

2019-2020

Thèse
pour le
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Comment augmenter la couverture
vaccinale contre l'encéphalite
japonaise chez les voyageurs
occidentaux allant en zone
endémique ?**

**How to increase vaccination coverage in Japanese Encephalitis among
western travelers going to the endemic area?**

Fievet Henri

Né le 08 février 1992 à Toulon (83)

Sous la direction de Mme Apaire-Marchais Véronique

Membres du jury

Mr Séraphin | Président
Mme Apaire-Marchais | Directeur
Mme Chardon | Membre
Mr Lemoine | Membre

Soutenue publiquement le :
18 septembre 2020 à Angers

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Henri Fievet
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiant(e) le **25 / 08 / 2020**

**Cet engagement de non plagiat doit être signé et joint
à tous les rapports, dossiers, mémoires.**

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

REMERCIEMENTS

Tout d'abord un grand merci à Mme Apaire-Marchais, ma directrice de thèse, d'avoir fait preuve d'une remarquable patience et d'avoir su affiner mon modeste sens de la rigueur.

Je désire grandement remercier madame Chardon, à l'origine du projet, avec qui ce fut un réel plaisir de travailler.

Je tiens aussi à remercier l'ensemble des membres du jury pour le temps qu'ils ont consacré à examiner mon travail et pour la confiance qu'ils ont su me témoigner.

J'adresse de sincères remerciements au laboratoire Valneva pour m'avoir fourni de précieuses informations en vue d'améliorer la qualité de cette thèse.

Merci à tous ceux qui ont bien voulu se soumettre au questionnaire et qui ont ainsi participé à étoffer mon travail de recherche.

Un immense merci à ma femme Mathilde, rempart contre les fautes d'orthographe et contre les phrases alambiquées.

Je souhaite aussi remercier mes parents qui, par leurs nombreuses sollicitations, ont fait grandir en moi la volonté de finaliser cette thèse.

Enfin un grand merci à l'ensemble du personnel de la faculté de pharmacie à Angers. Merci pour ces belles années que j'ai aimées prolonger.



LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine

GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOUEUILLE Franck		Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine

RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
POIROUX Laurent	Soins Infirmiers	Médecine

ATER

BOUCHENAKI Hichem	Physiologie	Pharmacie
MESSAOUDI kHALED	Immunologie	Pharmacie
MOUHAJIR Abdelmounaim	Biotechnologie	Pharmacie

PLP

CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION	0
---------------------------	----------

PARTIE I : L'ENCEPHALITE JAPONAISE	1
---	----------

1. Une maladie virale vectorielle	1
1.1. Le virus de l'encéphalite japonaise	1
1.2. Le vecteur du virus de l'encéphalite japonaise : le moustique	4
1.3. Epidémiologie de l'encéphalite japonaise	7
2. La maladie	13
2.1. Signes cliniques et Diagnostic	13
2.2. Traitements et Prévention	17
3. Exemple de cas de voyageurs	21
3.1. Cas n°1 [43]	21
3.2. Cas n°2 [29]	22
3.3. Autres cas	23

PARTIE II : ANALYSE DU VOYAGEUR OCCIDENTAL EN ZONE ENDEMIQUE	24
---	-----------

1. Analyse des données de l'OMT [44].....	25
1.1. Objectif de l'étude	25
1.2. Hypothèse de l'étude	25
1.3 Cadre de l'étude	25
1.3. Analyse par pays [44]	27
1.4. Conclusion de l'analyse	35
2. Sondage réalisé auprès des voyageurs.....	38
2.1. Méthode de sondage	38
2.2. Résultats du questionnaire	39
2.3. Analyse des réponses	46

PARTIE III : ACTIONS A METTRE EN PLACE POUR AUGMENTER LA COUVERTURE VACCINALE 50

1. Niveau 1 : Les autorités de santé	51
1.1. Objectifs	51
1.2. Identifier les autorités de santé	52
1.3. Actions à mener	54
2. Niveau 2 : Les professionnels de santé	57
2.1. Objectif	57
2.2. Identifier et optimiser la relation avec les professionnels de santé	58
2.3. La Campagne de communication	58
2.4. La formation	60
3. Niveau 3 : Les voyageurs	61
3.1. Objectifs	61
3.2. Segmentation des voyageurs	61
3.3. La campagne de communication	62

CONCLUSION.....	68
------------------------	-----------

BIBLIOGRAPHIE.....	70
---------------------------	-----------

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	73
-------------------------------------	-----------

TABLE DES TABLEAUX	74
---------------------------------	-----------

ANNEXES	76
----------------------	-----------

Liste des abréviations

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
CDC	Center of Disease Control and Prevention
EJ	Encéphalite Japonaise
HCP	Health Care Professional
HAS	Haute Autorité de Santé
GAVI	Global Alliance for Vaccines and Immunization
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OMT	Organisation Mondiale du Tourisme
PCR	Polymerase Chain Reaction
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDV	Ratés De Voyage
SNC	Système Nerveux Central
VEJ	Virus de l'Encéphalite Japonaise

Introduction

Une simple piqûre de moustique et un voyage, au départ paradisiaque, se transforme en cauchemar. En janvier 2013, un jeune voyageur espagnol, d'une vingtaine d'années, est parti visiter la Thaïlande. Après un séjour touristique classique de 3 semaines, de Bangkok à Koh Samui, il a commencé à souffrir de fièvre et de douleurs musculaires.

La sérologie réalisée vis-à-vis du virus de l'encéphalite japonaise (VEJ) s'est avérée et l'état de ce patient a continué à se dégrader. Il est alors tombé dans un profond coma durant quelques semaines [1]. Il s'est réveillé avec d'importantes séquelles neurologiques telle qu'une démarche ataxique. Même si la plupart des infections à VEJ demeurent asymptomatiques, des cas cliniques comme celui-ci sont recensés chaque année et l'imprédictibilité de la maladie continue de rendre le risque réel pour les voyageurs en zones endémiques [1].

Avec 277 millions de voyages en 2015 et une croissance annuelle de 6%, l'Asie constitue une destination privilégiée par les touristes. Parallèlement, le nombre de personnes à risque augmente. En l'absence de traitement curatif, hormis les mesures préventives de lutte antivectorielle, la vaccination demeure la seule solution. Pourtant l'infection par le virus de l'encéphalite japonaise étant rare et peu connue, la couverture vaccinale reste très faible pour les voyageurs par rapport au risque qu'ils encourent.

Au cours de ce travail de thèse, nous confirmerons cette situation grâce aux données de l'organisme mondial du tourisme (OMT) et à travers les résultats obtenus lors d'une étude réalisée auprès d'une centaine de voyageurs partis en zone endémique au cours de la dernière décennie. Egalement, nous nous sommes interrogés, comment, d'un point de vue marketing et de communication, sensibiliser et prévenir le risque d'infection chez les voyageurs ? Comment sensibiliser à la vaccination les acteurs de la santé et les institutions pour augmenter la couverture vaccinale chez les voyageurs se rendant en zones endémiques ?

Partie I : L'encéphalite japonaise

1. Une maladie vectorielle

1.1. Le virus de l'encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise (EJ), transmise principalement par le moustique de genre *Culex* (*Culex tritaeniorhynchus*), est une maladie due à un *Flavivirus* apparenté aux virus Zika, de la fièvre jaune, West Nile ou encore de la dengue. Les *Flavivirus* appartiennent à la famille des *Flaviviridae* [2,3]. Le genre *Flavivirus* regroupe plus de 70 sous-espèces, pour la plupart pathogènes pour l'homme mais aussi pour les animaux [2]. Ces virus sont présents aux quatre coins du monde et responsables d'un grand nombre de maladies (tableau 1).

Tableau 1 : Maladies vectorielles à *Flavivirus* transmises par les moustiques et les tiques [4].

Maladie	Vecteur	Distribution géographique	Clinique
Fièvre jaune	Moustique, <i>Aedes</i>	Afrique, Amérique du sud	Fièvre hépatonéphrite
Dengue	Moustique, <i>Aedes</i>	Régions tropicales	Fièvre hémorragique
Zika	Moustique, <i>Aedes</i>	Régions tropicales	Fièvre, syndrome de Guillain-Barré, microcéphalie.
West Nile	Moustique, <i>Culex</i>	Europe, Asie, Afrique, Amérique	Encéphalite
Encéphalite japonaise	Moustique, <i>Culex</i>	Asie du sud est	Encéphalite
Encéphalite de St Louis	Moustique, <i>Culex</i>	Etats-Unis	Encéphalite
Encéphalite à tique	Tique	Europe, Asie centrale	Encéphalite
Fièvre hémorragique d'Omsk	Tique	Sibérie	Fièvre hémorragique

En engendrant de nombreuses maladies telles que des encéphalites et des fièvres hémorragiques, les *Flavivirus* représentent une menace croissante pour la santé mondiale. Effectivement, ces agents pathogènes pourraient potentiellement coloniser

des zones non endémiques déjà infestées de moustiques vecteurs et ainsi toucher une plus large partie de la population terrestre [5].

Le virus de l'encéphalite japonaise (VEJ) est un virus de petite taille (environ 50 nm), enveloppé, à capsid icosaédrique et à génome à ARN monocaténaire de polarité positive d'environ 11kb [6].

Il est, par ailleurs, très proche du virus West Nile, responsable aussi d'encéphalites et transmis par le moustique de genre Culex.

Le génome viral, débutant et terminant par des régions non traduites : 5' UTR /3'UTR, est libéré dans le cytoplasme où a lieu la transcription en une polyprotéine (Figure 1).

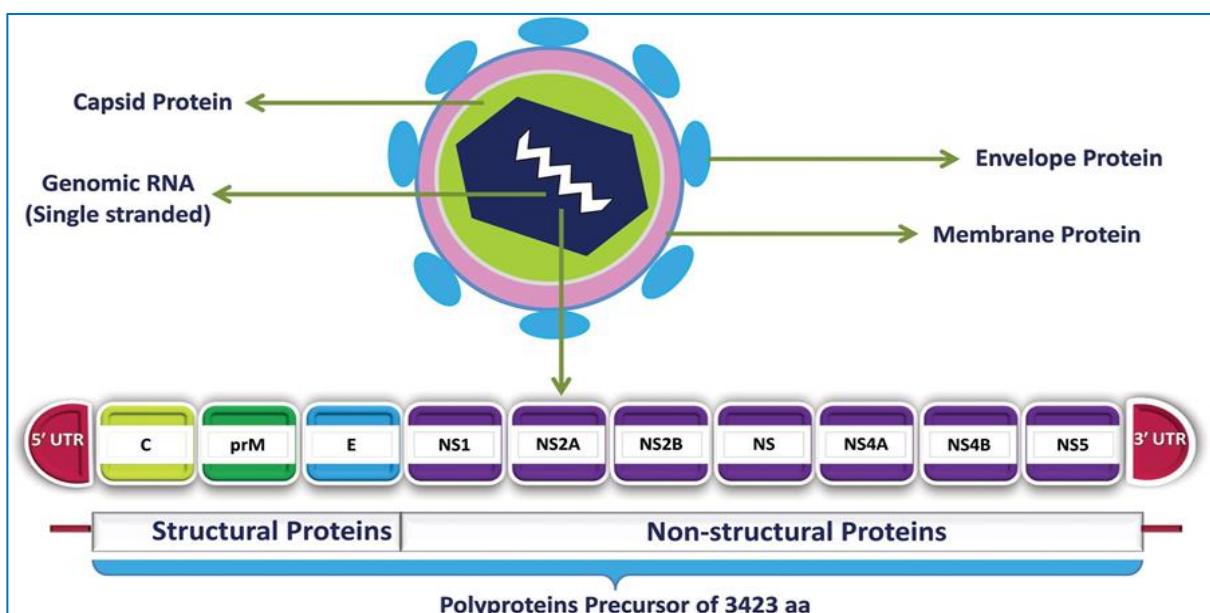


Figure 1: Représentation schématique de l'organisation génomique du Flavivirus [7].

La polyprotéine précurseur est clivée par des protéases en 3 protéines de structure et en 7 protéines non structurales.

Les trois protéines de structure correspondent à :

- la nucléocapside **C** contenant le génome du virus.
- la protéine de membrane non glycosylée **M** pour l'assemblage de la particule de *Flavivirus*.
- la protéine d'enveloppe glycosylée **E**. Elle permet l'attache et la fusion du virus aux récepteurs cellulaires de l'hôte pour l'étape de l'endocytose.

Les 7 protéines non structurales sont nommées : NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, et NS. Elles sont nécessaires à la transcription et à la réplication.

Le cycle de multiplication du virus de l'encéphalite japonaise (VEJ) est semblable à celui des autres *Flavivirus*. Dans un premier temps les glycoprotéines de l'enveloppe E viennent se lier à un récepteur de la membrane cellulaire de l'hôte. L'enveloppe va alors fusionner par endocytose avec la membrane cellulaire et la capsid est délivrée dans le cytoplasme de la cellule. Cette étape de pénétration demeure dépendante de la température et du pH.

Ensuite, les protéases vont libérer le génome par décapsidation. L'ARN viral est traduit en une polyprotéine qui est clivée en protéines structurales et non structurales par des protéases. Après la phase de réplication qui a lieu dans le cytoplasme, c'est l'assemblage des particules puis l'acquisition de l'enveloppe au niveau du réticulum endoplasmique. L'étape finale est le relargage des nouveaux virions par exocytose qui iront infecter d'autres cellules [3,6].

Le VEJ comporte cinq génotypes. Ils se répartissent au cœur de la zone endémique où plusieurs génotypes peuvent co-circuler (Figure 2).

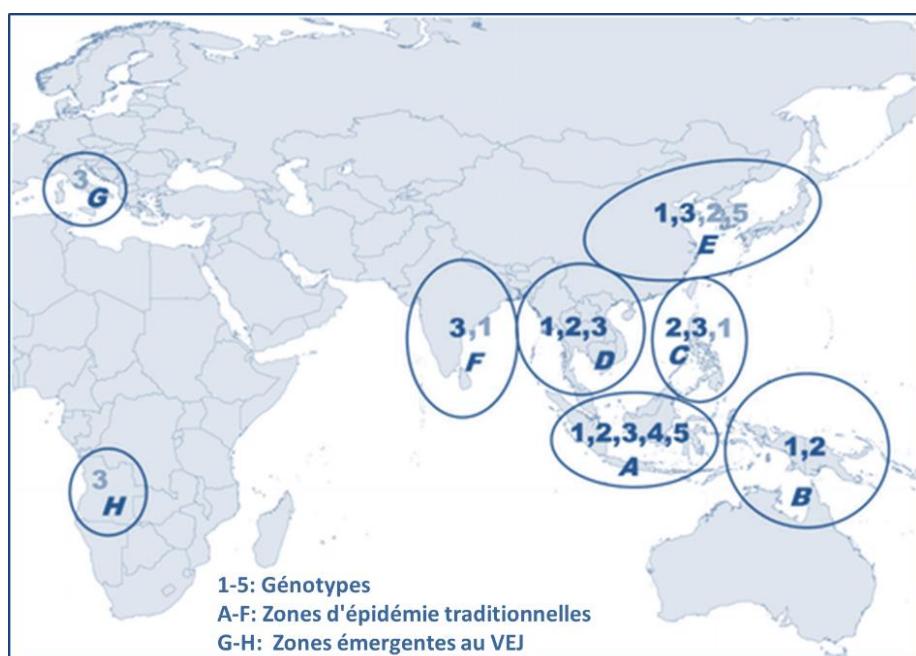


Figure 2: Distribution géographique des génotypes 1-5 du VEJ [8].

La distribution diffère pour chaque génotype mais elle évolue depuis quelques années. Autrefois dominant en zone endémique asiatique, le type 3 a par exemple été relayé progressivement par le type 1. En effet le type 1, autrefois absent, a émergé aux Philippines, à Taiwan et en Inde après les années 2000. Quant au type 3, Il s'est propagé en Europe et Afrique (Figure 2).

Parallèlement, les types 2 et 5 sont apparus en Chine, en Corée et au Japon.

Les 5 types sont tous en mesure de provoquer des épidémies.

Le génotype influe sur la pathogénicité du virus et donc sur l'intensité de l'infection [9]. La propagation du VEJ pourrait être la conséquence d'une mondialisation fulgurante, d'une explosion démographique mais aussi due aux bouleversements climatiques engendrés par l'industrialisation et la déforestation [8,10].

1.2. **Le vecteur du virus de l'encéphalite japonaise : le moustique**

Le moustique *Culex tritaeniorhynchus* est le principal vecteur du virus de l'encéphalite japonaise suivi de *Culex gelidus*, *Culex fuscocephala* et *Culex vishnu* [12].

Dans des cas isolés, *Culex annulus*, *Culex annulirostris* et même le genre *Aedes* peuvent transmettre le virus. En soit, une trentaine d'espèces de moustiques sont porteuses chaque année du virus mais *Culex tritaeniorhynchus* reste le principal vecteur [13].

En Asie, à cause des grandes étendues marécageuses, la culture du riz favorise grandement la multiplication des moustiques, ainsi une dizaine de milliers de genre *Culex* sont retrouvés par rizières [14,15].

Le *Culex* est reconnaissable par ses *pulvilli* au niveau des pattes, semblables à des accroches qui favorisent l'adhérence du moustique, et par ses organes sensoriels repliés vers le haut (Photo 1). Environ 770 sous-espèces sont répertoriées dans le monde.



Photo 1 : *Culex tritaeniorhynchus* [16].

Le *Culex tritaeniorhynchus*, de taille comprise entre 4 à 10mm, avec l'aide du vent, arrive à parcourir de longues distances. Il est en profusion au sein des rizières et peut se retrouver dans les grandes villes asiatiques [17].

Contrairement au genre *Aedes*, il pique généralement la nuit. Mais cette habitude n'est pas stricte. Il est donc conseillé de se protéger nuit et jour [40].

La femelle moustique reçoit le virus en ingérant le sang d'un animal infecté. Le virus va alors se répliquer, se multiplier et migrer vers l'épithélium des glandes salivaires du moustique. Le virus de l'encéphalite japonaise se maintient et s'amplifie chez des animaux vertébrés, notamment les porcs et les oiseaux, et est transmis par les moustiques [11].

Plus de 90 espèces d'oiseaux domestiques ou sauvages sont susceptibles de porter le virus. Cependant, les principaux hôtes sont les échassiers, comme le héron des marais, qui jouent un rôle considérable dans l'amplification virale. Ils demeurent en abondance dans les rizières et les marais et sont de plus des oiseaux migrants. Ces deux caractéristiques favorisent grandement la propagation du virus en Asie et l'évolution de la distribution des différents génotypes.

Ceci explique aussi l'impossibilité d'éradiquer la maladie car de nombreux hôtes interviennent dans la diffusion du VEJ. Le réservoir du virus est trop vaste [11].

Avec les échassiers, le porc domestique joue un rôle primordial dans le cycle du virus. Le porc pouvant avoir une virémie forte et qui subsiste, il est un hôte amplificateur idéal. Ainsi dans plusieurs pays, les porcs sont utilisés comme moyens de surveillance de l'activité virale saisonnière. En effet, en recherchant les anticorps par sérologie, si 100% des porcs sont séropositifs pour le VEJ, le risque épidémique est très important. Les porcs représentent le principal réservoir relai entre les oiseaux et les hommes (Figure3).

Enfin une récente étude suppose que les chauves-souris pourraient aussi être un vivier du virus. Des anticorps anti-VEJ ont été détectés chez ces mammifères.

L'ensemble de ces espèces dites « réservoir » expliquerait le phénomène d'hivernage du virus entre les différentes épidémies.

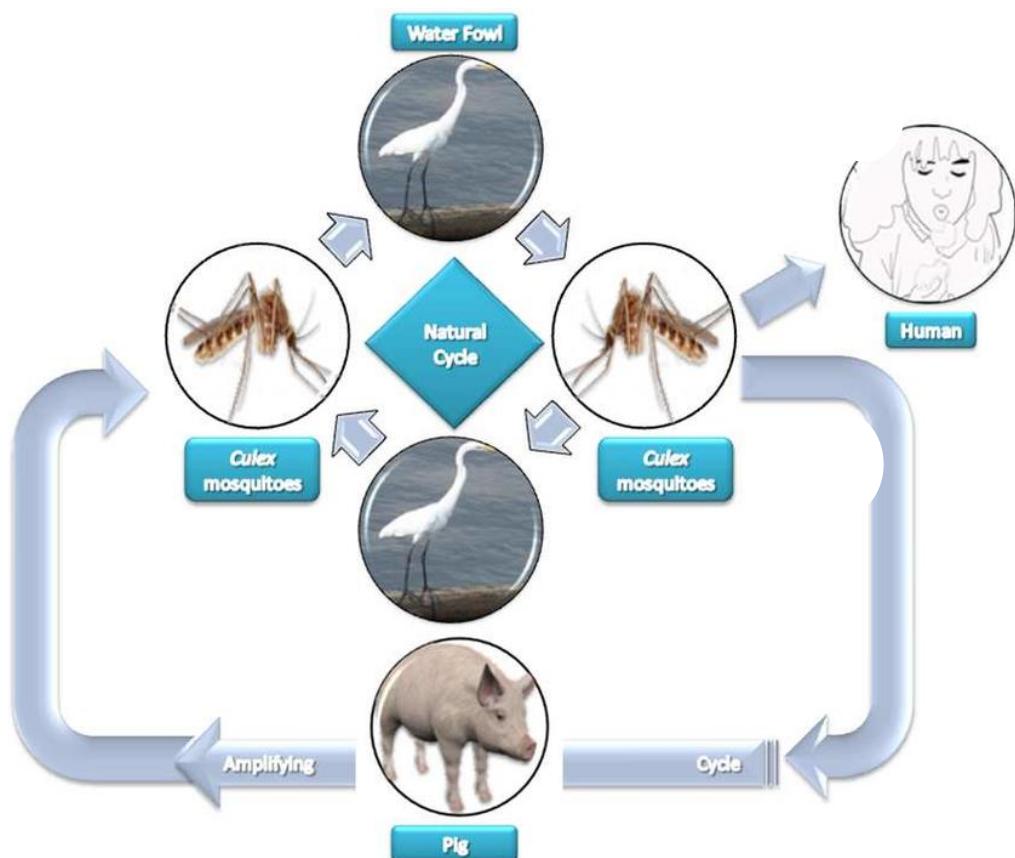


Figure 3: Cycle zoonotique de transmission du virus de l'encéphalite japonaise [18].

Ces espèces concentrent le virus. Elles développent alors une virémie assez importante pour que le moustique puisse ensuite transmettre le virus à des hôtes accidentels [11,15] tels que l'homme et les chevaux qui font partie des principales victimes. Ils demeurent des hôtes accidentels car une fois infectés, leur niveau de virémie est trop

bas pour perpétuer le cycle du virus vers d'autres hôtes. C'est pourquoi la transmission homme-homme par le moustique n'existe pas. En revanche comme les autres *Flavivirus* pathogènes, le VEJ peut être transmis *via* les produits sanguins mais aujourd'hui aucun cas de transmission par transfusion sanguine n'a cependant été rapporté dans la littérature [19]. Toutefois, suite à un don de produit sanguin labile par un donneur asymptomatique, une étude, datant de 2018, a montré deux contaminations par le VEJ [19]. Les deux receveurs étaient immunodéprimés, le premier ayant reçu un concentré érythrocytaire et l'autre des plaquettes. L'infection par le VEJ a été confirmée par un test ELISA détectant des IgM et par la présence d'ARN du virus dans le LCR.

