

The slide features several illustrations: a large yellow virus particle with a hexagonal lattice of surface proteins on the left; a smaller yellow virus particle above it; a green virus particle with a hexagonal lattice and surface proteins at the top center; a black silhouette of a mosquito in the top right; and several smaller green and yellow virus particles scattered in the bottom right corner.

# ARBOVIROSES

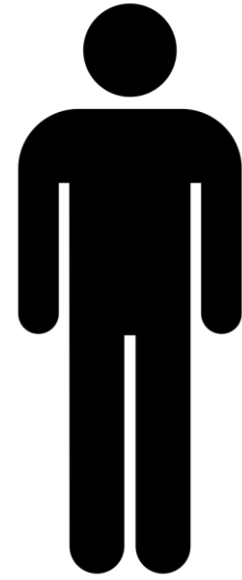
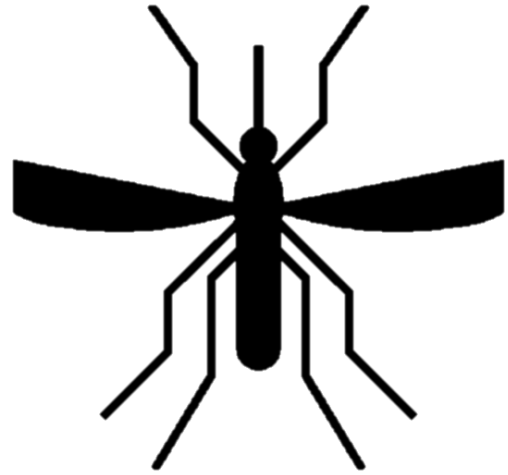
*Menace (ré)émergente*

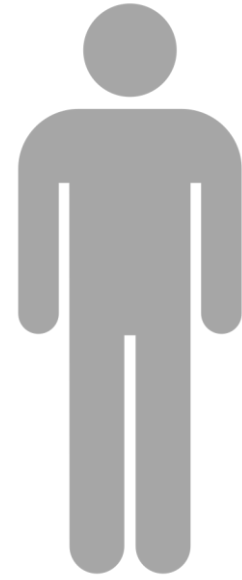
**Laura LEVI**

Hôpital Bicêtre

[laura.levi@aphp.fr](mailto:laura.levi@aphp.fr)

Mercredi 14 mai 2025

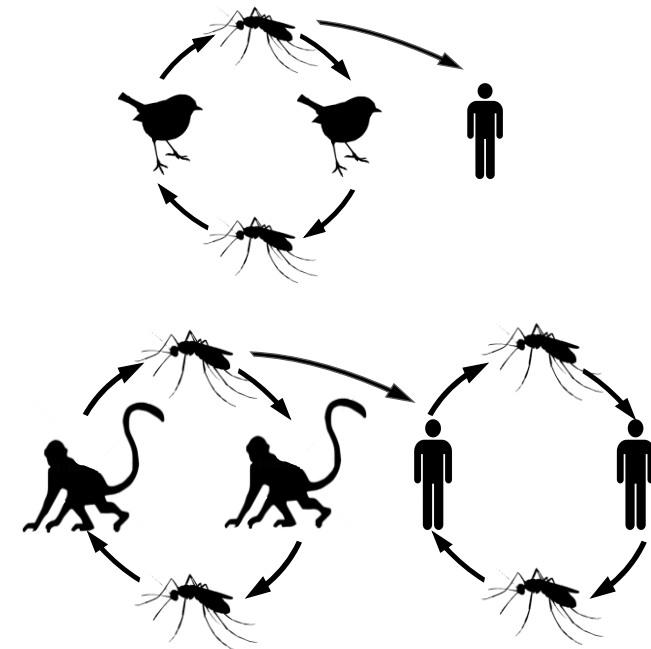






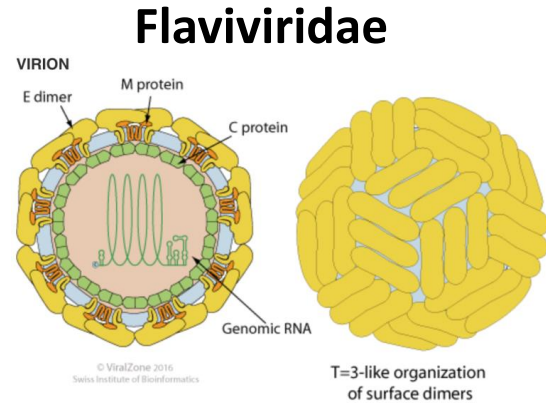
# Arbovirus

- **Arthropode Borne Virus**
- Vecteurs multiples :
  - Moustiques +++, notamment *Aedes*
  - Tiques
  - Phlébotomes
- Virus à ARN quasi-exclusivement, enveloppé
- Circulation sylvatique, rural, urbaine
  - Cycle urbain si :
    - haute densité de vecteurs
    - Haute compétence vectorielle pour un virus donné
    - haute densité d'humains non immuns



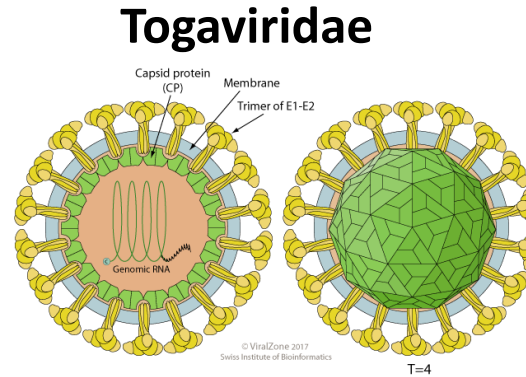


# Arboviroses virologie



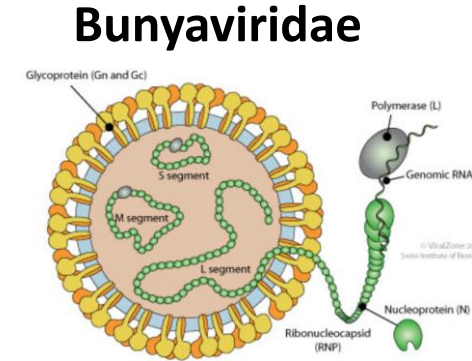
## Flavivirus

- Fièvre Jaune\***
- Dengue\***
- Zika**
- Encéphalite japonaise
- Encéphalite à Tiques**
- West Nile virus**
- Usutu virus**



## Alphavirus

- Chikungunya**
- O'Nyong Nyong
- Mayaro
- Ross river
- Sindbis**
- VEE, EEE, WEE



## Phlebovirus

- Rift Valley Fever\*
- Toscana**
- Sandfly Naples
- Sandfly Sicilian

## Nairovirus

- Fièvre**
- Crimée**
- Congo\***

## Ortho-bunyavirus

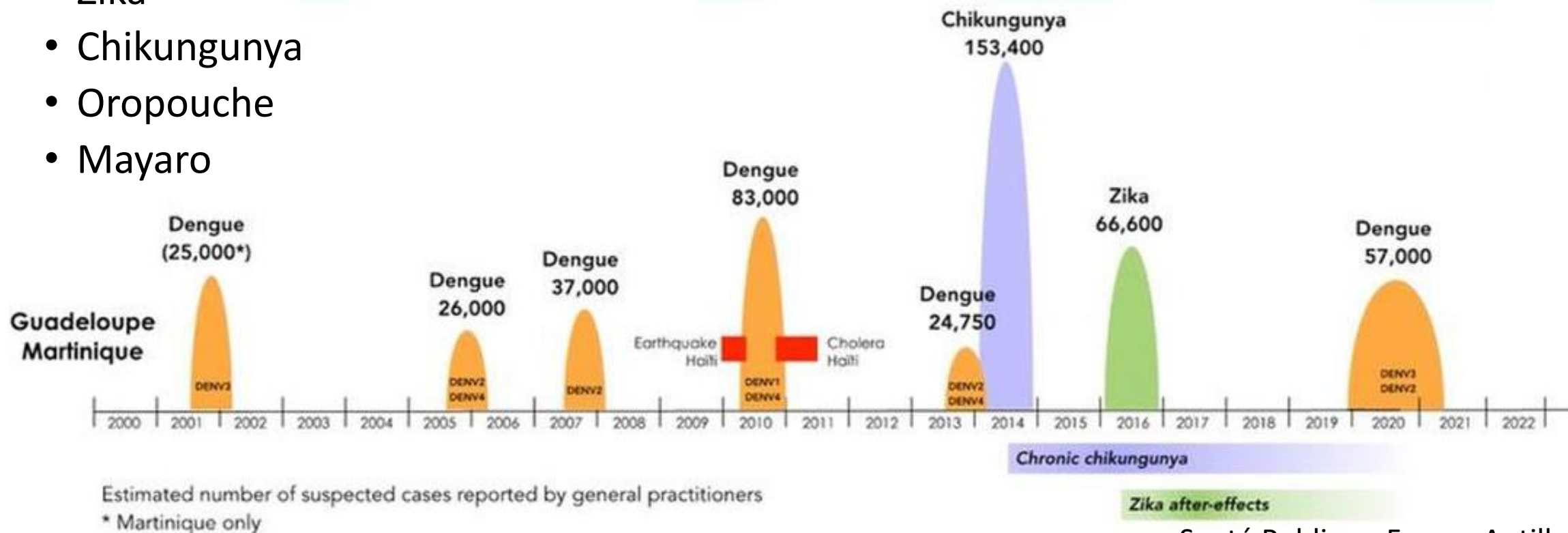
- Oropouche**

\* Arbovirose hémorragique



# Arboviroses autochtones

- Territoires d'outre mer
  - Dengue
  - Zika
  - Chikungunya
  - Oropouche
  - Mayaro



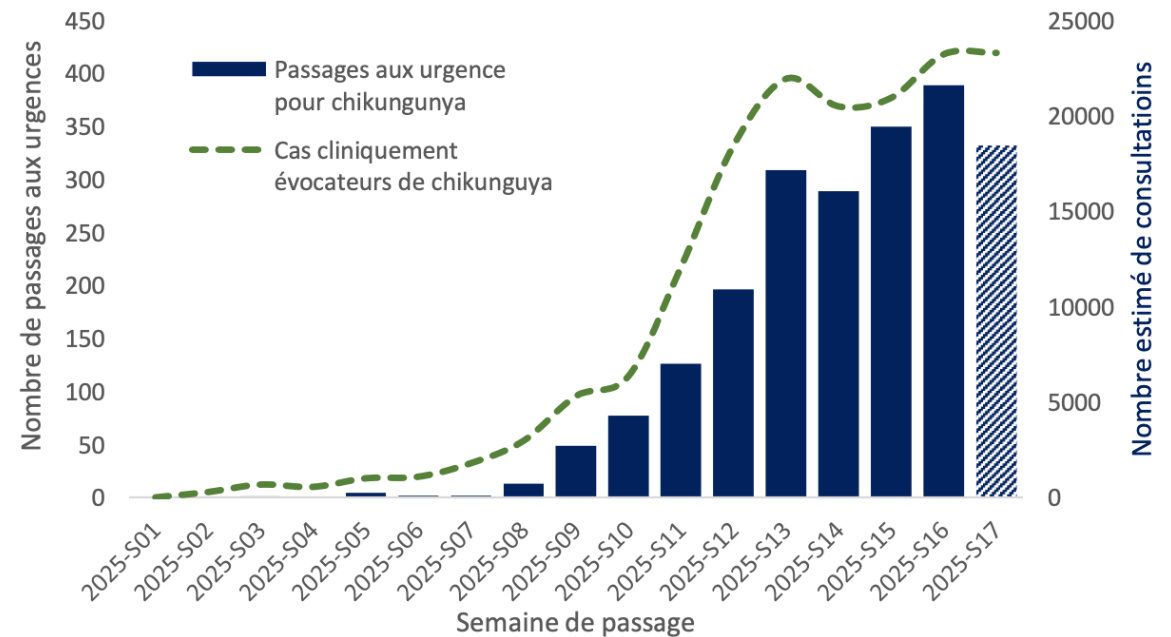


# Arboviroses autochtones

- Chikungunya à la Réunion : épidémie 2025
- au 7/5/25 : 12 décès attribuables à l'épidémie

Indicateur chikungunya 2025	Semaine 17 Du 21 au 27 avril	Semaine 16 Du 14 au 20 avril	Evolution entre S16-S17	Total 2025
Estimation des consultations en médecine de ville pour chikungunya	23 302	23 231	+ 0,3%	160 475
Passages aux urgences pour chikungunya	332	389	-15 %	2 139

Distribution des passages aux urgences pour motif chikungunya\* et des consultations estimées pour des cas cliniquement évocateurs de chikungunya\*\* ayant consulté en médecine de ville, La Réunion, S01/2025 à S17/2025



\* Par semaine de passages \*\* Par semaine de consultations

Données non consolidées en S17. Source : données ARS La Réunion, Réseau de médecins sentinelles de La Réunion, CGSS Réunion, données mises à jour le 29/04/2025. Exploitation : SpF Réunion..



