

Actualités sur les arboviroses

Bruno Hoen



Menu du jour, en 4 temps

- Infection congénitale à virus Zika, quoi de neuf ?
- Vaccin contre la dengue, où en sommes-nous fin 2018 ?
- Vaccin contre le zika, quelles perspectives ?
- Le lâcher de moustiques mâles stériles, l'avenir de la LAV ?

Menu du jour, en 4 temps

- Infection congénitale à virus Zika, quoi de neuf ?
- Vaccin contre la dengue, où en sommes-nous fin 2018 ?
- Vaccin contre le zika, quelles perspectives ?
- Le lâcher de moustiques mâles stériles, l'avenir de la LAV ?

FTA: FWI and FG, an outlook

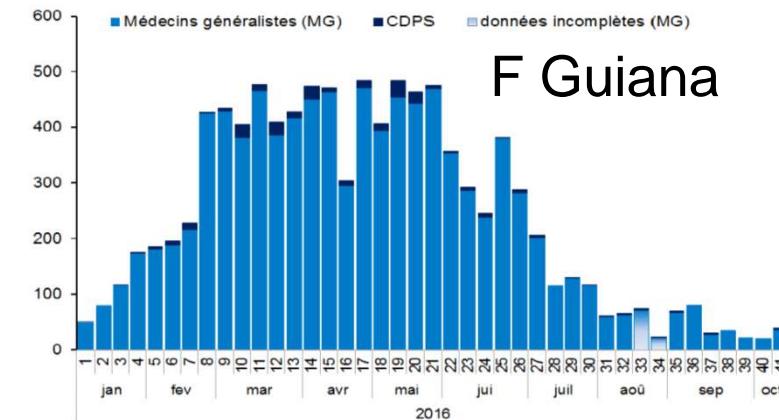
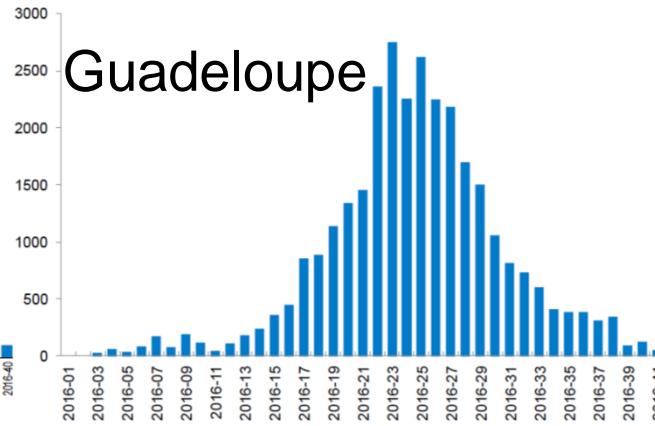
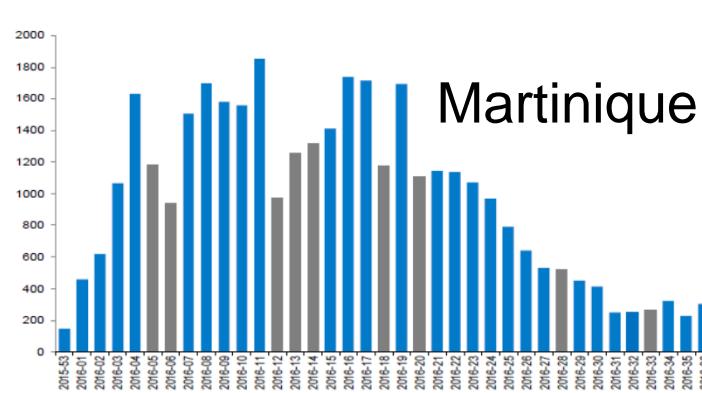


Guadeloupe
Pop: 405,000

Martinique
Pop: 395,000

French Guiana
Pop: 255,000

Zika outbreaks in the FTA by the end of 2016



- Single-wave outbreak
- Attack rate 60%
- Rate of asymptomatic forms 80%

WHO declares Zika a Public Health Emergency



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 15, 2018

VOL. 378 NO. 11

Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas

Bruno Hoen, M.D., Ph.D., Bruno Schaub, M.D., Anna L. Funk, M.Sc., Vanessa Ardillon, M.D.,
Manon Boullard, M.Sc., André Cabié, M.D., Ph.D., Caroline Callier, M.Sc., Gabriel Carles, M.D.,
Sylvie Cassadou, M.D., Raymond Césaire, M.D., Ph.D., Maylis Douine, M.D., Ph.D., Cécile Herrmann-Storck, M.D.,
Philippe Kadhel, M.D., Ph.D., Cédric Laouénan, M.D., Ph.D., Yoann Madec, Ph.D., Alice Monthieux, M.D.,
Mathieu Nacher, M.D., Ph.D., Fatiha Najioullah, Ph.D., Dominique Rousset, M.D., Ph.D., Catherine Ryan, M.D.,
Kinda Schepers, M.D., Ph.D., Sofia Stegmann-Planchard, M.D., M.P.H., Benoît Tressières, M.Sc.,
Jean-Luc Voluménie, M.D., Samson Yassinguezo, M.D., Eustase Janky, M.D., Ph.D.,
and Arnaud Fontanet, M.D., Dr.P.H.

Summary of results

- In the offspring of women who developed acute symptomatic PCR-confirmed ZIKV infection during pregnancy
 - Overall risk of CNS/eye defects possibly associated with ZIKV infection **7.0 %**
 - Overall risk of birth defects included in the current definition of ZCS **3.1 %**
 - Overall risk of severe microcephaly (< - 3DS) **1.6 %**
- Birth defects could be observed as a consequence of ZIKV infection at ANY pregnancy trimester BUT the risk of birth defects, ZCS, and severe microcephaly was higher when ZIKV infection occurred early in pregnancy
 - BD T1 12.7 % T2 3.6 % T3 5.3 % P = 0.001
 - ZCS T1 6.9 % T2 1.2 % T3 0.9 % P = 0.02
 - SMC T1 3.7 % T2 0.8 % T3 0 P = 0.002

Pregnancy outcomes and Zika-related congenital abnormalities

Comparison of three international studies

	Brasil (n=126)	Honein (n=442)	Hoen (n=555)
Pregnancy outcomes			
Pregnancy losses	9 (7.1)	47 (10.6)	28 (5.0)
Live births	117 (92.9)	395 (89.6)	527 (95.0)
Congenital abnormalities			
Microcephaly	4 (3.2)	18 (4.1)	32 (5.8)
Other brain abnormalities	30 (23.8)	18 (4.1)	12 (2.2)
Neural tube defects, eye abnormalities and consequences of CNS dysfunction	17 (13.5)	4 (0.9)	3 (0.5)
Total	58*(46.4)	26 (6.0)	39 (7.0)

