cours de commercialisation. Un vaccin contre la fièvre Ébola a été utilisé avec succès dans

une stratégie nouvelle de vaccination en anneaux au cours de la dernière épidémie en Guinée. Il paraît indispensable de poursuivre rapidement le développement et la diffusion de ces nouveaux outils pour lutter avec efficacité contre toute nouvelle ré-émergence de ces diverses maladies.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET ASPECTS CLINIQUES

Arbovirus

On regroupe sous le nom générique d'Arboviroses l'ensemble des maladies virales transmises par des arthropodes piqueurs (Arbovirus dérive de « *Arthropod-borne virus* »). Nous nous limiterons ici au cas des viroses transmises par des moustiques. Les arboviroses les plus répandues sont provoquées par des Flavivirus (Fièvre jaune, Dengue, Nil Occidental, Zika,...) qui sont responsables au total de plusieurs millions de cas d'infection chez l'homme chaque année. A côté des Flavivirus, on trouve aussi comme agents d'arboviroses des Togavirus, notamment le virus Chikungunya (CHIKV), prévalent sur plusieurs continents. Tous ces virus sont transmis par la pique de moustiques *Aedes*, notamment *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*.

La tête de liste des Flavivirus est le virus de la fièvre jaune (YFV), qui a le singe pour réservoir, et qui est prévalent dans les régions tropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud : la dernière flambée épidémique survenue en Angola et en République Démocratique du Congo entre décembre 2015 et juillet 2016 a provoqué plus de 5200 cas suspects dont 960 mortels. Parmi les autres Flavivirus, on trouve les quatre virus de la dengue (DENV1 à DENV4), qui sont présents dans une centaine de pays des régions tropicales du globe où ils affectent chaque année près de 400 millions de personnes [4] ; le virus de l'encéphalite japonaise (JEV), présent dans de nombreux pays d'Asie ; le virus du Nil Occidental (WNV), qui, de l'Afrique où il était historiquement localisé, a envahi l'Amérique du Nord après une émergence soudaine à New York en 1999, tout en continuant à être endémique en Europe du Sud (Roumanie, Grèce, Italie) et en Israël ; et enfin, du virus Zika (ZIKV), découvert dans la forêt Zika en Ouganda en 1947, et endémique en Afrique et en Asie. Ce virus procure un superbe exemple de l'expansion des maladies virales dans le monde : après avoir provoqué une épidémie en Polynésie en 2007, il a émergé au Brésil en 2015, puis, de là, s'est répandu dans la quasi-totalité des pays d'Amérique centrale, d'Amérique du Sud et des Antilles où il a provoqué rien moins que quelque 577.000 cas entre janvier 2015 et août 2016 [23], et où il reste aujourd'hui endémique [28]. Le virus continue à se propager : en juillet 2016, on dénombrait déjà 1306 cas d'infection à virus Zika dans le sud des Etats Unis et à Hawaï, la plupart, il est vrai, étant des cas importés par des voyageurs de retour des zones infestées.

Le virus Chikungunya n'est pas en reste. Ce virus, prévalent en Afrique, Inde, Asie du Sud-Est et Océan Indien menace plusieurs millions de personnes dans le monde [27]. On estime à près de 300.000 le nombre de personnes qui auraient été infectées

lors de l'épidémie de 2005 à la Réunion, dont le coût économique a été chiffré à 44 millions d'euros. Mais le virus peut aussi se propager dans des régions plus tempérées du globe, comme le démontre son émergence, heureusement sans lendemain, en Italie en 2007, ou en France dans le département du Var en 2010 [12]. Plus récemment, après une flambée épidémique qui a provoqué en 2014 plus de 150.000 cas rien qu'aux Antilles françaises, le virus semble être devenu définitivement endémique dans l'ensemble des Antilles ainsi qu'en Amérique latine.

Les affections provoquées par ces divers arbovirus sont très fréquemment inapparentes (c'est le cas de 80 % des cas d'infection à virus Zika ou de 80 % des infections par un des virus de la Dengue) ou se limitent à des syndromes relativement bénins de type pseudo-grippal (fièvre modérée, conjonctivite, éruption cutanée, céphalées, myalgies...). Mais elles peuvent aussi évoluer vers des symptomatologies sévères, fréquemment mortelles, suite à des atteintes hépatique (fièvre jaune), arthritique (Chikungunya), neurologique (encéphalite à virus West Nile, encéphalite japonaise, syndrome de Guillain Barré dû au virus Zika), ou hémorragique (Dengue, Fièvre jaune et même Chikungunya). Chez la femme enceinte, on assiste, surtout dans le cas de l'infection à virus Zika, à une atteinte neurologique du fœtus qui peut aboutir à une microcéphalie congénitale. Plus de 4000 cas de bébés microcéphales ont été dénombrés au Brésil pendant l'épidémie de 2015. D'où le conseil formel donné aux femmes enceintes de ne pas se rendre dans les pays où la maladie est endémique.