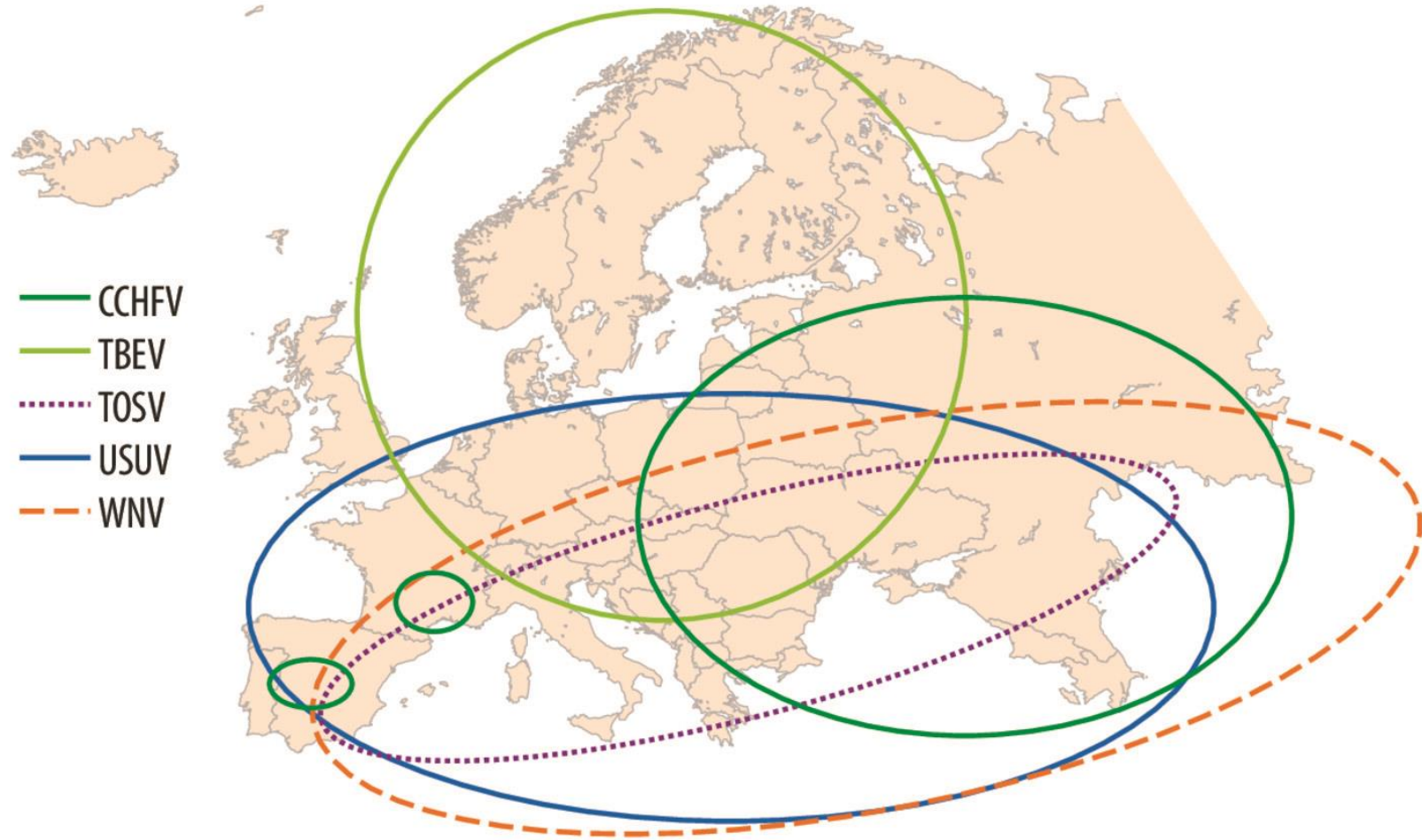
# Arboviroses autochtones

- Territoires d'outre mer

- Dengue
- Zika
- Chikungunya
- Oropouche
- Mayaro

- France hexagonale

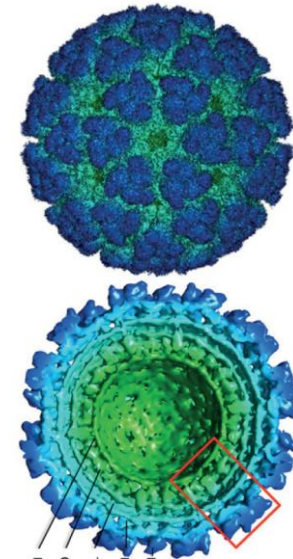
- Endémique
  - West Nile virus
  - Usutu
  - CCHFV
  - Toscana
  - Encéphalite à tique
- Cas d'importation
- Épidémique



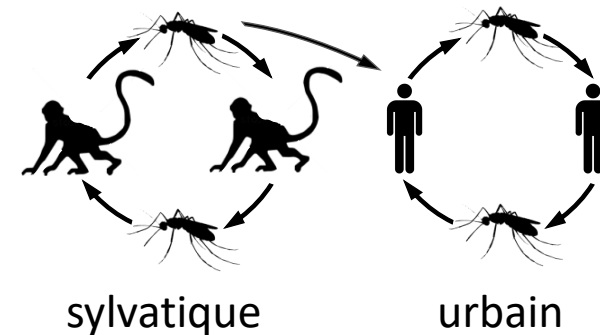


# Alphavirus

- Alphavirus, *Togaviridae*
  - Virus à ARN simple brin +, enveloppé



- Arbovirus

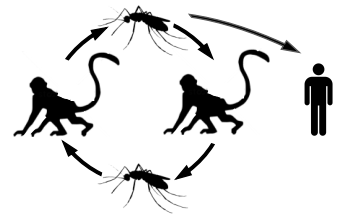
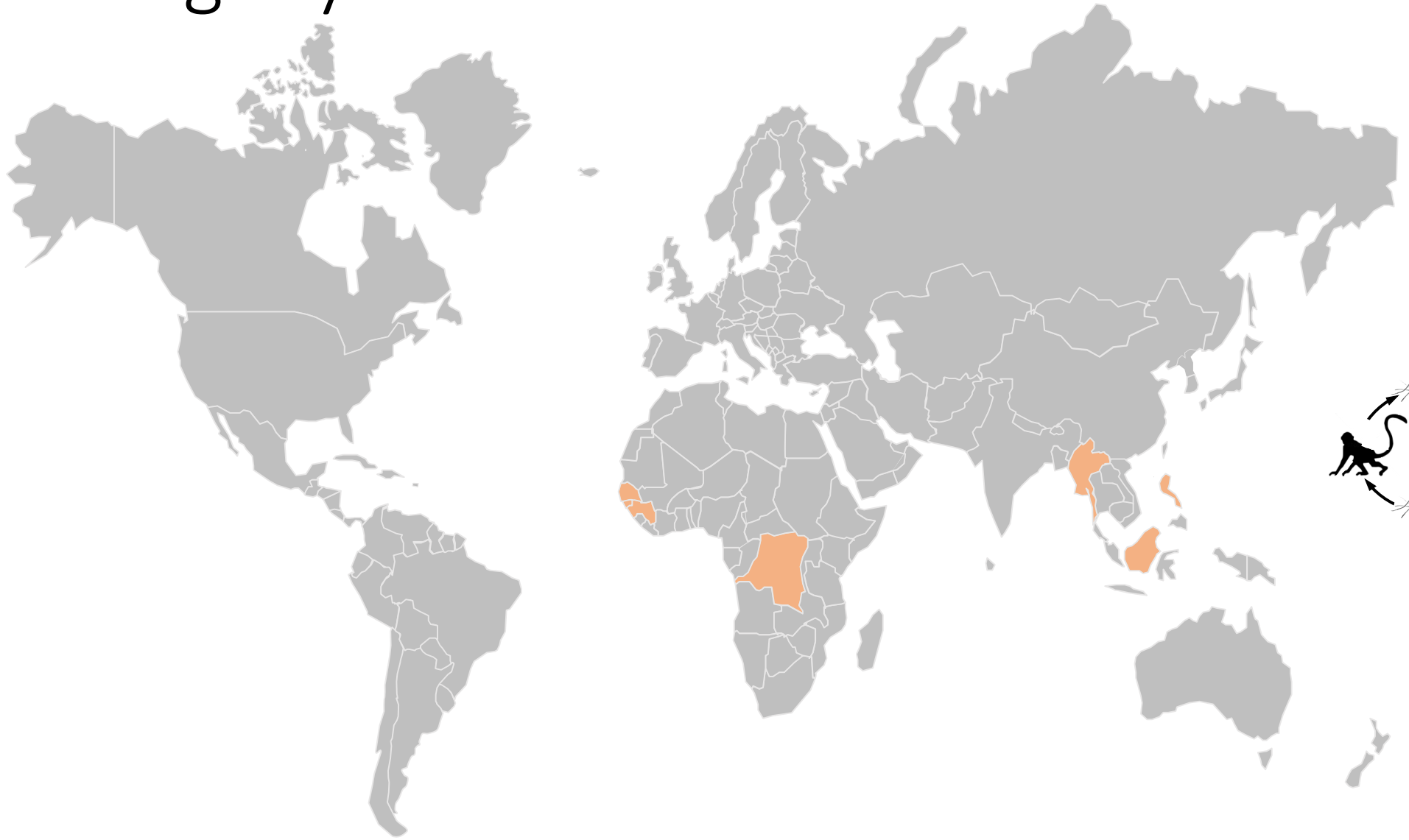


- Nouveau monde : tropisme neurologique (VEEV, EEEV, WEV)
- Ancien monde : tropisme articulaire

- Virus du chikungunya (CHIKV)