*Includes the 9 pregnancy losses, 12 with isolated MRI findings, and 2 isolated SGA



OPEN ACCESS



Check for updates

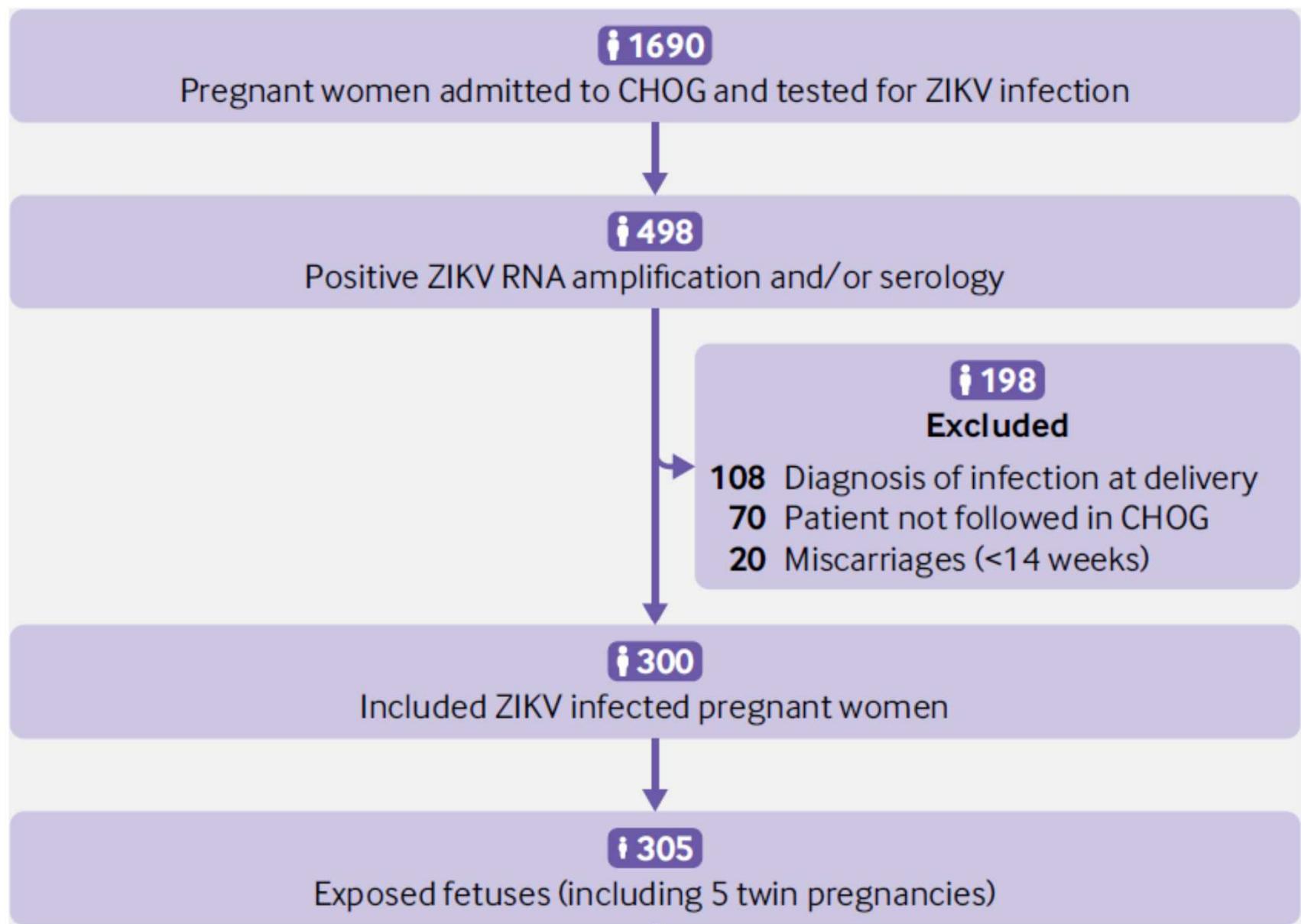
Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana

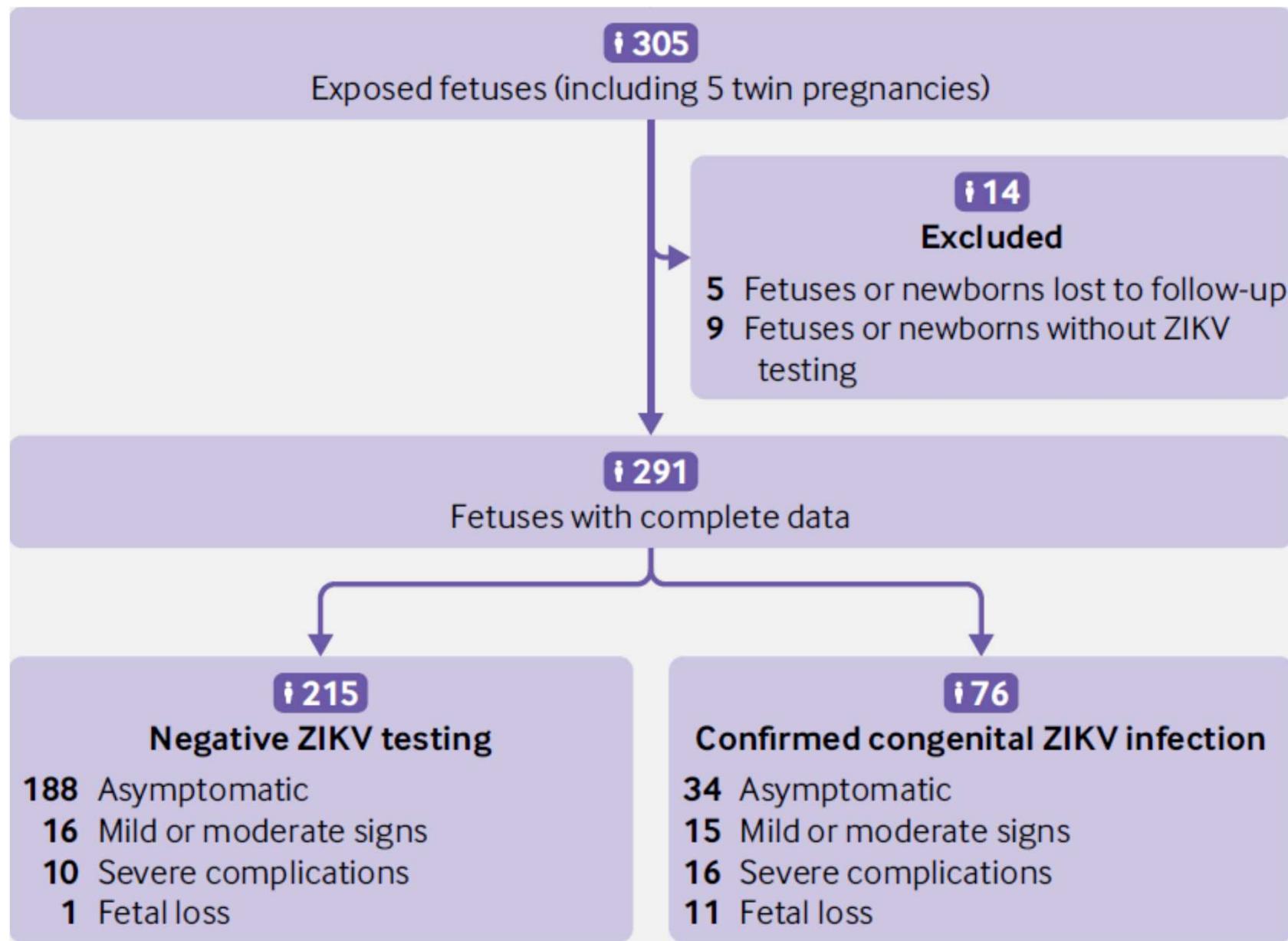
Léo Pomar,^{1,2} Manon Vouga,¹ Véronique Lambert,² Céline Pomar,^{1,2} Najeh Hcini,² Anne Jolivet,^{3,4} Guillaume Benoist,⁵ Dominique Rousset,⁶ Séverine Matheus,⁶ Gustavo Malinger,^{7,8} Alice Panchaud,^{9,10,11} Gabriel Carles,² David Baud¹