Outre les hommes et les chevaux, une étude récente montre que le virus de l'encéphalite japonaise peut accidentellement infecter une grande variété de vertébrés incluant les chats, les chiens, les canards [11].

1.3. **Epidémiologie de l'encéphalite japonaise**

1.3.1. **Historique**

Selon des documents historiques, le premier cas d'EJ se serait manifesté au Japon en 1872. Cette anecdote nous instruit sur le choix trompeur du nom encéphalite « japonaise » qui leurre de nombreux voyageurs quant à la zone de contamination. Ce n'est que quelques décennies plus tard, en 1924, que les autorités nippones alertent sur la première épidémie. Elle dénombre 6000 cas et un important ratio de morts, 3800 soit 60% des personnes infectées [20].

Bien plus tard, en 1934, le virus est isolé d'un cerveau d'une victime à Tokyo. Aujourd'hui, elle demeure l'encéphalite la plus commune au sein des pays asiatiques. Ces derniers la considèrent, à raison, comme une menace majeure de santé publique car l'encéphalite japonaise est la première cause d'encéphalite dans de nombreux pays d'Asie. Aujourd'hui 70% des adultes dans les régions tropicales d'Asie ont des anticorps contre le VEJ [21,22].

1.3.2. Distribution actuelle

Chaque année environ 70 000 personnes, dans le monde, sont victimes d'une infection par le VEJ ; 75% d'entre elles sont des enfants âgés de 0 à 14 ans. Les immunodéprimés sont aussi particulièrement atteints [22].

D'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), cette estimation est dépréciée afin d'éviter un impact négatif sur le tourisme et le commerce international. De plus les symptômes de la maladie ne sont pas spécifiques et les données médicales rapportées par l'OMS sont insuffisantes. Faute de moyens financiers suffisants, certains cas ne sont pas publiés et donc non recensés. Par ailleurs, quelques pays ne possèdent pas encore de système de surveillance fonctionnel [21, 22]. Cette réalité rend donc le dépistage du VEJ difficile. Ainsi il existe une discordance des estimations des cas entre chaque publication des données. Le nombre de cas se situerait entre 30 000 et 175 000 chaque année.

En zone endémique le nombre de morts est estimé à 20 400 par an, dont 15 000 enfants de moins de 15 ans. Ces résultats sont comparables à ceux recensés pour la dengue, estimés à 20 000 morts par an, mais en dessous de ceux de la fièvre jaune, correspondants à 30 000 morts chaque année [22].

Comment se fait-il qu'une maladie, si peu connue, affiche des chiffres aussi élevés en termes de mortalité ? La réponse réside dans la forte pathogénicité du virus chez les individus symptomatiques. L'infection a alors des conséquences cliniques graves, 30% des cas sont fatals, et 50% des survivants auront des séquelles neurologiques à vie [22] (Figure 4).

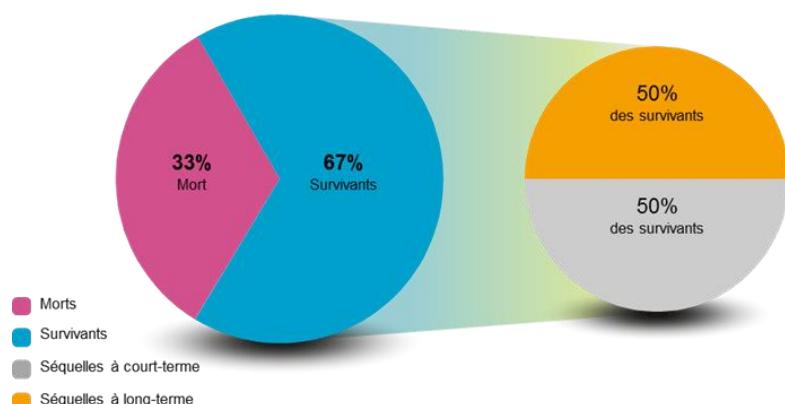


Figure 4: Résumé des résultats symptomatiques engendrés par EJ [22]

En 2005, en Inde, 5737 cas ont été recensés avec 1344 morts [23]. Dans les pays en voie de développement, le ratio de morts peut être beaucoup plus élevé, par exemple au Myanmar sur 10 décès sur 21 cas rapportés [24]. Au regard de la population, les effectifs ne sont pas imposants mais le taux de létalité des personnes développant des symptômes, l'est.

Durant les soixante dernières années, l'OMS estime que le virus de l'encéphalite japonaise a infecté plus de 10 millions de personnes dont 3 millions sont décédées et 4 millions souffrent encore de séquelles, qu'elles garderont à vie.

L'encéphalite japonaise est une des principales causes d'infections neurologiques en Asie. Cette infections est déclarée dans 24 pays de la partie Est et Sud de l'Asie et du Pacifique Ouest (Figure 5).



Figure 5: les zones à risque de l'EJ [25].

Ce sont plus de 3 milliards de personnes vivant dans ces zones à risque, et le virus continue à diffuser dans de nouvelles régions. En 2008, au sein de l'Etat d'Assam au nord de l'Inde, une région pourtant non endémique, 45 cas d'encéphalites japonaises ont été confirmés par des résultats sanguins et par analyse du LCR. Sur les 45 malades, 11 personnes sont décédées et 21 autres souffrent de séquelles neurologiques résiduelles. La seule réponse efficace a été d'organiser une campagne massive de vaccinations dans cette région [49].

Deux cas ont aussi été déclarés en Australie, le premier en 1995 proche du détroit de Torres et le second en 1998 au niveau de la Péninsule du Cap York. Plus alarmant encore, il semblerait que la maladie s'étende sur une plus large zone géographique. En 2017, un cas isolé en Angola, a été recensé pour la première fois sur le sol africain. Enfin des oiseaux infectés par le VEJ ont été signalés en Europe [26].

Le transport non intentionnel de vecteurs *Aedes* et *Culex*, les allers-retours continus en zones d'endémie, l'acclimatation rapide des moustiques dans de nouveaux lieux géographiques et une surveillance médicale insuffisante contribuent grandement à l'augmentation des infections à *Flavivirus* dans le monde [15].

1.3.3. **Facteurs déterminants**

Concernant les périodes d'infection, d'après l'OMS, le risque demeure plus grand lors d'un long voyage (>1mois) en milieu rural et pendant la saison des pluies, ces facteurs favorisant la prolifération des moustiques.

Néanmoins, des cas sont retrouvés tout au long de l'année, peu importe les saisons et l'environnement. Assimilé souvent aux rizières et aux zones rurales, le virus de l'encéphalite japonaise est présent aussi en ville.

Au début de l'année 2017, les autorités sanitaires australiennes ont signalé un cas d'encéphalite japonaise en analysant un échantillon d'urine, 14 jours après le début des symptômes. Le touriste âgé de 60 ans avait seulement séjourné 8 jours à Bangkok et Phuket, deux grandes villes de Thaïlande [27]. C'est pourquoi la durée du séjour n'est pas un facteur fondamental d'infection. Tous les voyageurs sont à risques comme en témoignent les résultats ci-dessous (Figure 6).



Figure 6: Pourcentage de cas ayant développés l'EJ entre 1973-2013 selon la durée du séjour [29].

Que le séjour soit inférieur ou supérieur à 4 semaines, le nombre de cas ne varie pas. Ainsi, un homme de 49 ans, originaire d'Italie, a séjourné 3 semaines au Vietnam durant la saison sèche. La raison de son voyage était professionnelle. Il a contracté, peu de temps après, l'encéphalite japonaise [28].

Ces exemples rappellent aux voyageurs qu'ils peuvent être piqués par des moustiques infectés dès la descente de l'avion et pas seulement, après 1 mois, à travailler dans une rizière pendant la saison des pluies [15].

Le risque demeure évidemment plus important en zone rurale, avec la présence d'un grand nombre d'hôtes amplificateurs tels que les cochons ou encore les oiseaux. Toutefois, il faut spécifier que dans le monde, la moitié de la population vit dans les villes, et parallèlement à cette urbanisation en croissance, les besoins en consommation de viande comme le cochon, hôte amplificateur, se multiplient dans les agglomérations. Les maladies zoonotiques sont donc en forte progression dans ces zones urbaines et par conséquent le nombre de personnes à risque devrait nettement croître.

Transmise par une simple piqûre de moustique, toute personne est à risque d'EJ en zone d'endémie, n'importe où, n'importe quand.

La plupart des victimes de l'EJ sont des autochtones. Le Népal, par exemple, confirme cette réalité. Depuis 1978, le total des cas s'élève à 27 000 cas environ avec 5381 morts et un pourcentage élevé de 60% de décès pour les moins de 15 ans.

Effectivement, en zone endémique, l'encéphalite japonaise se déclare massivement chez les individus de 0-14 ans. L'incidence annuelle pour les enfants de moins de 15 ans est de 5,4/100 000 contre 0,6/100 000 pour la tranche d'âge supérieure [22].

Cette dernière est pourvue d'une immunité préexistante puisqu'ils ont été en contact avec le virus pendant l'enfance [22].

Au Bangladesh, par l'absence d'un programme de vaccination, plus de 50 % des cas infectés par le virus sont des adultes [22].

Dans notre étude, nous nous intéresserons à la population des voyageurs se rendant en zones endémiques. En vue de s'accorder sur la définition du terme voyageur, nous nous baserons sur les informations apportées par l'organisation mondiale du tourisme selon laquelle, le voyageur est un visiteur non-résident aux frontières nationales. Pour cette catégorie de population, le risque demeure présent mais l'incidence est très faible.

Par exemple, sur l'ensemble des voyageurs se rendant en zones endémiques entre 1973 et 2008, seulement 55 cas ont été rapportés au Center of Disease Control and Prevention (CDC) par Hills [29]. C'est peu, mais rappelons que beaucoup de cas n'ont pas été identifiés comme EJ, à cause des symptômes non spécifiques et de l'absence de tests pour identifier le virus. Ces estimations ont été signalées au CDC à partir des données de 17 pays occidentaux [29].

Ainsi, l'incidence globale, au sein des personnes voyageant en Asie et venant de pays non-endémiques, est estimée elle à moins de 1 cas pour un million de voyages.

Alors même si le risque pour un voyageur de contracter le virus semble infime, il existe et s'amplifie. En effet la répartition du VEJ tend à s'étendre et son caractère est sous-estimé par les autorités. Enfin l'impact clinique de la maladie constitue un risque qui n'est pas anodin.

2. L'encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise est une maladie inflammatoire aiguë du système nerveux central [3].

2.1. Signes cliniques et Diagnostic

2.1.1. Signes Cliniques

Le virus de l'encéphalite japonaise est la principale cause d'encéphalite virale en Asie [12]. Ce *Flavivirus* se réplique, une première fois dans les ganglions lymphatiques, à l'aide des macrophages et autres cellules du système lymphatique. Il s'ensuit la période d'incubation du virus avant l'apparition des premiers symptômes. Elle est comprise entre le 6ème et le 14ème jour. *Via* les leucocytes, le virus migre vers le système nerveux central pour se développer ; c'est un virus neurotrophe [3].

Dans la plupart des cas, l'infection n'est pas symptomatique. En effet, la virémie est beaucoup trop faible et fugace. Mais dans de rares cas, le virus va pénétrer la barrière hémato-encéphalique (BHE) [30].

Cela aura les conséquences suivantes :

- Une activation de la microglie, cellules gliales représentant 5 à 15% des cellules du SNC. La microglie va ainsi supporter la réPLICATION et donc la prolifération du JEV. [30]. En les activant, le virus enclenche des réactions inflammatoires et donc une accumulation de particules virales dans certaines régions du cerveau.
- Une sécrétion intensive de cytokines comme l'interleukine-1 est observée. En trop forte quantité, elles deviennent nocives pour le cerveau. En effet, ces facteurs de l'inflammation sont néfastes pour la BHE et entraînent ainsi une fuite cellulaire et plasmatique dans le système nerveux central (SNC).

L'ensemble de ces événements, aura pour résultat l'infection puis la mort des neurones, et particulièrement les neurones en développement. En effet, une étude récente révèle

un tropisme spécifique du VEJ pour les zones de renouvellement neuronales, localisées dans le tronc cérébral, le thalamus et l'hippocampe [30].

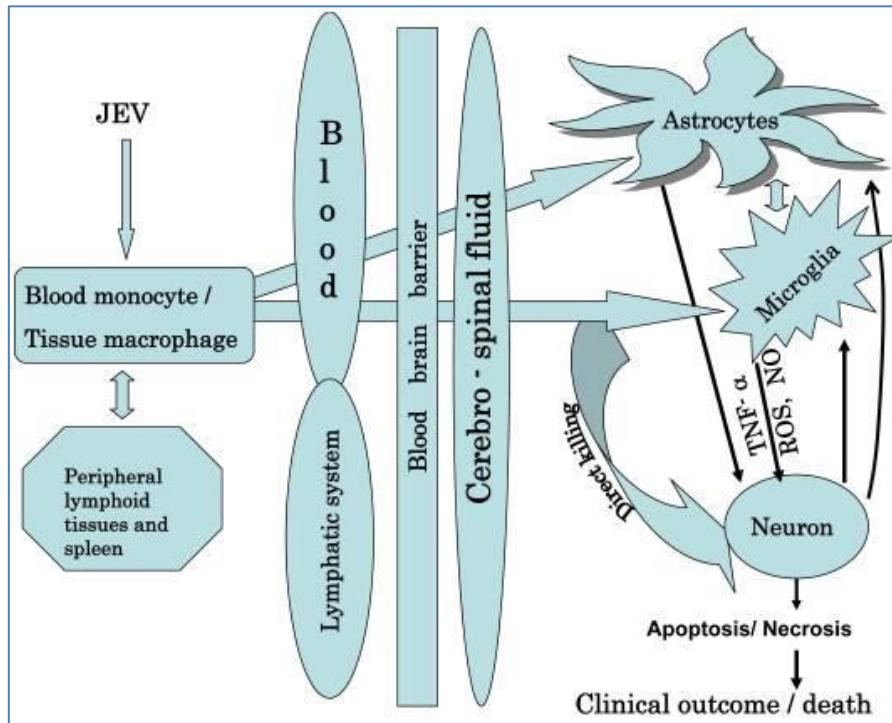


Figure 7: Les événements qui ont conduit à l'établissement de la pathogenèse de l'EJ [10].

Chez l'homme, les symptômes peuvent aller de la simple fièvre à une sévère encéphalite. C'est inexplicable mais un cas sur 250 évoluera vers une encéphalite [31].

Après la transmission du virus et une période d'incubation de 6 à 14 jours, le stade symptomatique s'illustre par une phase prodromique. Des prodromes de la maladie apparaissent et sont assez communs tels que la fièvre, les maux de tête, les douleurs musculaires ou encore les vomissements. Ces signes non spécifiques rendent le diagnostic compliqué. Chez les enfants, la maladie se cache derrière un syndrome abdominal aigu, des nausées, des douleurs et des vomissements.

Cette phase clinique commune à tant d'autres maladies dure entre 2 et 4 jours. Survient alors, le stade aigu de l'encéphalite et donc la dégradation de l'état du patient. Il est estimé que 85% des sujets souffrent de convulsions, ont des pertes d'attention et de vigilance.

Ces syndromes s'accompagnent régulièrement de raideur de la nuque, de diverses paralysies (hémiplégie ou tétraplégie). C'est la conséquence de l'œdème cérébral et de l'atteinte du faisceau pyramidal, conducteur des ordres moteurs du cortex cérébral.

C'est pourquoi 30% des patients éprouvent des tremblements, des mouvements anormaux et une détresse respiratoire. A ces symptômes s'ajoutent d'importantes lésions au niveau du tronc cérébral entraînant un état souvent comateux.

L'encéphalite japonaise est une maladie redoutable et fatale pour 30% des patients infectés. Concernant les survivants, (i) 50% n'auront pas de séquelles mais certains patients auront des déficits neurologiques qui demanderont plusieurs mois avant d'obtenir une guérison ; (ii) 50% des patients devront vivre avec des séquelles neurologiques qui pourront se manifester par des troubles de l'apprentissage, des paralysies, des cécités, des syndromes épileptiques...

Des conséquences cardiovasculaires ont été décrites telles que la bradycardie, la tachycardie, l'hypertension artérielle ou encore l'hypotension [3,31,32].

Chez les enfants, on observe des retards mentaux, des troubles du comportement, des troubles psychiatriques ou encore des instabilités émotionnelles [33].

Peu de travaux évoquent l'infection du virus chez la femme enceinte, mais, pour un petit nombre de femmes, elle entraînerait une infection fœtale intra-utérine et pour 2 cas sur 5 la mort du fœtus [34].

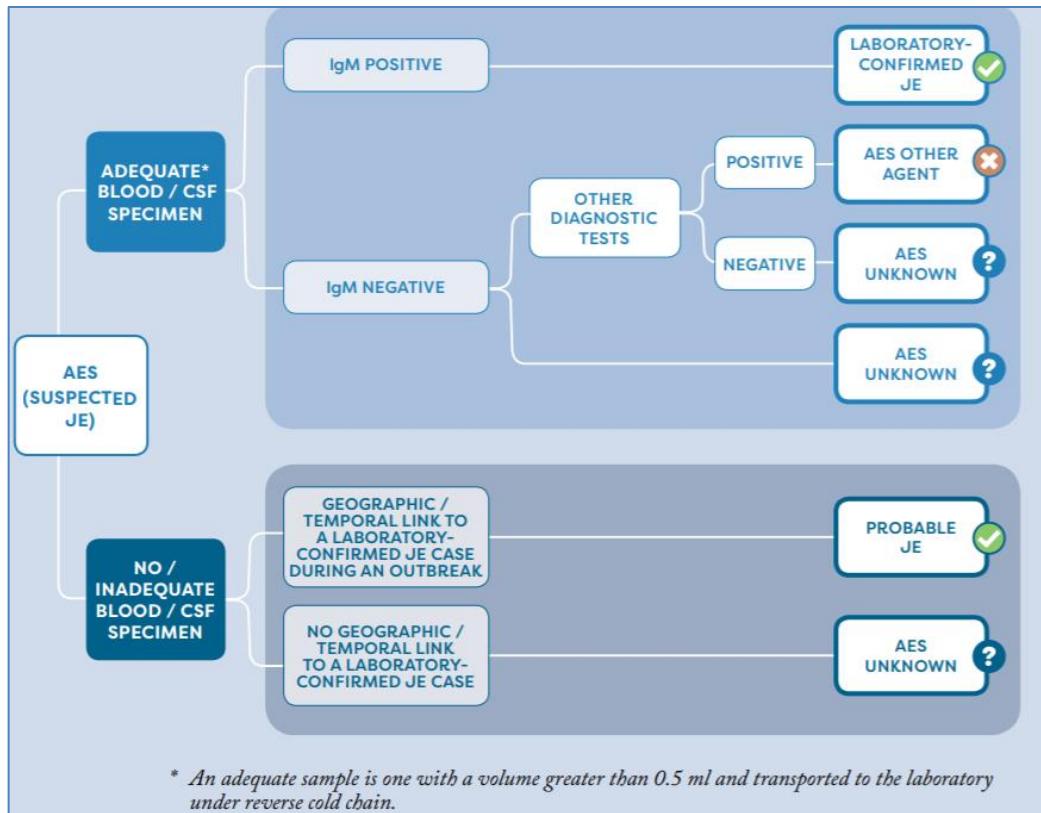
La sévérité des signes cliniques dépend de la localisation de l'infection et de la capacité de l'hôte à produire des anticorps contre le virus [9].

Selon une revue scientifique, une infection au VEJ apporterait une immunité définitive. De plus, de nombreux *Flavivirus* partagent des antigènes en commun et induisent donc la synthèse d'anticorps ayant une réactivité croisée. Ainsi d'anciennes infections à des *Flavivirus* apparentés pourraient induire une protection croisée, réduire l'incidence et la gravité des séquelles des éventuelles infections ultérieures par le VEJ [35].

2.1.2. **Diagnostic chez le voyageur :**

Le diagnostic s'établit en plusieurs étapes. La première est épidémiologique. Si un syndrome méningo-encéphalitique se manifeste chez une personne se trouvant ou ayant été en zone endémique, l'encéphalite japonaise sera suspectée ainsi que d'autres

arboviroses telle que la dengue. Puis un faisceau d'arguments cliniques va conforter l'hypothèse d'une infection au VEJ. Cependant, il est impossible de la confirmer par un examen clinique. Ces symptômes sont similaires à tant d'autres infections provoquant un syndrome d'encéphalite aigu (SEA). Un processus de classification a été mis en place par l'OMS pour différencier un cas de SEA provoqué par le VEJ d'un autre (Figure 8).



AES: Syndrome d'encéphalite aiguë JE: japanese encephalitis CSF: Cerebrospinal fluid

Figure 8: : Manuel de l'OMS pour le diagnostic en laboratoire de l'infection par le virus de l'encéphalite japonaise, 2010 [36].

Le diagnostic sera confirmé biologiquement à l'aide d'un test Elisa (IgM anti-VEJ) à partir des prélèvements du liquide céphalo-rachidien (LCR) ou du sérum. Une technique de PCR (amplification en chaîne par la polymérase) permet de mettre en évidence l'ARN viral. Si un premier échantillon s'est révélé négatif en ELISA, il est recommandé, selon l'OMS, de prélever un deuxième échantillon lors du départ du patient. En effet, un premier échantillon collecté, pourrait avoir été prélevé avant l'apparition des IgM anti-VEJ [46].

Une récente étude recommande l'utilisation de tests de neutralisation dans le diagnostic de l'encéphalite japonaise. En effet, en raison de la réactivité croisée entre les

différents *Flavivirus* (Dengue, Zika...), l'étude soutient qu'un dosage immunologique de type ELISA n'est pas assez spécifiques au VEJ contrairement aux tests de neutralisation [48].

Enfin L'imagerie médicale avec l'IRM et la tomodensitométrie du cerveau peuvent explorer les lésions thalamiques bilatérales, spécifiques de l'encéphalite et l'hémorragie.

2.2. **Traitements et Prévention**

2.2.1. **Traitements**

Aujourd'hui, il n'y a pas d'antiviraux spécifiques, ni de thérapie disponible lors d'une infection par le virus de l'encéphalite japonaise. Cette insuffisance s'explique par le fait qu'en 10 ans seulement 4 essais cliniques de thérapies ont été financés contre l'encéphalite japonaise [50].

La seule recommandation est la surveillance de possibles complications comme les surinfections, le syndrome de Guillain Barré ou encore les ulcères de décubitus. N'ayant pas de traitement disponible, les professionnels de santé sont contraints d'apporter essentiellement un soutien médical face aux déficits neurologiques, ils ne vont traiter que certains symptômes. Par exemple l'appui respiratoire est primordial pour les cas sévères. Ils vont aussi assurer l'alimentation, la réhabilitation, le contrôle des convulsions et surveiller l'état du patient. Le patient n'a pas d'autre choix que de prendre du repos, des antipyrétiques pour la fièvre ou encore du mannitol pour la pression intracrânienne, engendré par l'oedème cérébral [37].

Souvent utilisés, les corticostéroïdes et l'interféron alpha ne semblent pas être efficaces [35].

La déhydroépiandrostérone a prouvé son efficacité pour réduire la gravité de l'encéphalite chez la souris, mais il n'y a pas encore de données cliniques chez l'homme d'après une étude de 2005 de Chang CC [38].

Beaucoup d'autres approches thérapeutiques existent mais n'ont rien prouvé. Il y a la minocycline contre la dégénérescence des neurones, et l'arctigénine qui a prouvé son efficacité dans la neuroprotection mais essentiellement chez la souris [39].