Le virus Zika peut aussi être transmis par voie sexuelle, car il peut persister jusqu'à plus de deux mois dans le sperme [2, 3]. Il est significatif de noter que, sur les 29301 cas d'infection à virus Zika dénombrés à Rio do Janeiro de janvier 2015 à avril 2016, 20315 étaient des femmes et 5986 seulement des hommes. Pendant la même période, les virus de la Dengue provoquaient 46305 cas chez les hommes et 56449 cas chez les femmes [6]. Cela laisse penser que la contamination des femmes par le virus Zika pourrait être fréquemment d'origine sexuelle, à partir de partenaires masculins infectés. Il est d'ailleurs vivement recommandé aux voyageurs de retour d'une zone où Zika est endémique de s'abstenir pendant au moins 4 semaines de toute relation sexuelle non protégée.

Fièvres hémorragiques

Pour ce qui concerne les fièvres hémorragiques, les épidémies les plus sévères que l'on ait connues ont été provoquées par des Filovirus : virus de la fièvre d'Ébola (EBOV), dont on connaît plusieurs souches pathogènes pour l'homme (Zaïre, Soudan, Tai Forest, Bundibugyo) et virus de Marburg. Historiquement, ces épidémies étaient localisées géographiquement dans des zones forestières reculées et difficilement accessibles, en Afrique centrale ou au Soudan (et un cas en Côte d'Ivoire), où elles ne duraient que quelques mois et se limitaient à quelques centaines de cas. Mais l'épidémie de fièvre Ebola qui a frappé récemment l'Afrique de l'Ouest a duré près de deux ans, de 2014 à 2016, elle s'est étendue à la Guinée, à la Sierra Leone et au Liberia, et elle a été responsable de plus de 28 000 cas suspects ou

confirmés, dont plus de 11.000 mortels (dont 525 soignants). Plusieurs cas de transmission à distance par des voyageurs ont aussi été relatés, principalement au Nigeria, mais aussi au Sénégal, au Mali et même dans des pays occidentaux (USA notamment). Le virus responsable (EBOLA Makona MEBOV) était pourtant quasiment le même que celui des épidémies survenues en Afrique centrale (EBOLA Zaïre ZEBOV). Il n'est pas impossible que l'urbanisation, la relative surpopulation, ainsi que l'amélioration des infrastructures routières, aient joué un rôle important dans l'amplitude de l'épidémie. On vient aussi de découvrir que la souche MEBOV responsable de l'épidémie en Afrique de l'Ouest avait acquis au début de l'épidémie une mutation (A82V) dans le site d'attachement de sa glycoprotéine (GP) à son récepteur au sein des endosomes qui assurent la pénétration intra-cellulaire du virus [8]. Cette mutation entraîne une nette augmentation de l'infectivité du virus pour les cellules humaines en culture ; elle pourrait avoir joué un rôle amplificateur dans la transmissibilité du virus et donc dans la sévérité de l'épidémie [29]. Il est heureux que les efforts de détection et prise en charge rapides des nouveaux cas, l'instauration d'aires de quarantaine, l'empêchement des contacts avec les malades et l'interdiction des pratiques rituelles d'enterrement, aient finalement eu raison de l'épidémie.

D'autres virus que les Filovirus peuvent aussi provoquer des fièvres hémorragiques : c'est le cas des Arenavirus, notamment du virus de la Fièvre de Lassa qui circule en Afrique de l'Ouest, et des virus Junin et Machupo, que l'on trouve respectivement en Argentine et en Bolivie. Ces virus provoquent une maladie de type grippal avec atteinte gastro-intestinale, qui peut rapidement se compliquer d'hémorragies et d'un syndrome de choc mortel.

L'infection par les filovirus a lieu essentiellement par contact avec les personnes infectées ou des objets contaminés. Le virus Ebola, qui a pour réservoir des chauve-souris frugivores, peut souvent aussi se multiplier chez des primates non-humains (surtout les grands singes) ou certaines antilopes, qui jouent le rôle d'hôtes intermédiaires. On a récemment démontré que, comme pour le virus Zika, le virus Ebola pouvait persister pendant plusieurs semaines et même plusieurs mois dans le sperme des individus guéris [19], et plusieurs cas de transmission hétérosexuelle de la maladie ont été documentés (transmission de la maladie à sa femme par le mari de retour à la maison après sa guérison). L'OMS a recommandé en janvier 2016 de s'abstenir de toute relation sexuelle non protégée pendant 12 mois après la guérison.