BMJ 2018;363:k4431

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4431>

Published online, October 31, 2018





i 291

Fetuses exposed to Zika virus

Moderate 31

Severe 38

Asymptomatic 222



i 215

Negative fetal/neonatal Zika virus testing

Moderate 16

Severe 11

Asymptomatic 188

Maternal-fetal transmission in 1/3.8

i 76

Confirmed congenital Zika virus infection

Moderate 15

Severe 27

Asymptomatic 34



Live births abnormalities

ZIKV non-infected vs infected in Guadeloupe (2016)

	ZIKV non- infected	ZIKV infected <i>(Hoen et al, NEJM)</i>
Live births	(n=490)	(n=241)
Structural brain abnormalities	0	1 (0.4)
Severe microcephaly alone	11 (2.2)	1 (0.4)
Moderate-disproportionate microcephaly alone	10 (2.0)	6 (2.5)
Moderate-proportionate microcephaly alone	19 (3.9)	4 (1.7)
Ocular abnormalities & consequences of CNS dysfunction	1 (0.2)	2 (0.8)
Neural tube defect	0	1 (0.4)
Neonates small for gestational age (weight<-1.28 SD)	66 (13.5)	33 (13.7)

(Funk, submitted)

Congenital abnormalities

ZIKV non-infected vs infected in Guadeloupe (2016)

	ZIKV non- infected	ZIKV infected <i>(Hoen et al, NEJM)</i>
Pregnancy losses		(n=249)
Miscarriage	NA	2 (0.8)*
Voluntary termination of pregnancy	NA	3 (1.2)
Medical termination of pregnancy	NA	0
Stillbirth	NA	3 (1.2)*
Live births		(n=490)
Structural brain abnormalities	0	1 (0.4)
Severe microcephaly alone	11 (2.2)	1 (0.4)
Moderate-disproportionate microcephaly alone	10 (2.0)	6 (2.4)
Moderate-proportionate microcephaly alone	19 (3.9)	4 (1.6)
Ocular abnormalities & consequences of CNS dysfunction	1 (0.2)	2 (0.8)
Neural tube defect	0	1 (0.4)
Neonates small for gestational age (weight<-1.28 SD)	66 (13.5)	33 (13.3)

*No evidence of neurological abnormality at autopsy

(Funk, submitted)

Congenital abnormalities attributable to ZIKV

Preliminary conclusions

- Proportion of anomalies **attributable** to ZIKV may be less than 5%
- Importance of control groups
- Meaning of isolated microcephaly questionable
- Universal standards for anthropometric measurements questionable
- Ongoing follow-up of children born to ZIKV-exposed, and unexposed, women will tell us about more subtle abnormalities

Original Article

Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Final Report

Detection of ZIKV RNA in Body Fluids and Anti-ZIKV IgM Antibody in Serum, According to the Number of Days after Symptom Onset

Table 3. Detection of ZIKV RNA in Body Fluids and Anti-ZIKV IgM Antibody in Serum, According to the Number of Days after Symptom Onset.*

Positivity and Days after Symptom Onset	ZIKV RNA					Anti-ZIKV IgM Antibody Serum
	Serum	Urine†	Saliva	Vaginal Secretions	Semen	
<i>number/total number (percent)</i>						
Participant analyses						
Any interval after symptom onset	241/268 (89.9)	129/218 (59.2)	11/276 (4.0)	2/114 (1.8)	45/88 (51.1)	271/278 (97.5)
0–7 days	211/235 (89.8)	103/180 (57.2)	4/8 (50)	1/2 (50)	1/1 (100)	22/98 (22.4)
8–15 days	26/51 (51)	19/35 (54.3)	1/26 (3.9)	0/12	5/7 (71.4)	121/129 (93.8)
16–30 days	45/221 (20.4)	27/174 (15.5)	4/218 (1.8)	0/76	32/63 (50.8)	212/219 (96.8)
31–45 days	19/245 (7.8)	7/201 (3.5)	3/249 (1.2)	0/98	32/81 (39.5)	237/245 (96.7)
46–60 days	5/215 (2.3)	2/172 (1.2)	1/215 (0.5)	0/94	15/62 (24.2)	192/208 (92.3)
>60 days	3/259 (1.2)	1/212 (0.5)	0/268	1/112 (0.9)	15/82 (18.3)	195/263 (74.1)
Specimen analyses						
Any interval after symptom onset	327/2384 (13.7)	169/1894 (8.9)	15/2089 (0.7)	2/860 (0.2)	174/640 (27.2)	1590/2103 (75.6)
0–7 days	212/236 (89.8)	104/181 (57.5)	5/9 (55.6)	1/2 (50)	1/2 (50)	22/99 (22.2)
8–15 days	27/54 (50)	20/37 (54.1)	1/27 (3.7)	0/12	5/7 (71.4)	125/134 (93.3)
16–30 days	55/348 (15.8)	33/272 (12.1)	4/335 (1.2)	0/117	48/94 (51.1)	331/342 (96.8)
31–45 days	22/464 (4.7)	9/390 (2.3)	4/460 (0.9)	0/187	51/141 (36.2)	427/444 (96.2)
46–60 days	6/267 (2.2)	2/214 (0.9)	1/260 (0.4)	0/125	15/75 (20)	237/255 (92.9)
>60 days	5/1015 (0.5)	1/800 (0.1)	0/998	1/417 (0.2)	54/321 (16.8)	448/829 (54.0)

* The number of participants and specimens that were evaluated at each interval after the onset of symptoms varies because participants were enrolled as they presented for surveillance or tested positive as household contacts. Data for the 15 household contacts who were asymptomatic at the time of enrollment were excluded from this analysis, since there was no known date of symptom onset.