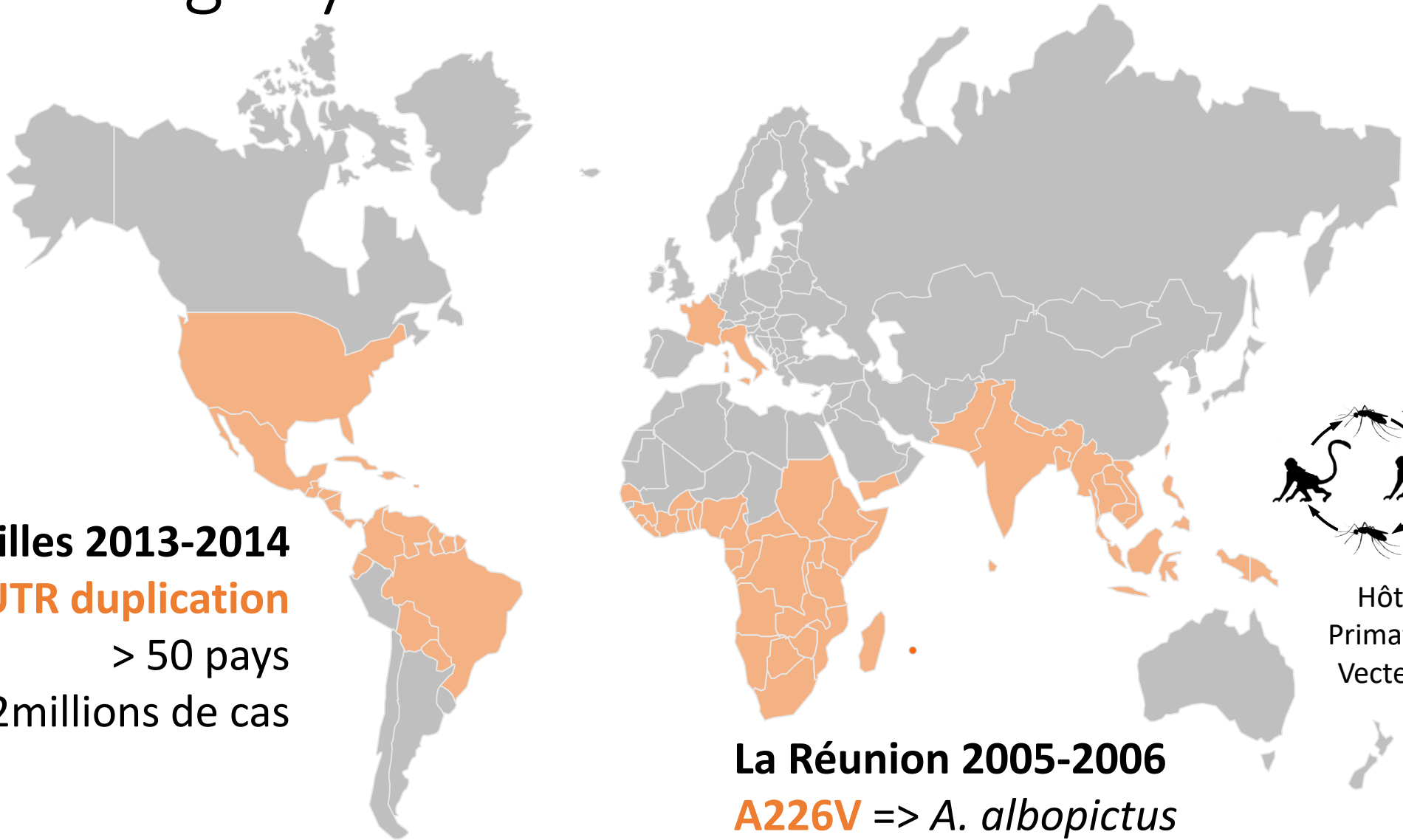
# Chikungunya 1986-2000



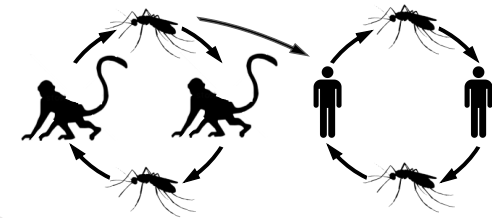


# Chikungunya 2000-2015

**Antilles 2013-2014**  
**3' UTR duplication**  
> 50 pays  
> 2 millions de cas



**La Réunion 2005-2006**  
**A226V** => *A. albopictus*  
> 40 pays  
> 6 millions de cas

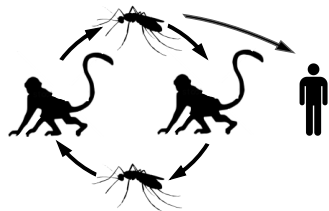


Hôte principal :  
Primate non humain  
Vecteur : *Aedes sp.*



# Autres alphavirus arthritogènes

## Mayaro virus (MAYV)



Hôte principal : Primate non humain

Vecteur : *Haemagogus sp.*, *Mansonia sp.*, *Psophora sp.*

Pas d'épidémie

★ 1954

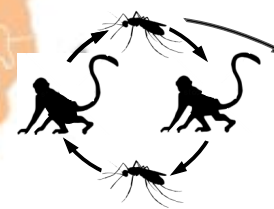
## O'nyong-nyong virus (ONNV)

Hôte principal : inconnu

Vecteur : *Anopheles sp.*

3 Epidémies : Ouganda 1959-1962, Côte d'Ivoire 1984-1985, Ouganda 1996-1997 > 40% population

1959



★ 1959

## Ross River virus (RRV)

Polyarthrite épidémique

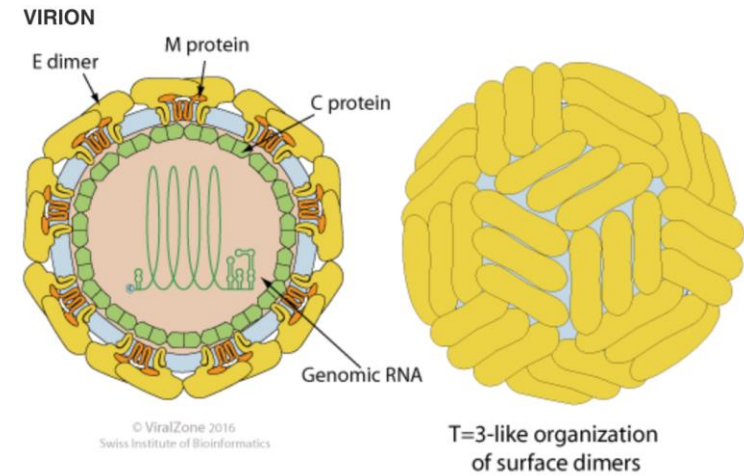
Hôte principal : marsupiaux

Vecteur : *Aedes sp.*, *Culex sp.*

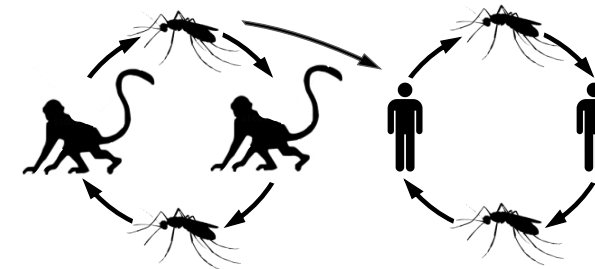
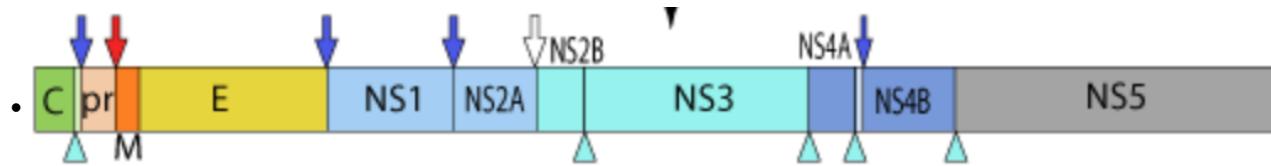
Epidémies : Australie, Iles du Pacifiques 1979-1980



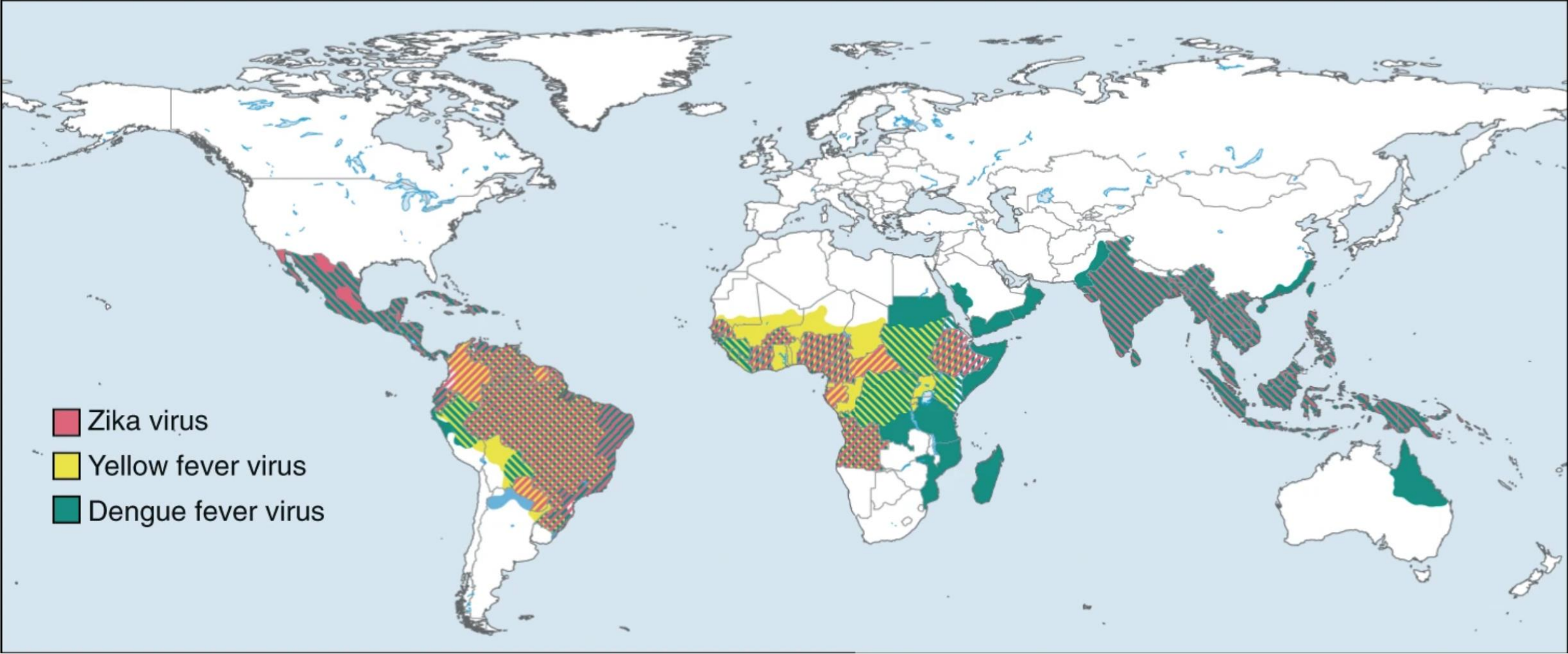
# Flavivirus






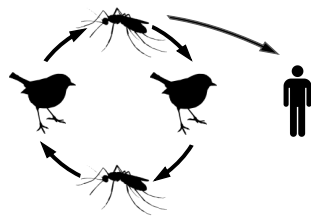
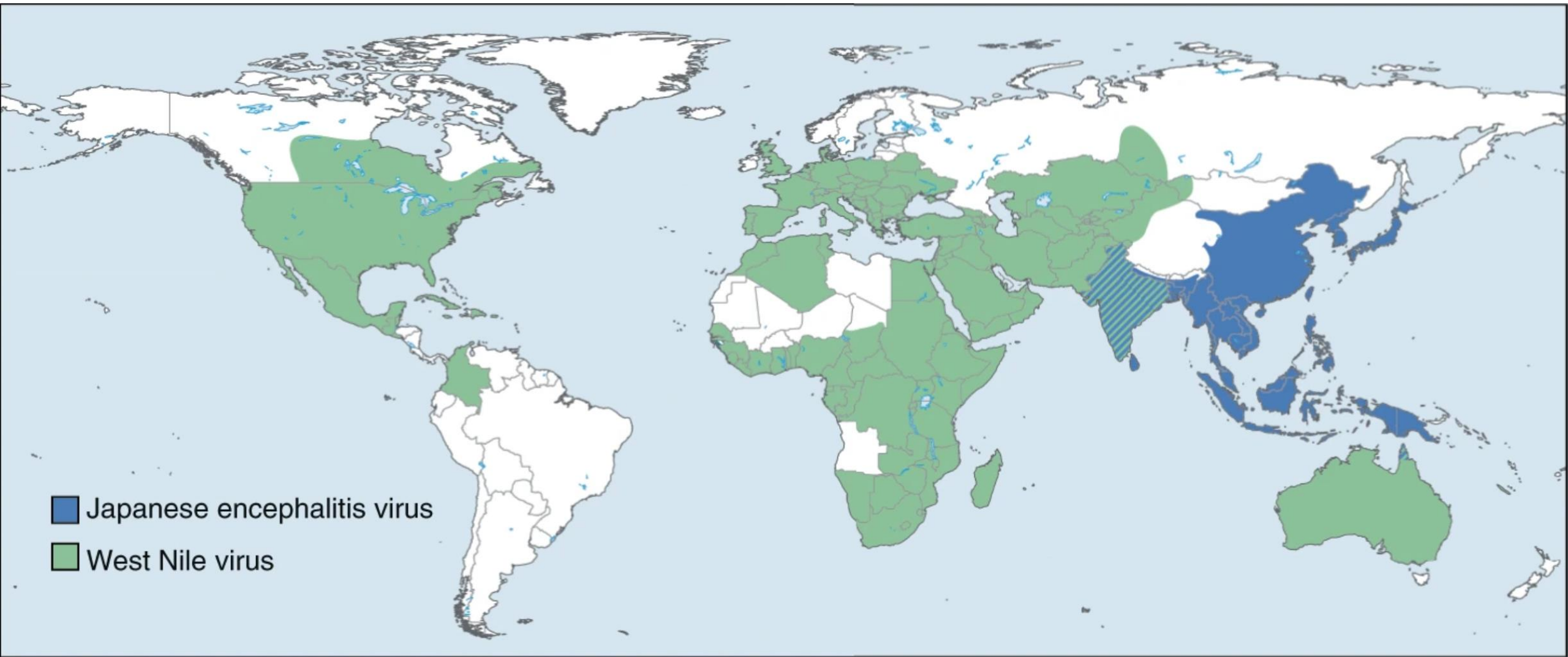
- Flavivirus, *Flaviviridae*
  - Virus à ARN simple brin +, enveloppé



- Les classiques : Virus de la dengue, de la fièvre jaune
- Les émergents récents : Zika, West Nile
- Les potentiels : Encéphalite japonaise, encéphalite à tique (TBEV), Usutu
  
- Pathogènes humains et vétérinaires
- Jusqu'à 400 million d'infection à flavivirus/an dans le monde
- Virus émergés vs virus à potentiel d'émergence