Les Arenavirus, pour leur part, ont pour réservoir des petits rongeurs (la souris *Mastomys natalensis* pour la fièvre de Lassa en Afrique de l'Ouest) et la contamination de l'homme se fait le plus souvent à partir des déjections (urine notamment) des animaux porteurs, ou par contact avec les malades.

VACCINS

On dispose depuis longtemps d'un vaccin très efficace et très bien toléré contre la fièvre jaune. Ce vaccin est constitué d'une souche de virus vivant atténué, la souche

17D, développée par Max Theiler en 1935 au Rockefeller à New York par passages en série du virus sur œufs embryonnés. La protection conférée par le vaccin 17D dure au moins 10 ans, sinon peut-être même la vie entière [22], et il semble qu'on puisse, en cas d'urgence, diminuer jusqu'à 5 fois la dose vaccinale sans affecter l'efficacité de la protection conférée pendant l'année qui suit, comme cela a été pratiqué lors de la récente épidémie de fièvre jaune en Angola. On dispose de même d'un vaccin vivant atténué très efficace contre l'encéphalite japonaise, ainsi qu'un vaccin contre la fièvre Junin. On manque par contre cruellement de vaccins contre les autres arboviroses en expansion dans le monde (Dengue, Chikungunya et Zika notamment), ainsi que contre la fièvre Ebola.

Vaccins contre la dengue

Le développement d'un vaccin contre la dengue a été particulièrement compliqué du fait que la maladie peut être provoquée par 4 souches de virus différentes (DENV1 à DENV4) : les anticorps induits en réponse à l'infection par l'une des 4 souches du virus sont souvent facilitants vis-à-vis d'une infection subséquente par une deuxième souche du virus (c'est le phénomène de l'« *Antibody-dependent enhancement* », [14]), ce qui conduit à l'apparition de cas mortels de dengue hémorragique ou de syndrome de choc : il faut donc que le vaccin soit tétravalent. Mais on se heurte alors au fait que le mélange de plusieurs souches de DENV dans la même préparation peut conduire à des phénomènes de compétition entre souches qui en altèrent le pouvoir immunogène.

On a réussi toutefois aujourd'hui à développer un vaccin Dengue tétravalent à base de virus vivants atténués, qui est en cours de commercialisation [25]. Ce vaccin, le *Dengvaxia* de SanofiPasteur, est constitué de souches atténuées 17D du virus de la fièvre jaune dont on a délété les gènes d'enveloppe (prM et E) pour les remplacer par les gènes correspondants de l'un des virus DENV1 à DENV4. Il s'agit donc de 4 virus chimères dont les génomes comportent les gènes des protéines d'enveloppe prM et E d'une des 4 souches du virus de la dengue associés aux gènes des protéines non-structurales de la souche 17D du virus de la fièvre jaune. On doit ce procédé, à l'origine, à Tom Monath. Le vaccin chimère tétravalent *Dengvaxia* a fait la preuve de son efficacité au cours de plusieurs études de Phase III, et a été déjà licencié au Brésil, au Mexique et aux Philippines. Cependant, en dépit de trois doses à 6 mois d'intervalle, il est moins efficace chez les enfants de 2 à 8 ans [21], d'où la recommandation de ne l'utiliser que chez les adultes et chez les enfants de plus de 8 ans [5]. Par ailleurs, la protection qu'il confère contre les infections à virus DENV2 reste sub-optimale, alors pourtant qu'il induit des taux tout à fait comparables d'anticorps neutralisants contre les quatre souches du virus [13].

Un autre vaccin Dengue encore en développement est constitué des 4 souches de virus DENV1 à DENV4 dont on a délété les 30 derniers nucléotides du génome, ce qui en élimine le pouvoir pathogène. Ce vaccin, dénommé TV003, est développé par l'Institut National d'Allergie et de Maladies Infectieuses des Etats Unis (NIAID). Il

suffit d'une seule injection pour induire une immunité stérilisante pendant au moins un an chez 80 % des adultes vaccinés [9]. Plusieurs phases II sont en cours en Thaïlande et au Bangladesh et une Phase III vient d'être lancée au Brésil.

D'autres vaccins Dengue tétravalents, dont notamment un vaccin recombinant utilisant le virus de la Rougeole comme vecteur, sont en cours d'études précliniques et pourraient arriver en Phase I en 2017.