† Analyses of urine specimens were limited to the 75% of participants recruited from the SEDSS, since urine was not obtained at the screening visit in the other two sites.

In 95% of the men in this study, ZIKV RNA was cleared from semen after 4 months

N Engl J Med
Volume 379(13):1234-1243
September 27, 2018



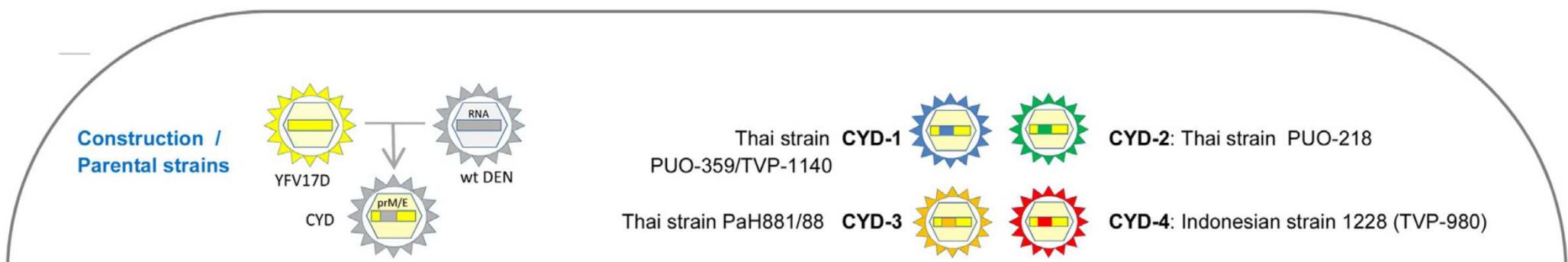
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Menu du jour, en 4 temps

- Infection congénitale à virus Zika, quoi de neuf ?
- Vaccin contre la dengue, où en sommes-nous fin 2018 ?
- Vaccin contre le zika, quelles perspectives ?
- Le lâcher de moustiques mâles stériles, l'avenir de la LAV ?

CYD-TDV (Dengvaxia®) Sanofi-Pasteur

- Vaccin tétravalent vivant atténué recombinant avec souche 17D de YFV
- Chaque sérotype (1 - 4) de la souche vaccinale de DENV est obtenu par une recombinaison génétique (technique de l'ADN recombinant) entre le virus vivant atténué de la fièvre jaune (17 D) et les sérotypes sauvages du virus de la dengue



Essais cliniques du vaccin CYD-TDV

	Pays	Population	CYD	Contrôle	Suivi
CYD23¹					
	Thaïlande	Enfants 4 à 11 ans	CYD (2:1) M0, M6 et M12	Placebo M0, M6 et M12	Surveillance active jusqu'à M25, puis hospitalier jusqu'à 6 ans
CYD14²					
	Indonésie Malaisie Philippines Thaïlande Vietnam	Enfants 2 à 14 ans	CYD (2:1) M0, M6 et M12	Placebo M0, M6 et M12	Surveillance active jusqu'à M25, puis hospitalier jusqu'à 6 ans
CYD15³					
	Colombie Brésil Mexico Puerto Rico Honduras	Enfants 9 à 16 ans	CYD (2:1) M0, M6 et M12	Placebo M0, M6 et M12	Surveillance active jusqu'à M25, puis hospitalier jusqu'à 6 ans

- Primary outcome: efficacy against symptomatic, virologically confirmed dengue (VCD), regardless of disease severity or serotype, occurring more than 28 days after the third injection

Essais cliniques du vaccin CYD-TVD

	Vaccin	Control	Total
CYD23¹			
Participants (n)	2 452	1 221	3 673
Age (moyenne ± ds)	8,2 ± 2,0	8,2 ± 2,0	8,2 ± 2,0
Homme (%)	48	48	48
Anticorps anti-DENV (%)	70	69	70
CYD14²			
n	6710	3350	10 060
Age	8,8 ± 3,4	8,8 ± 3,4	8,8 ± 3,4
Homme (%)	48	48	48
Anticorps anti-DENV (%)	68	67	68
CYD15³			
n	12 574	6 261	18 835
Age	12,4 ± 2,1	12,4 ± 2,1	12,4 ± 2,1
Homme (%)	49,7	49,6	49,7
Anticorps anti-DENV (%)	80,6	77,0	79,4

Efficacité clinique du vaccin CYD-TVD

	Vaccin		Control		Efficacité
	Personnes/année à risque	Densité d'incidence no./ 100 PA [IC95]	Personnes/année à risque	Densité d'incidence no./ 100 PA [IC95]	% [IC95]
CYD14²					
Total	6 526	1,8 [1,5-2,1]	3 227	4,1 [3,5-4,9]	56,5[43,8-66,4]
Sérototype 1	6 548	0,8 [0,6-1]	3 210	1,6 [1,2-2]	50,0[24,6-66,8]
Sérototype 2	6 561	0,6 [0,4-0,8]	3 253	0,9 [0,6-1,3]	35,0[-9,2-61,0]
Sérototype 3	6 613	0,2 [0,1-0,3]	3 281	0,7 [0,4-1,1]	78,4[52,9-90,8]
Sérototype 4	6 605	0,3 [0,2-0,4]	3 265	1,1 [0,7-1,5]	75,3[54,5-87,0]
CYD15³					
Total	11 793	1,5 [1,3-1,7]	5 809	3,8 [3,3-4,3]	60,8 [52,0-68,0]
Sérototype 1	12 470	0,5 [0,3-0,4]	6 196	1,1 [0,8-1,4]	50,3 [29,1-65,2]
Sérototype 2	12 495	0,5 [0,4-0,6]	6 219	0,8 [0,6-1,1]	42,3 [14,0-61,1]
Sérototype 3	12 514	0,3 [0,2-0,5]	6 213	1,3 [1,1-1,6]	74,0 [61,9-82,4]
Sérototype 4	12 522	0,1 [0,1-0,2]	6 206	0,6 [0,5-0,9]	77,7 [60,2 – 88,0]