2.2.2. **Prévention :**

a) **Lutte contre le vecteur du VEJ**

Actuellement, la prévention contre les arboviroses repose principalement sur la lutte antivectorielle et des mesures de protection personnelle contre les moustiques comme l'utilisation de répulsifs à base de DEET, d'IR3535, de picardine ou PMD, le port de vêtements amples et longs pour éviter les piqûres et l'utilisation de moustiquaires imprégnées [40].

Dans les pays où l'encéphalite japonaise est endémique, il existe un vaccin contre le VEJ et des campagnes nationales d'immunisation sont organisées. En 2016, 12 pays comptent un programme de vaccination soit 50% des zones où le virus sévit (Figure 9). A ceux-là s'ajoutent l'Indonésie (Bali), Myanmar et les Philippines qui ont démarré leurs programmes courant 2017/2018.

Au Japon et en Corée du sud, le taux de vaccination est par exemple de 90%. Au Japon, la vaccination a permis de réduire l'incidence annuelle de l'encéphalite japonaise à moins de 0,1 personne pour 100 000 infectée par le VEJ. Cependant cela ne réduit pas le risque pour les voyageurs car le virus est maintenu, indépendamment des hommes, par les hôtes réservoirs et amplificateurs, tels que les porcs [22].

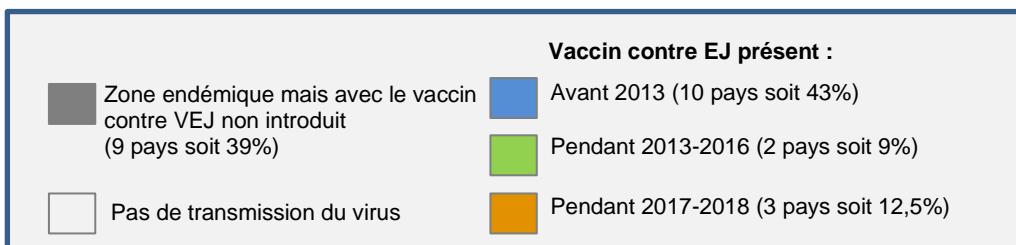
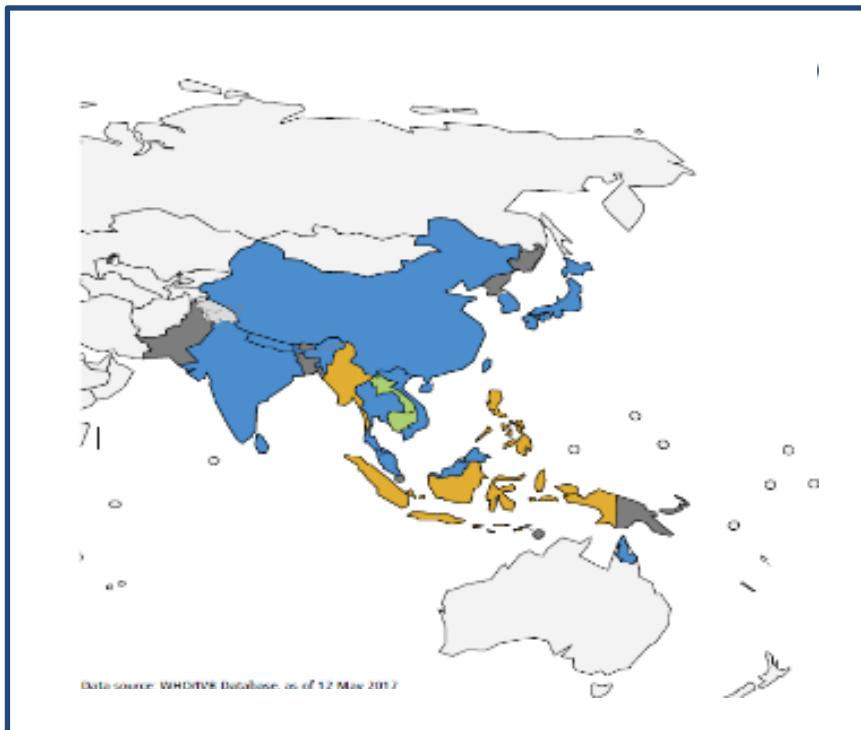


Figure 9: Carte des pays comptant un programme national de vaccination.[53]

b) La vaccination

Il y a plusieurs types de vaccins, 5 au total, dont 3 sont fabriqués en zones endémiques. Ils ont été conçus à partir du génotype 3 du virus car celui-ci est structurellement très proche des 4 autres.

Le vaccin Encevac® est fabriqué par Kaketsuken et Biken® de l'institut de recherche de l'Université d'Osaka ; ce sont deux vaccins entiers inactivés et indiqués à partir de 12 mois. Le schéma d'administration se fait en 3 doses. Biken® est enregistré au Japon, seulement, et Encevac® au Japon, en Corée et à Taïwan. Autrefois Biken® était

inscrit aux Etats-Unis, en Europe et au Canada mais ce droit lui a été retiré suite à de nombreux cas d'effets secondaires.

L'alliance du vaccin GAVI, une organisation internationale, distribue un vaccin atténué de Biogenetec Chengdu pour tous ses pays membres, et à faible coût. L'alliance GAVI facilite l'accès aux vaccins pour les pays en voie-de développement. Il est indiqué à partir de 8 mois en 1 dose. C'est le vaccin vivant atténué SA14-14-2 (Tableau 2).

Les deux derniers vaccins sont les suivants :

- Ixiaro®, produit par le laboratoire Valneva qui est un vaccin inactivé préparé sur des cellules Vero. Il est disponible dans de nombreux pays du monde. C'est le seul vaccin commercialisé en Europe et en Amérique du Nord, son indication varie à partir de 2 mois (en Europe et aux Etats-Unis) et à partir de 18 ans (au Canada). Il est aussi vendu en Asie sous l'appellation JESPECT® ou JEEV®. Le schéma vaccinal d'Ixiaro® est de 2 doses. Il n'est pas pris en charge par l'assurance maladie en France (Tableau 2).
- Imojev® produit par Sanofi pasteur est homologué en Australie, en Malaisie, aux Philippines et en Thaïlande [42]. C'est un vaccin vivant chimère, à prendre en une dose et il demeure indiqué à partir de 9 mois.

Tableau 2 : Schéma vaccinal des 5 différents vaccins anti VEJ sur le marché international.

Vaccin	Type de vaccin	Schéma vaccinal
Encevac®	entier inactivé	J0/J7/J28
Biken®	entier inactivé	J0/J7/J14
CD.JEVAX®	vivant atténué	2 doses à 8 mois et 2 ans
Ixiaro®	entier inactivé	J0/J28 ou schéma rapide : J0/J7
Imojev®	vivant chimère	1 dose à partir de 9 mois

Concernant le voyageur, nos données se concentreront sur Ixiaro® car c'est le seul vaccin disponible pour les voyageurs occidentaux [42].

Au vu de l'impact sur la santé, la vaccination reste le meilleur moyen de prévention malgré une faible incidence de la maladie. C'est justement l'équilibre entre un risque extrêmement faible de contracter la maladie et les conséquences très graves du VEJ qui devraient inciter les gens à se protéger.

Aujourd'hui, les recommandations de vaccination pour les voyageurs en Asie, sont les suivantes :

- pour des voyages de 4 semaines minimum, en zone et saison de transmission, si le voyageur a prévu un séjour en zone rurale avec des activités qui augmentent le risque de contamination, comme dans les rizières ;
- pour tout voyage dans un pays où une épidémie sévit ;
- pour tout voyage animé par l'incertitude d'une destination et des activités futures en zone endémique.
- pour les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées.

Ces recommandations proviennent de l'ACIP, le comité consultatif américain sur les pratiques d'immunisation. Le vaccin n'est donc pas recommandé pour des voyages de courte durée où les visites ne sont que dans les villes et en dehors des périodes de transmission virale, soit en saison sèche. Or nous avons vu que le risque était bien présent en ville et à n'importe quelle saison.

3. Exemple de cas d'encéphalite japonaise chez des voyageurs en zone endémique

3.1. Cas n°1 [43]

Une jeune américaine de 11 ans, originaire des Philippines part en voyage, dans son pays d'origine, pour rendre visite à sa famille en 2010. Elle est partie du 21 juin au 12 juillet. Le 18 juillet, elle était hospitalisée dans le Nevada.

Elle a passé une grande partie de son séjour à Manille, prenant le métro et logeant dans une maison à Quezón, une grande ville urbaine. Elle s'est promenée en journée avec ses parents à 4 reprises dans la campagne située à quelques heures de Manille ou en bord de mer. Une seule fois, ils sont partis 2 jours sur une île. Ils dormaient alors dans des cabanons climatisés et filtrés. Durant ce séjour, ils se sont promenés un soir sur la plage.

A son retour aux Etats-Unis, la patiente est admise avec 39.4° C de fièvre et un nombre anormalement élevé de globules blancs dans le LCR, signe d'une infection. Les premiers traitements donnés furent des antibiotiques en intraveineux pour combattre une méningite bactérienne suspectée. Le lendemain, le 19 juillet, la patiente était somnolente avec des crises épileptiques.

Un jour plus tard, son état a empiré avec un œdème pulmonaire aigu, entraînant une ventilation par instrument, de l'hypotension et une bradycardie. Le 21 juillet, elle est décédée à la suite d'une forte tachycardie. Cela n'a duré que 5 jours après son entrée à l'hôpital. Ce n'est qu'en l'autopsiant, avec l'analyse des tissus de SNC que le VEJ a été identifié par la découverte du génome (ARN) et par des analyses sérologiques positives avec la présence d'IgM spécifiques anti-VEJ.

Ses parents n'avaient pris aucun conseil médical avant le voyage et aucune vaccination n'avait été réalisée.

3.2. **Cas n°2 [29]**

En 2007, une femme allemande de 54 ans, a été infectée par le virus suite à un séjour à Bali du 15 au 30 avril. Du 2 au 5 mai elle est légèrement affaiblie, puis son état s'est très vite amélioré. Cependant le 9 mai, la patiente a souffert à nouveau de fièvre mais aussi d'une ataxie, d'un trouble de l'élocution et d'une léthargie. Ces symptômes ainsi que le récent séjour en Asie ont orienté le diagnostic vers l'encéphalite japonaise.

La patiente s'est rétablie sans séquelle sévère. Néanmoins, il faut rester vigilant car certaines séquelles se manifestent bien après. Il s'agit du premier cas confirmé d'infection due au virus de l'encéphalite japonaise chez une personne de nationalité allemande au retour de Bali.

3.3. Autres cas

Neuf cas de voyageurs ayant contracté l'encéphalite japonaise entre 1995 et 2008 sont rapportés dans l'étude de Hill (23) et présentés dans le tableau 2. Outre l'aspect fatal de la maladie dans 3 cas (dont un expatrié), il apparaît que la durée du séjour ou encore l'âge n'ont pas eu d'influence sur l'incidence et le pronostic de la maladie. Tous les cas ont été confirmés par des analyses en laboratoire, et ce après une autopsie pour deux d'entre eux. Aucun patient n'avait été vacciné.

Tableau 3 : Exemples de cas d'encéphalite japonaise publiés chez des voyageurs provenant de pays non-endémiques de 1973 à 2008 [29].

Année	Age (an)	Genre	Pays d'origine	Lieu d'acquisition de EJ	Durée du voyage	But du voyage	Résultat	EJ vaccin
1995	51	H	Danemark	Indonésie	12 jours	Tourisme	Mort	Non
1996	59	F	France	Thailande	12 jours	Tourisme	Survivant	Non
1997	30	F	Pays-Bas	Thailande	>3 semaines	Tourisme	Survivant	Non
1997	25	H	Norvège	Thailande	2 semaines	Tourisme	Sequelle	Non
1998	65	H	Norvège	Philippines	3 ans	Expatriation	Mort	Non
2008	9	H	USA	Vietnam	>3 semaines	Tourisme	Survivant	Non
2008	91	H	Italie	Thailande	>3 semaines	Tourisme	Mort	Non
2008	37	F	Suède	Thailande	14 jours	Tourisme	Sequelle	Non
2008	36	F	Suède	Thailande	12 jours	Tourisme	Survivant	Non

Partie 2 : Analyse du voyageur occidental en zone endémique

Le tourisme est l'un des plus gros secteurs économiques, il ne cesse d'évoluer. En 1950, les arrivées de touristes en Asie étaient de seulement 25 millions alors qu'aujourd'hui elles sont de 1 milliard 200 millions. La région Asie/Pacifique en est la parfaite illustration. Destination touristique en vogue, cette région jouit de la meilleure croissance moyenne annuelle mondiale depuis 2005, soit 6,2%. En 2015, l'organisme UNWTO (L'Organisation mondiale du tourisme), agence de l'ONU, évaluait à 79 millions le nombre d'arrivées de touristes internationaux.

A titre d'exemple, la Thaïlande est prisée par les touristes du monde entier et notamment les touristes occidentaux. Elle accueille chaque année environ 2,4 millions de touristes du Royaume Uni, 2,6 millions des pays nordiques et 2,7 millions d'Allemagne (données 2015). Sur l'ensemble des voyageurs vers la Thaïlande, 2,5 millions y vont pour un but professionnel, 23 millions pour le tourisme et 1 million pour des raisons personnelles. Mais sur l'ensemble de ces voyageurs, combien sont vaccinés contre l'encéphalite japonaise ?

Dans cette deuxième partie, nous allons présenter une analyse du voyageur se rendant en zone d'endémie du virus de l'encéphalite japonaise. Elle s'articule autour (i) d'une étude de données de l'OMT datant de 2015 et (ii) d'un sondage réalisé auprès d'une centaine de personnes pour mieux comprendre leur comportement. Cette analyse permettra d'appuyer notre hypothèse soupçonnant une faible couverture vaccinale des voyageurs comparée aux conséquences potentiellement dévastatrices de la maladie.

1. Analyse des données de l'organisme mondial du tourisme [44]

L'organisme mondial du tourisme (OMT) est l'organisme de l'ONU chargé de promouvoir et de développer le tourisme. Les données présentées ci-après représentent l'année 2015.

1.1. Objectif de l'étude

L'ambition de cette étude est de dresser le bilan de la couverture vaccinale parmi les nombreux touristes allant dans les régions d'Asie, touchées par l'épidémie du virus de l'encéphalite japonaise.

1.2. Hypothèse de l'étude :

L'hypothèse repose sur le fait que la couverture vaccinale contre l'encéphalite japonaise chez les voyageurs allant en zone endémique est très faible.

La couverture vaccinale est la proportion de personnes vaccinées sur une population donnée. Cela représente le rapport des voyageurs qui se font vacciner sur le nombre total de voyageurs allant vers les zones endémiques.

Ainsi dans un premier temps, nous avons mesuré le nombre de voyageurs occidentaux se rendant en zones endémiques puis nous avons étudié le taux de pénétration grâce aux données de ventes du vaccin Ixiaro® du laboratoire Valneva, seul vaccin disponible en Europe, au Canada et aux Etats Unis pour les voyageurs. Enfin nous avons évalué la couverture vaccinale des voyageurs occidentaux allant en zone endémique pour dresser un bilan.

1.3 Cadre de l'étude

L'étude inclut les 23 pays concernés par l'endémicité de l'encéphalite japonaise et répertoriés en 2015 par l'organisme mondial du tourisme :

Le Bangladesh, le Brunei, le Cambodge, la Chine, les îles Fidji, Hong Kong, l'Inde, l'Indonésie, le Japon, la Corée du Sud, le Laos, Macao, la Malaisie, les Maldives,

Myanmar, la Papouasie-Nouvelle-Guinée, les Philippines, Singapour, le Sri Lanka, Taiwan, la Thaïlande, le Timor-Leste et le Vietnam.

Les assumptions et les indicateurs de sélection :

Concernant le champ de l'étude, afin de représenter les voyageurs occidentaux, nous avons sélectionné comme échantillons les pays suivants :

- 2 pays d'Amérique du Nord : le Canada et les USA
- 4 grands pays d'Europe : l'Allemagne, le Royaume-Uni, la France, tous trois détenteurs des premières places au classement PIB. Nous y avons ajouté la Suède afin de représenter les pays scandinaves et dont le ratio voyages par habitant est le plus haut d'Europe.

Le nombre de doses de vaccins vendues annuellement par pays :

Nous utiliserons les données globales qui proviennent du rapport des ventes, datant de 2017, du laboratoire Valneva.

Le nombre de doses de vaccins administrées parmi les voyageurs vaccinés :

- 90% des voyageurs reçoivent les deux doses recommandées.
- les 10% restant représentent les personnes qui ne prennent qu'une dose. Il s'agit soit de la dose booster qui réactive le système immunitaire après un an, soit des voyageurs qui n'ont pas eu la deuxième dose du schéma initial.

Nombre de voyages annuels par voyageur

Pour ce critère, nous nous sommes basés sur une étude de marché du voyageur datant de 2016 et réalisée par l'entreprise Valneva. Nous avons pris la moyenne des pays concernés, soit deux voyages par an.

En appliquant cette règle à l'ensemble des pays, nous avons réduit la marge d'erreur. Notre estimation a été confirmée par une étude plus ancienne, faite par Novartis en 2007 : Novartis Travel Vaccines Research.

Les deux approches proposent un résultat similaire avec ou sans la dose booster.

1.3. Analyse par pays [44]

1.3.1. En Amérique du Nord

a) Canada

Contexte : Le pays compte 36 millions de personnes, avec en 2015 plus de 1,5 millions de voyageurs allant vers les zones endémiques. La Chine et la Thaïlande sont respectivement 8^{ème} et 9^{ème} dans leur classement des 10 destinations les plus populaires. La moyenne de leur séjour est d'environ 13,8 jours.

Etat des lieux : Sur l'ensemble des voyageurs à risque, 11 015 sont vaccinés. Cela représente un faible ratio de pénétration de 0,72% sur les 1,5 millions.

Tendance sur 5 ans : entre 2014 et 2017, le nombre de voyages fait par des canadiens a diminué de 4,7%. Ce déclin n'affecte cependant pas les pays à risque d'encéphalite japonaise pour lesquels le nombre de voyageurs est en hausse de 2,23%. La couverture vaccinale du Canada de 2015 à 2017 parmi l'ensemble des pays choisis, est assez faible.

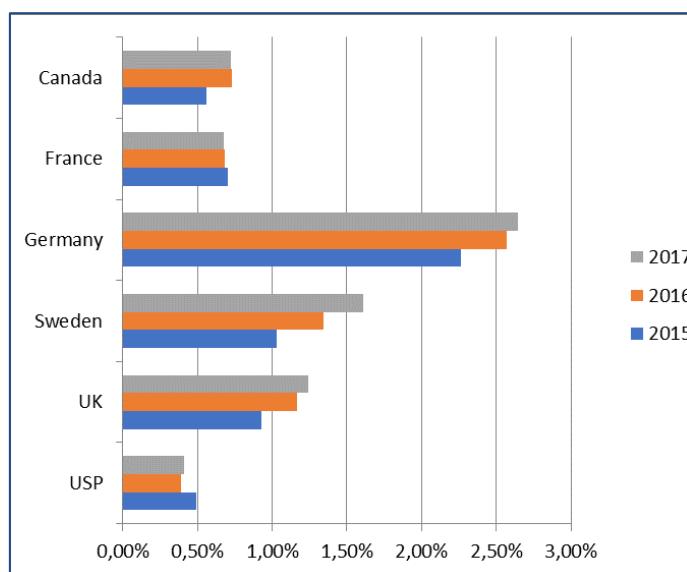


Figure 10:Taux de pénétration sur 3 ans au sein des pays modèles [44].

Sur les 3 dernières années, le taux de vaccination chez les canadiens demeure en augmentation. Toutefois il est loin derrière les pays échantillon puisque la moyenne de l'ensemble des pays est de 1,22% contre 0,72% pour le Canada (Figure 10).

b) Etats -Unis

Contexte : La population des Etats-Unis est de à 321 millions d'habitants. Chaque année, 110 millions de voyages sont faits à travers le monde par ses habitants. Ce résultat est très léger au regard du grand nombre d'habitants, surtout quand on compare avec leurs voisins canadiens qui, pour 36 millions d'habitants, représentent plus de 35 millions de voyages annuels. En 2015, 6 millions d'Etats-Uniens ont séjourné en zone endémique. Pour 2 millions d'entre eux, la destination préférée est la Chine. La durée de leurs voyages est plus longue que celle des canadiens puisqu'elle est en moyenne de 17,8 jours par séjour.

Etat des lieux : d'après les données transmises par Valneva, plus de 50 000 doses de vaccins ont été vendues en 2017.

Tendance :

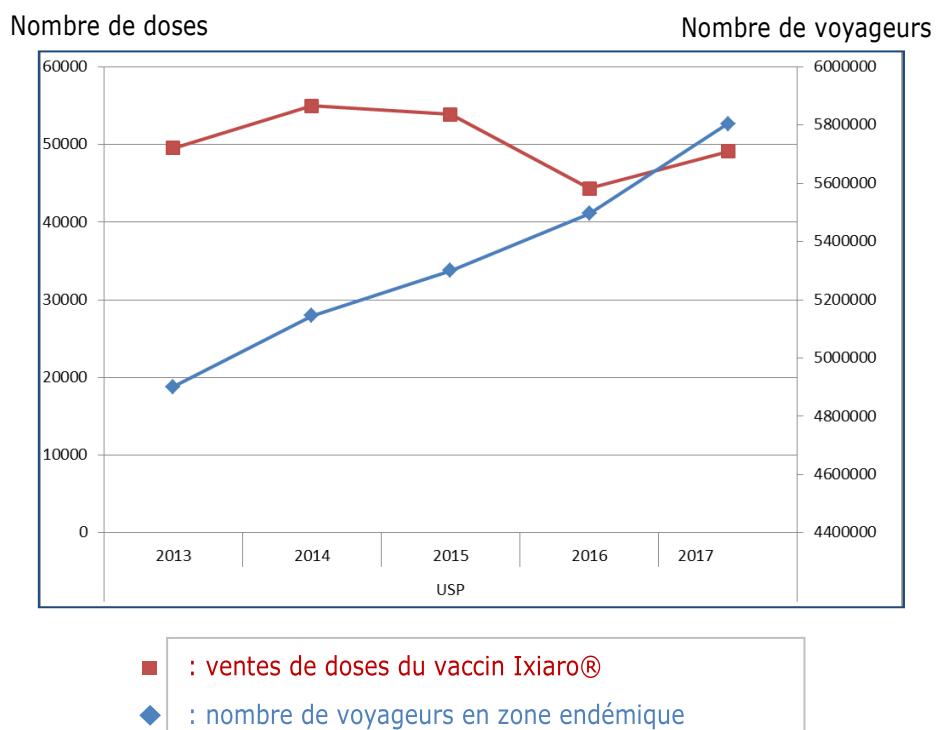


Figure 11: Corrélation entre le nombre de voyageurs et les ventes de doses Ixiaro® sur 5 ans aux USA [44].

D'après les données, seulement 29 000 voyageurs ont été vaccinés contre le VEJ, soit 0,5% de l'ensemble des voyageurs partis en Asie.

Depuis 2010, le nombre de voyages en zones endémiques a augmenté de 20%, passant de 4,8 à 5,8 millions de voyageurs par an (Figure 11).

Malgré cette hausse, les ventes de doses de vaccins ont stagné. Par rapport aux autres pays, avec une moyenne de 0,5%, les Etats-Unis sont les derniers du classement en dépit d'un potentiel colossal (Figure 10).