Vaccins contre l'infection à virus Chikungunya

Suite notamment à l'épidémie d'infection à virus Chikungunya de l'île de la Réunion, le développement d'un vaccin contre cette maladie a été considéré comme une priorité [30]. De nombreux candidats vaccins sont en cours de développement : vaccin vivant atténué, vaccin inactivé, vaccin ADN, vaccin sous-unité particulière (VLP), vaccins recombinants à base de vecteurs Adenovirus, virus de la Rougeole, ou virus de la Vaccine [11, 24]. Ce dernier, qui exprime l'ensemble des gènes des protéines de structure (C-E3-E2-6K-E1) du virus Chikungunya à l'aide d'un vecteur MVA, induit une forte réponse polyfonctionnelle des lymphocytes T, et un taux élevé d'anticorps neutralisants anti-CHIKV chez la souris, qu'il protège efficacement contre une épreuve virulente [11]. Le vaccin recombinant Rougeole (MV-CHIKV) développé par Themis Bioscience et l'Institut Pasteur, ainsi que le vaccin VLP développé par le Vaccine Research Center (VRC) du NIH, sont pour leur part déjà en études cliniques de Phase II et devraient entrer en Phase III dans un avenir proche.

Vaccins contre la maladie à virus Zika

Il n'existe toujours pas de vaccin contre la fièvre Zika, pour la bonne raison que la maladie passe inaperçue dans l'immense majorité des cas et ne connaît quasiment jamais de forme mortelle. Il est donc difficile de la considérer comme un problème majeur de santé publique comme la dengue ou la fièvre jaune, par exemple. Cependant, les effets dévastateurs de la maladie chez la femme enceinte au cours de l'épidémie au Brésil ont poussé au développement de vaccins. Plusieurs des candidats vaccins ainsi développés ont démontré leur efficacité protectrice dans des modèles animaux (souris ou singes), et sont donc prêts à entrer en études cliniques. L'Institut Walter Reed de l'Armée américaine a notamment développé un vaccin constitué de virus Zika purifié et inactivé (PIV), adjuvé par des sels d'aluminium. Deux injections de ce vaccin à 0 et 4 semaines confèrent une protection complète contre une épreuve virulente de 10^3 u.f.p. de virus chez le singe ou de 10^2 u.f.p. chez la souris [1,18]. Les anticorps neutralisants induits par la vaccination s'avèrent par ailleurs totalement protecteurs quand on les utilise à des fins d'immunisation passive chez la souris ou chez le singe. Des résultats très semblables ont été obtenus avec un vaccin à base d'ADN exprimant les gènes prM et E du virus ; ou avec un vaccin recombinant exprimant les mêmes gènes à partir d'un vecteur adénovirus 52 du

singe rhesus. Les autorités sanitaires américaines viennent d'octroyer à SanofiPasteur une aide de 43,2 millions de dollars pour tester chez l'homme le vaccin Zika inactivé (« *ZPIV* ») en collaboration avec l'Institut Walter Reed. Les études cliniques doivent débiter en 2017.

En même temps, des chercheurs se lancent dans le développement de vaccins chimères Zika-fièvre jaune en substituant les gènes prM et Env du virus Zika à ceux de la souche atténuée 17D du virus de la fièvre jaune, comme cela a été fait pour le vaccin chimère Dengue-Fièvre jaune ; ou dans le développement de vaccins recombinants exprimant les mêmes gènes prM et Env du virus Zika à partir de vecteurs comme le virus de la Rougeole ou le MVA, par exemple. Le recombinant Rougeole (MV-ZIKV) devrait d'ailleurs entrer en étude clinique de Phase I en début d'année 2017.

Vaccins contre la fièvre EBOLA

Le développement d'un vaccin contre la fièvre EBOLA a été lancé assez tardivement, en réponse à l'ampleur inattendue de l'épidémie de l'Afrique de l'Ouest. L'épidémie a permis de lancer des études cliniques de Phase III, mais s'est paradoxalement arrêtée trop tôt pour permettre de conduire ces études jusqu'au bout.