Réduction de la gravité après vaccin CYD-TVD

	Vaccin	Control	Total
CYD14			
Hospitalisation pour dengue confirmée	40	61	67,2 [50,3-78,1)
Dengue hémorragique	8	20	80,0 [52,7-92,4]
Dengue grave	12	20	70,0 [35,7-86,6]
CYD15			
Hospitalisation pour dengue confirmée	17	43	80,3 [64,7-89,5]
Dengue hémorragique	1	10	95,0 [64,9-99,9]
Dengue grave	1	11	95,5 [68,8-99,9]

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 24, 2015

VOL. 373 NO. 13

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

S.R. Hadinegoro, J.L. Arredondo-García, M.R. Capeding, C. Deseda, T. Chotpitayasunondh, R. Dietze, H.I. Hj Muhammad Ismail, H. Reynales, K. Limkittikul, D.M. Rivera-Medina, H.N. Tran, A. Bouckenooghe, D. Chansinghakul, M. Cortés, K. Fanouillere, R. Forrat, C. Frago, S. Gailhardou, N. Jackson, F. Noriega, E. Plennevaux, T.A. Wartel, B. Zambrano, and M. Saville, for the CYD-TDV Dengue Vaccine Working Group*

Efficacité clinique du vaccin CYD-TVD (CYD14/15) selon l'âge

	Vaccin	Control	Efficacité
	no. de cas/ no total	no. de cas/ no total	% [IC95]
Age ≥ 9 ans			
Total	367/17230	521/8596	67,8[57,7-75,6-56,6]
Sérotype 1	135/17230	161/8596	58,4[47,7-66,9]
Sérotype 2	117/17230	110/8596	47,1[31,3-59,2]
Sérotype 3	66/17230	124/8596	73,6[64,4-80,4]
Sérotype 4	42/17230	124/8596	83,2[76,2-88,2]
Age < 9 ans			
Total	196/3532	173/1768	44,6[31,6-55,0]
Sérotype 1	80/3532	74/1768	46,6[25,7-61,5]
Sérotype 2	64/3532	48/1768	33,6[1,3-55,0]
Sérotype 3	19/3532	25/1768	62,1[28,4-80,3]
Sérotype 4	30/3532	31/1768	51,7[17,6-71,8]
CYD15³			
Total	11 793	5 809	60,8 [52,0-68,0]
Sérotype 1	12 470	6 196	50,3 [29,1-65,2]
Sérotype 2	12 495	6 219	42,3 [14,0-61,1]
Sérotype 3	12 514	6 213	74,0 [61,9-82,4]
Sérotype 4	12 522	6 206	77,7 [60,2 – 88,0]

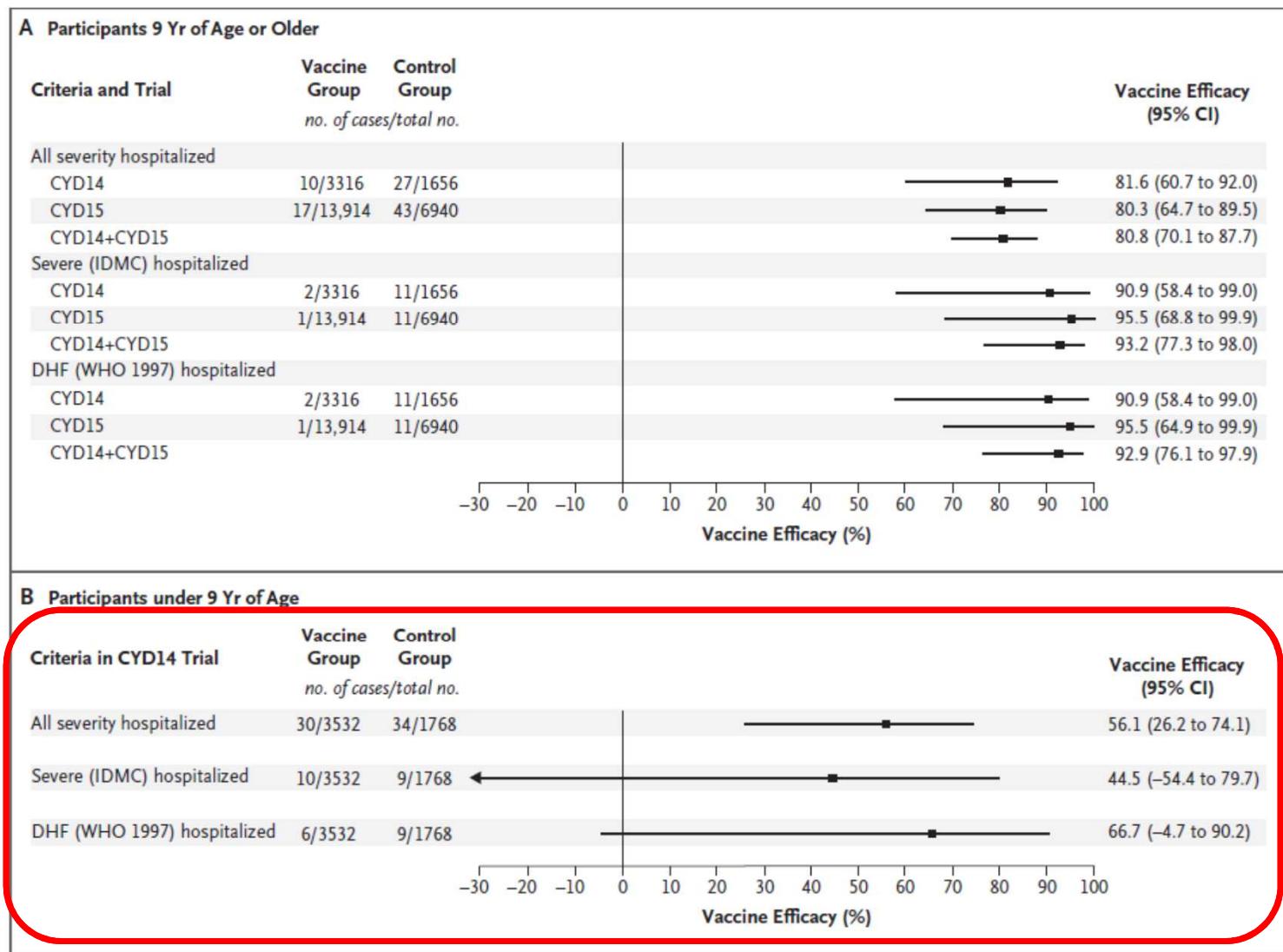
Hadinegoro SR. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1195–206.