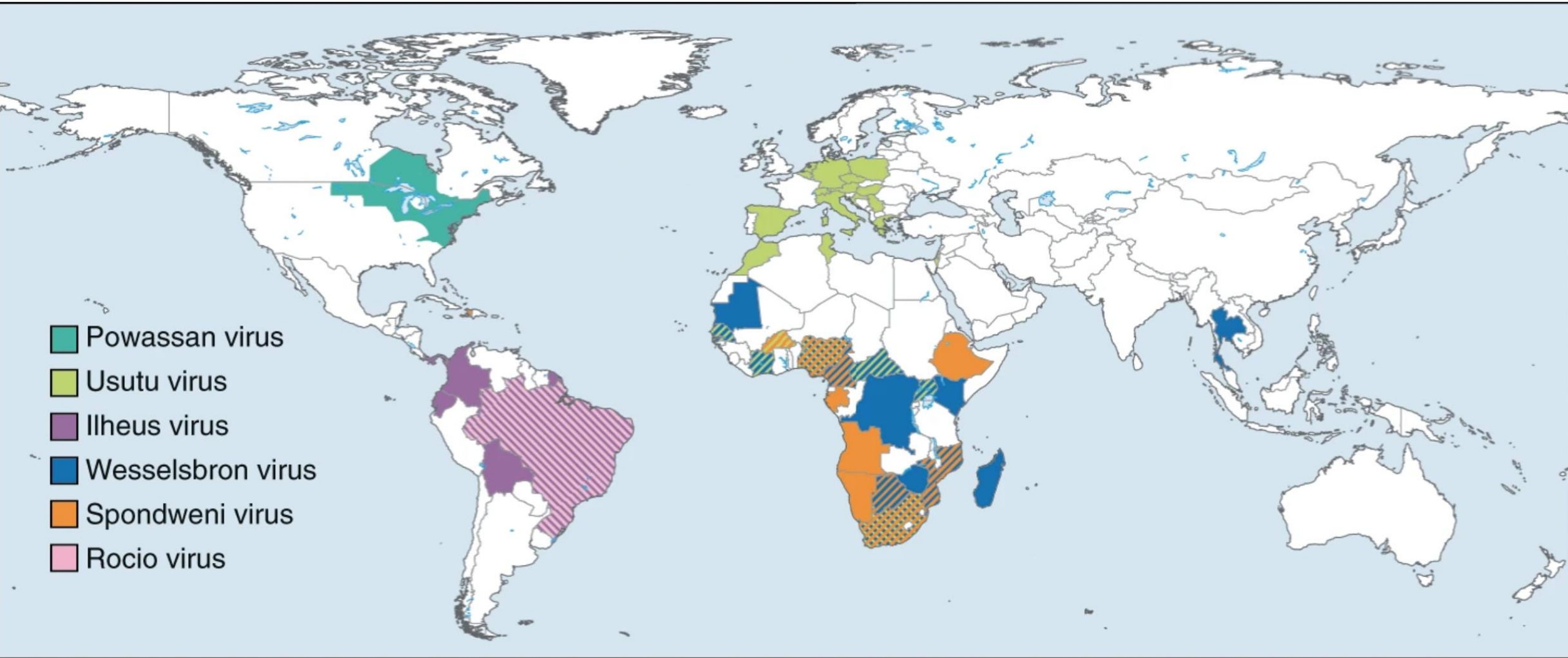


-  Zika virus
-  Yellow fever virus
-  Dengue fever virus

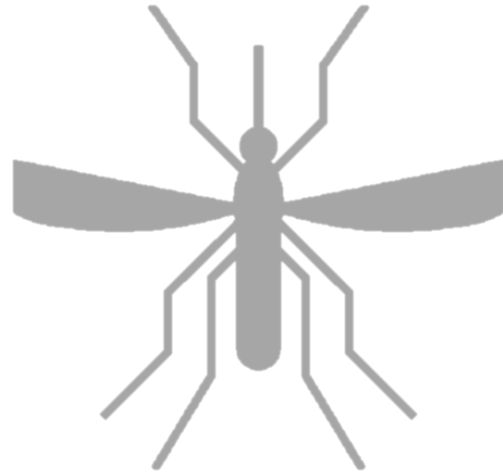


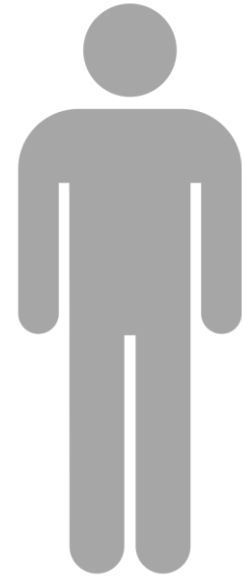
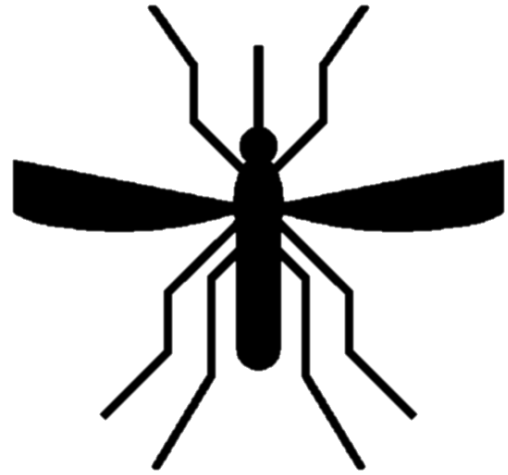
Tableaux neurologiques

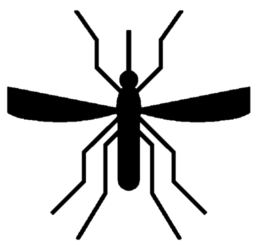
*Pierson and Diamond, Nature Microbiology, 2020*



Famille  
Souche/Génétique  
Pathogénicité

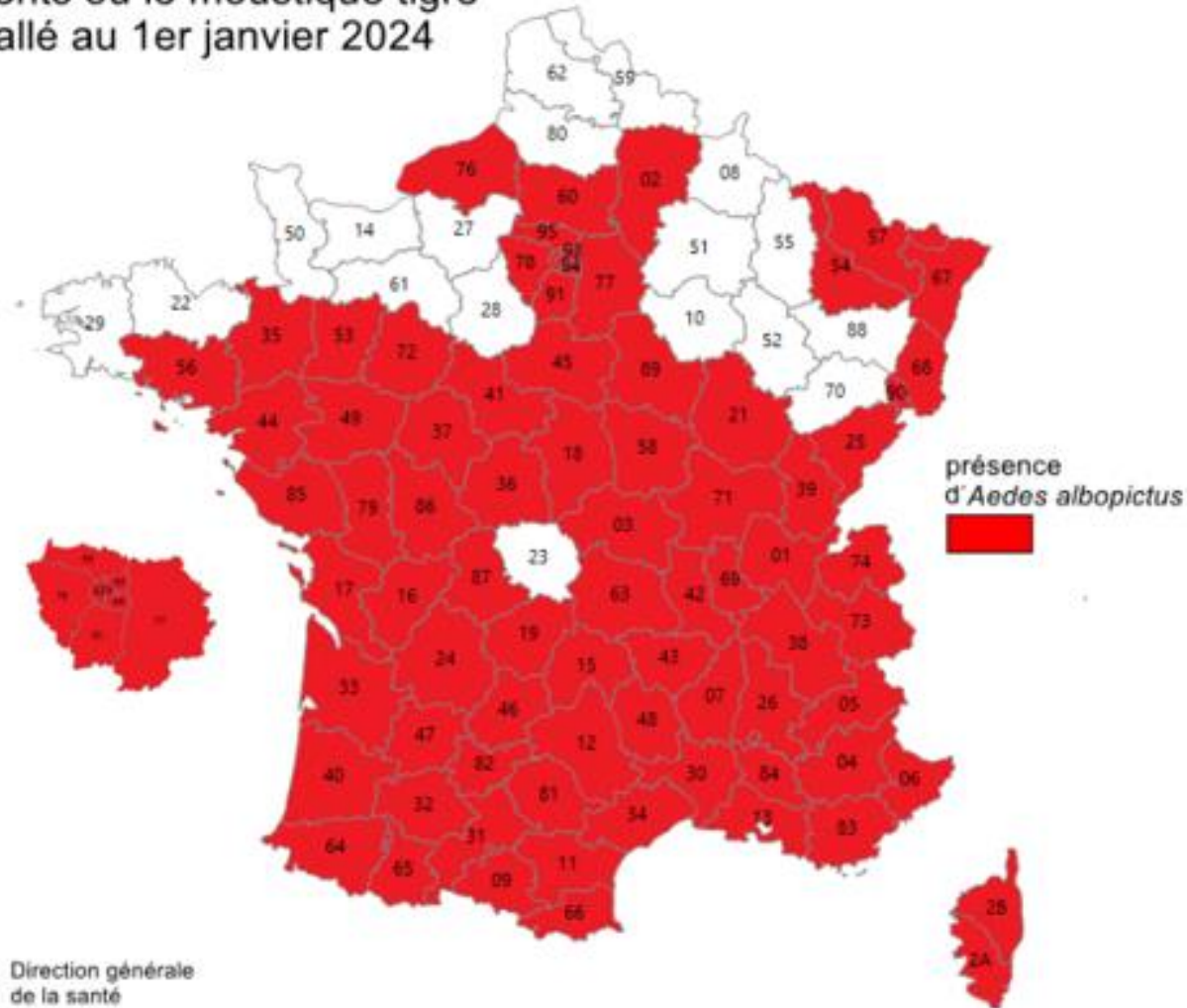






# Arboviroses hexagonales

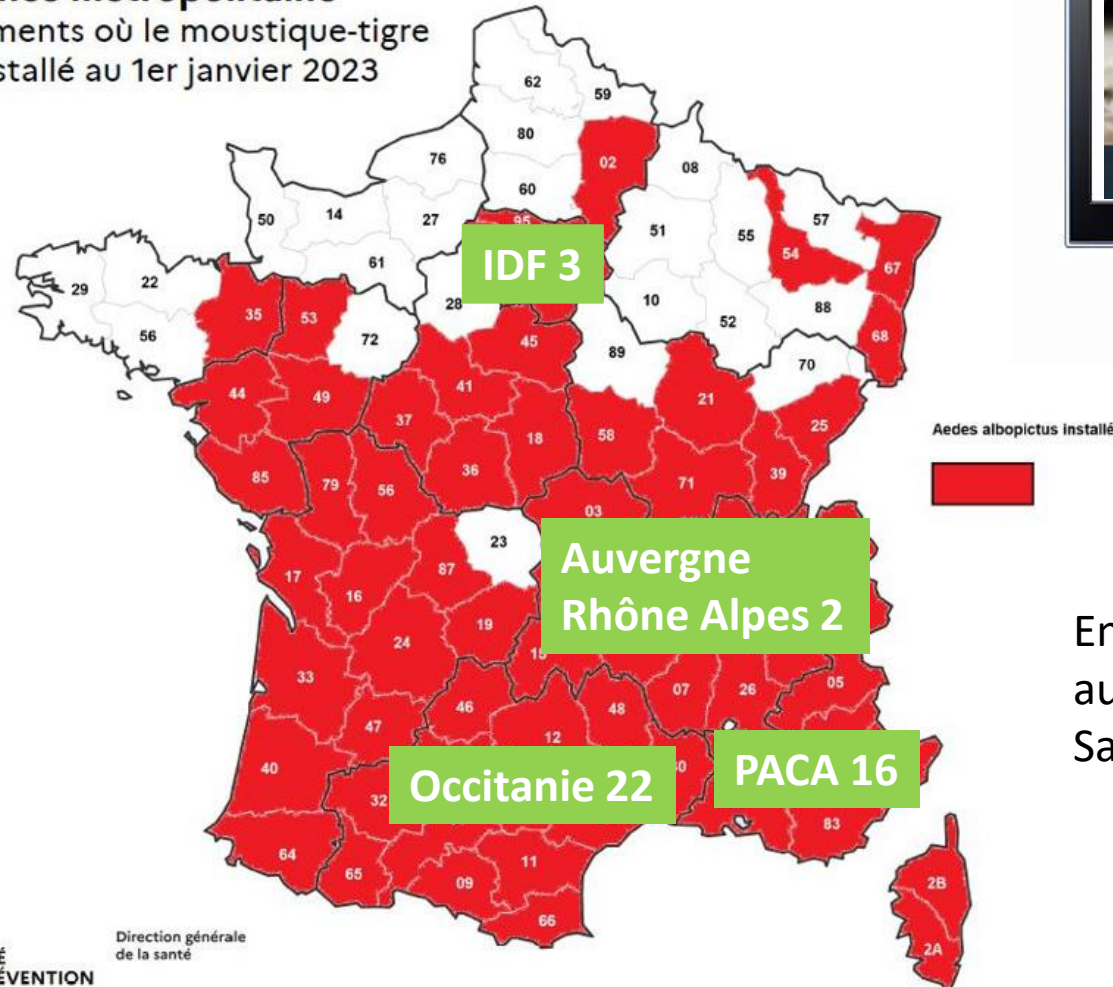
France Métropolitaine  
Départements où le moustique tigre  
est installé au 1er janvier 2024