Parmi les vaccins en cours de développement, le plus développé est sans conteste le vaccin recombinant rVSV-ZEBOV, qui utilise le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) comme vecteur. Il s'agit en fait d'un vaccin VSV chimère, dans lequel on a substitué au gène de la glycoprotéine G du VSV celui de la glycoprotéine GP de la souche Zaïre du virus EBOLA. Ce candidat vaccin a été développé par l'Agence de Santé Publique du Canada et Merck, et est allé jusqu'en début d'études cliniques de phase III. Moins avancés dans leur développement, on trouve un vaccin recombinant Ad5-MEBOV qui utilise comme vecteur l'adénovirus 5, et a été développé jusqu'en Phase I en Chine [32] ; et un vaccin recombinant ChAd3-ZEBOV qui utilise comme vecteur l'adénovirus 3 du chimpanzé [10], et qui a été développé par GSK et le NIAID jusqu'en phase II (étude PREVAIL au Liberia). Le vaccin utilisant l'Ad5 comme vecteur protège très bien les macaques naïfs, mais pas les animaux ayant des anticorps anti-Ad5. Le vaccin utilisant le CHAd3 comme vecteur confère au macaque une immunité de plusieurs mois, mais nécessite un rappel avec un vaccin recombinant MVA-EBOV pour conférer une immunité de plus longue durée [26]. D'autres candidats vaccins recombinants utilisant comme vecteurs le Cytomégalovirus murin, le virus Parainfluenza humain (PIV), ou le virus rabique, par exemple, en sont encore au stade des études pré-cliniques.

Le problème auquel sont confrontés tous ces candidats vaccins est l'impossibilité pratique d'effectuer aujourd'hui des études cliniques qui permettraient d'en valider l'efficacité chez l'homme (Phase IIb et III), faute d'épidémie. De ce point de vue, le développement du vaccin chimère rVSV-ZEBOV est de loin le plus avancé [16]. Son étude clinique de Phase III a été lancée le 1^{er} avril 2015 en Guinée par l'OMS, avec l'aide des Instituts de Santé Publique de Norvège et du Canada et de nombreuses

ONG dont Médecins Sans Frontière, en appliquant une stratégie originale, celle de la ‘vaccination en anneaux’ (« *Ring vaccination* »). Cette stratégie a consisté, à chaque fois qu’un nouveau cas de la maladie était signalé, à retrouver et réunir tous les adultes qui avaient eu un contact avec le malade et tous ceux qui avaient été en contact avec ces contacts (« les contacts de contacts ») puis à les mélanger tous entre eux avant de les diviser par tirage au sort en deux groupes: l’un qu’on vaccinait immédiatement (en l’occurrence avec 2×10^7 u.f. .p. du VSV-ZEBOV administré par voie IM), et l’autre qu’on ne vaccinait que 3 semaines plus tard. Les résultats intérimaires de cette étude ont été sans appel : on ne dénombrait en juillet 2015 aucun cas d’EBOLA chez les 4123 contacts et contacts de contacts vaccinés immédiatement, alors qu’on en comptait 16 chez les 3528 vaccinés 3 semaines plus tard [15]. Au vu de ces résultats, qui démontraient la très bonne efficacité du vaccin, l’OMS a pris la décision de ne faire plus qu’un groupe de tous les contacts et contacts de contacts de tous les nouveaux cas de fièvre Ebola dans la région et de les vacciner tous sans jamais plus attendre, ce qui a d’ailleurs pu jouer un rôle important dans l’arrêt de l’épidémie qui est survenu quelque temps plus tard.

La question qui se pose maintenant est de savoir si, faute de pouvoir poursuivre l’étude de Phase III chez des volontaires humains, la démonstration d’efficacité du vaccin dans des modèles animaux pourra suffire à sa validation officielle auprès de la FDA. La question se pose de manière évidemment encore plus criante pour les candidats vaccins plus récents, qui n’ont pas même pu bénéficier d’un début d’étude de Phase III [7]. Notons que la réponse immunitaire au vaccin rVSV-ZEBOV semble très rapide et que ce vaccin pourrait s’avérer efficace en post-exposition dans les tout premiers jours qui suivent une contamination [17].

CONCLUSIONS

Nombre d’Arboviroses, et plus particulièrement la Dengue et les infections à virus ZIKA ou à virus Chikungunya, sont devenues de graves problèmes de santé publique au niveau mondial, comme l’a d’ailleurs officiellement déclaré l’OMS en avril 2016 pour la maladie à virus Zika. Il est devenu urgent de développer des vaccins pour protéger les populations à risque. De même, l’ampleur inattendue de l’épidémie à virus Ebola de 2015 en Afrique de l’Ouest et le risque de transmission à distance de la maladie par d’éventuels voyageurs infectés ont naturellement poussé à entreprendre toute une série de recherches destinées à améliorer le traitement et la prévention de la maladie.