Hospitalisation pour dengue au cours de la troisième année de suivi

	Vaccin		Control		Risque relatif
	No de cas de dengue hospitalisés	Taux d'incidence Annuel [IC95]	No de cas de dengue hospitalisés	Taux d'incidence Annuel [IC95]	[IC95]
CYD57 (23)					
Total	22	1,1 [0,7-1,7]	11	1,1 [0,6-0,2]	1,01 [0,47-2,3]
CYD14					
Total	27	0,1 [0,3-0,6]	13	0,4 [0,2-0,7]	1,04 [0,52-2,19]
CYD15					
Total	16	0,1[0,1-0,2]	15	0,2[0,1-0,4]	0,53 [0,25-1,16]
CYD57 +14 +15					
Total	65	-	39	-	0,84 [0,56-1,24]
< 9 ans	38	-	12	-	1,58 [0,83-3,02]
≥ 9 ans	27	-	27		0,5 [0,29-0,86]

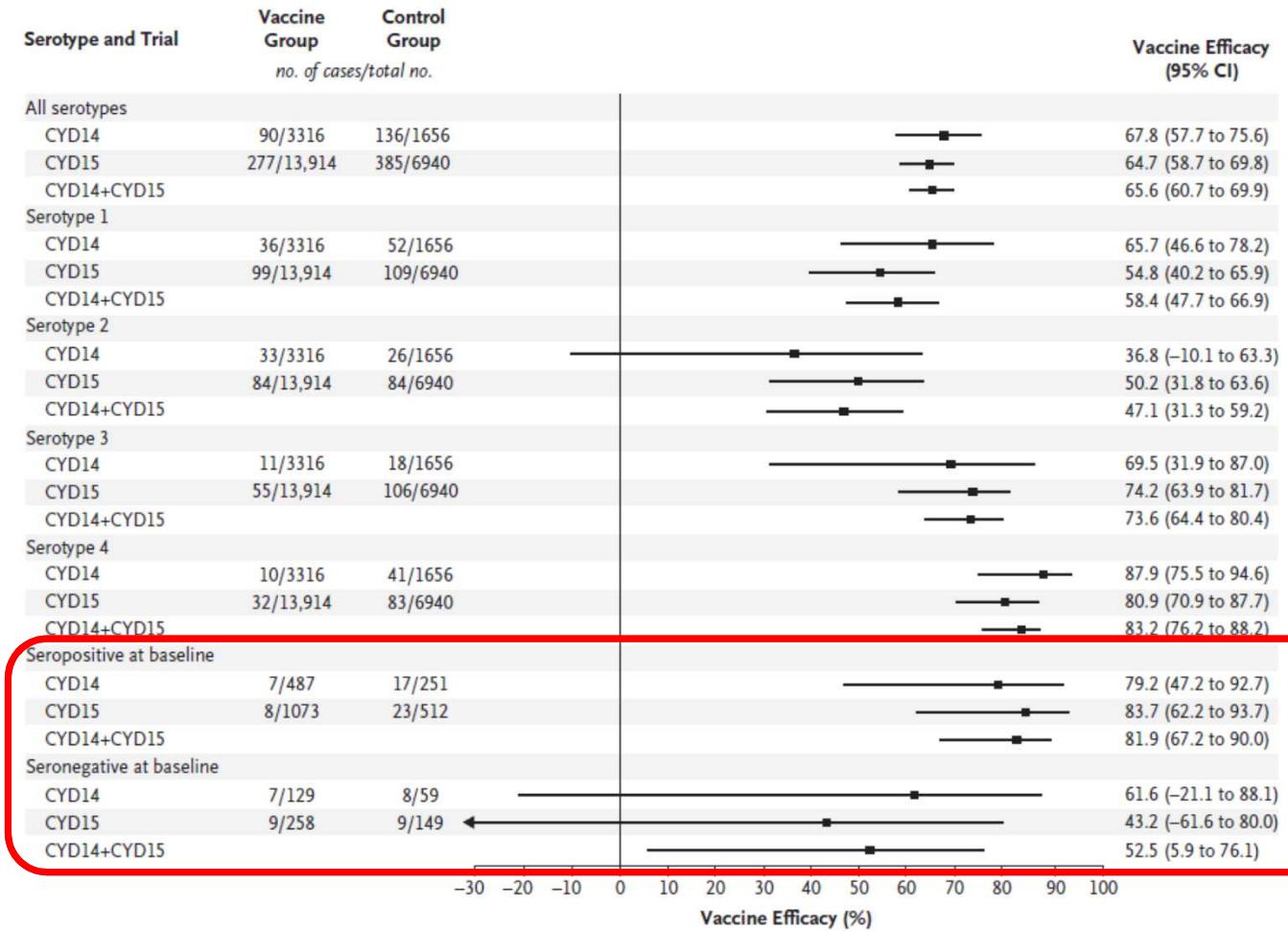
Pas de différence d'expression clinique entre les deux groupes
 Pas de différence de gravité entre les deux groupes