# Arboviroses hexagonales

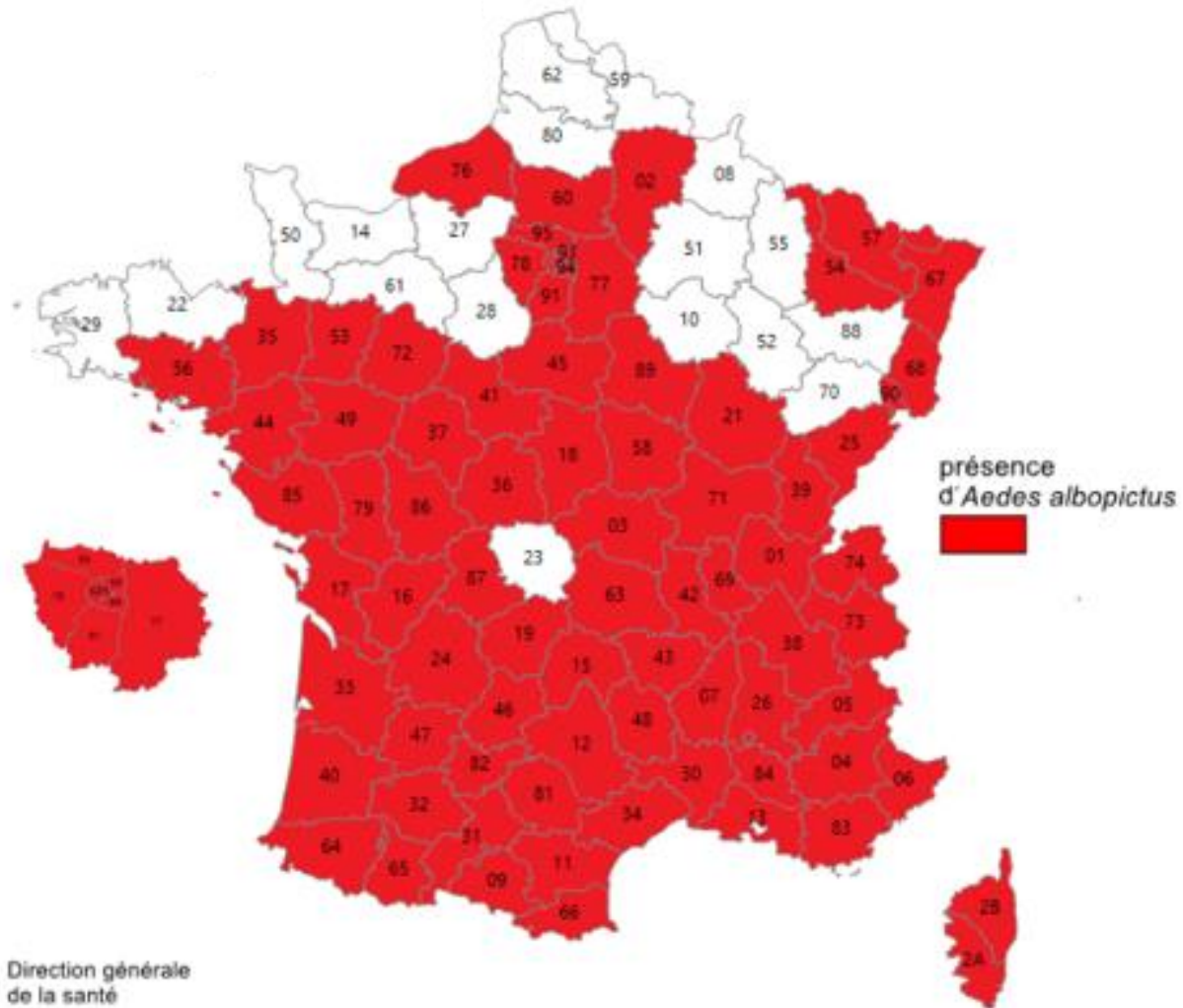
**France métropolitaine**  
Départements où le moustique-tigre est installé au 1er janvier 2023



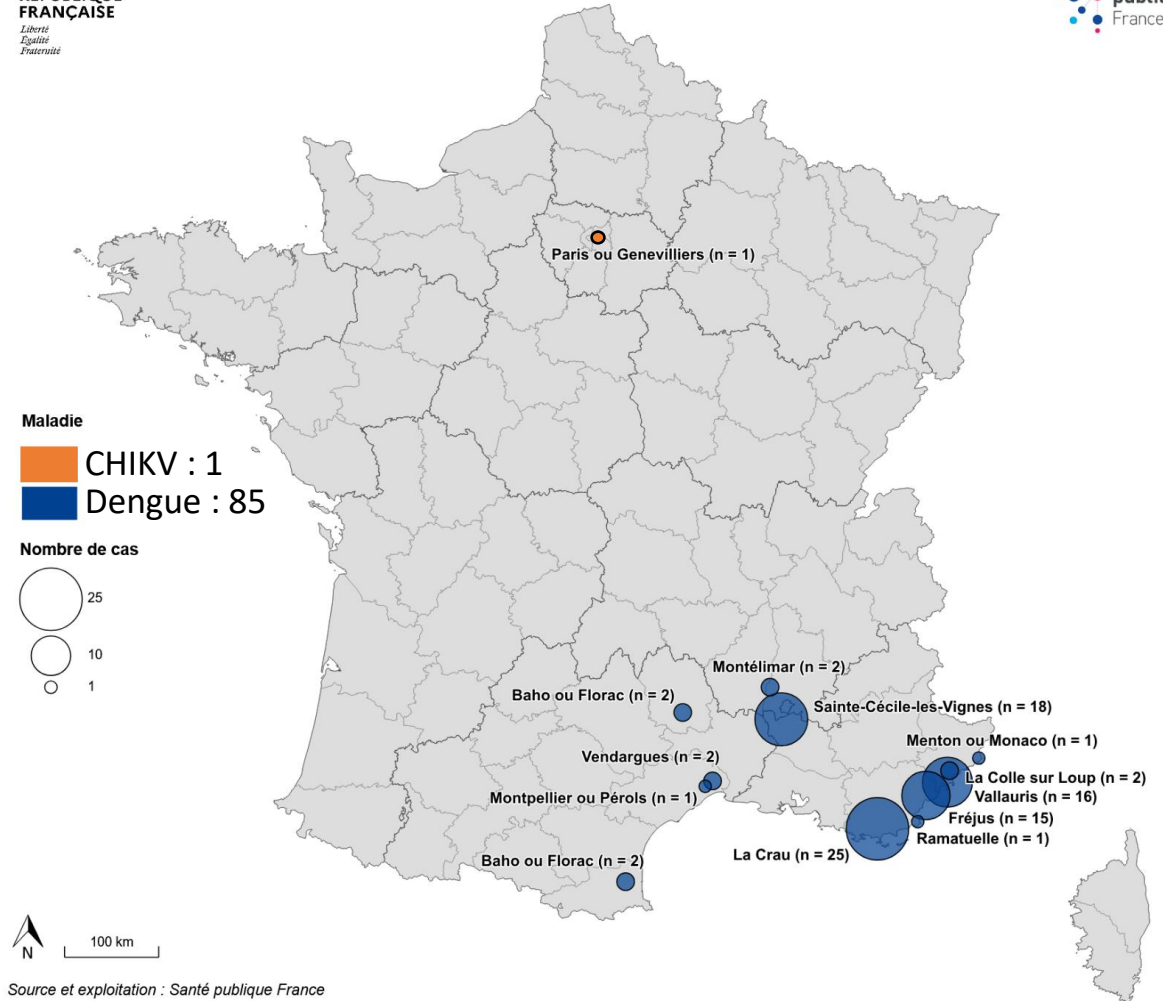
En 2023, 43 cas de dengue  
autochtones  
Santé publique France



# Arboviroses hexagonales

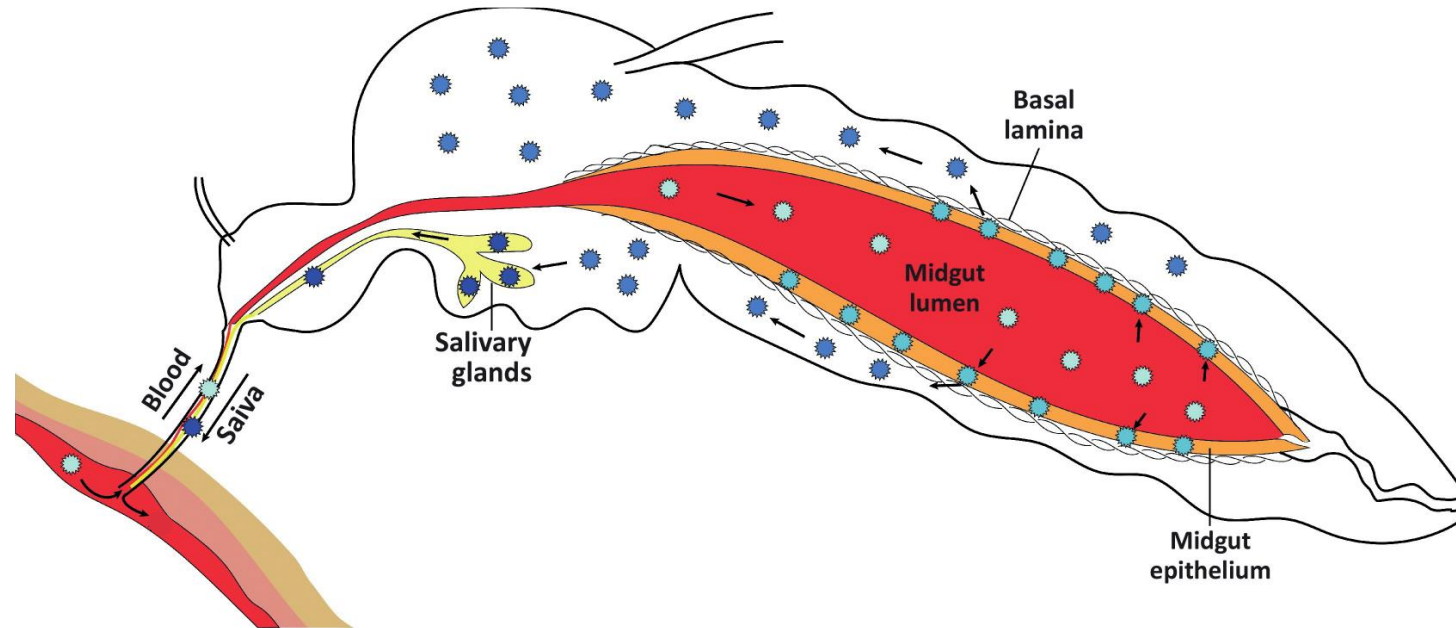


## Localisation des épisodes de transmission autochtone - 2024





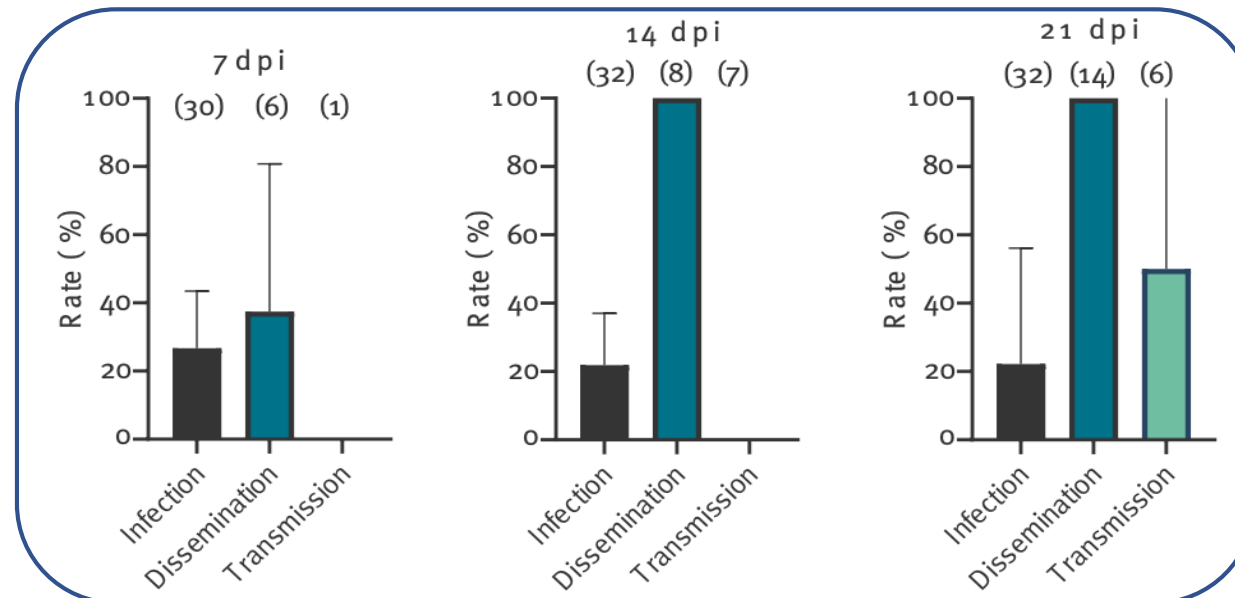
# Compétence vectorielle



*A. albopictus* : Ile de France (Haut de Seine)