Un effort considérable a été entrepris pour mettre au point et tester de nouveaux candidats vaccins. Ces travaux ont donné naissance à une importante avancée en matière de paradigme de vaccins viraux, celui des vaccins chimères, obtenus en substituant aux gènes des glycoprotéines de surface d’un virus atténué ceux des glycoprotéines équivalentes du virus contre lequel on veut créer une immunité protectrice. Ces virus chimères constituent des vaccins vivants très efficaces pour

induire chez la personne vaccinée la production d'anticorps neutralisants dirigés contre le virus dont on cherche à se protéger. C'est le cas des vaccins Fièvre jaune-Dengue, ainsi que du vaccin rVSV-ZEBOV, dont on a vu la remarquable efficacité dans les essais sur le terrain en Guinée. Un gros effort s'est porté aussi sur le développement de nouveaux vaccins vivants recombinants utilisant des virus atténués comme vecteurs, notamment les souches atténuées du virus de la Rougeole.

Il ne fait aucun doute que la mise sur le marché du premier vaccin contre la Dengue qui a lieu en ce moment représente une avancée médicale considérable qui devrait rapidement permettre le contrôle de la maladie et des risques qu'elle comporte. L'utilisation du vaccin devrait profondément changer la situation épidémiologique et réduire, sinon éliminer, la menace que font peser les virus en cause sur les populations des pays tropicaux. Il faudrait de même pouvoir disposer le plus tôt possible de vaccins contre les infections à virus Zika et à virus Chikungunya pour être à même de lutter efficacement contre ces maladies.

On ne saurait oublier de mentionner au passage, même si ce n'est pas l'objet de cette revue, les progrès accomplis en matière de thérapeutique dans la lutte contre ces maladies. Si la ribavirine est efficace contre les arénavirus, elle ne l'est malheureusement pas contre les fièvres Ebola ou Zika. Mais la sérothérapie pourrait peut-être remédier à cette carence. Cette approche a connu un remarquable développement avec la mise en œuvre de traitements à base de mélanges d'anticorps monoclonaux tels les fameux ZMapp anti-Ebola. On a aussi décrit, tout récemment, le développement très prometteur d'un nouvel anticorps bi-spécifique capable de bloquer la pénétration du virus Ebola en neutralisant l'interaction de sa glycoprotéine d'enveloppe avec le récepteur Nieman-Pick C1 dans les endosomes des cellules infectées [31]. Enfin, il faut signaler les résultats très encourageants obtenus avec des dérivés d'antibiotiques qui s'avèrent capables de bloquer le développement de ces divers virus en culture de cellules: teicoplanine pour le virus Ebola, abamectine et invermectine pour les virus de la fièvre jaune, de la dengue, de l'encéphalite japonaise et Chikungunya, et azythromycine pour le virus Zika. Mais l'efficacité *in vivo* de ces antiviraux potentiels n'est pas encore démontrée et leur innocuité chez la femme enceinte peut poser problème.

Pour en revenir aux vaccins, le cas de la fièvre hémorragique à virus Ebola est assez particulier, puisque l'étude de Phase III du vaccin rVSV-ZEBOV entreprise en Guinée n'a pas pu être poursuivie jusqu'au bout, à cause de l'arrêt de l'épidémie. Il faut vivement souhaiter que les Autorités de santé acceptent maintenant les évidences d'efficacité protectrice du rVSV-ZEBOV dans des modèles animaux pour en autoriser la mise sur le marché. Ce vaccin paraît en effet très efficace et il est vivement souhaité de pouvoir en disposer au cas d'une éventuelle ré-émergence du virus Ebola. Les résultats obtenus suggèrent d'ailleurs que la stratégie de vaccination « en anneaux », telle qu'elle a été pratiquée dans l'étude inachevée de Phase III du vaccin rVSV-ZEBOV, pourrait s'avérer un procédé très efficace pour lutter dans le futur contre l'émergence de toute nouvelle épidémie [20].