Vaccine efficacy by age, clinical criteria, and trial



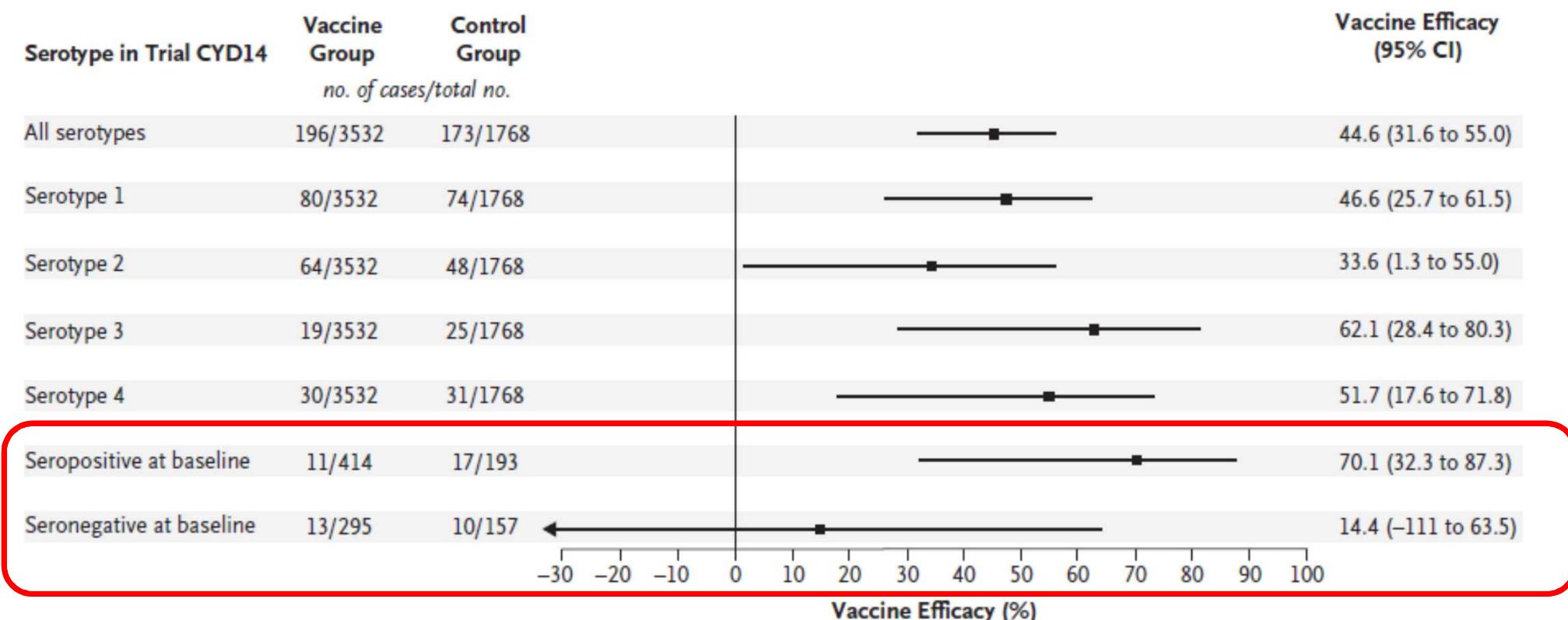
Vaccine efficacy by age, serotype, and DENV immunity

A Participants 9 Yr of Age or Older



Vaccine efficacy by age, serotype, and DENV immunity

B Participants under 9 Yr of Age



Recommandation OMS SAGE 2016

- introduction du vaccin CYD-TDV uniquement si les données épidémiologiques indiquent une forte charge de morbidité de la dengue
- la séroprévalence de la dengue devrait être d'environ 70% ou plus afin d'optimiser l'impact de la vaccination sur la santé publique
- le vaccin n'est pas recommandé si la séroprévalence de la dengue est inférieure à 50% dans la tranche d'âge visée par la vaccination



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à la vaccination contre la dengue dans les territoires français d'Amérique et à La Réunion et Mayotte

22 juin 2016

- Pas d'introduction de la vaccination à La Réunion et Mayotte
- Les TFA sont des zones de transmission élevée des virus de la dengue
 - Les taux de séroprévalence dans les TFA, lorsqu'ils sont connus, sont élevés et compatibles avec les critères proposés par l'OMS pour initier une vaccination
 - Aux Antilles, les données manquent pour les personnes de moins de 18 ans
 - En Guyane, les données sont très insuffisantes
 - Compte tenu de la rythmicité des cycles épidémiques, il est vraisemblable qu'une épidémie surviendra dans un proche avenir
 - Les recommandations de vaccination contre la dengue en population générale dans les TFA ne pourront être faites qu'après la décision de l'EMA
 - Pas de vaccination ciblée sur des populations particulières avant AMM
 - mise en place d'un essai clinique de la vaccination dengue chez les personnes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à un accès précoce avant l'AMM du vaccin contre la dengue dans les Territoires français d'Amérique (TFA)

7 octobre 2016

Les déboires d'une vaccination de masse

- Premières AMM : décembre 2015
 - Mexique
 - Philippines
 - Paranà, Brésil
- Premières vaccinations de masse : mi-2016
- Manifestations de masse : Philippines, décembre 2017
- Arrêt des programmes (10/11 pays)



Recommandation OMS SAGE juin 2018

- Dans les zones où la séroprévalence de la dengue est de 70%, sur une période de suivi de 5 ans, pour 1000 personnes vaccinées
 - pour 4 cas graves évités parmi les personnes séropositives, un excédent de 1 cas grave serait observé parmi les sujets séronégatifs
 - pour 7 hospitalisations évitées parmi les personnes séropositives, une hospitalisation excédentaire parmi les sujets séronégatifs
- Les pays envisageant la vaccination par le CYD-TDV dans le cadre de leur programme de lutte contre la dengue doivent privilégier une stratégie consistant à
 - effectuer une sérologie DENV avant la vaccination
 - vacciner uniquement les personnes séropositives

Recommandation OMS SAGE septembre 2018

- Quel test sérologique utiliser ?
- Quelle tranche d'âge cibler ?
- Quel calendrier de vaccination ?
 - 3 doses espacées de 6 mois
- Contextes et populations particulières
 - Réponse à une flambée : NON
 - Femmes enceintes et allaitantes : NON (manque de données)
 - Personnes immunodéprimées : NON (manque de données)
 - Voyageurs : Pour les voyageurs séropositifs ou ayant déjà fait une dengue maladie attestée, on peut envisager la vaccination avant qu'ils ne se rendent dans une zone de forte transmission de cette maladie

EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use
18 October 2018

Summary of positive opinion (initial authorisation)

- Dengvaxia® is indicated for the prevention of dengue disease caused by dengue virus serotypes 1, 2, 3 and 4 in **individuals 9 to 45 years of age with prior dengue virus infection and living in endemic areas.** The use of Dengvaxia should be in accordance with official recommendations

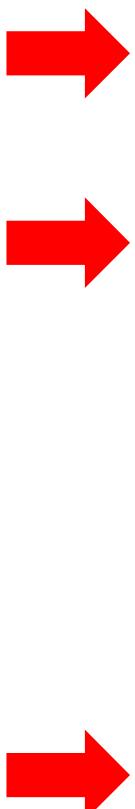
Menu du jour, en 4 temps

- Infection congénitale à virus Zika, quoi de neuf ?
- Vaccin contre la dengue, où en sommes-nous fin 2018 ?
- **Vaccin contre le zika, quelles perspectives ?**
- Le lâcher de moustiques mâles stériles, l'avenir de la LAV ?