Durée de vie *A. albopictus* : 3-6 semaines

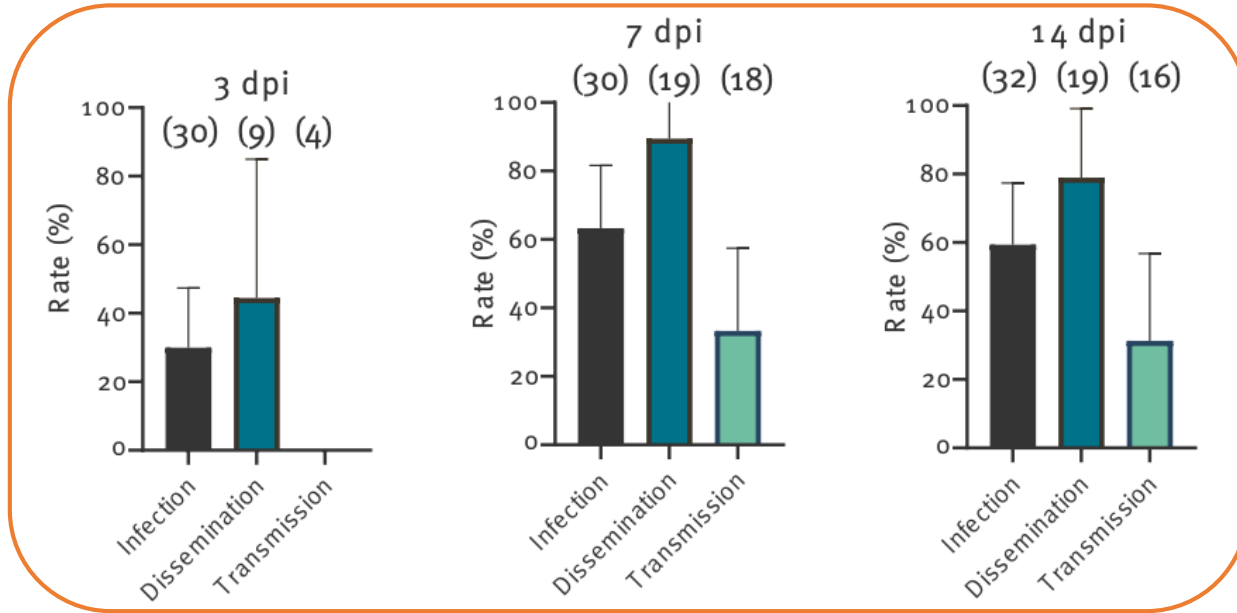
Température : 28°



Dengue



# Compétence vectorielle

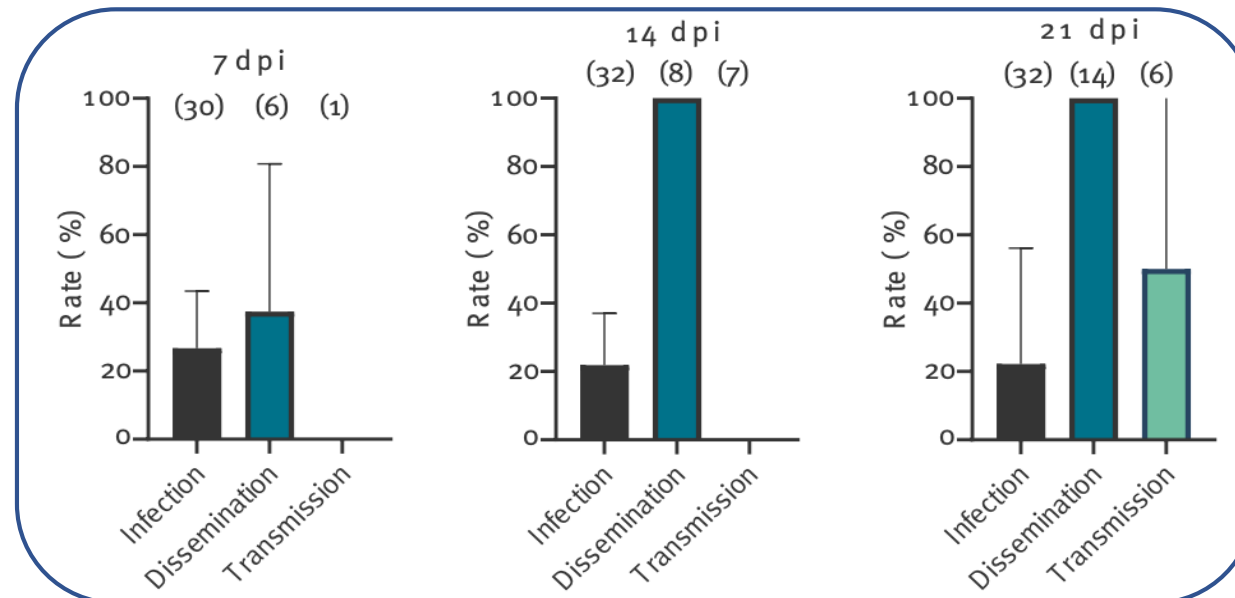


Chikungunya

*A. albopictus* : Ile de France (Haut de Seine)

Durée de vie *A. albopictus* : 3-6 semaines

Température : 28°

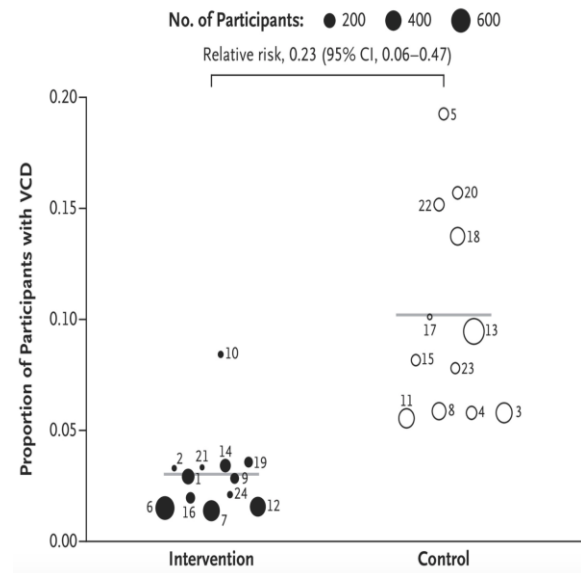
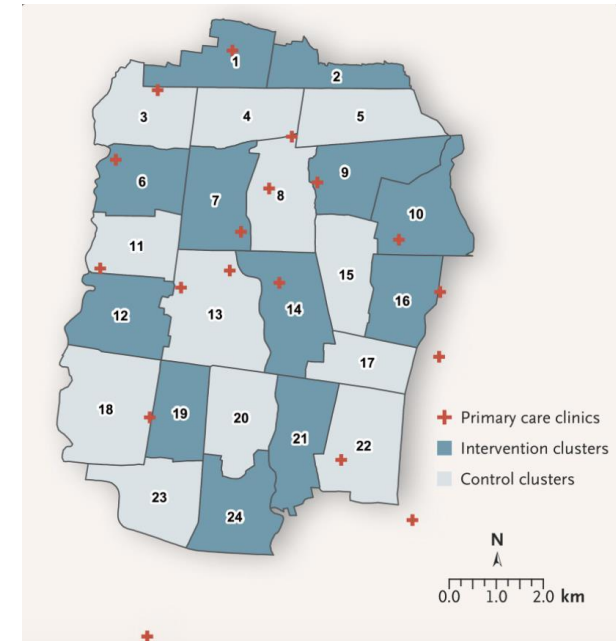


Dengue



# Compétence vectorielle : *Wolbachia*

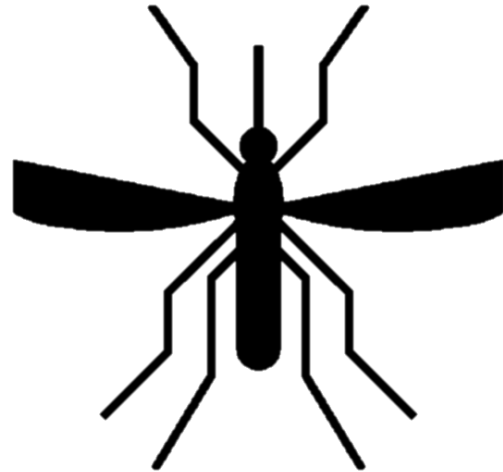
- Bactérie intracellulaire
- Diminue la dissémination intra-moustique des arboviroses
- Patients de 3 à 45 ans consultant pour fièvre
- Dengue confirmée virologiquement (VCD)
- Diminue les dengues symptomatiques et les hospitalisations

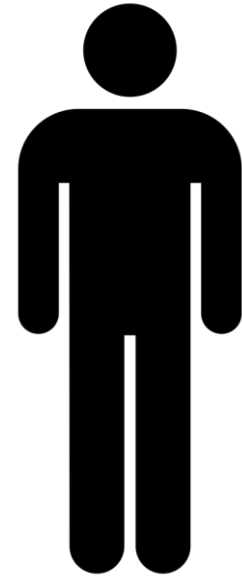


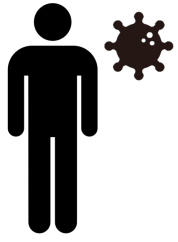
Subgroup	Intervention Clusters	Control Clusters	Protective Efficacy (95% CI)
	no. of participants/total no. (%)		
All cases of VCD	67/2905 (2.3)	318/3401 (9.4)	77.1 (65.3–84.9)
VCD cases according to DENV serotype			
DENV-1	12/2905 (0.4)	45/3401 (1.3)	71.0 (18.2–89.7)
DENV-2	20/2905 (0.7)	134/3401 (3.9)	83.8 (72.1–90.6)
DENV-3	5/2905 (0.2)	22/3401 (0.6)	75.3 (4.9–93.6)
DENV-4	17/2905 (0.6)	70/3401 (2.1)	73.6 (57.9–83.5)
Unknown	14/2905 (0.5)	53/3401 (1.6)	71.3 (50.8–83.3)
Participants hospitalized with VCD	13/2905 (0.4)	102/3401 (3.0)	86.2 (66.2–94.3)

Espèce  
Génétique  
Microbiote  
=> Compétence

Présence  
Abondance  
Anthropophage







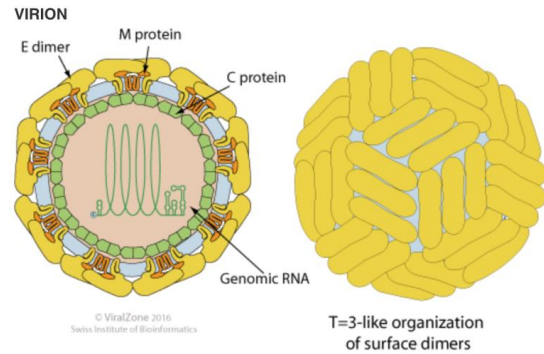
# Arbovirose : clinique

- Incubation courte (< 7 jours)
- Nombreuses formes asymptomatiques
- Si symptomatique
  - Formes bénignes majoritaires : syndrome pseudo-grippaux aspécifiques
  - Formes graves dans un second temps
    - Neurologiques
    - Viscérales
    - Fièvres hémorragiques
- Diagnostic
  - RT PCR
  - Sérologie
    - mise en défaut dans les formes graves
    - Intéressantes dans les méningo-encéphalites



# Arboviroses virologie

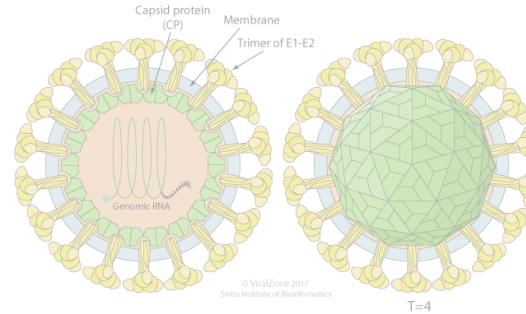
## Flaviviridae



### Flavivirus

- Fièvre Jaune\***
- Dengue\***
- Zika**
- Encéphalite japonaise
- Encéphalite à Tiques**
- West Nile virus**
- Usutu virus**

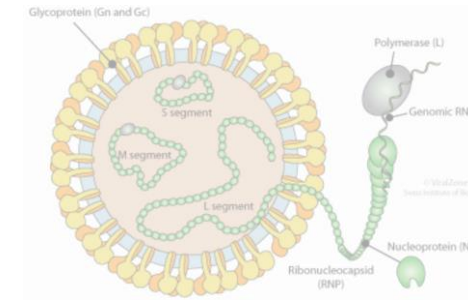
## Togaviridae



### Alphavirus

- Chikungunya**
- O'Nyong Nyong
- Mayaro
- Ross river
- Sindbis**
- VEE, EEE, WEE