En conclusion, l'Amérique du nord a la plus faible couverture vaccinale, bien inférieure à 1%, alors qu'en 2015, plus de 14 millions de voyages ont été effectués vers des zones endémiques

1.3.2. **En Europe**

a) **Allemagne**

Contexte : Avec 81 millions d'habitants, l'Allemagne compte un grand nombre de voyageurs allant vers les zones endémiques pour l'encéphalite japonaise. Elle affiche 2,7 millions de voyageurs pour 5,4 millions de voyages recensés, par l'OMT, dans les 23 pays où le VEJ sévit. A l'échelle nationale, 3,3 % de la population s'y est rendue en 2015. Par comparaison, c'est 1,8% de la population aux Etats-Unis. A proportion égale, les Allemands voyagent beaucoup plus vers la région Asie/Pacifique où l'on recense des cas d'encéphalite japonaise.

Etat des lieux : En 2017, les prévisions de ventes de doses de vaccin s'élèvent à 148 000 doses. Parmi les 2,7 millions de voyageurs, plus de 71 000 personnes se sont faites vaccinées. La couverture vaccinale est de 2,65% : c'est un taux de vaccination très encourageant lorsqu'il est comparé au 0,5% des Etats-Unis et au 0,72% du Canada.

Tendance sur 5 ans : Depuis ces cinq dernières années, les allemands voyagent beaucoup plus vers les zones endémiques, et la population des voyageurs a augmenté de 20%. Il y a 5 ans, 2 millions de personnes se rendaient en Asie/ Pacifique contre 2,7 millions aujourd’hui.

Parallèlement, le taux de vaccination, illustré par la Figure 12, est en corrélation avec la croissance des voyageurs,.

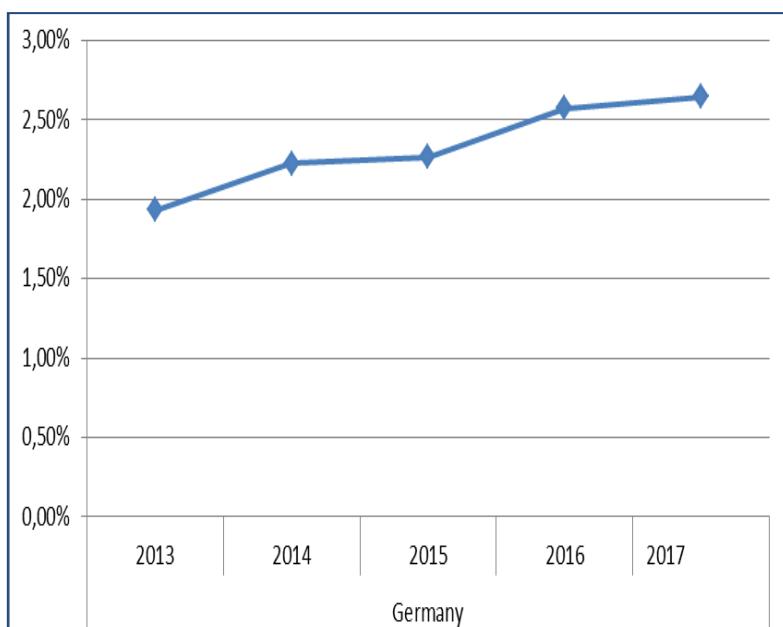


Figure 12: La tendance du taux de pénétration de la vaccination contre l’encéphalite japonaise sur 5 ans en Allemagne [44].

En 5 ans, le taux de pénétration a progressé de 18%, et a accompagné la hausse des voyageurs. Celle-ci ne s’explique pas par une augmentation de la population nationale qui en 2013 équivalait à celle d’aujourd’hui (80,65 millions) mais parce que les allemands accordent une plus grosse part de leur temps et de leur budget aux voyages. La Thaïlande fait partie de leurs destinations favorites puisque sur 5,4 millions, en 2015, la moitié des séjours se sont déroulés dans ce pays.

b) Royaume-Uni

En 2017, le pays compte 65 millions d'habitants contre 64 millions en 2013. Les derniers chiffres de l'OMT de 2015 révèlent un total de 74 millions de voyages, ce chiffre étant en augmentation de 6% par rapport à l'année précédente. Sur cet ensemble, 7 millions de voyages ont été réalisés en zones endémiques dont 2,4 millions en Thaïlande. Nous nous rendons bien compte que cette destination demeure la plus populaire auprès des voyageurs occidentaux.

Avec 3,5 millions de voyageurs, pour 65 millions d'habitants, c'est plus de 5% de la population qui voyage chaque année en zone à risque contre 1,8% de la population américaine.

Etat des lieux : Les ventes de 2017 enregistrées pour le vaccin Ixiaro® sont de 92 045 doses. Cela représente environ 44 488 personnes vaccinées.

Tendance sur 5 ans : l'évolution sur les 5 dernières années est positive pour nos deux critères étudiés à savoir les ventes de doses *versus* le nombre de voyageurs en zone endémique de l'encéphalite japonaise.

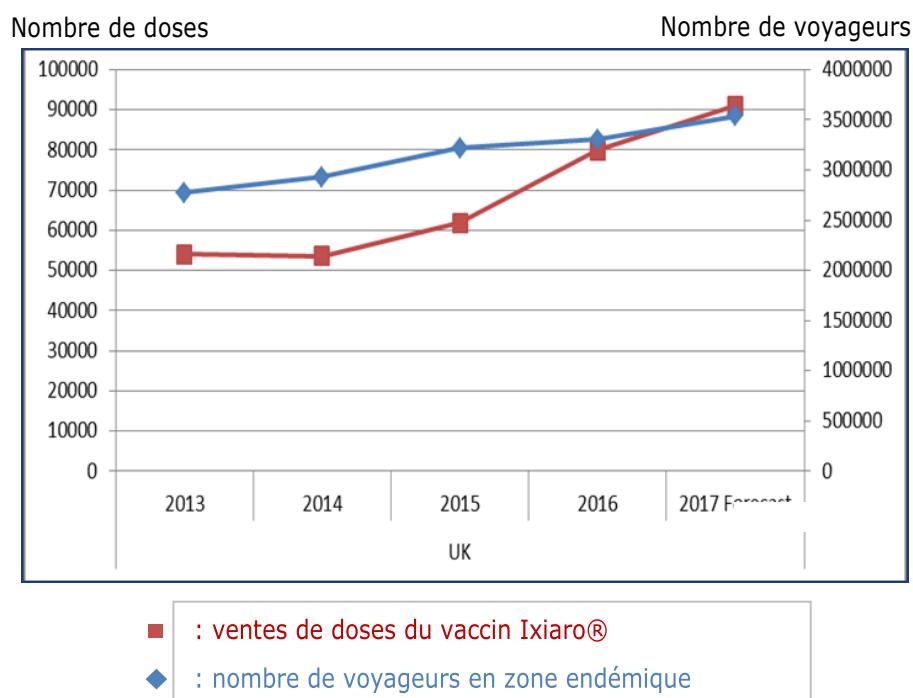


Figure 13: Corrélation entre le nombre de voyageurs et les ventes de doses Ixiaro® sur 5 ans au UK [44].

Au Royaume-Uni, le nombre de voyageurs en zone à risque a augmenté de 22% sur une période de 5 ans. Conjointement, le nombre de doses vendues a augmenté de 43%.

Le taux de vaccination, contre l'encéphalite japonaise, sur la totalité des voyageurs allant en zone à risque est de 1,24% (Figure 10). En 2013, il était de 0,94%. Il est légèrement au-dessus par rapport à la moyenne de l'ensemble des 6 pays échantillons.

c) France

La population française est de 67 millions d'habitants. Chaque année l'OMT recense plus de 54 millions de voyages dans le monde. Ce résultat demeure bien loin par rapport au Royaume-Uni qui enregistre 74 millions de voyages, pour une population de 65 millions. Les français voyagent donc beaucoup moins que leurs voisins britanniques.

Cela se confirme pour les voyages à destination de pays à risque d'encéphalite japonaise, puisqu'on enregistre seulement 4,3 millions d'arrivées touristiques en 2015. La Thaïlande est par ailleurs la 4^{ème} destination mondiale la plus populaire pour les français avec plus de 1,7 millions de voyages réalisés en 2015.

Etat des lieux : En termes de voyageurs, les 23 pays endémiques enregistrés par l'OMT, accueillent environ 2,1 millions de voyageurs chaque année. En 2015, 3% de la population française a été à risque au VEJ. Le séjour moyen des français s'élève à 9 jours.

Les français se vaccinent très peu contre l'encéphalite japonaise. En 2017, seulement 15 000 voyageurs se sont vaccinés pour un total de 31 000 doses vendues. Le taux de pénétration demeure très bas avec seulement 0,67% des français recevant les deux doses du vaccin Ixiaro® avant leur séjour en Asie / Pacifique (Figure 14).

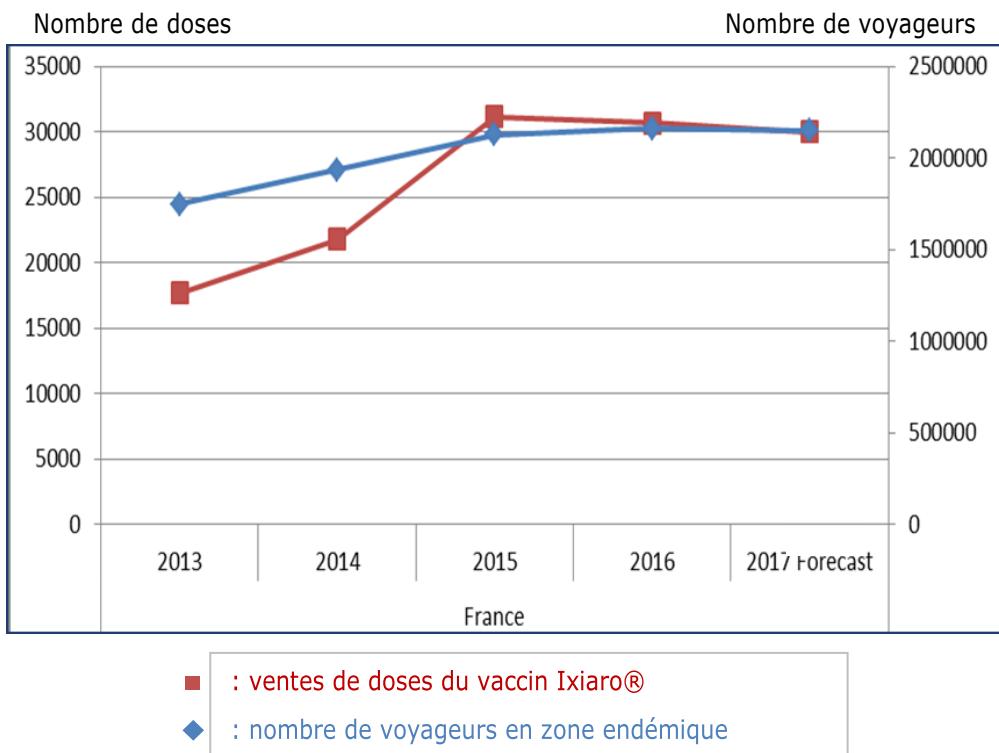


Figure 14: Corrélation entre le nombre de voyageurs et les ventes de doses Ixiaro® sur 5 ans en France [44].

Tendance sur 5 ans : en étudiant le graphe ci-dessus (Figure 14), deux faits importants sont notés :

- premièrement, le nombre de voyageurs vers les zones à risque stagne depuis 3 ans et est plafonné autour de 2,1 millions.
 - deuxièmement, le nombre de doses vendues accompagne la tendance des voyageurs. Les ventes n'ont jamais été considérables mais avaient tout de même connu une augmentation entre 2013 et 2015 au même titre que le nombre de voyageurs.
- A propos du taux de vaccination ou de pénétration, il n'a jamais été imposant et se place en avant dernière place du classement des pays échantillons, devant les USA (Figure 10). Après une croissance de 30% entre 2013 et 2015, il a tendance à régresser, passant de 0,71 en 2015 à 0,67 aujourd'hui.

d) Suède

Pays de 10 millions d'habitants, la Suède représente ses voisins scandinaves, pour l'analyse du voyageur en zone d'endémie. Le choix d'avoir un pays nordique s'explique par le ratio important du nombre de voyageurs allant dans des pays à risque du VEJ par rapport au nombre de voyageurs totaux. En effet, parmi les cas de voyageurs recensés entre 1973 et 2013, de nombreuses victimes sont scandinaves.

En 2015, la Suède enregistre 13,5 millions de voyages à travers le monde soit 6,75 millions de voyageurs. Les 23 pays endémiques, mentionnés dans le cadre de l'étude, absorbent 690 683 voyageurs suédois sur le nombre total.

Ainsi 10% des voyageurs suédois se sont rendus en zones à risque. Ce chiffre est colossal. Au sein de l'échantillon des différents pays, nous avions noté que seulement 3% des voyageurs français, 1,8% des voyageurs américains et 5% des voyageurs britanniques s'y étaient déplacés. La Suède, quant à elle, affiche 6% de voyageurs allant en zone endémique, avec une nette préférence pour la Thaïlande, comptant 400 000 voyageurs par an.

Etat des lieux : En 2017, les ventes du vaccin Ixiaro® s'élèvent à 23 000 doses. En prenant en compte le schéma vaccinal à 2 doses, le booster annuel et ceux qui ne prennent qu'une dose par oubli ou négligence, cela signifie que 11 116 suédois se sont vaccinés en 2017. 1,61% des voyageurs suédois allant vers les pays à risque du VEJ se sont vaccinés sur les 690 683 recensés. Ce taux de vaccination classe la Suède au deuxième rang des 6 pays échantillons derrière l'Allemagne (Figure 10).

Tendance sur 5 ans : En prenant en compte le taux de vaccination sur les 5 dernières années, une forte croissance positive est observée (Figure 15).

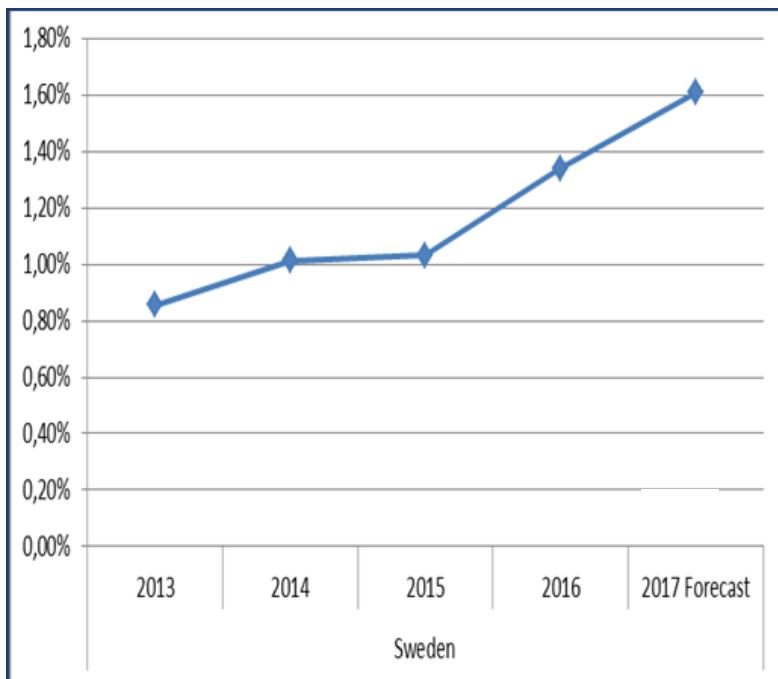


Figure 15: La tendance du taux de pénétration de la vaccination contre le virus de l'encéphalite japonaise sur 5 ans en Suède [44].

Avec 0,86 % en 2013, le taux de vaccination s'est élevé approximativement de 50%. Ceci est très encourageant quand on sait que le nombre de voyageurs était 4% plus élevé il y a 5 ans. Ainsi de 2013 à 2017, Le nombre de doses vendues n'a cessé d'augmenter devant un nombre de voyageurs peu enclin à la hausse.

1.4. Conclusion de l'analyse :

Cette étude appliquée à 6 pays occidentaux révèle un taux de vaccination contre l'encéphalite japonaise terriblement faible. La moyenne est de 1,22% pour l'ensemble des pays. De plus il faut prendre en compte que ce taux moyen est majoré avec l'Allemagne qui a une couverture vaccinale de 2,65% des voyageurs allant en zone endémique. En effet trois pays ont un taux de vaccination inférieur à 1%, la France, le Canada et les Etats-Unis (Figure 10).

Ces résultats paraissent inquiétants face aux terribles conséquences que peut entraîner une infection au VEJ. Sur l'échantillon des pays étudiés, seulement 182 000 personnes ont été vaccinées contre l'encéphalite japonaise sur les plus de 16 millions de

voyageurs à risque d'infection. Cela représente 364 000 doses vendues pour l'ensemble des pays.

Le point positif est qu'au cours des 3 dernières années, l'Allemagne, le Royaume Uni et la Suède enregistrent une forte croissance de personnes vaccinées allant vers les pays à risque du VEJ. De plus, ces pays possèdent les plus forts taux de vaccinations.

En revanche les 3 autres pays font figure de mauvais élèves avec une faible couverture vaccinale et une croissance en berne. Seul le Canada, présente une croissance positive depuis 3 ans alors que la France et les Etats-Unis stagnent voire régressent au fil des années.

Le taux de couverture vaccinale de chaque pays, peut aussi être comparé en prenant en compte l'accessibilité du marché. Ce critère joue sur le taux de vaccination. En effet le vaccin Ixiaro® n'est pas facile d'accès pour tous les voyageurs. Chaque pays possède son propre système de santé et des canaux de distribution différents. Le prix du vaccin reste un facteur conséquent, notamment pour les Etats-Unis dont le prix (comme ceux de tous les vaccins) est bien plus élevé que le prix moyen en Europe.

Sur le graphe ci-dessous (Figure 17), l'axe des abscisses représente l'accessibilité au marché. Le Canada et les Etats-Unis se placent donc vers la gauche, où l'accès au marché est plus difficile que pour les pays européens situés à droite. Comme décrit ci-dessus, le prix en est le principal responsable. Aux Etats-Unis, par exemple, le schéma de vaccination recommandé avec 2 doses coûte plus de 700 euros. Les axes d'amélioration se construisent autour de l'exemple allemand qui peut se satisfaire d'avoir le plus fort taux de vaccination et un accès facile au marché, comprenant un prix légèrement inférieur à 100€. Les pays doivent tendre vers cette position. Ainsi pour augmenter la couverture vaccinale de certains pays, faciliter l'accès au marché pourrait être une des solutions.

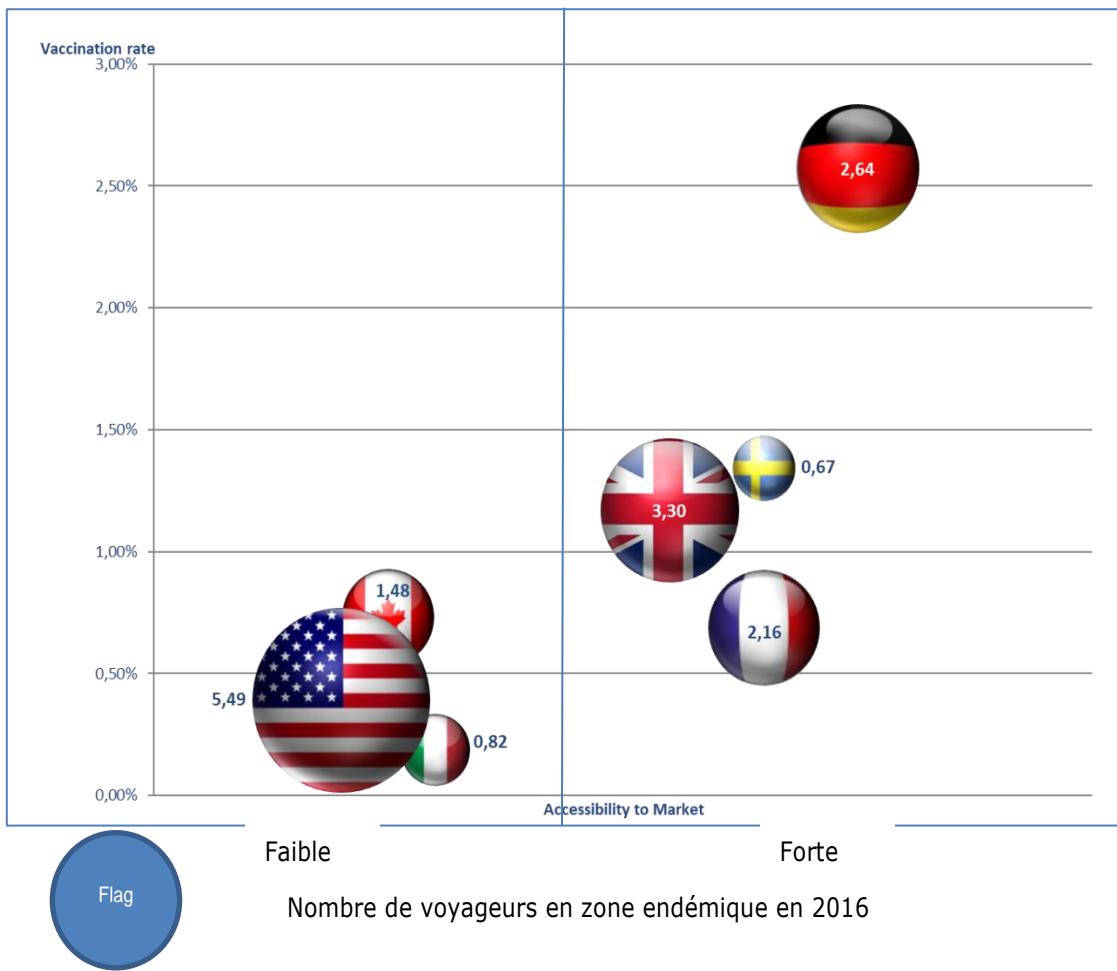


Figure 16: Carte des pays en fonction du taux de vaccination contre le virus de l'encéphalite japonaise et de l'accessibilité au marché du vaccin [44].

La France, quant à elle, présente une bonne accessibilité au marché. Le vaccin s'acquiert à prix élevé et non remboursable mais demeure financièrement abordable pour les voyageurs aux revenus moyens. De plus, il est facile de se le procurer. Il est disponible dans les centres médicaux de voyage et chez le pharmacien, sur commande. Dans ce dernier cas, le vaccin est prescrit et réalisé par un médecin de ville. Malgré l'accès simplifié au vaccin, très peu de voyageurs, en France, se vaccinent au regard de leurs voisins allemands.

Afin d'expliquer le faible taux de vaccination des voyageurs français, le sondage réalisé auprès d'une centaine de voyageurs est développé dans la 2^{ème} partie de l'analyse du voyageur occidental en zone endémique. Il permettra alors de mieux comprendre cette situation et ainsi d'y apporter des propositions.

2. Sondage réalisé auprès des voyageurs

2.1. Méthode de sondage

2.1.1 Objectif du sondage

L'objectif de ce sondage, est de comprendre les freins à la vaccination contre le VEJ en France.

L'analyse précédente nous a permis d'identifier une situation alarmante. Le taux de vaccination des voyageurs occidentaux en partance vers les pays endémiques contre le VEJ est très faible. Outre l'accessibilité au marché qui demeure un facteur influent, d'autres critères viennent s'y greffer. Afin de les comprendre cette situation, un sondage a été réalisé. Pour recruter les participants, un lien google form avec un sondage comprenant 10 questions a été envoyé à plus de mille personnes, à partir de mon réseau personnel, sur différents réseaux sociaux ; Facebook, Instagram, LinkedIn. Le sondage a ensuite été partagé par un grand nombre de personnes. Cette étape avait un but quantitatif, cibler un maximum d'individus pour obtenir un maximum de réponses.