Zika vaccines: technologies and approaches

- Inactivated Zika virus
- Attenuated Zika virus strains
- Live or inactivated viral recombinants expressing ZIKV proteins
 - Dengue virus, modified vaccinia virus Ankara, adenovirus, lentivirus, measles virus
- Viral-like particles expressing ZIKV membrane proteins
- Recombinant protein vaccines
- Peptide-based vaccines
- DNA plasmid vaccines
- mRNA-based vaccines
- Protein-nanoparticle conjugates

Zika vaccines in development



Strategy	Antigen Form	Candidate Name	Sponsor	Clinical Trial Dose Regimen	Phase I	Phase II	Reference
Whole inactivated virus	formalin-inactivated virus	ZPIV	WRAIR/BIDMC	2 dose (days 1, 29)	NCT02963909, NCT02952833, NCT02937233, NCT03008122	–	Abbink et al., 2016
		PIZV/TAV-426	TAKEDA	2 dose (days 1, 29)	NCT03343626	–	
		Zika virus vaccine (strain MR 766)	Bharat Biotech International	–	–	–	Sumathy et al., 2017
Subunit	DNA	GLS-5700	GeneOne Life Science/Inovio Pharmaceuticals	3 dose (weeks 0, 4, 12)	NCT02809443, NCT02887482	–	Tebas et al., 2017
		VRC-ZKADNA085-00-VP (VRC5288)	VRC/NIAID	2~3 dose (weeks 0, 8; 0, 12; 0, 4, 8; or 0, 4, 20)	NCT02840487	–	Dowd et al., 2016b
		VRC-ZKADNA090-00-VP (VRC5283)	VRC/NIAID	3 dose (weeks 0, 4, 8)	NCT02996461	NCT03110770	Dowd et al., 2016b
	mRNA	mRNA-1325	Moderna Therapeutics	–	NCT03014089	–	Richner et al., 2017b
		mRNA-LNP	University of Pennsylvania	–	–	–	Pardi et al., 2017
	viral vector	MV-Zika	Themis Bioscience	1~2 dose (day 0 or 0, 28)	NCT02996890	–	
		RhAd52-prM-Env	BIDMC	–	–	–	Abbink et al., 2016
	E protein	AdC7-M/E	BILS	–	–	–	Xu et al., 2018
	peptide	plant-produced ZIKV E (PzE)	Arizona State University	–	–	–	Yang et al., 2018
		E protein from S2 insect cell	University of Hawaii	–	–	–	To et al., 2018
Live attenuated	attenuated Zika virus	AGS-v	NIH	2 dose (days 0 and 21)	NCT03055000	–	
		Zika virus-like particles	TechnoVax	–	–	–	Boigard et al., 2017
	chimeric flavivirus	ZIKV-3'UTR-Δ10 and ZIKV-3'UTR-Δ20	UTMB/PAHO/IEC	–	–	–	Shan et al., 2017b
		rDEN4Δ30 chimera	NIAID/NIH	–	–	–	
		JEV SA14-14-2-chimera (ChinZIKV)	BIME	–	–	–	Li et al., 2018
	YFV 17D chimera	Sanofi	–	–	–	–	

WRAIR, Walter Reed Army Institute of Research; BIDMC, Beth Israel Deaconess Medical Center; NIAID, National Institutes of Allergy and Infectious Diseases; VRC, Vaccine Research Center; NIH, National Institutes of Health; UTMB, University of Texas Medical Branch; PAHO, Pan American Health Organization; IEC, Evandro Chagas Institute, Brazil; BILS, Beijing Institutes of Life Science, Chinese Academy of Sciences; BIME, Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology; –, data unavailable.

Zika vaccine: some (not so many) good news...

- Neutralising antibodies (primarily directed at E protein) play a major part in protection against ZIKV infection
- A strong correlation between neutralizing antibody response and protective efficacy has been consistently observed from various ZIKV vaccine platforms in both mice and non-human primates
- ZIKV is distributed worldwide into three genotypes (WA, EA, and A)
 - the E protein aminoacid sequence is conserved at more than 99% across all 3 lineages
 - protective immunity to one strain of ZIKV should also protect against other strains
- A single dose of purified inactivated virus vaccine, or a plasmid DNA vaccine encoding the prM and E proteins as immunogens, showed complete protection against ZIKV challenge in animal models of ZIKV infection
- Vaccines administered before pregnancy have been shown to prevent ZIKV maternal-to-fetal transmission in mice

Zika vaccine: ... and so many challenges ahead

- Interactive immunity with Dengue virus infection
 - Antibody-dependent enhancement of DENV infection must not happen
 - The vaccine should be able to elicit protective immunity, regardless of prior exposure to DENV
- The vaccine needs to be safe for pregnant women
- Protective immunity should be transferred to the developing fetus
- Different subpopulations may need different types of vaccine
- It is still unknown whether ZIKV-associated Guillain-Barré syndrome results directly from ZIKV infection or from the host immune response
- Clinical efficacy will be very difficult to assess
 - when 80% of infections are asymptomatic
 - when most 2016 outbreaks have come to an end
 - when predicting when and where the next large outbreak will occur is not an easy task
- Last but not least, the vaccine should be affordable...

Menu du jour, en 4 temps

- Infection congénitale à virus Zika, quoi de neuf ?
- Vaccin contre la dengue, où en sommes-nous fin 2018 ?
- Vaccin contre le zika, quelles perspectives ?
- Le lâcher de moustiques mâles stériles, l'avenir de la LAV ?

La technique de l'insecte stérile (TIS)



vigueur et performance
sexuelles conservées

Copuler
puis
manger

TIS vs. LAV "traditionnelle"

- Alternative aux pulvérisations d'insecticide
- Parfaitemment adaptée à la biologie du moustique
- Respectueuse des écosystèmes et de la biodiversité puisque ciblée uniquement sur une espèce, sans risque d'impacter d'autres espèces ou d'autres animaux
- Induction d'une stérilité uniquement sur les moustiques exposés aux rayonnements gamma, sans risque de propagation du caractère de stérilité à d'autres moustiques ou dans le milieu naturel
- Questions
 - Efficacité à grande échelle ?
 - Durée d'efficacité de l'intervention ?
 - Risques ?
 - Coût ?

Evaluation des risques de la TIS

- Risques épidémiologiques
 - Lâchers de femelles
 - Augmentation des nuisances liées aux piqûres : faible si bon sexage (les moustiques irradiés vivent moins longtemps)
 - Risque que les femelles transmettent un arbovirus
 - Diminution des mesures préventives de réduction des gîtes larvaires
 - Colonisation par d'autres vecteurs des gîtes libérés (ex *A.ae* vs *A.al* à la Réunion)
- Risques technologiques liés à la production de moustiques
 - Échappement de l'élevage
 - Qualité insuffisante du sexage (lâcher d'une proportion plus élevée de femelles)
 - Efficacité insuffisante de l'irradiation (fertilité résiduelle)
- Risques écologiques
 - Avantage/désavantage sélectif : aucun puisque le système est non durable
 - Expansion d'une autre espèce de moustique

Programme de TIS à la Réunion sur *A. albopictus*