## Bunyaviridae



### Phlebovirus

- Rift Valley Fever\*
- Toscana**
- Sandfly Naples
- Sandfly Sicilian

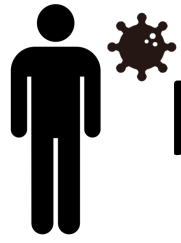
### Nairovirus

- Fièvre Crimée Congo\***

### Ortho-bunyavirus

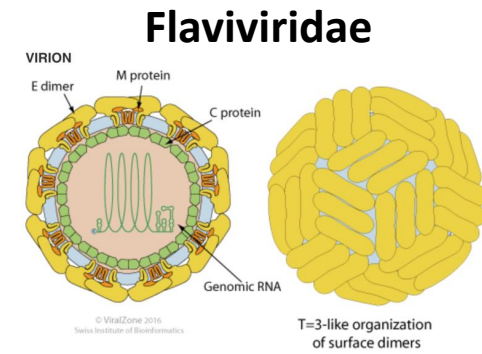
- Oropouche**

\* Arbovirose hémorragique



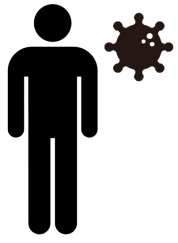
# Pathologie induite par les flavivirus

- 50-80% d'infections asymptomatiques
- Formes modérées : syndrome pseudo-grippal
  - Céphalées
  - Myalgies +/- arthralgies
  - Rash cutané
- Formes sévères
  - Atteintes neurologiques (WNV, TBEV, ZIKV)
  - Atteintes « viscérales » : hépatites, syndrome de fuite capillaires
  - Formes congénitales (ZIKV++, WNV?) : microcéphalie, insuffisance placentaire



## Flavivirus

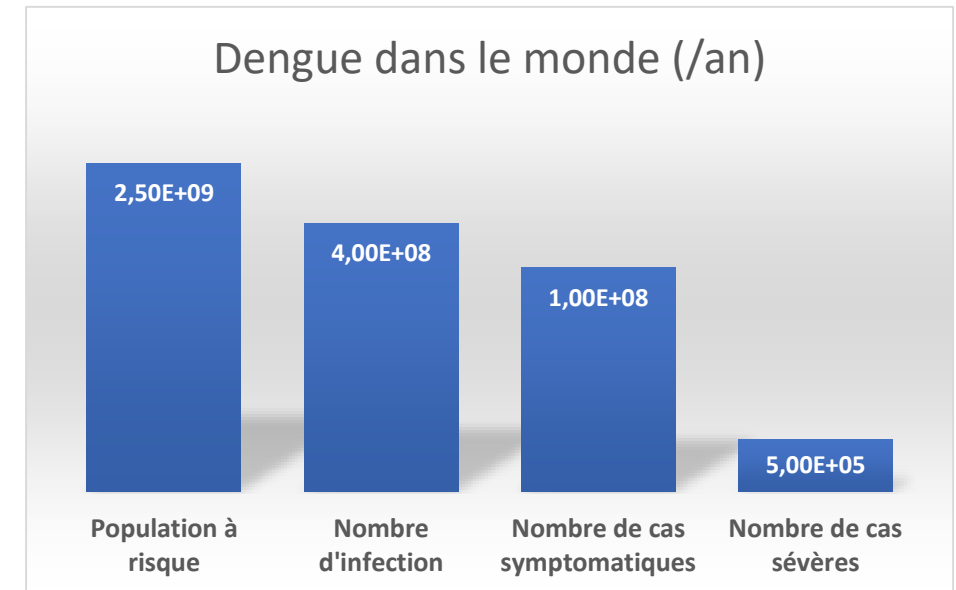
Dengue  
Zika  
Encéphalite à Tiques  
West Nile virus  
Usutu

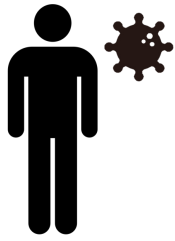


# Dengue



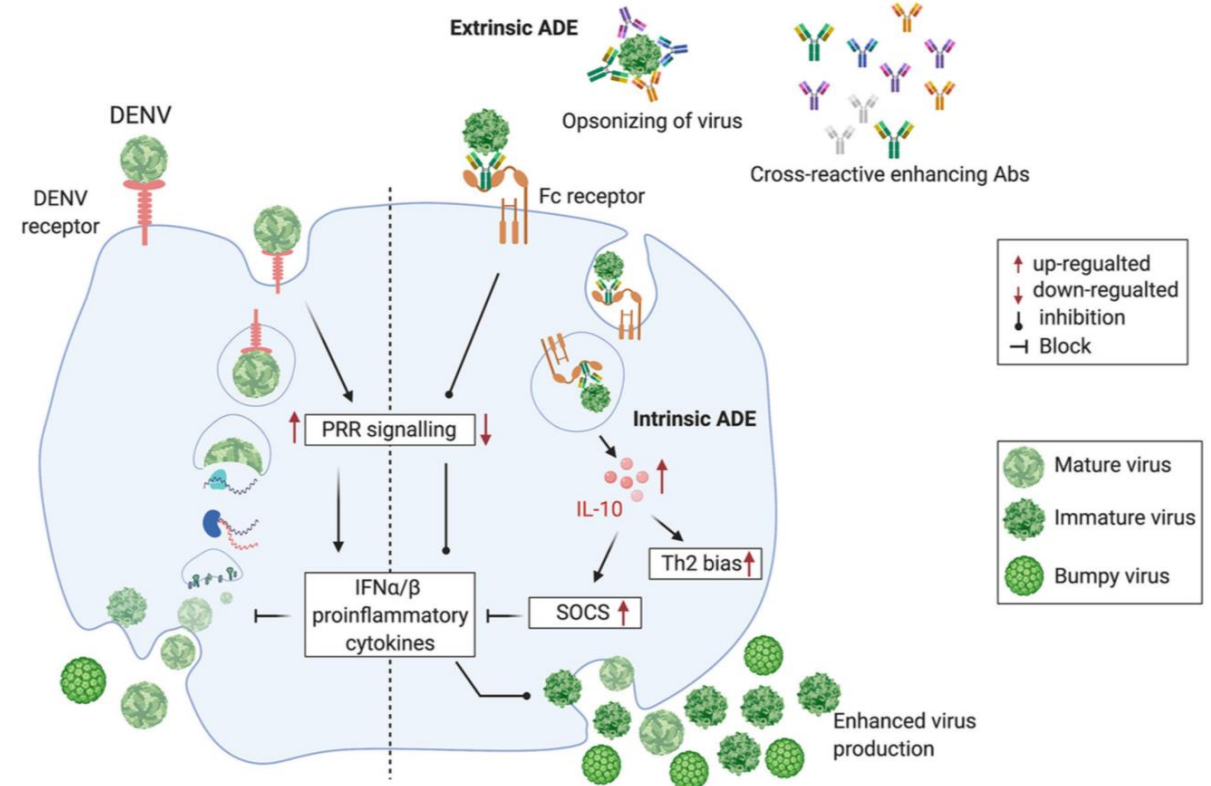
- Transmise par *Aedes aegypti*
- $\frac{1}{4}$  de la population mondiale vit en zone d'endémie
- Incidence
  - > 1939 : épidémies sporadiques
  - Actuellement : 400 millions d'infection par an
  - Arbovirose la plus fréquente
- Epargne pour l'instant les zones tempérées
  - Rares épidémies uniquement
  - *A. aegypti* non présents

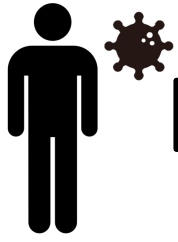




# Dengue

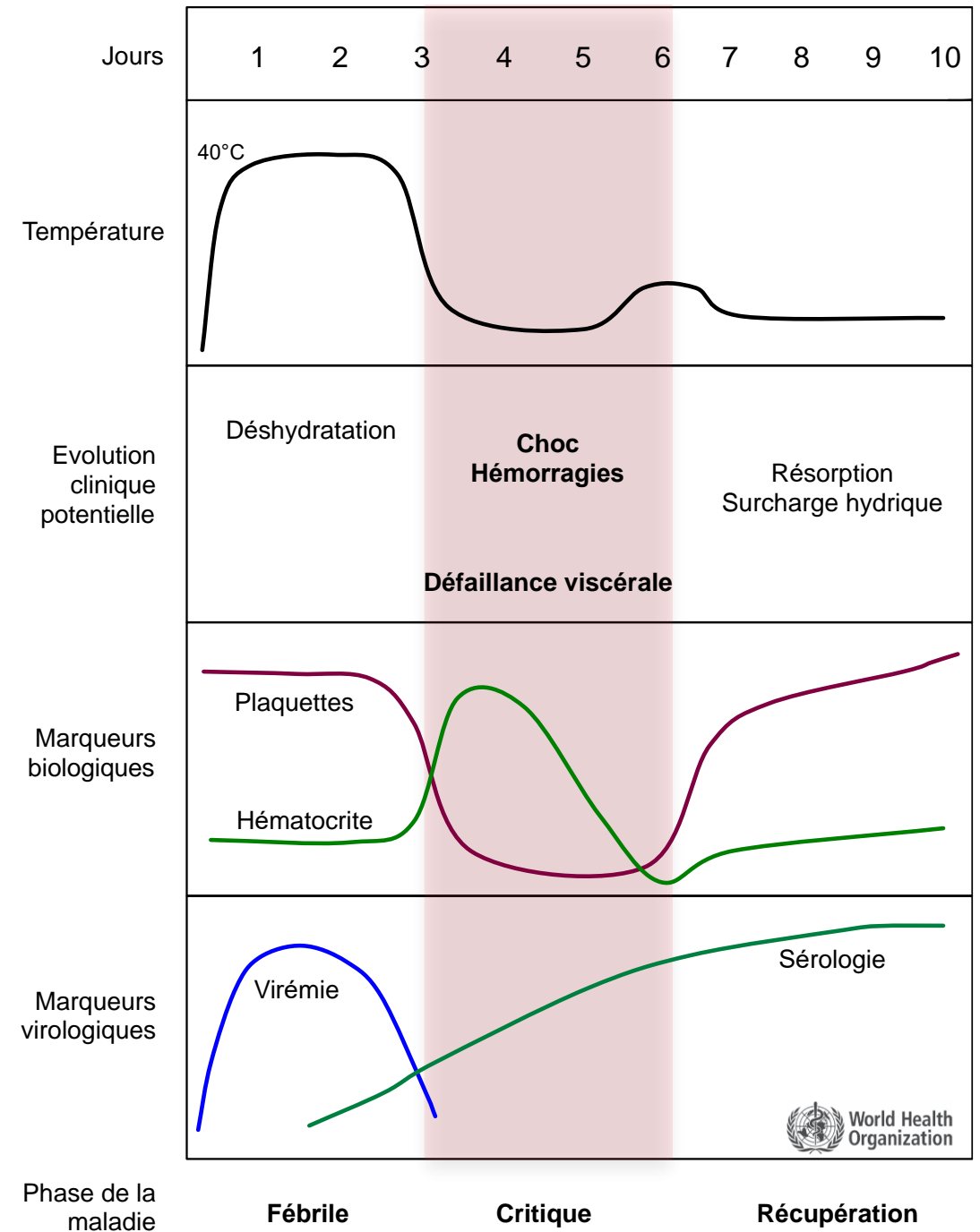
- **4 sérotypes**
  - Immunité contre le sérotype infectant uniquement
  - Maximum 4 dengues/personne
- Symptomatiques vs Asymptomatiques
  - Forme non compliquée : fièvre dengue classique
  - Forme sévère :
    - syndrome de fuite capillaire >> syndrome hémorragique, hépatite
    - Plus fréquents chez les nouveaux nés
- Antibody-dependent enhancement (facilitation par les anticorps)
  - 2eme infection plus grave
  - AC hétérologues contre les autres sérotypes
  - Facilite l'infection des monocytes-macrophages

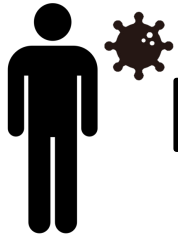




# Dengue : phase fébrile

- Début brutal (noter date et heure +++)
- De J<sub>1</sub> à J<sub>3/4</sub> (jusqu'à J<sub>7</sub>)
  - Fièvre, syndrome algique
  - Érythème facial ou diffus
  - Pharyngite, injection conjonctivale
  - Signes digestifs
  - Hémorragies mineures
  - CRP < 60 mg/l, leucopénie
- Déshydratation +++