Elle précédait l'étape qualitative. Parmi un grand nombre de réponses, 132 personnes ont été sélectionnées, sur la base d'un séjour d'au moins 1 semaine en zone endémique au cours des 10 dernières années.

Si le sondage a été réalisé en France plutôt que dans les 5 autres pays, c'est pour les raisons suivantes :

- En France, le taux de pénétration stagne à 0,67%, soit bien en dessous de la moyenne de 1,22% des 5 autres pays sélectionnés pour l'analyse des données de l'OMT.
- En France, Le taux de vaccination est faible alors que l'accessibilité au vaccin demeure simplifiée. Ceci est un argument majeur pour mieux identifier les autres freins à la vaccination.
- Enfin, soumettre le questionnaire dans les 5 autres pays, pris en compte dans notre analyse des données OMT, ne pouvait se réaliser par manque de moyens.

2.1.2 La population ciblée

Le sondage a été envoyé à autant de femmes que d'hommes, tous de nationalité française. Le sondage a été soumis à une population active, âgés de 15 à 65 ans. Ces répondants proviennent de catégories socio-professionnelles (CSP) diverses.

Néanmoins n'ayant pas les moyens d'un cabinet d'étude, l'échantillon des répondants n'est pas parfaitement représentatif de la société française. En effet une grande partie des personnes, soumises au questionnaire, ont un profil de personnes de moins de 30 ans et appartiennent à une catégorie socio-professionnelle privilégiée (CSP +).

2.1.3 Contexte

Avec l'outil Google form, un questionnaire de 10 questions (Annexe 1) a été soumis sur le réseau social Facebook, sur Instagram et par l'intermédiaire d'e-mails. Dans un délai de 3 semaines, 132 personnes ayant séjourné en zone endémique sur les 10 dernières années, ont été sélectionnées.

L'ensemble des questions, exceptée la dernière, sont à réponses simplifiées, le but étant de faciliter le remplissage et d'éviter de perdre une partie des personnes en cours de questionnaire. Des méthodes apprises en cours d'études de marché ont été appliquées pour assurer un nombre de réponses conséquent et analysable. Les questions à choix multiples restent ouvertes et un onglet « autre » permet aux répondants de ne pas se sentir enfermé dans une case.

Les résultats détaillés sont accessibles en Annexes 1 à 5.

2.2. Résultats du questionnaire

Question 1 : Quel est votre âge ?

Le but est de comprendre, selon l'âge, le comportement des candidats au regard de la vaccination.

Concernant l'âge, l'échantillon est hétérogène car **58% des candidats ont entre 15 et 25 ans**, 30% entre 25-35 ans, 6% entre 35 et 45 ans et 6% sont âgés de 45 à 65

ans. Ce résultat était attendu car la tranche d'âge des 15 à 25 ans reste plus connectée et donc plus facile d'accès.

Question 2 : Quel est votre sexe ?

Concernant les 132 personnes, 40% sont des hommes et 60% des femmes.

L'intérêt de cette question est de voir si le genre d'un individu influe ou non, sur son comportement vis-à-vis de la vaccination. Elle permet aussi de mieux connaître notre population. (Annexe 1)

Question 3 : Quelle est votre situation professionnelle ?

L'objectif est d'identifier, selon la situation professionnelle et le niveau d'éducation, le comportement des candidats au regard de la vaccination.

Malgré un effort d'homogénéiser notre échantillon par l'utilisation de différents canaux de communication : 49% des personnes soumises au questionnaire sont étudiants, 41% travaillent en tant que salariés et 4% sont sans activité. Parmi les personnes interrogées seulement 3% sont entrepreneurs, 2% ont une profession libérale et 1% sont mères au foyer (Annexe 1).

Question 4 : Dans quel secteur ?

L'intérêt est d'identifier, selon la situation professionnelle, le comportement des candidats au regard de la vaccination et d'écartier les personnes travaillant dans le domaine de la santé et qui y sont donc particulièrement sensibilisées. Les candidats pouvaient ainsi choisir entre « Santé » ou « Autre », en détaillant cette dernière option. La totalité des secteurs sont représentés mais des catégories prédominent. Le secteur de la santé notamment, est surreprésenté avec 36% des candidats.

Lors de l'analyse, nous comparerons le comportement des personnes travaillant dans la santé et les autres à l'égard de la vaccination contre le VEJ. Les détails des différents secteurs sont accessibles en Annexe 2.

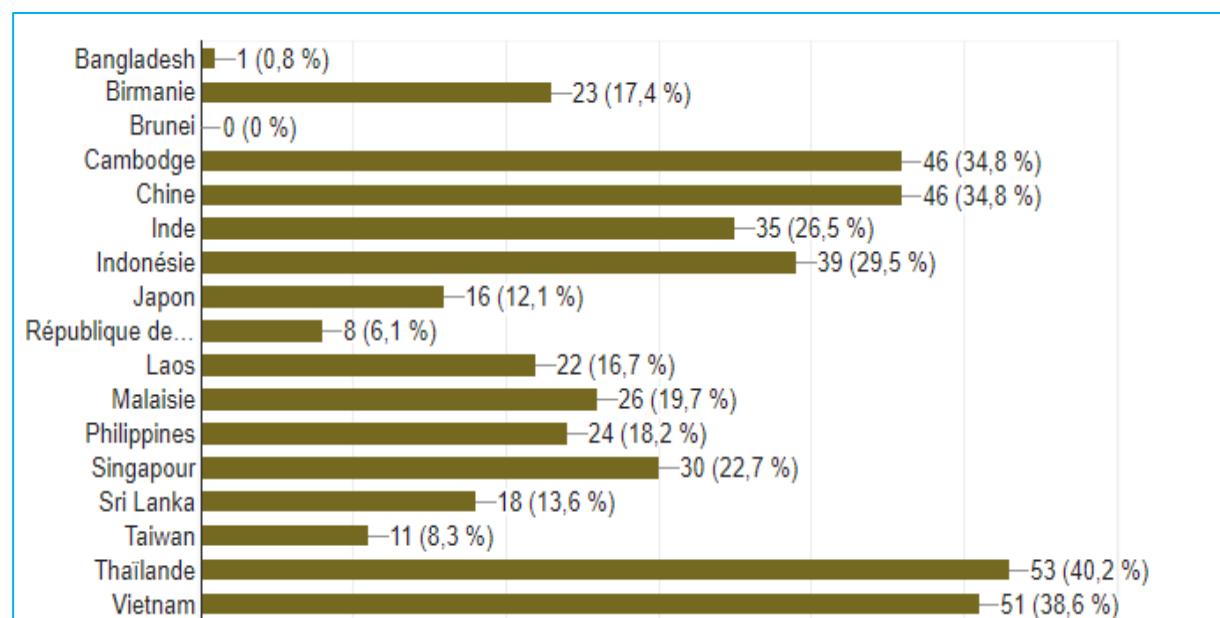
Question 5 : Au cours de ces 10 dernières années, avez-vous voyagé en Asie ?

Le but étant de séparer ceux qui y avaient séjourné il y a plus de 10 ans. En effet le voyageur occidental a seulement accès au vaccin depuis 2009, contrairement aux pays endémiques asiatiques qui sont nombreux à avoir fait des campagnes nationales de vaccination.

Cette question a donc éliminé 8 candidats sur 140 pour arriver au total de 132 personnes éligibles (Annexe 2).

Question 6 : Dans quel(s) pays êtes-vous allé ?

Dans un premier temps, le but est de pouvoir comparer nos résultats avec les données de l'OMT pour légitimer notre sondage. Dans un second temps, l'intérêt est de connaître les destinations privilégiées des voyageurs (Figure 17), permettant de mieux cibler nos actions, développées dans la partie 3 de la thèse.



(Le chiffre précédent le pourcentage indique le nombre de personnes)

Figure 17: Destinations endémiques privilégiées par notre échantillon de 132 personnes françaises.

La question apportait un choix multiple, de ce fait le candidat pouvait citer toutes les destinations qu'il avait pu visiter.

Conforme aux données rapportées par l'OMT, la Thaïlande décroche la première place de ce classement avec 40% des 132 voyageurs y ayant séjourné une fois minimum. La deuxième place est prise par le Vietnam. Trente-huit pourcents de notre échantillon y ont au moins voyagé une fois.

En 3^{ème} position on retrouve la Chine et le Cambodge. L'Asie du sud-est est donc La région privilégiée par notre échantillon de 132 personnes ayant voyagé en zones d'endémie.

Le Bangladesh et le Brunei sont quant à elles des régions moins prisées des voyageurs.

Question n°7 : Quelle était la raison de votre voyage ?

Le but est de segmenter les différents voyageurs pour mieux les comprendre leur comportement. Quatre-vingt-sept pourcents des voyageurs de notre échantillon y sont allés pour une raison touristique. Cette information confirme que le tourisme reste la première motivation des voyageurs se rendant en zone endémique, et ce, devant les voyages humanitaires qui ne couvrent que 18% des personnes. La raison professionnelle arrive en 2^{ème} position avec 28% des voyages en zones à risque.

Les stages étudiants représentent seulement 6% des voyages et les expatriations avec un peu plus de 3% (Annexe 3).

Question n°8 : Avant votre voyage, vous êtes-vous renseigné sur les conseils santé relatifs à votre destination ?

L'objectif a été d'identifier les principaux canaux d'informations des futurs voyageurs pour les utiliser comme leviers dans la partie 3 de notre thèse.

Les principaux canaux de conseils santé utilisés par notre échantillon de 132 voyageurs sont présentés dans la Figure 18 Ainsi, afin d'obtenir des conseils santé avant leur départ dans un des pays endémiques du VEJ, les voyageurs interrogés ont recherché principalement des informations auprès des professionnels de santé. Cela représente 53% des personnes ayant participé au questionnaire.

Les voyageurs se renseignent aussi auprès de leurs proches ou amis. Ce point d'information est à égalité avec les sites de voyages et de santé et représente pour chacun d'entre eux environ 29% des voyageurs.

Le questionnaire étant à choix multiples, le total est supérieur à 100%. En effet, avant un départ, le voyageur se documente sur plusieurs canaux possibles.

Il est à noter que 16% d'entre eux ne s'informent pas avant leur départ.

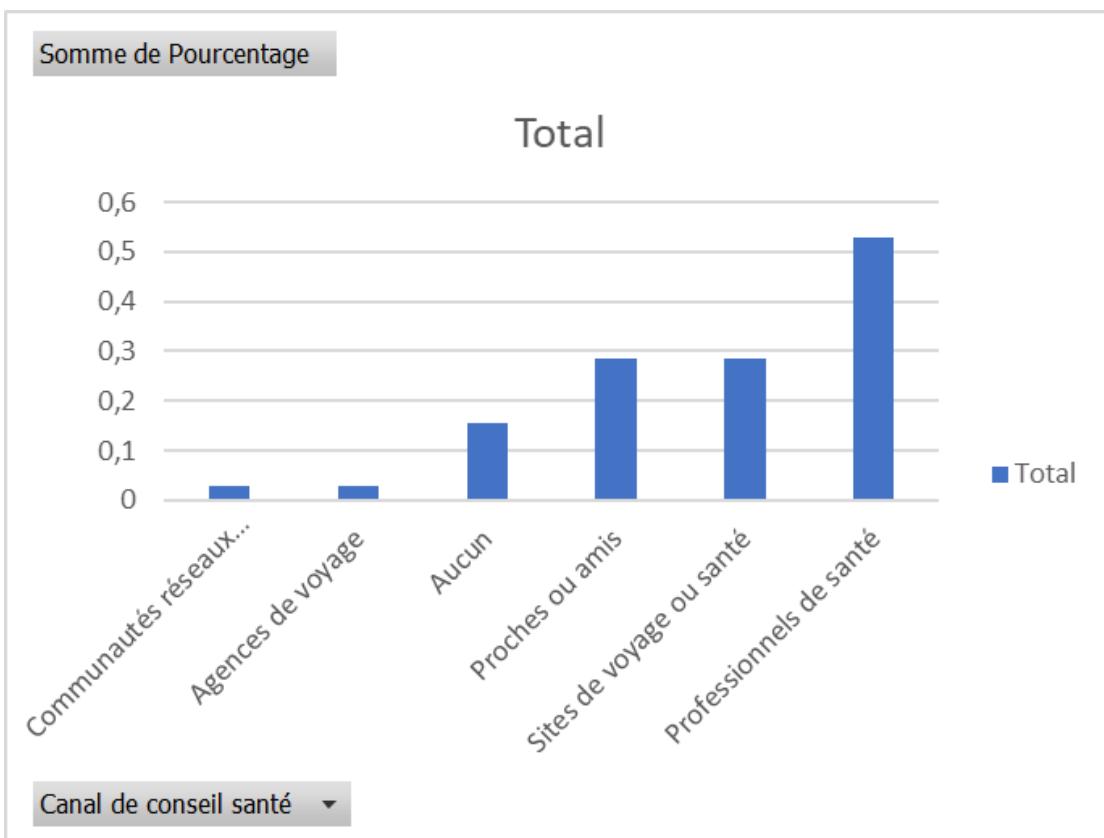


Figure 18: Principaux canaux de renseignement utilisés par notre échantillon de voyageur soumis au questionnaire.

Si le voyageur répondait positivement aux informations prises auprès des sites de voyages ou de santé, ils avaient la possibilité de préciser le nom de ces sites. Sur 40 personnes, 35 ont répondu avoir consulté un site. Nous avons observé que le site le plus consulté a été celui du gouvernement (www.diplomatie.gouv.fr). Sur 35 personnes, les voyageurs français de notre sondage font confiance à leur ministère des affaires étrangères. Les seconds sites les plus visités sont des sites privés tels que le site du routard (www.routard.com) et le site de l'institut pasteur (pasteur.fr).

L'ensemble des résultats des sites visités est présenté Figure 19.

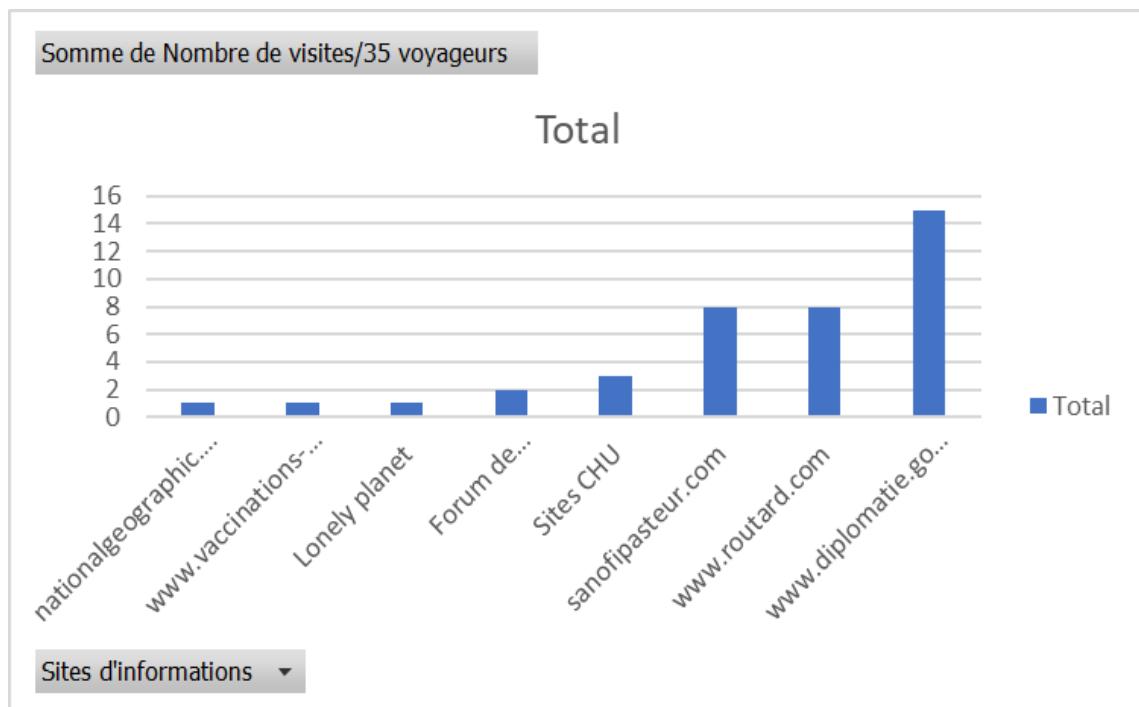


Figure 19: Principaux sites de voyage ou de santé utilisés par notre échantillon de voyageurs soumis au questionnaire.

En connaissant ces principaux canaux, nous savons dès lors comment atteindre les voyageurs pour les sensibiliser à la vaccination (Annexe 4).

Question n°9 : Vous êtes-vous fait vacciner contre l'encéphalite japonaise ?

Le but de cette question est de connaître la couverture vaccinale de notre population.

Lors de l'analyse des données de l'OMT, nous avons retenu un taux de vaccination en France très faible qui stagnait autour de 0,67%. Les personnes ayant participé au questionnaire, présentent, quant à elle, une couverture vaccinale de 15%. Le chiffre est considérable. Il faut rappeler que le meilleur exemple de taux de vaccination était détenu par l'Allemagne à hauteur de 2,65%. Cet échantillon est donc bien au-dessus de la moyenne des pays étudiés qui est de 1,22%.

Notre résultat peut être expliqué car l'échantillon est trop petit et ne comprend pas assez de personnes pour être représentatif de la population française et que les personnes interrogées proviennent pour beaucoup des milieux de la santé.

Afin d'être plus juste, il faudrait déjà éliminer les expatriés de notre échantillon. Selon l'OMT, ils ne sont pas considérés comme étant des voyageurs. Néanmoins, cela ne diminue pas fortement le taux, qui passe de 15% à 11% et demeure important (Annexe 5).

Question n°10 : Si non, pourquoi ? Merci de détailler votre réponse pour une compréhension plus approfondie. La question est à choix multiples.

Cette question est primordiale pour répondre à l'objectif du sondage. Elle a pour but de cibler les barrières existantes à la vaccination de l'encéphalite japonaise. Avant de partir en voyage, 109 personnes sur 132 répondants n'ont pas été vaccinées.

Le premier frein à la vaccination demeure la non-connaissance de la maladie et de ses conséquences. En effet, 46% des répondants n'en ont pas entendu parler avant un voyage en zone endémique.

Le second point est la non-recommandation faite par les médecins consultés. Celle-ci peut être liée à la faible connaissance de la maladie et non à une volonté de ne pas recommander le vaccin. Cela représente 37% des voyageurs interrogés. Les professionnels de santé suivent des recommandations. Ils ont dû estimer qu'il n'était pas préjudiciable, pour ces séjours précis, de ne pas se faire vacciner contre le VEJ.

Les recommandations sont faites par les grandes institutions de santé dans chaque pays et au niveau international. Ce sont les deux raisons principales avancées par notre population.

Cependant nous devons analyser les autres causes mentionnées qui ont une forte influence, à savoir :

- L'incidence très faible : en se renseignant sur les diverses sources d'informations citées précédemment, 16% des voyageurs considèrent que la maladie est trop rare pour justifier une vaccination.
- La courte durée du séjour (<1 mois) : 14% pensent qu'un voyage succinct, en pays à risque au VEJ, ne justifie pas la vaccination. Ils ignorent qu'ils peuvent être piqués, et donc infectés, dès la sortie de l'avion.

- Le prix : 9% des répondants trouvent que le prix est trop onéreux. On peut mentionner aussi le fait qu'il y a d'autres vaccins à faire pour ces destinations. Les voyageurs priorisent alors selon leurs budgets. Les répondants ont signalé qu'ils s'étaient seulement vaccinés contre la fièvre typhoïde par manque d'argent.
- Les trois dernières raisons évoquées représentent 3% des barrières à la vaccination. Un pourcent des personnes consultées estime que leurs croyances personnelles (religion, convictions...) vont à l'encontre de la vaccination et 2% car elles ont la phobie des aiguilles (Annexe 5).

2.3. Analyse des réponses

Chaque année, en France, le taux de vaccination contre le VEJ stagne autour de 0,7% alors que la couverture vaccinale de notre échantillon monte à 15%, soit 22 personnes sur 132 qui ont été vaccinées. Comment expliquer un taux aussi élevé dans cette étude ?

Nous avions parlé d'écartier des résultats les 5 expatriés qui n'ont pas le statut de voyageur. Cependant, une seule personne, ayant habité là-bas, a été vaccinée. Les résidents ne sont donc pas à l'origine de ce fort taux de vaccination.

Une autre raison pourrait être la sur-représentation des personnes exerçant dans le domaine de la santé, à hauteur de 36,2%. On pourrait croire que cette partie de la population se trouve être responsable de ce haut pourcentage, mais sur les 22 personnes vaccinées, seulement 4 sont issues du milieu médical, soit 18%.

Deux hypothèses peuvent être avancées : soit notre échantillon est trop petit, soit il n'est pas représentatif de la population du voyageur en zone endémique.

Nous essayerons tout de même de cibler les canaux d'information à mobiliser pour la partie marketing.

L'analyse du profil des 22 personnes vaccinées montre que 72% sont des femmes. Pour rappel, nous avions 60% de femmes dans notre échantillon. Ceci confirme les connaissances apprises en cours de marketing. En effet, la femme est plus attentive aux questions relatives à la santé. Les femmes et surtout les mères de famille, gèrent

activement la santé dans leur quotidien. Elles vont d'ailleurs plus souvent se faire dépister ou prendre des médicaments de prévention. En général, ce sont elles qui s'occupent des soins à la maison. L'homme est beaucoup plus distant face à la santé, tant qu'il ignore ce qu'il a, il se persuade qu'il n'est pas malade. Les hommes ont ainsi tendance à être diagnostiqués de manière assez tardive et donc à un stade plus avancé de la maladie, quelle qu'elle soit [47]. Si l'on veut augmenter la couverture vaccinale, il semblerait judicieux de cibler en priorité les femmes qui occupent le rôle d'ambassadrices auprès des hommes.

La majorité de notre population vaccinée (72%) a entre 15 et 25 ans. Encore une fois, nous rappelons l'hétérogénéité de notre population sondée car les 15-25 ans représentaient 58% de l'ensemble des candidats.

Parmi les 25-35 ans qui représentent 30% de l'ensemble des individus interrogés, seulement 18% des personnes ont été vaccinées. Cette tranche d'âge semble donc moins consciente de l'intérêt d'une vaccination.

Aucune des 9 personnes de plus de 45 ans n'a été vaccinée.

Les plus jeunes se sentent donc plus concernés par la vaccination contre le VEJ et ce, malgré un obstacle pécunier. Ils représentent donc une cible stratégique pour augmenter la couverture vaccinale. La communication et le marketing doivent donc être adaptés à leurs profils autant qu'à ceux des personnes plus âgées et aisées. Toutefois il faut être critique sur cette conclusion. Notre échantillon de personnes de plus de 45 ans est trop restreint pour établir un constat fiable.

Seulement 2 personnes ont voyagé dans un seul pays endémique. Les 20 autres ont voyagé dans plusieurs pays et souvent plusieurs fois. La protection long-terme (10 ans) du vaccin Ixiaro® est un argument de poids pour sensibiliser les voyageurs. Une fois le système immunitaire boosté, le voyageur sera protégé pour tous ses futurs séjours en Asie pendant 10 ans [22].

Au niveau des canaux d'informations sur l'encéphalite japonaise, 82% de nos voyageurs vaccinés affirment avoir été conseillés par leur médecin généraliste. Cela ne représente que 53% de l'ensemble de notre échantillon. Ainsi les personnes qui consultent leur médecin semblent plus propices à se faire vacciner. En conséquence, il

demeure important de focaliser notre attention sur les professionnels de santé, tout en incitant les voyageurs à se faire vacciner de leur propre initiative.

