Projet de thèse
sous la direction de Anne-Sophie Beignon (CNRS DR2)
UMR 1184 IMVA-HB/IDMIT, CEA Fontenay-aux-Roses
anne-sophie.beignon@cea.fr
ED569, Université Paris Saclay
2025-2028

Titre
Skin mechanisms of protection by the YelLow fever VAcciNe at the site of infected-mosquIto bite in mAcaques (SYLVANIA)

Résumé FR
La fièvre jaune est une maladie virale transmise par des moustiques. Des campagnes de vaccination insuffisantes, des pénuries de vaccins et la recrudescence des moustiques vecteurs expliquent en partie la ré-émergence de cette maladie parfois sévère et mortelle. Nous proposons d'étudier l'infection par le virus de la fièvre jaune et la protection vaccinale dans un modèle animal ambitieux, innovant et pertinent : après transmission par piqures de macaques par des moustiques infectés. Les composants de la salive du moustique qui sont décrits comme inhibant la réponse anti-virale de l'hôte et favorisant la réplication virale ne sont pas pris en compte dans le modèle préclinique classique d'injection cutanée du virus. Le but est de mieux comprendre (1) les évènements précoces de la pathogénèse dans la peau et les ganglions drainants, avant dissémination à tout l'organisme, et (2) les mécanismes de protection du vaccin actuel, le YF17D. Ce vaccin qui est vivant-atténué est l'un des plus efficace jamais développé. Il confère une protection de longue durée après une seule injection. Cependant ses mécanismes d'action, en particulier dans la peau au site d'inoculation du virus par le moustique, sont insuffisamment connus. Or ils devront être reproduits par de futurs vaccins contre la fièvre jaune qui devront idéalement être plus faciles à produire et conserver que le vaccin actuel, et accessibles à un plus grand nombre. Le vaccin actuel est en effet contre-indiqué avant 9 mois et après 60 ans, chez les femmes enceintes et qui allaitent, et les personnes immunodéprimées. Ce modèle préclinique sera également utile pour tester de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques contre la fièvre jaune (tels que des vaccins, anticorps monoclonaux ou antiviraux pré- et post-exposition). Ces connaissances mécanistiques seront précieuses au-delà de la fièvre jaune, pour le développement plus rationnel d'autres vaccins, en particulier contre d'autres flavivirus. Enfin, maitriser ce type de modèle préclinique est également crucial pour se préparer à répondre à d'éventuelles futures pandémies causées par des virus transmis par des moustiques, comme la dengue ou la fièvre du Nil occidental contre lesquels il n'existe ni vaccins ni traitement.

RESUME EN
Yellow fever is a viral disease transmitted by mosquitoes. Insufficient vaccination campaigns, vaccine shortages and the resurgence of mosquito vectors partly explain the re-emergence of this disease, which can be severe and fatal. We propose to study the infection by the yellow fever virus and vaccine protection using an ambitious and innovative animal model: after transmission to macaque through infected mosquito bites. Components of mosquito saliva are described to inhibit the host's anti-viral response and to promote viral replication. They are absent in the classic preclinical model of cutaneous

injection of the virus. Our goal is to better understand (1) the early events of pathogenesis in the skin and draining lymph nodes, before dissemination throughout the body, and (2) the protection mechanisms of the current vaccine, YF17D. This live-attenuated vaccine is one of the most effective ever developed. It provides long-lasting protection after a single injection. However, its mechanisms of action, particularly in the skin at the site of inoculation of the virus by the mosquito, are insufficiently known. They will have to be reproduced by future vaccines against yellow fever which should ideally be easier to produce and store than the current vaccine, and accessible to a greater number of people, including before 9 months and after 60 years of age, in pregnant and breastfeeding women, and immunocompromised people. This preclinical model will also be useful for testing new preventive and therapeutic strategies against yellow fever (such as vaccines, monoclonal antibodies or pre- and post-exposure antivirals). This mechanistic knowledge will be valuable beyond yellow fever, for the more rational development of other vaccines, in particular against other flaviviruses. Finally, mastering this type of preclinical model is also crucial to prepare to respond to possible future pandemics caused by viruses transmitted by mosquitoes, such as dengue or West Nile fever against which there are neither vaccines nor treatment.