RÉFÉRENCES

- [1] Abbink P, Larocca RA, De La Barrera RA, et al. 2016. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science*. 353:1129-32.
- [2] Arsuaga M, Bujalance SG, Diaz-Menéndez M, et al. 2016. Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomised man. *The Lancet Infect Dis*. 16:1107-8.
- [3] Atkinson B, Haam P, Afrough B, et al. 2016. Detection of Zika virus in semen. *Emerging Infect Dis*. 22:940.
- [4] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. 2013. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 496:504-7.
- [5] Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. 2014. Clinical efficacy and safety of novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia:a phase 3 randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 384:1358-65.
- [6] Codeco Coelho F, Durovni B, Saraceni V, et al. 2016. Higher incidence of Zika in adult women than adult men in Rio de Janeiro suggests a significant contribution of sexual transmission from men to women. *Int J Infect Dis*. 51:128-32.
- [7] Cohen J, Enserink M. 2015. Ebola vaccines face daunting path to approval. *Science*. 349:1272-3.
- [8] Diehl WE, Lin AE, Grubaugh ND, et al. 2016. Ebola virus glycoprotein with increased infectivity dominated the 2013-2016 epidemic. *Cell*. 167:1088-98.
- [9] Durbin AP, Kirkpatrick BD, Pierce KK, et al. 2016. A 12-month-interval dosing study in adults indicates that a single dose of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases tetravalent Dengue vaccine induces a robust neutralizing antibody response. *J Infect Dis*. 214:832-5.
- [10] Ewer K, Rampling T, Venkatramen N, et al. 2015. A monovalent chimpanzee adenovirus Ebola vaccine boosted with MVA. *N Engl J Med*. 374:1635-46.
- [11] Garcia-Arriaza J, Cepeda V, Hallengård D, et al. A novel poxvirus-based vaccine, MVA-CHIKV, is highly immunogenic and protects mice against Chikungunya infection. *J Virol*. 88:3527-47.
- [12] Grandadam M, Caro V, Plumet S, et al. 2011. Chikungunya virus, southeastern France. *Emerg Infect Dis*. 17:910-3.
- [13] Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, et al. 2015. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 373:1195-206.
- [14] Halstead SB. 2003. Neutralization and antibody-dependent enhancement of dengue viruses. *Adv Virus Res*. 60:421-67.
- [15] Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al. 2015. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein:interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomized trial. *The Lancet*. 386:857-66.
- [16] Huttner A, Dayer JA, Yerly S, et al. 2015. The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine:a random and double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *The Lancet Infect Dis*. 15 :1156-66.
- [17] Lai L, Davey R, Beck A, et al. 2015. Emerging post-exposure vaccination with Vesicular Stomatitis virus-vectored Ebola vaccine after needle stick. *JAMA*. 313:1249-55.
- [18] Larocca RA, Abbink P, Peron JP, et al. 2016. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature*. 536:474-80.

- [19] Mate SE, Kugelman JP, Nyenswah TG, et al. 2015. Molecular evidence of sex transmission of Ebola virus. *N Engl J Med.* 373:2448-54.
- [20] Merler S, Ajelli M, Fumanelli L, et al. 2016. Containing Ebola at the source with ring vaccination. *PLoS Negl Trop Dis.* 10:e 0005093.
- [21] Olivera-Botello O, Coudeville L, Fanouillere K, et al. 2016. Tetravalent Dengue vaccine reduces symptomatic and asymptomatic Dengue virus infections in healthy children and adolescents aged 2-16 years in Asia and Latin America. *J Infect Dis.* 214:994-1000.
- [22] Poland JP, Calisher CH, Monath JP, Downs WG, Murphy K. 1981. Persistence of neutralizing antibodies 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ.* 59:895-900.
- [23] Salinas S, Foulongne V, Loustalot F, et al. 2016. Le virus Zika. L'émergence d'une menace. *Medecine/Sciences.* 32:378-86.
- [24] Schwameis M, Buchtele N, Wadowski PP, et al. 2016. Chikungunya vaccines in development. *Hum Vaccin Immunotherap.* 12:716-31.
- [25] Schwartz LM, Halloran ME, Durbin AP, Longini IM Jr. 2015. The dengue vaccine pipeline : implicatins for the future of dengue control. *Vaccine.* 33:3293-8.
- [26] Stanley DA, Honko AN, Asiedu C, et al. 2014. Chimpanzee adenovirus vaccine generates acute and durable protective immunity against ebolavirus challenge. *Nat Med.* 10:1126-9.
- [27] Staples JE, Breiman RF, Powers AM. 2009. Chikunguya fever:an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis.* 49:942-8.
- [28] Torres JR, Murillo J, Bofill L. 2018. The ever changing landscape of Zika virus infection. Learning on the fly. *Int J Infect Dis.* 51:123-6.
- [29] Urbanowicz RA, McClure CP, Sakhuntabhai A, et al. 2016. Human adaptation of EBOLA virus during the West African outbreak. *Cell.* 167:1079-87.
- [30] Weaver SC, Osorio JE, Livengood JA, Chen R, Stinchcomb DT. 2012. Chikungunya virus and prospects for a vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 11:1087-101.
- [31] Wec AZ, Nyakatura EK, Herbert AS, et al. 2016. A 'Trojan horse' bispecific antibody strategy for broad protection against Ebola viruses. *Science.* 2016 ; 354(6310) :350-4.
- [32] Zhu FC, Hou LH, Li JK, et al. 2015. Novel recombinant adenovirus type 5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China:preliminary report of a randomized, double-blind, phase I trial. *Lancet.* 385:2272-9.