Mais 40% des individus vaccinés se sont renseignés sur des sites de voyages comme le Routard, ou celui de l'institut Pasteur. Ces sites ont l'avantage d'être facilement accessibles par les voyageurs. Ainsi ils peuvent, avec autant d'impact, influencer le choix à la vaccination que les proches ou amis. Ces derniers sont consultés par 50% des candidats ayant pris le vaccin Ixiaro®.

Dans le questionnaire, 16% des personnes avaient affirmé ne pas s'être réellement renseignées sur les conseils santé du voyageur. Aucune d'entre elles ne s'est fait vacciner. Ce fait apporte la conclusion suivante : notre priorité est d'informer sur l'importance de prendre conseil, d'une manière ou d'une autre avant de partir en voyage à l'étranger.

L'analyse des personnes vaccinées nous apporte des pistes stratégiques :

- Il faut continuer à informer les femmes qui influencent fortement les habitudes santé de leurs foyers. En parallèle nous devons redoubler d'efforts pour sensibiliser les hommes, encore trop éloignés de ces questions.
- Il ne faut pas délaisser les jeunes qui sont perméables aux arguments de la vaccination mais dont une part reste réticente souvent pour des raisons financières.
- Il faut rappeler que le vaccin apporte une protection long-terme et efficace.
- Enfin il ne faut pas sous-estimer l'influence des sites de voyage et de santé, en apportant régulièrement du contenu fiable et pertinent. La mise en place de bannières sur les sites permettrait par exemple de rappeler l'existence de ces maladies et l'importance de consulter un médecin avant de partir en voyage à l'étranger, notamment dans les zones d'endémie de certaines maladies.

Pour les voyageurs non vaccinés, nous avons remarqué que les principaux freins à la vaccination qui subsistent sont la non recommandation par le médecin généraliste (40%) et l'ignorance du risque engendré par le VEJ (50%). La communication auprès des médecins et des patients doit être renforcée. Pour faire évoluer les recommandations et étendre le champ de la vaccination, les actions doivent s'étendre vers les institutions de santé.

L'analyse des patients recrutés par ce sondage nous a permis de développer 3 axes stratégiques pour répondre à l'objectif d'augmenter la couverture vaccinale chez les voyageurs occidentaux en zone d'endémie de l'EJ. Il faut, pour cela, interagir à différents niveaux : (i) les autorités de santé pour faire évoluer les recommandations, (ii) la formation des professionnels de santé sur cette maladie et enfin (iii) les voyageurs pour les inciter, avant leur départ, à aller consulter leur médecin ou un médecin spécialiste dans un centre de vaccinations internationales et de pathologies des voyages. Chaque niveau présente des objectifs différents.

Partie III : Actions à mettre en place pour augmenter la couverture vaccinale

Au cours de cette étude, nous avons pu identifier les 3 axes à développer pour augmenter, chez les voyageurs occidentaux, la couverture vaccinale contre le VEJ.

Dans un premier temps, nous montrerons la nécessité d'agir auprès des autorités de santé. Elles ont à charge la rédaction des recommandations nationales. L'objectif est de mettre à jour ces dernières car l'épidémiologie de la maladie demeure en constante évolution. Ensuite nous soulignerons l'importance d'intervenir auprès des professionnels de santé. Les professionnels de santé, qui suivent ces recommandations, désignent en fonction des pays les médecins, les pharmaciens, les infirmiers... Le but principal est de les informer, notamment sur des maladies rares afin qu'ils puissent mieux conseiller leurs patients.

Enfin nous nous focaliserons sur la population des voyageurs. Ces derniers doivent réaliser l'importance de consulter un professionnel de santé avant leur départ afin de comprendre les risques auxquels ils s'exposent. Le choix de se faire vacciner se fera alors en toute connaissance de cause.

Le but de cette 3^{ème} partie sera de sensibiliser ces 3 acteurs grâce à une stratégie marketing et de communication.

1. Niveau 1 : Les autorités de santé

1.1. Objectifs

La première tâche s'appliquera à énumérer les différentes organisations de santé ayant de l'influence aux niveaux national et international dans l'actualisation des recommandations vaccinales. Chacun des pays ayant son propre mode de fonctionnement et ses propres institutions, nous ne pouvons pas toutes les lister dans notre étude. Ainsi nous nous concentrerons sur les Etats-Unis et la France. En effet les Etats-Unis sont une référence, à l'échelle internationale pour les réglementations sur la vaccination. Ils ont grande autorité sur les processus de mise à jour des recommandations sanitaires destinées aux voyageurs. Le choix de la France s'inscrit, quant à lui, en continuité avec notre partie 2 et le sondage effectué auprès de voyageurs français.

Une fois la cartographie effectuée, la mise en place d'actions ciblées appuiera la décision des autorités de santé de mettre à l'ordre du jour un point consacré à l'encéphalite japonaise. Ainsi lors de ces réunions, les experts seront à même de constater que l'épidémiologie de la maladie change et que les connaissances sur ce sujet évoluent. Ainsi, ils débattront quant à une éventuelle mise à jour des recommandations ou non. Concernant les USA, un dernier point est à préciser. Les recommandations ont été faites quand il y avait un autre vaccin sur le marché, JE-VAX. Celui-ci avait un moins bon profil en termes de sécurité qu'Ixiaro®. Ce renseignement renforce l'idée de mettre à jour les recommandations. L'épidémiologie change, Ixiaro® est un vaccin bien toléré, efficace alors que les conséquences potentielles de la maladie sont dévastatrices.

1.2. Identifier les autorités de santé

A l'échelle nationale de nombreux pays possèdent un organisme en charge des recommandations dans le but d'améliorer la prise en charge médicale des personnes.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a ce devoir. Son rôle est de promouvoir et de prévenir la santé afin de réduire la maladie et le handicap. Les recommandations vaccinales sont proposées par la commission technique des vaccinations (CTV), créée en 2017, au sein du Haut Conseil de la santé publique (HSCP). Depuis 2013, aucune mise à jour des recommandations concernant la vaccination contre l'encéphalite japonaise n'a été effectuée [41]. Cependant les nouvelles données encouragent à rapidement mettre à jour ces recommandations. Effectivement, L'agence nationale de santé publique publie, en mai 2019, dans son bulletin épidémiologique sanitaire « la vaccination contre cette affection est de plus en plus demandée, notamment par les étudiants qui effectuent des stages de longue durée et par les cadres de l'industrie qui s'expatrient en Inde et dans les pays du Sud-Est Asiatique [45].

Afin de se faire entendre auprès de la HAS, une stratégie ascendante pourrait pousser à changer les choses. En effet, les Agences Régionales de Santé (ARS) appliquent la politique nationale au niveau des régions. Elles y remontent les besoins et les demandes des patients ainsi que celles de l'ensemble des professionnels de santé.

Aux USA, le CDC se tient comme place forte de décisions. De nombreux et renommés leader d'opinions, les « Key Opinion Leaders (KOLs) », y siègent. Le CDC a d'ailleurs un département consacré à la santé des voyageurs et un centre sur les maladies infectieuses zoonotiques comme l'encéphalite japonaise : Le NCEZID (National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases). Le CDC a aussi un comité d'experts, qui constitue les recommandations pour tous les vaccins : l'ACIP (Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices). Sa dernière mise à jour, visant à prévenir l'encéphalite japonaise, s'est tenue en juillet 2019. Aucun changement n'a été opéré. L'ACIP, tout comme le CTV en France, ne recommande pas la vaccination aux voyageurs effectuant de courts séjours, des séjours en zone urbaine ou encore des voyages en dehors de la saison de transmission du virus. Ceci est logique au regard du faible taux de transmission. Seulement, comme on a pu voir dans le sondage, cette absence de recommandation entraîne un manque d'information des HCPs auprès du

voyageur, surtout que le risque de contracter le virus en zone urbaine est de plus en plus élevé [51].

Au niveau international l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) demeure l'organisation incontestée pour les recommandations et notamment celles concernant les voyageurs internationaux. L'OMS établit des rapports annuels sur la santé dans le monde. Ces rapports s'appuient sur des données révélées par la recherche. Pour illustrer, l'OMT, également sous la direction de l'ONU, lui fournit les données statistiques des voyageurs. La question serait de savoir sur quelles données et sur quelles recommandations se base l'OMS pour influencer le monde ?

Prenons l'exemple suivant pour y répondre :

L'Institut Pasteur, basé en France, a pour grandes missions la recherche, la santé ou encore le développement de l'innovation. Sa renommée et son expertise, lui accordent d'être écouté pour ses recommandations. La Thaïlande est deuxième destination privilégiée des voyageurs occidentaux. Pour les voyageurs allant dans ce pays, les recommandations concernant le vaccin contre le VEJ sont les suivantes :

« A partir de l'âge de 2 mois, pour les personnes expatriées ou devant séjourner en zone rurale pendant la période de transmission ». Ces recommandations datent de 2013.

Pour cela, L'institut Pasteur s'est référé aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HSCP) qui les révise tous les 4 ans. L'Organisme a été créé en 2004 en lien avec la nouvelle politique de santé publique en France. En lisant les références utilisées par le HSCP pour appuyer son avis sur la vaccination non systématique, on y retrouve en majorité celles de l'OMS et du CDC. **On remarque ensuite que l'OMS se base surtout sur les recommandations du CDC.** Celui-ci a donc un poids international conséquent. Le concept semble donc vertical avec, comme leader, les Etats-Unis.

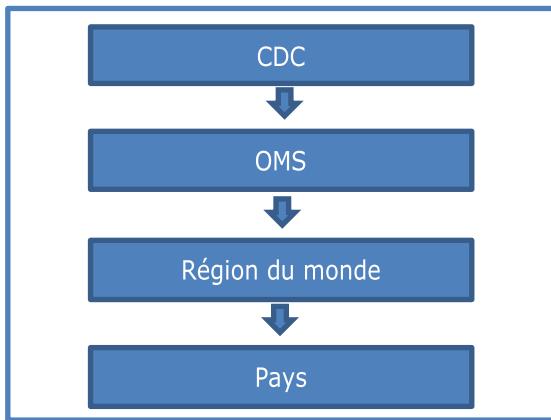


Figure 20: Arbre décisionnaire vertical pour les recommandations sur la santé du voyageur

Cette réflexion permet de comprendre que de nombreuses organisations sont responsables des recommandations suivies par les professionnels de santé et les voyageurs. Malgré tout, certains ont plus d'autorité que d'autres comme le CDC. Il faut, par conséquent, travailler à sensibiliser ses membres et à surveiller les dates clés auxquelles les recommandations sont remises à l'ordre du jour.

1.3. Actions à mener

Pour mettre à l'ordre du jour l'actualisation des recommandations vaccinales, il faut pouvoir faire remonter l'importance du sujet afin qu'il fasse partie des prochaines discussions des autorités de santé. Partant de ce principe, les recommandations pourraient évoluer en faveur de l'élargissement du champ de vaccination contre le VEJ ou encore à une sensibilisation des HCPs quant aux risques liés à ce virus.

La première action à mener est la compilation et la publication de données épidémiologiques récentes et des données concernant le comportement des voyageurs allant en zone endémique. Un système de surveillance et de remontée des cas est aussi primordial.

C'est pourquoi, le département des affaires médicales du laboratoire produisant Ixiaro®, réalise, en priorité, les missions principales suivantes :

- *La veille épidémiologique.* Le département doit se tenir au courant de son évolution. Il doit être attentif aux nouveaux cas d'encéphalite japonaise recensés. Il se renseigne aussi auprès des différents pays endémiques pour être au fait des dernières épidémies engendrées par le VEJ.
- *La publication des données.* Ceci permet d'alerter les institutions de santé quant à l'évolution des risques, le but étant qu'elles mettent l'encéphalite japonaise à l'ordre du jour. Plus elles en entendent parler, plus elles seront amenées à changer les recommandations et à prévenir les acteurs de santé.
- *Trouver des partenariats.* En s'entourant d'experts médicaux affiliés à des associations, des comités ou des autorités de santé influentes qui pourront participer aux symposiums.

La deuxième action, à entreprendre, associe le département des affaires médicales à celui du marketing. Il s'agit de bien communiquer sur la maladie, le vaccin et ainsi d'augmenter à son tour sa visibilité lors des congrès internationaux.

Tous les deux ans, a lieu un congrès organisé par ISTM (The international Society of Travel Medicine). Cette société a pour mission de promouvoir la santé et la sécurité des voyageurs. En partenariat avec le CDC, elle aide à faire évoluer les recommandations pour veiller sur la santé du voyageur.

De puissants acteurs de santé sont présents à ce congrès. Ils se réunissent pour s'informer sur ce qui est fait dans le monde, pour échanger sur des futures recommandations et pour partager leurs connaissances.

L'apport de savoir scientifique passe par la présence d'un stand au sein du congrès. Il apporte les réponses aux questions des médecins présents, permet d'aborder des sujets relatifs aux pathologies et à leur traitement curatif ou préventif. En effet, l'encéphalite japonaise est une maladie rare et peu connue par les HCPs, il est donc important d'être présent aux congrès afin de pouvoir informer sur la pathologie et les moyens de s'en protéger. L'information, sur le stand est aussi transmise à l'aide de

brochure : les « leaflets » mais aussi de présentations digitales, sur écrans et tablettes, centrées sur le vaccin et sur la maladie.

Pendant le congrès l'organisation d'un symposium est justifiée pour sensibiliser un plus grand nombre de médecins sur les conséquences dévastatrices de la maladie. Des experts de la maladie sont invités à éduquer les professionnels de santé présents.

Enfin des réunions d'experts (ad-board) restent à organiser pour aborder l'évolution de l'épidémiologie ou encore pour discuter des mesures prises dans les différents pays. Ce temps d'échange est essentiel pour enrichir et transmettre ses connaissances.

Le dessein de tout ce travail est de mieux faire connaître la maladie et son vaccin Ixiaro®. Les spécialistes de la santé du voyageur, invités aux congrès seront alors sensibilisés. Dès lors, ils pourront intervenir dans les différents comités et autorités de santé pour une réactualisation des recommandations.

Enfin, en ces temps de pandémie, il en va de la responsabilité de l'état de soumettre une loi obligeant, tout voyageur, à consulter au sein d'un centre de voyage avant son départ en Asie. Ceci, même si le voyage organisé n'impose aucune vaccination. Aujourd'hui, par exemple, il est obligatoire de se vacciner contre la fièvre jaune avant de partir au Togo. Le voyageur se soumet alors à une consultation auprès d'un centre de vaccination. Aucune obligation de vaccination n'existe pour de nombreux pays en Asie. Le voyageur n'a donc pas pleinement conscience des risques qu'il prend pour lui ou pour autrui.

2. Niveau 2 : Les professionnels de santé

2.1. Objectif

Les HCPs manquent d'informations sur l'encéphalite japonaise. Nous avons pourtant déjà mentionné leur rôle important dans la vaccination. Parmi les personnes interrogées dans notre sondage, 82% ont consulté un spécialiste de santé avant de se faire vacciner.

Des actions doivent être prises pour éduquer les professionnels de santé sur l'encéphalite japonaise et ses risques afin de mieux conseiller leurs patients qui voyagent en zones endémiques. En effet le bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'Agence Nationale de Santé Publique publie que : « Les pratiques des professionnels de santé évoluent également pour répondre aux évolutions comportementales de voyageurs en quête d'exotisme, d'aventure et de séjours inoubliables hors les sentiers (touristiques) battus. »

Les affaires médicales pilotent la communication scientifique auprès des institutions, le département du marketing éduque et informe les HCPs sur la maladie. Premièrement, le marketing les identifie, il est important de connaître les médecins, les cliniques du voyageur et les pharmacies qui sont généralement en contact avec les voyageurs. Deuxièmement il faut optimiser ces relations en utilisant des outils appropriés, par exemple un outil « CRM » (Customer Relationship Management), soit un outil de gestion de la relation avec les clients. Les « KAMs » (Key Account Manager) ou visiteurs médicaux en France sont en lien direct avec les HCPs. Ils leurs apportent de la documentation à jour et échangent avec eux.

Nous revenons sur le fait qu'il est primordial de profiter des congrès nationaux et internationaux pour transmettre des informations.

Enfin le service marketing doit créer une campagne de communication qu'il va décliner en plusieurs matériels informatifs pour éduquer et informer directement les professionnels de santé.

2.2. Identifier et optimiser la relation avec les professionnels de santé

Pour sensibiliser le maximum de voyageurs aux risques du VEJ et pour assurer l'accès au vaccin Ixiaro®, le laboratoire Valneva possède des filiales. Elles se situent en Suède pour l'ensemble des pays nordiques, au France, au Canada et aux Etats-Unis. Chacun de ces marchés comporte leur propre système de santé et des règlementations différentes.

Au quotidien des délégués médicaux, visitent les professionnels de santé. Ils ont pour rôle de les informer sur la maladie et ses conséquences. Ils apportent aussi des renseignements sur le vaccin. Les délégués médicaux connaissent le terrain et les prescripteurs susceptibles de vacciner les voyageurs. Des rapports de visites permettent de mieux connaître ces HCPs. Ils représentent la première source de récupération de données.

Un autre moyen d'identifier de nouveaux prescripteurs s'opère lors des congrès nationaux et internationaux puisqu'ils réunissent un grand nombre de professionnels de la santé du voyageur.

Le stand est une zone d'échanges, de partages avec les prescripteurs. Ces derniers s'informent auprès des membres du laboratoire et sur des matériels d'informations sur les maladies, les moyens de prévention, les recommandations des vaccins...

2.3. La Campagne de communication

La création d'une campagne de communication permet de rendre familière la maladie car la majorité des HCPs ne connaissent pas ou peu l'encéphalite japonaise et ses conséquences. Différentes campagnes peuvent, au préalable, être testées pour choisir la plus pertinente. Une campagne se décline en plusieurs matériels promotionnels.

Lors des congrès, de la documentation et des suppléments d'informations demeurent accessibles. Les médecins doivent pouvoir trouver les réponses à leurs questions. Pour le congrès ISTM, le laboratoire Valneva employait la mention "What if the mosquito net wasn't completely close" ? A savoir, que se passe-t-il si la moustiquaire n'est pas totalement fermée ? L'accroche « What if » intrigue et encourage les professionnels de

la santé du voyageur à venir obtenir la réponse et donc à s'instruire. Plus les participants sont instruits, plus ils prendront conscience des lourdes conséquences que peut infliger l'encéphalite japonaise.

Une fois sur le stand, des documents tels que des dépliants, type brochure, sont mis à disposition. Les experts médicaux trouvent toutes les informations principales sur des brochures. Des tablettes doivent aussi être placées sur le stand pour illustrer les réponses. Ainsi, les participants, peu enclins à parler, peuvent activement chercher les informations qu'ils désirent.

Lors des visites, « face à face », faites par les délégués médicaux, l'outil de documentation doit être interactif et rapide d'accès. Des présentations digitales (detail aid) sur la maladie et son vaccin peuvent être utilisées sur tablette. Ainsi à chaque visite le visiteur médical peut facilement passer d'une information à l'autre. Il est important d'avoir du contenu différent en fonction des HCPs. En effet, il y a des HCPs qui ne connaissent pas du tout la maladie alors que d'autres ont plus de connaissances. Le e-detailing ou detail aid permet donc d'avoir une visite interactive et de s'adapter au cours de la discussion et aux HCPs. Ce rendez-vous personnalisé instruit les professionnels de santé et améliore le transfert d'information. Les visites médicales sont améliorées et les échanges efficents.

Outre les contenus adaptés pour les médecins ayant plus ou moins des connaissances sur le sujet, des diapositives doivent être choisies pour une visite courte car les HCPs ont rarement beaucoup de temps. Le document, pour les visites courtes, apporte les informations essentielles ou montre un cas clinique. Celui-ci permet de comprendre rapidement les risques et de sensibiliser le destinataire sur l'intérêt de la vaccination.

Si les HCPs ont déjà eu plusieurs visites, les délégués médicaux peuvent leurs proposer uniquement des cas cliniques sur la tablette.

Toutes les informations délivrées doivent être justifiées par une bibliographie facile d'accès, c'est le cas avec un document digitalisé. Un RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) doit être aussi accessible en fonction des différentes réglementations nationales.

2.4. La formation

Une plateforme de formation en ligne, « e-learning », peut aussi être ouverte à tous les HCPs, que ce soit les médecins ou les pharmaciens. Dès lors, Ils sont aptes à suivre les différentes étapes de formation sur leurs tablettes ou ordinateurs. A la fin de chaque étape, un test est proposé pour voir ce qu'ils ont mémorisé et pour pouvoir passer au niveau suivant. Cela les encourage à lire attentivement les informations.

Enfin pour former les professionnels à la santé du voyageur, des articles écrits dans la presse spécialisée peuvent y contribuer. Par exemple, avoir une page d'information dans « The journal of Travel Medecine » sur les conséquences désastreuses du VEJ serait une belle opportunité. Il est important de mettre des annonces de presse (Press-ads en anglais) qui reprennent les images de la campagne avec le « claim », le cœur du message, pour renforcer son positionnement. Le RCP doit toujours être mentionné.

Par l'intermédiaire des délégués médicaux et d'une bonne campagne de communication (detail aid, leaflets, press-ads, e-learning plateforme), les informations transmises sont adaptées.

Enfin des outils, mis en place par les institutions, sont régulièrement mis à jour pour aider les professionnels. On y retrouve par exemple les recommandations sanitaires pour les voyageurs [47].

Les HCPs instruits pourront, dès lors, apporter des conseils avisés à leurs patients sur l'encéphalite japonaise.

3. Niveau 3 : Les voyageurs

3.1. Objectifs

De manière générale les voyageurs doivent prendre conscience de l'importance de consulter un professionnel de santé avant un départ en zones d'endémie pour avoir une consultation spéciale voyageur, voire de se rendre dans un centre de vaccination internationale. Parallèlement, les voyageurs doivent entendre parler de l'encéphalite japonaise pour qu'ils puissent interroger leurs médecins ou pharmaciens.

Pour débuter, il faut se consacrer aux voyageurs attentifs à la santé et qui ont tendance à prendre des mesures préventives nécessaires avant leurs voyages. Ces personnes-là utilisent régulièrement internet pour se renseigner et cela nous offre un angle d'attaque. Elles sont souvent des femmes comme cela a été observé dans notre sondage.

3.2. Segmentation des voyageurs

L'intérêt de faire une étude de marché est de segmenter les différents voyageurs et ainsi de les atteindre sur l'ensemble de leurs canaux de prédilection.

Dans leurs campagnes de communication, l'équipe marketing de Valneva les a, souvent, différenciés ainsi :

- **Les « familles ».** Les mères se soucient de la santé de leurs familles. Cette catégorie regroupe autant les parents que les grands-parents. On y retrouve aussi des jeunes, adeptes du confort et de l'organisation. Ils préparent leurs voyages avec précautions et sont souvent prudents sur les questions de santé. Ce segment de voyageurs va facilement aller voir les professionnels de santé pour se rassurer et prendre des conseils. De plus, ils vont séjourner dans des endroits sûrs, dormir dans des hôtels recommandés et éviter les lieux reculés.

- **Les « Backpackers ».** Même s'ils peuvent être beaucoup plus âgés, en général les backpackers ont souvent la vingtaine ou la trentaine. Leurs voyages sont flexibles, ils vont d'un point A à un point B mais ne demeurent pas fermés à un changement d'itinéraire. Ils aiment s'aventurer en pleine nature lors de grandes randonnées et

veulent un voyage souvent non conventionnel. Fréquemment, ils dorment dans des endroits à bas coûts et peuvent se passer du confort.

- **Les « Businessmen ».** Lors de leurs déplacements, les businessmen logent dans des hôtels et séjournent généralement en zone urbaine. Ces deux facteurs font qu'ils ne se sentent pas si concernés par les problèmes locaux de santé. De plus leurs voyages sont de courte durée. La plupart du temps, ils n'organisent pas leurs visites à l'étranger, elles sont faites par le département des ressources humaines.

La segmentation permet, d'identifier différents comportements et de faire une campagne précise et efficace. Elle nous permet de mieux connaître nos patients finaux. Ainsi les canaux de communication seront adaptés pour atteindre efficacement les différentes populations. Par conséquent, elle facilite notre approche qui vise à sensibiliser les voyageurs.

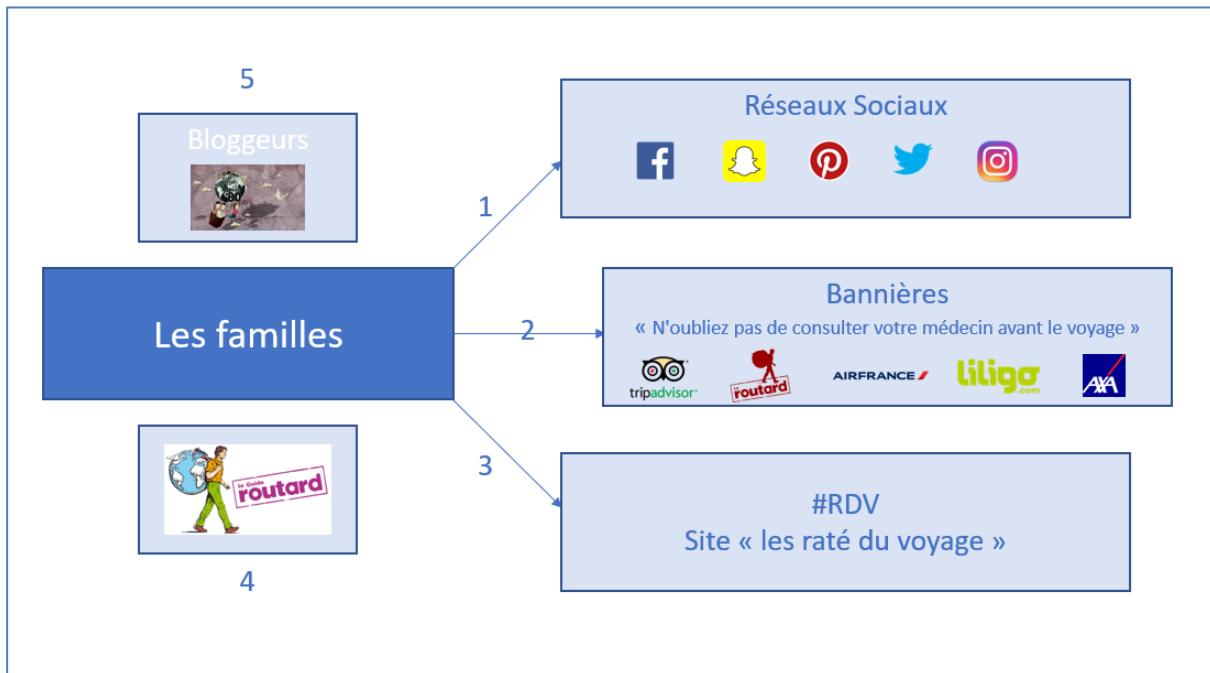
3.3. **La campagne de communication**

Nous allons donc proposer des stratégies de communication personnalisées aux différents segments. Ainsi les canaux utilisés seront adaptés pour améliorer la transmission d'informations.

Dans un premier temps, il est judicieux de faire un benchmarking pour voir ce qui est déjà réalisé par les autres laboratoires. L'intérêt est de s'en inspirer et d'en dégager le meilleur.

1^{er} segment : « Les familles »

Le but de cette partie est d'exposer un grand nombre d'idées adaptées pour encourager les différents types de voyageurs à consulter avant leurs départs.



1 :réseaux sociaux ; 2 : bannières ; 3 : les ratés du voyage ; 4 : le guide du routard ; 5 : bloggeurs

Figure 20: Schéma des différentes actions de communication auprès des familles.

Concernant les familles, 5 étapes ont été identifiées pour les inciter à aller consulter un médecin avant leur départ (Figure 20). Les canaux cités ci-dessus forment une liste non exhaustive, d'autres canaux pertinents existent. Il y a de nombreuses autres possibilités. L'intérêt est d'imaginer une campagne de communication avec des canaux adaptés à nos différents segments. Les étapes sont les suivantes :

1 : Aujourd'hui être présent sur les réseaux sociaux demeure une obligation. On pourrait par exemple envisager de faire un groupe Facebook du voyageur en Asie. Il publierait des petites astuces à connaître et des pièges à éviter, relatives à la santé.

2 : Les « familles » passent du temps à se renseigner sur les sites renommés d'organisation d'un voyage. Sur ces sites, une bannière pourrait rappeler d'aller consulter un médecin.

On peut même apporter sur ces sites des contenus. En apportant de la documentation médicale, les entreprises acquièrent un avantage par rapport à leurs concurrents. Elles proposent ainsi un service supplémentaire et gratuit. Le but est

de faire des contrats « Win-Win » tout en sensibilisant les voyageurs aux risques du VEJ. Ces partenariats peuvent se faire avec des assurances de voyages, des compagnies aériennes ou encore des sites de voyages comme le routard. Un autre exemple de partenariat pouvant être intéressant s'organiserait autour des assurances privées et des mutuelles. Elles pourraient payer une partie du prix du vaccin afin d'assurer la santé de leurs clients et se positionner par rapport à leurs concurrents.

3 : Nous pourrions également fonder un site internet. La plupart des laboratoires pharmaceutiques possèdent leurs propres sites classiques à destination du voyageur. Il faut donc se démarquer. L'idée est de créer un site où les voyageurs raconteraient, avec humour, leurs « ratés de voyage ». L'inspiration vient du concept à succès VDM (Vie De Merde) où les internautes racontent aux quotidiens leurs mésaventures.

Avec le #RDV (ratés de voyage), les voyageurs se donnent rendez-vous pour rire les uns des autres. Quand on a une mauvaise expérience lors d'un voyage, on garde ce souvenir longtemps. Le voyageur finit par en rire et aime le partager.

Un onglet « Eviter le pire » pourrait s'ajouter. Ils apporteraient des conseils de santé comme l'importance de consulter un médecin généraliste ou d'avoir, si possible, une consultation dans un centre de vaccinations internationales et de pathologies des voyages avant le départ.

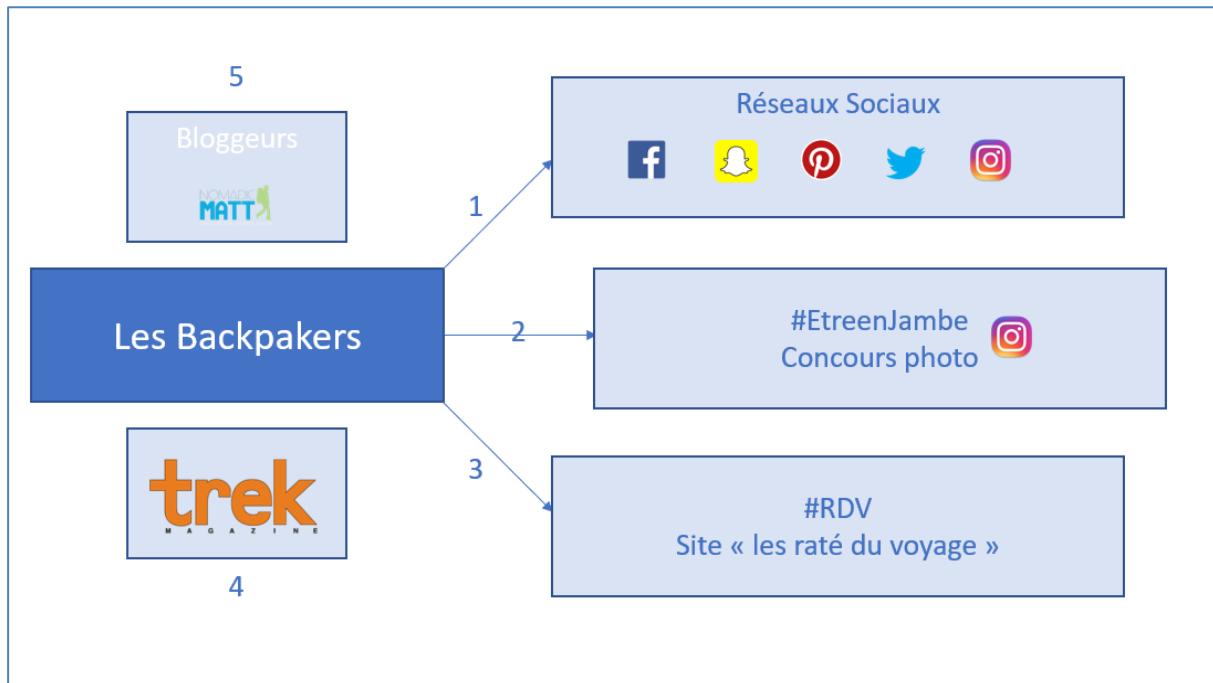
Pour optimiser la visibilité du site, une stratégie d'optimisation d'un moteur de recherche, « SEO (Search Engine Optimization) » est primordiale. Selon les mots clefs tapés par l'internaute, le moteur de recherche référencera notre site dans les premiers résultats d'une recherche.

4 : On peut cibler les guides et magazine de presse spécialisé. Les « familles » sont organisées et achètent souvent des guides. Une annonce « press-ad » de sensibilisation pourrait être ajoutée dans le guide du Routard par exemple.

5 : Un partenariat avec des influenceurs ou bloggeurs du milieu du voyage, pourrait être envisagé. Le « blog Tour du monde à 80 cm » réuni plus de 12 000 followers par exemplaires.

2^{ème} segment : « Les backpackers »

Les « backpackers » sont plus adeptes des grandes randonnées et cherchent sur internet des idées de trek ou des expériences authentique à faire. Nous allons les atteindre auprès des canaux suivants :



1 :réseaux sociaux ; 2 : Concours Instagram ; 3 : les ratés du voyage ; 4 : magazine ; 5 : bloggeurs

Figure 21: Schéma des différentes actions auprès des backpackers

1 : Comme pour les familles il faut être présent sur les réseaux sociaux. Un filtre Snapchat/Instagram dans la brousse avec des moustiques qui volent et la mention consulte ton HCP peut être une idée.

2 : On peut organiser un concours photo de randonnée en Asie, avec le #EtreenJambe pour cibler les « backpackers ». Cet hashtag reprend les lettres de l'acronyme EJ qui désigne l'encéphalite japonaise.

3 : Le site RDV serait aussi pertinent pour les « backpackers ». Ils échangeront des anecdotes différentes qui enrichiront le contenu déjà apporté par les familles.

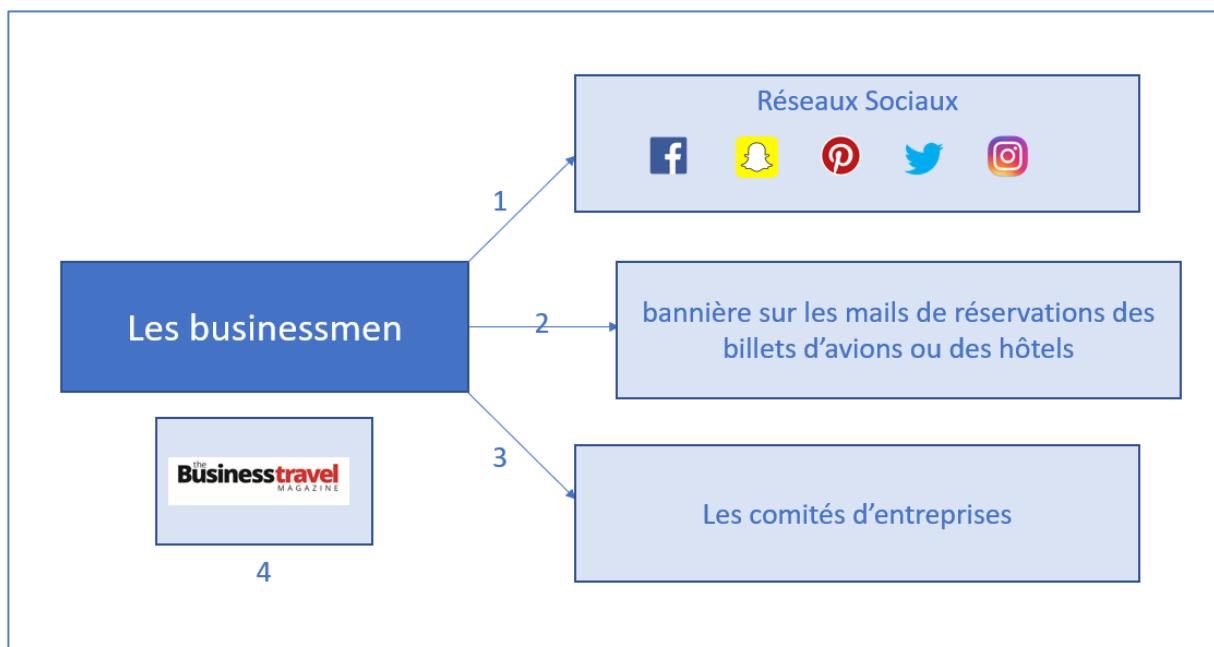
4 : Un press-ad dans les magazines dédiés aux « backpackers » pourrait se faire comme dans le magazine français Trek.

5 : Notre segment de « backpackers » forme une communauté très connectée. Ils communiquent beaucoup pour partager des astuces ou séjour à faire. En faisant un partenariat avec un blogger renommé comme, Nomadic Matt, on peut les inciter à aller se faire vacciner.

3^{ème} segment : « les businessmen »

Les businessmen effectuent des voyages de courte durée et souvent dans des villes. Leurs voyages sont souvent préparés par d'autres personnes comme le service des ressources humaines.

Pour beaucoup, ils ne se sentent pas concernés par un grand nombre de maladie comme l'encéphalite japonaise. Nous pouvons néanmoins les atteindre à travers ces actions



1:réseaux sociaux ; 2 : Banière ; 3 : CE ; 4 : magazine

Figure 22 : Schéma des différentes actions auprès des businessmen

1 : L'utilisation des réseaux sociaux sert aussi pour ce segment. Loin de leurs pays, ils envoient régulièrement des photos sur Instagram ou Pinterest par exemple.

2 : Mettre une bannière sur les mails de réservations des billets d'avions ou des hôtels, serait utile pour les toucher.

3 : Une idée serait de faire un partenariat avec les comités d'entreprises pour les inciter à protéger leurs « businessmen » en les faisant consulter un médecin avant les voyages. Les entreprises véhiculeraient alors une bonne image car elles se soucieraient de la santé de leurs employés.

De plus, aux USA, selon des critères de santé et de productivité, une analyse récente prouve que la vaccination des voyageurs d'affaires, en zone urbaine, présente un rapport bénéfice/coût bien plus avantageux que sans vaccination [52].

4 : Comme pour les autres, des affiches dans des revues ciblées, comme le business travel magazine, sensibiliseraient certaines personnes.

L'ensemble de cette stratégie ciblée a pour finalité que les différents types de voyageurs aillent consulter un médecin avant leurs départs.

Conclusion

La problématique de notre travail de thèse mettait en lumière le constat suivant : la couverture vaccinale contre le VEJ, chez les voyageurs occidentaux allant en zone endémique, est très basse. Notre travail visait donc à en découvrir les raisons et à réfléchir aux actions à mettre en place pour l'augmenter cette couverture vaccinale. Notre réflexion s'est faite en 3 parties.

La première partie a exposé le potentiel dévastateur que l'encéphalite japonaise pourrait avoir sur les voyageurs occidentaux. Elle nous a informés aussi sur le fait que la vaccination reste la solution la plus efficace contre le virus.

La deuxième partie a appuyé notre hypothèse de départ à savoir que la couverture vaccinale, chez les voyageurs allant en zone endémique du VEJ, se trouve être beaucoup trop faible au regard des risques. Un sondage a, dès lors, été soumis à un échantillon de voyageurs français, pour identifier les barrières à la vaccination et ainsi prendre des mesures pour les faire tomber. Ces remparts étaient principalement la non-information et la restriction des recommandations pour les voyageurs. Afin de contrer ces freins, nous avons ciblé nos actions sur trois niveaux, les autorités de santé, les personnels de santé et les voyageurs.

La troisième partie avait pour dessein de proposer des idées pour répondre à la question d'origine : Comment augmenter la couverture vaccinale contre le VEJ ? Nous avons insisté sur l'importance d'apporter du contenu scientifique à jour et d'en informer les autorités de santé pour qu'elles fassent évoluer les recommandations. Nous avons souligné le poids d'une bonne campagne de communication auprès des HCPs visant à les éduquer sur une maladie peu connue. Et enfin, nous avons proposé une campagne digitale de communication auprès des voyageurs. Le but étant de les amener à consulter leur médecin généraliste ou un médecin spécialiste d'un centre de vaccinations internationales et de pathologies du voyage avant le départ.

Ce travail a été intéressant car il couvrait de nombreux domaines. Lors de la première partie, j'ai pu travailler dans mon domaine de prédilection, la santé. Lors de la seconde

partie, j'ai analysé des études de marché et j'ai monté un projet avec le sondage. Enfin concernant la troisième partie, j'ai utilisé des connaissances de marketing en santé acquises lors de mon mastère spécialisé.

Je me suis aussi identifié à ces voyageurs. En effet, J'ai séjourné 3 mois au Cambodge pour des raisons professionnelles et touristiques. Je suis allé au Vietnam et à Singapour. A aucun moment, je n'avais entendu parler de l'encéphalite japonaise, ni par mon médecin, ni par mes proches.

Durant ma recherche bibliographique et en lisant les nombreux cas cliniques de voyageurs, j'ai pris conscience que je ne repartirai pas sans me faire vacciner.

De plus, lors du sondage, je me suis rendu compte que j'étais loin d'être le seul ignorant sur les risques que j'encourrais.

De ce constat est née une réflexion. Notre société occidentale voe un culte à la gestion du risque pour assurer la sécurité de ses citoyens et sa souveraineté. Cela la pousse parfois à prendre des décisions à leur place mais cela va à l'encontre du principe selon lequel nous naissions libres et égaux. Le devoir des professionnels de santé et des institutions est de nous faire prendre un choix éclairé. Il est impossible de forcer les voyageurs à se faire vacciner. Ils se doivent donc d'informer et de sensibiliser les voyageurs sur les risques potentiels liés au VEJ et sur la vaccination. « Il n'y a pas de liberté pour l'ignorant » comme disait Nicolas de Condorcet.

Bibliographie

1. Doti P, Castro P, Martínez MJ, et al. (2013). A case of Japanese encephalitis in a 20-year-old spanish sportsman. *Euro Surveill*;18(35) :20573.
2. Musso D & Gubler DJ (2016). Zika virus. *Clinical Microbiology Reviews*;29(3) :487-524.
3. Nain M, Abdin MZ, Kalia M, et al. (2016). Japanese encephalitis virus invasion of cell: allies and alleys. *Reviews in Medical Virology* ;26(2) :129-141.
4. Mourez T, Burrel S, Boutelleau D, et al. (2019) *Traité de virologie médicale* (2^{ème} édition). Société Française de Microbiologie (SFM), Paris.
5. Daep CA, Muñoz-Jordán JL & Eugenin EA. (2014). Flaviviruses, an expanding threat in public health: focus on Dengue, West Nile, and Japanese encephalitis virus. *Journal of Neurovirology*; 20(6) :539-560.
- 6 Luca VC, AbiMansour J, Nelson CA, et al. (2012). Crystal structure of the Japanese encephalitis virus envelope protein. *Journal of Virology*; 86(4): 2337-2346.
7. Panwar U & Kumar Singh S. (2018). An overview on Zika virus and the importance of computational drug discovery. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*; 3(2):43.
8. Gao X, Liu H, Li X et al. (2019). Geographic distribution of Japanese encephalitis virus genotypes, 1935–2017. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*; 19(1): 35–44.
9. Fan Y, Lin J, Liao S, et al. (2017). Virulence of Japanese encephalitis virus genotypes I and III, Taiwan. *Emerging Infectious Diseases*; 23(11): 1883–1886.
10. Ghosh D & Basu A. (2009). Japanese encephalitis-a pathological and clinical perspective. *PLoS Neglected Tropical Diseases*; 3(9): 437.
11. Cleton NB, Bosco-Lauth A, Page MJ, et al. (2014). Age-related susceptibility to Japanese encephalitis virus in domestic ducklings and chicks. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*; 90(2): 242–246.
12. Tao Z, Liu G, Wang M, et al. (2014). Molecular epidemiology of Japanese encephalitis virus in mosquitoes during an outbreak in China, 2013. *Scientific Reports* ; 4 : 4908.
13. Climaco AB. (2019). Japanese Encephalitis. Medscape. Consulté le 24/06/2020 à l'adresse : <http://emedicine.medscape.com/article/233802-overview>
14. Lytra I & Emmanouel N. (2014) Study of *Culex tritaeniorhynchus* and species composition of mosquitoes in a rice field in Greece. *Acta Tropica*; 134: 66–71.
15. Go YY, Balasuriya UB & Lee CK. (2014). Zoonotic encephalitides caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. *Clinical and Experimental Vaccine Research*; 3(1): 58–77.
16. Stoffer J. (2007). *Culex tritaeniorhynchus*. Walter Reed Biosystematics Unit, WRBU.

17. Murty US, Rao MS, & Arunachalam N. (2010). The effects of climatic factors on the distribution and abundance of Japanese encephalitis vectors in Kurnool district of Andhra Pradesh, India. *Journal of Vector Borne Diseases*; 47(1): 26–32.
18. Srivastava P, Singh A, Srivastava AK, et al. (2014) Role of education and counseling for the prevention of Japanese encephalitis in the eastern U.P, India. *Epidemiology*; 4: 161.
19. Cheng V, Sridhar S, Wong SC, et al. (2018) Japanese encephalitis virus transmitted via blood transfusion, Hong Kong, China. *Emerging Infectious Diseases*; 24(1): 49–57.
20. Rosen L. (1986). The natural history of Japanese encephalitis virus. *Annual Review of Microbiology*; 40: 395–414.
21. Wang H & Liang G. (2015). Epidemiology of Japanese encephalitis: past, present, and future prospects. *Therapeutics and Clinical Risk Management*; 11: 435–448.
22. World Health Organization, WHO. (2016). Measuring effectiveness and impact of Japanese encephalitis vaccination. World Health Organization, WHO.
23. Parida M, Dash P, Tripathi N, et al. (2006) Japanese encephalitis outbreak, India, 2005. *Emerging Infectious Disease*; 12(9): 1427–1430.
24. Mon Oo P, Hlaing, Lwin S, et al. (2016). A large outbreak of Japanese encephalitis in Rakhine State, Myanmar: implication for vaccine policy. *Outbreak, Surveillance, Investigation & Response, OSIR*; 9(2): 8-15.
25. Hills SL, Lindsey NP & Fischer M. (2020). Japanese encephalitis. Center for Disease Control, CDC. *Recommendations and Reports July 19*; 68(2): 1–33.
26. Filgueira L & Lannes N. (2019). Review of emerging Japanese encephalitis virus: new aspects and concepts about entry into the brain and inter-cellular spreading. *Pathogens (Basel, Switzerland)*; 8(3): 111.
27. Huang GKL, Tio SY, Caly L, et al. (2017) Prolonged detection of Japanese encephalitis virus in urine and whole blood in a returned short-term traveler. *Open Forum Infectious Disease*; 4(4).
28. Caramello P, Canta F, Balbiano R, et al. (2007). A case of imported JE acquired during short travel in Vietnam. Are current recommendations about vaccination broader? *Journal of travel medicine*; 14(5): 346–348.
29. Hills SL, Griggs AC & Fischer M. (2010). Japanese encephalitis in travelers from non-endemic countries, 1973-2008. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*; 82(5): 930–936.
30. Lannes N, Neuhaus V, Scolari B, et al. (2017). L. Interactions of human microglia cells with Japanese encephalitis virus, *Virology Journal*; 14(1): 8.