DISCUSSION

M. Roger HENRION

Doit-on déconseiller formellement aux femmes enceintes d'effectuer un séjour dans un pays infesté par le virus Zika ?

Subsidiairement, doit-on conseiller aux femmes de s'assurer qu'elles ne sont pas enceintes avant d'envisager un voyage dans de tels pays ?

Oui, le risque pour le fœtus est tout à fait réel en cas d'infection de la mère, car le virus Zika traverse aisément la barrière placentaire et va se multiplier dans l'encéphale du fœtus. D'où les atteintes neurologiques (dont la microcéphalie congénitale) qu'on peut

constater à la naissance du bébé ou dans les mois qui suivent. Il ne faut pas oublier que l'infection de la mère peut être inapparente, ce qui ne fait qu'augmenter le danger.

M. Bernard LECHEVALIER

Vous nous avez informés de l'efficacité de ces vaccins mais pas de leur innocuité. Nous avons observé un cas rapidement mortel d'une encéphalite chez un adulte quelques jours après la vaccination contre la fièvre jaune chez un européen avant son départ pour une zone d'endémie.

Ce cas là est exceptionnel. Des millions de personnes ont été vaccinées dans le monde depuis la mise du vaccin sur le marché il y a 80 ans. La vaccination avec la souche 17D est en règle générale sans danger, elle est considérée comme dépourvue de risque. Quant à la fièvre jaune, elle se présente comme une hépatonéphrite hémorragique plutôt que comme une encéphalite.

M. Jacques BATTIN

Comment l'aspirine est-elle contraindiquée dans la dengue ?

Parce que la prise d'aspirine favorise l'apparition d'hémorragies. Or, la forme la plus sévère de la dengue, c'est justement la dengue hémorragique.

Yves CHAPUIS

N'y a-t-il pas une course de vitesse entre le développement rapide et impressionnant des viroses émergentes et le réchauffement climatique illustré parfaitement par les diapositives des conférenciers, réchauffement associé à la menace d'une surpopulation de la planète ? Le rôle de cette dernière en accentuant de multiples façons les gaz à effet de serre ne contribue-t-elle pas à altérer la biodiversité et les conséquences virales qui viennent d'être exprimées ?

En faisant cette remarque je n'ai d'autre mérite que de remémorer les cris d'alarme lancés depuis des années par d'éminents confrères, et parmi eux Louis Barrabé, Christian de Duve, Albert Jacquard, et plus près de nous Jean François Mattei et Israël Nisand.

Que je sache le développement des arboviroses n'a guère été évoqué parmi les nouveaux périls. C'est bien là le mérite de cette séance dédiée.

Il est évident que le réchauffement climatique favorise l'extension des zones infestées par les moustiques, notamment *Aedes aegypti* et surtout *Aedes albopictus*, qu'on trouve aujourd'hui dans de nombreuses régions du sud de la France. L'apparition du virus Chikungunya dans ces régions et en Italie est restée heureusement sans lendemain. Mais elle montre bien qu'il n'est pas du tout exclu d'y voir émerger un jour une arbovirose susceptible de persister plus ou moins longtemps.

M. Bernard SALLE

Propose-t-on une interruption de grossesse chez une femme enceinte atteinte d'une infection au virus Zika ?

C'est au médecin qu'il appartient d'en décider, si la législation du pays l'y autorise. N'oublions pas que le risque est pour le bébé, pas pour la mère.

M. Yves BUISSON

Il semble que l'efficacité du vaccin Dengvaxia se limite aux individus qui ont déjà une infection naturelle par un virus de la dengue et qui ont développé une réponse immunitaire antérieure. Ces considérations font recommander l'utilisation de ce vaccin dans la population où le développement des anticorps anti-dengue est supérieur à 50 %. Est-ce que cela ne limite pas l'avenir du vaccin en compromettant son emploi chez les personnes vivant au Nord et souhaitant voyager au Sud ?

On manque pour l'instant de données significatives pour répondre avec assurance à cette question. Le vaccin *Dengvaxia* s'administre en trois injections sur 6 mois, et il n'y a pas de raison de penser que son pouvoir immunogène serait nul chez les personnes « vivant au nord ». Ce que l'on sait cependant c'est que son immunogénicité est réduite chez les jeunes de moins de huit ans.