31. Tiwari S, Singh R K, Tiwari R, et al. (2012). Japanese encephalitis: a review of the Indian perspective. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases; 16(6): 564–573.
32. John C, Carabin H, Montano S, et al. (2015). Global research priorities for infections that affect the nervous system. *Nature*; 527: 178–S186.
33. Kakoti G, Dutta P, Ram Das B, et al. (2013). Clinical profile and outcome of Japanese encephalitis in children admitted with acute encephalitis syndrome. *BioMed Research International*; 152656.
34. Chatuverdi UC, Mathur A, Chandra A, et al. (1980). Transplacental infection with Japanese encephalitis virus. *Journal of Infectious Diseases*; 141(6) :712-5.
35. Lobigs M & Diamond MS. (2012). Feasibility of cross-protective vaccination against flaviviruses of the Japanese encephalitis serocomplex. *Expert Review of Vaccines*; 11(2): 177–187.
36. World Health Organization, WHO. (2010). Japanese encephalitis, vaccine-preventable diseases surveillance standards. World Health Organization, WHO.
37. McGraw CP, Alexander E Jr & Howard G. (1978). Effect of dose and dose schedule on the response of intracranial pressure to mannitol. *Surgical Neurology*; 10(2), 127–130.
38. Chang CC, Ou YC, Raung SL, et al. (2005). Antiviral effect of dehydroepiandrosterone on Japanese encephalitis virus infection. *The Journal of General Virology*; 86(9): 2513–2523.
39. Kumar R, Basu A, Sinha S, et al. (2016). Role of oral Minocycline in acute encephalitis syndrome in India - a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*; 16: 67.
40. Center for Disease Control, CDC. (2019). Japanese Encephalitis, Prevention. Center for Disease Control, CDC. Consulté le 24/06/2020 à l'adresse :
<https://www.cdc.gov/japaneseencephalitis/index.html>
41. Haut Conseil de la Santé Publique, HCSP. (2013). Avis relatif aux recommandations de la vaccination contre l'encéphalite japonaise par le vaccin Ixiaro®. Haut Conseil de la Santé Publique, HCSP ; 1-8.
- 42 MesVaccins.net. Ixiaro. (2019). Consulté le 24/06/2020 à l'adresse :
<https://www.mesvaccins.net/>
- 43 Center for Disease Control, CDC. (2010) Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 59(RR-1) ; 1-27.
44. Organisation mondiale du tourisme, OMT. (2016). Rapport annuel 2015. Organisation mondiale du tourisme, OMT.
45. Agence nationale de santé publique, ANSP. (2019) Bulletin épidémiologique sanitaire. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2019 ; 1-83.

46. Arun Venkatesan & Romergrko G. Geocadin. (2014). Diagnosis and management of acute encephalitis: A practical approach. *Neurology Clinical Practice*; 4(3): 206–215.
47. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, INSEE. (2002). Les femmes plus attentives à leur santé que les hommes. INSEE n° 869.
48. Maeki, T, Tajima S, Ikeda M, et al. (2019). Analysis of cross-reactivity between flaviviruses with sera of patients with Japanese encephalitis showed the importance of neutralization tests for the diagnosis of Japanese encephalitis. *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy*; 25(10): 786–790.
49. McNaughton H, Singh A & Khan S. A. (2018). An outbreak of Japanese encephalitis in a non-endemic region of north-east India. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*; 48(1): 25–29.
50. Turtle L & Solomon T. (2018). Japanese encephalitis - the prospects for new treatments. *Nature reviews. Neurology*; 14(5): 298–313.
51. Lindquist L. (2018). Recent and historical trends in the epidemiology of Japanese encephalitis and its implication for risk assessment in travelers. *Journal of Travel Medicine*, 25(suppl_1), S3-S9.
52. Rogers WH, Bunn WB 3rd & Lerner D. (2019). Analysis of the full economic cost for Japanese encephalitis under different risk scenarios for business travelers to Asia. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*; 61(1): 16–20.
53. World Health Organization, WHO. (2017). Map production Immunization Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization, WHO.

Table des illustrations

Figure 1: Représentation schématique de l'organisation génomique du Flavivirus [7].	2
Figure 2: Distribution géographique des génotypes 1-5 du VEJ [8].....	3
Figure 3: Cycle zoonotique de transmission du virus de l'encéphalite japonaise [18].	6
Figure 4: Résumé des résultats symptomatiques engendrés par EJ [22]	8
Figure 5: les zones à risque de l'EJ [25].	9
Figure 6: Pourcentage de cas ayant développés l'EJ entre 1973-2013 selon la durée du séjour [29].....	11
Figure 7: Les événements qui ont conduit à l'établissement de la pathogenèse de l'EJ [10].	14
Figure 8: : Manuel de l'OMS pour le diagnostic en laboratoire de l'infection par le virus de l'encéphalite japonaise, 2010 [36].....	16
Figure 9: Carte des pays comptant un programme national de vaccination.	19
Figure 10:Taux de pénétration sur 3 ans au sein des pays modèles [44].	27
Figure 11: La corrélation entre le nombre de voyageurs et les ventes de doses Ixiaro® sur 5 ans aux USA [44].....	28
Figure 12: La tendance du taux de pénétration sur 5 ans en Allemagne [44].	30
Figure 13: La corrélation entre le nombre de voyageurs et les ventes de doses Ixiaro® sur 5 ans au UK [44].....	31
Figure 14: La corrélation entre le nombre de voyageurs et les ventes.....	33
Figure 15: La tendance du taux de pénétration sur 5 ans en Suède [44].	35
Figure 16: Carte des pays en fonction du taux de vaccination et de l'accessibilité au marché [44].....	37
Figure 17: Destinations endémiques privilégiées par notre échantillon de 132 personnes française.	41
Figure 18: Principaux canaux de renseignement utilisés par notre échantillon de voyageur soumis au questionnaire.....	43
Figure 19: Principaux sites de voyage ou de santé utilisés par notre échantillon de voyageurs soumis au questionnaire.....	44
Figure 20: Arbre décisionnaire vertical pour les recommandations sur la santé du voyageur	54
Figure 21: Schéma des différentes actions de communication auprès des familles.	63
Figure 22: Schéma des différentes actions auprès des backpackers.....	65
Figure 23: Schéma des différentes actions auprès des businessmen.....	66
 Photo 1 : Culex (Cux.) tritaeniorhynchus.....	6

Table des tableaux

Tableau 1 : Maladies vectorielles à Flavivirus transmises par les moustiques et les tiques	2
--	---

Tableau 2 : Schéma vaccinal des 5 différents vaccins anti VEJ sur le marché international.....	17
Tableau 3 :Exemple de cas d'encéphalite japonaise publiés	22

Annexes

Résultats du sondage auprès de 132 voyageurs français ayant voyagé en Asie.

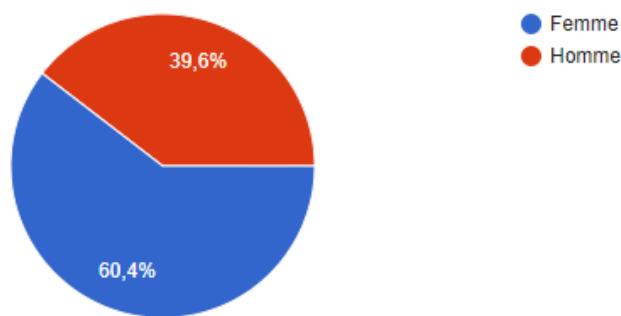
Le sondage a été fait sur google form. Le lien a été envoyé via Facebook, Instagram, LinkedIn, vers 300 adresses e-mail.

Annexe 1

Question 1-2

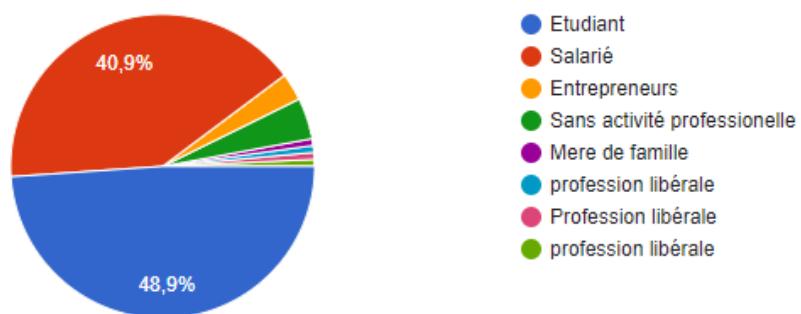
Quel est votre sexe ?

139 réponses



Quelle est votre situation professionnelle?

137 réponses

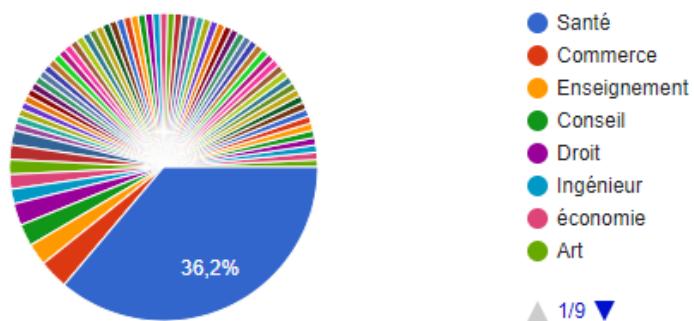


Annexe 2

Question 3-4

Dans quel secteur?

130 réponses



Au cours de ces 10 dernières années, avez-vous voyagé en Asie ?

140 réponses

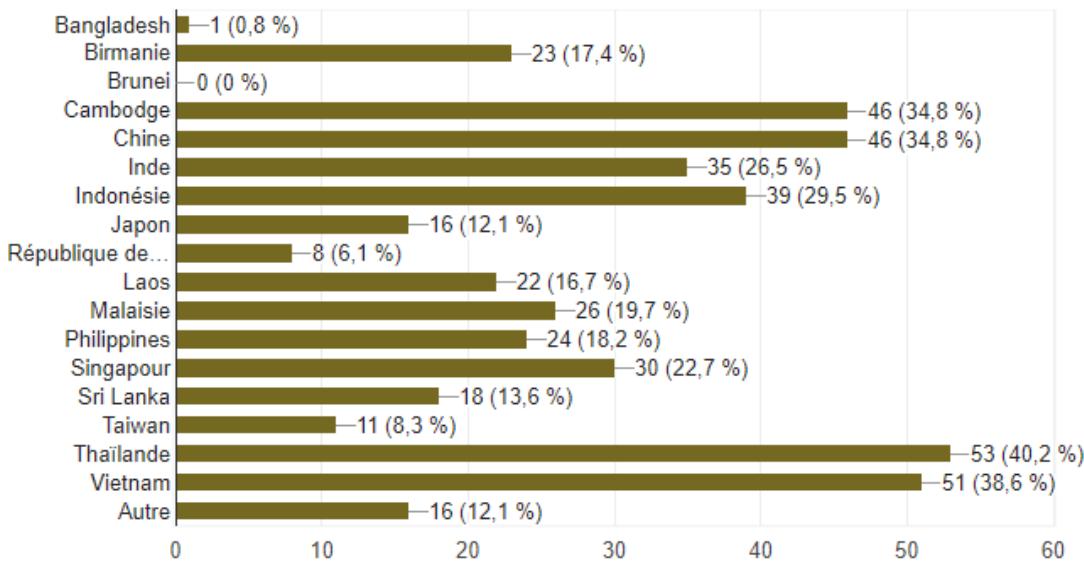


Annexe 3

Question 5-6

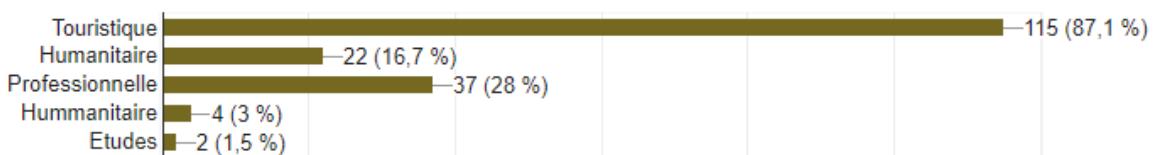
Dans quel(s) pays êtes-vous allé?

132 réponses



Quelle était la raison de votre voyage? Plusieurs réponses possibles.

132 réponses

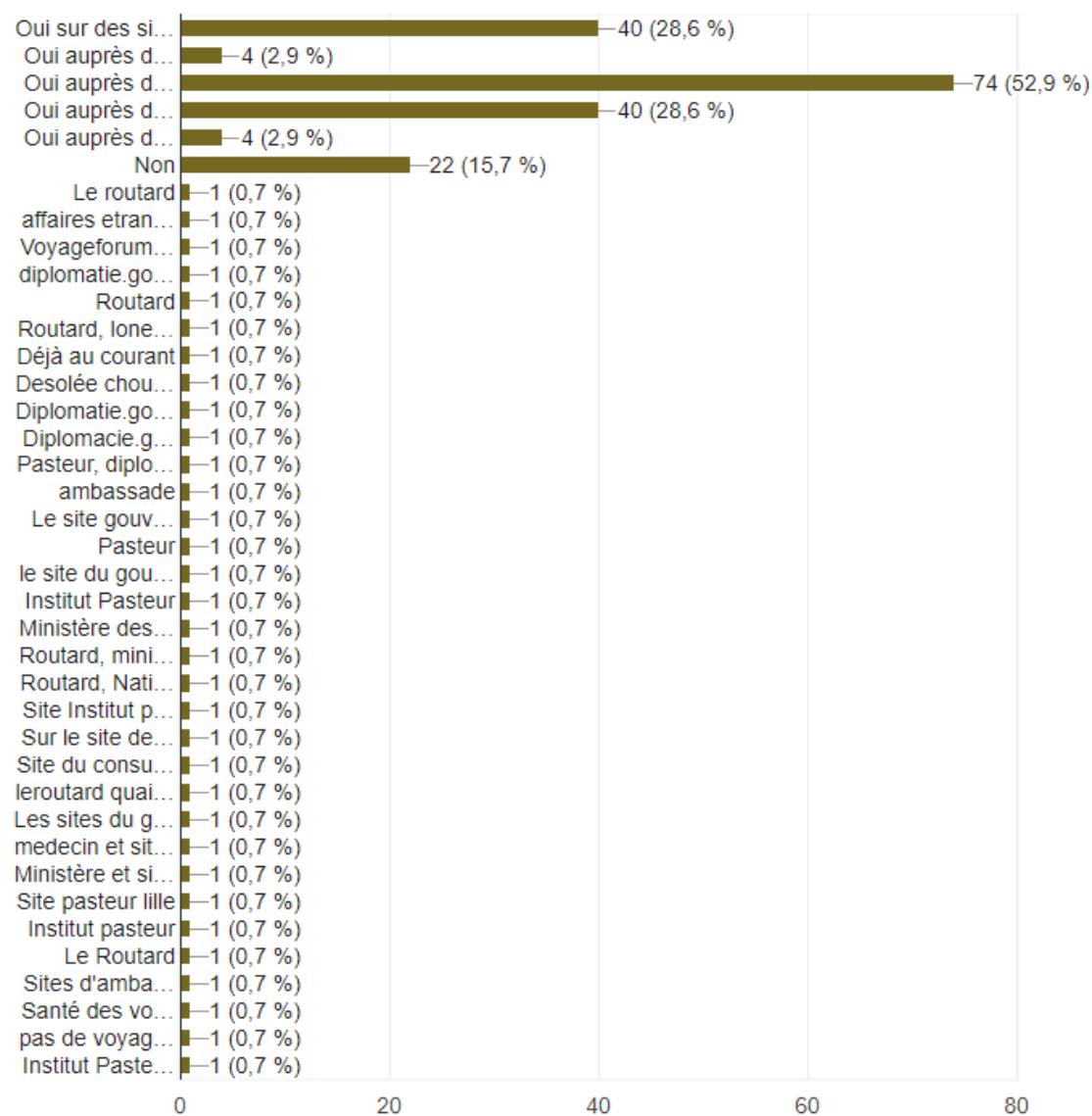


Annexe 4

Question 7

Avant votre voyage, vous êtes-vous renseigné sur les conseils santé relatifs à votre destination?

140 réponses

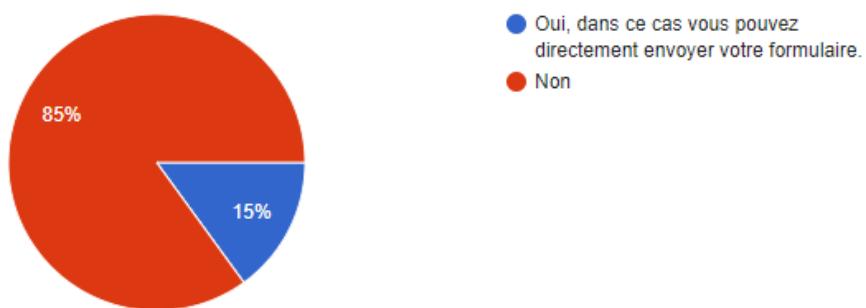


Annexe 5

Question 8-9

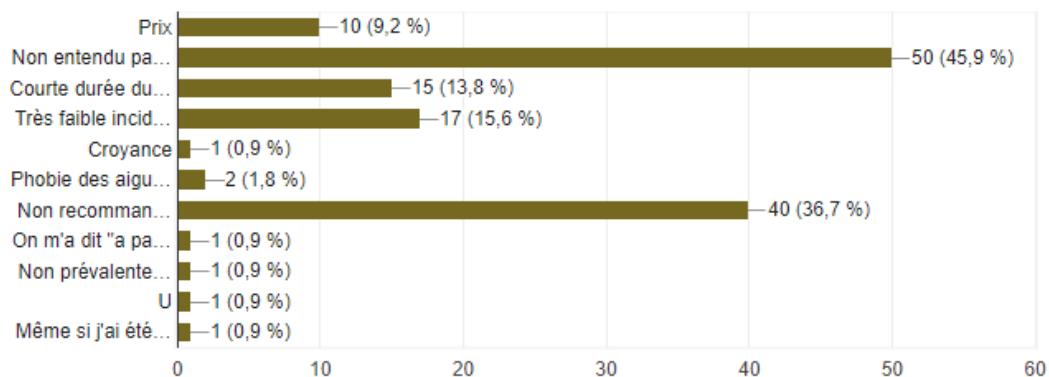
Vous êtes-vous fait vacciné contre l'encéphalite japonaise

140 réponses



Si non, pourquoi ? Merci de détailler votre réponse pour une compréhension plus approfondie

109 réponses



Comment augmenter la couverture vaccinale contre l'encéphalite japonaise chez les voyageurs occidentaux allant en zone endémique ?

RÉSUMÉ

L'Encéphalite Japonaise (EJ) cause chaque année des dizaines de milliers de morts. La maladie provient d'un *Flavivirus*, transmis par les moustiques, appartenant à la même famille que les virus Zika, de la dengue ou de la fièvre jaune. La plupart des personnes infectées par l'EJ sont asymptomatiques. Cependant, parmi celles qui présentent des symptômes, 1/3 meurent et la moitié des survivants souffrent de séquelles neurologiques persistantes. Toute personne voyageant en Asie peut être en danger quelle que soit la saison ou la durée du voyage. Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique. Hormis la protection personnelle antivectorielle, la protection la plus efficace contre l'encéphalite japonaise est la vaccination.

L'Asie est une destination privilégiée par le tourisme occidental. À titre d'illustration, en 2015, 3% de la population française s'est rendue dans les pays d'endémie asiatique à l'EJ et moins de 1% était immunisée contre le virus. Cette observation s'étend à tous les pays occidentaux. Afin de comprendre cette inquiétante situation, une enquête sur les voyageurs français a été réalisée pour analyser les barrières à la vaccination. Le manque d'information sur la maladie et les recommandations limitées semblent être en grande partie à l'origine du faible taux de vaccination contre l'encéphalite japonaise.

Plusieurs actions seraient à mettre en place afin d'augmenter la couverture vaccinale : sensibiliser les autorités sanitaires, les professionnels de santé et les voyageurs à la vaccination. La déclaration de nouveaux cas de voyageurs, ayant contracté le virus, et l'apport d'informations lors des congrès internationaux et nationaux devraient permettre l'élaboration de nouvelles recommandations par les institutions de santé et en particulier le Center for Diseases Control.

Une campagne de communication numérique destinée aux voyageurs pourrait être développée afin de les encourager à consulter un professionnel de santé avant leur voyage.

Mots-clés :

Médecine des voyages, Encéphalite Japonaise, Asie, Tourisme, Moustique, Flavivirus, Vaccin

How to increase vaccination coverage in Japanese Encephalitis among western travelers going to the endemic area?

ABSTRACT

You may or may not be familiar with Japanese Encephalitis (JE) yet it causes tens of thousands of deaths every year. The disease stems from a mosquito-borne virus from the same family as those carrying Zika and Dengue or fever. Most people infected with JE are asymptomatic. However out of those who do show symptoms 1/3 die and 1/2 of survivors suffer from persistent neurological sequelae. Anyone travelling to Asia may be at risk whatever the season or the duration of the trip. There is no specific antiviral treatment. The most effective protection against JE is the vaccination.

Asia is a popular destination for western tourism. To illustrate, in 2015, 3% of the French population travelled to Asian endemic countries for JE. Less than 1% were immune to the virus. This observation extends to all western countries. A survey on French traveler has been done to analyze the barriers of the vaccination. The lack of information on the disease and the limited guidelines were the main cause behind the low JE vaccination rate.

Active measures to respond to the problem are as follows; to raise awareness on the vaccination amongst health authorities, Health Care Providers (HCP) and travelers. Reporting new cases of infected JE travelers and informing international and national congresses should enable the development of guidelines from health institutions and especially the CDC (Center for disease Control and Prevention). This work is conducted through the medical affairs.

Then we must operate to the HCPs who are following the guidelines. The goal is to educate them to a little-know but devastating disease to better advice their patient.

To conclude, we must promote a digital communication campaign aimed at travelers. The reason for this is to encourage them to consult an HCP before their trip.

Keywords:

Travel medicine, Japanese encephalitis, Asia, Tourism, Flavivirus, Mosquito, Vaccine.

Mots clefs :

Médecine du voyageur, Encéphalite Japonaise, Asie, Tourisme, Moustiques, Danger du voyageur, Vaccin.

Faible couverture vaccinale, maladie peu connue.

Actions à mener, Autorités de la santé, Evolution des recommandations Professionnels de santé, Voyageurs, Campagnes de communication

Keywords :

Travel medicine, Japanese encephalitis, Asia, Tourism, Flavivirus, Mosquito, Vaccine.

Low vaccination coverage, little known disease.

Actions to be carried out, Health authorities, Evolution of recommendations Health professionals, Travelers, Marketing communication campaigns.