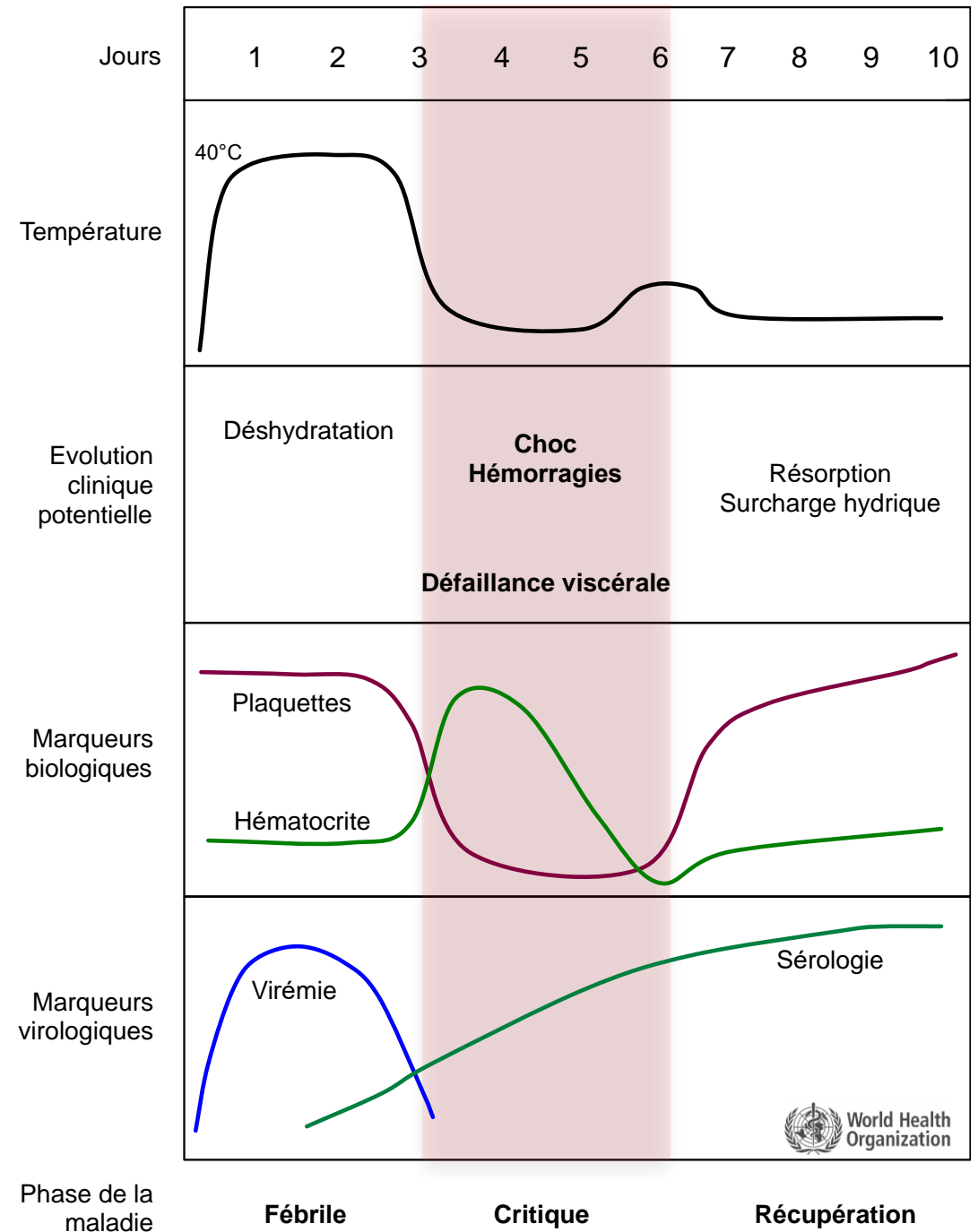


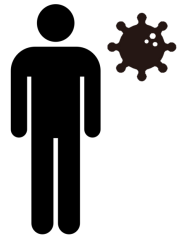


# Dengue : phase critique

- De J<sub>3</sub> à J<sub>7</sub>
- Baisse de la température (< 38°C)
- Asthénie, déshydratation

Amélioration clinique	Fuite plasmatique	Défaillance viscérale
<ul style="list-style-type: none"><li>• Asthénie</li><li>• Guérison</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risque d'aggravation</li><li>• Choc (TA diff &lt;20mm Hg)</li><li>• Hémorragie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hépatite</li><li>• Ins. rénale</li><li>• Myocardite</li><li>• Encéphalopathie</li><li>• ...</li></ul>

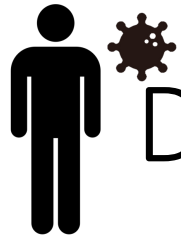




# Dengue : phase de récupération

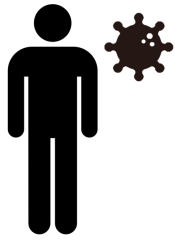
- Amélioration clinique
  - Réabsorption du liquide extracellulaire (48 à 72 h)
  - Éruption, prurit
  - Bradycardie
  - Augmentation du taux de plaquettes
- Défaillance viscérale
  - Myocardite
  - Ophtalmologique
  - Neurologique





# Dengue : Risque de Dengue sévère

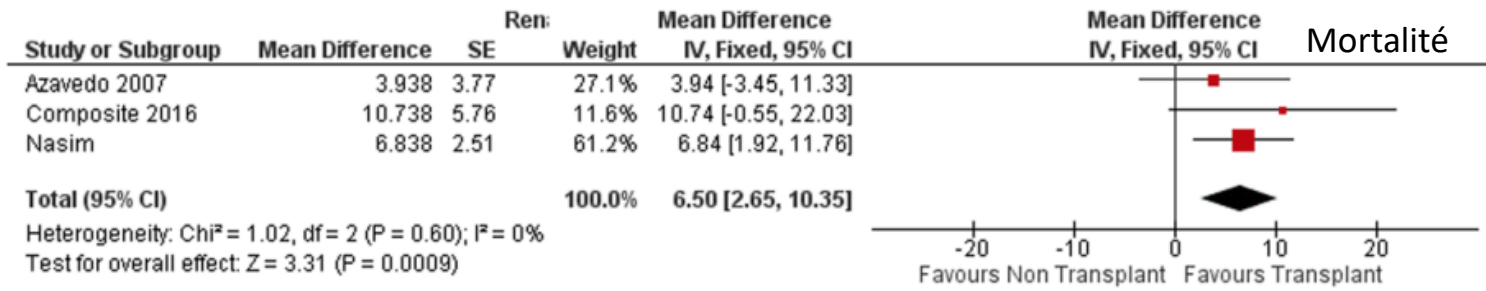
		% dengue sévère si facteur	% dengue sévère si pas facteur	OR	IC 95
ATCD	Femme	16,2	10,5	1,13	1,01-1,26
	<b>Diabète</b>	31,3	16	<b>4,38</b>	2,58-7,43
	HTA	35	20,6	2,19	1.36–3.53
	<b>Néphropathie</b>	45,8	16	<b>4,67</b>	2.21–9.88
	Maladie cardiovasculaire	23,1	8,6	2,79	1.04–7.50
	2 <sup>eme</sup> dengue	11,8	5,2	2,26	1.65–3.09
Clinique (phase fébrile)	Vomissement	13,5	6,8	2,25	1.87–2.71
	Douleur abdominale	17,7	8,1	1,92	1.35–2.74
	Saignement muqueux ou spontané	17,9	10,8	1,57	1.13–2.19
	<b>Œdèmes</b>	42,1	14,9	<b>4,61</b>	2,29-9,26



# Dengue chez le transplanté rénal

Transplantés rénaux		Non transplantés		p
n	%	Prevalence <sup>7a</sup>	(n = 81,327) %	

- Méta-analyse sur les dengues des transplantés rénaux
- Présentation clinique différente :
  - moins de symptômes standards
  - plus de forme grave (fuite capillaire et hémorragie)
  - plus de décès (mais biais de sélection++)
- Surrisque des patients récemment greffés (< 1 mois)
- Pas de différence pronostic selon l'immunosuppresseur



## Symptoms and Signs

Fever at presentation	162	86.4	98.8	0.006
Myalgia	159	47.0	92.4	<0.001
Arthralgia -	39	20.2	76.4	<0.001
New bleeding complications	127	14.9	10.2	0.147
Headache -	133	34.6	95.8	<0.001
Diarrhea	13	15.3		0.122
Pleural effusions	115	17.4	2.2	<0.001
Ascites +	23	34.8	1.1	0.003

## Laboratory findings

Thrombocytopenia	127	93.7		
Leucopenia	133	66.9		
LFT abnormalities	39	71.8		
Graft dysfunction	141	58.9		

## Severity of disease

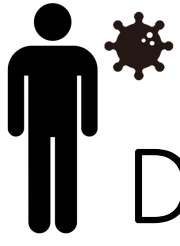
DHF / DSS +	168	16.0	3.7	<0.001
-------------	-----	------	-----	--------

## Confirmation of disease

IgM	168	87.5		
RT PCR / NS1	168	13.7		

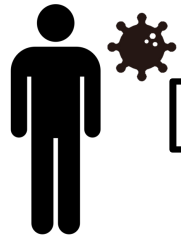
## Outcome

Alive with a functioning graft	168	84.5		
Graft failure	168	6.5		
Death +	168	8.9	0.062 <sup>b</sup>	<0.001



# Dengue : Prise en charge

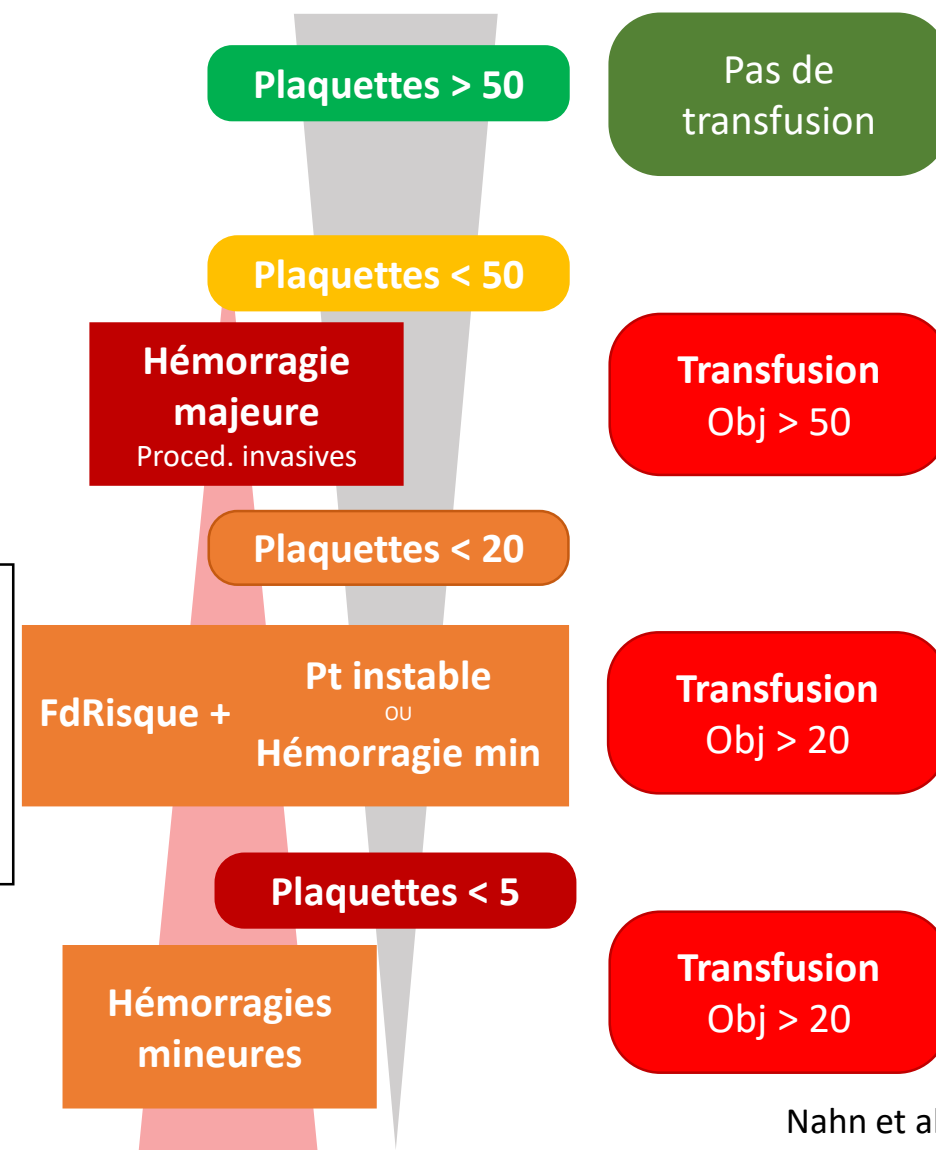
- Ambulatoire vs hospitalisation
- Hydratation +++
- Paracétamol (sans excès)
- Pas d'AINS
- Suivi si ambulatoire



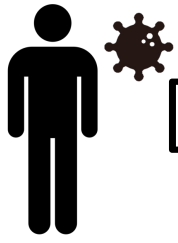
# Dengue : Prise en charge

- Ambulatoire vs hospitalisation conventionnelle vs USI
- Hydratation +++, Paracétamol (sans excès)
- Dengue sévère:
  - Remplissage, hydratation
    - Cristalloïdes > colloïdes
  - Surveillance de l'hématocrite
  - Thrombopénie
    - Transfusion de plaquettes?
- Isolement/moustiquaires

FdRisque :  
HTA, AVC  
Trauma crânien  
Chirurgie  
Anticoagulants  
Coagulopathie

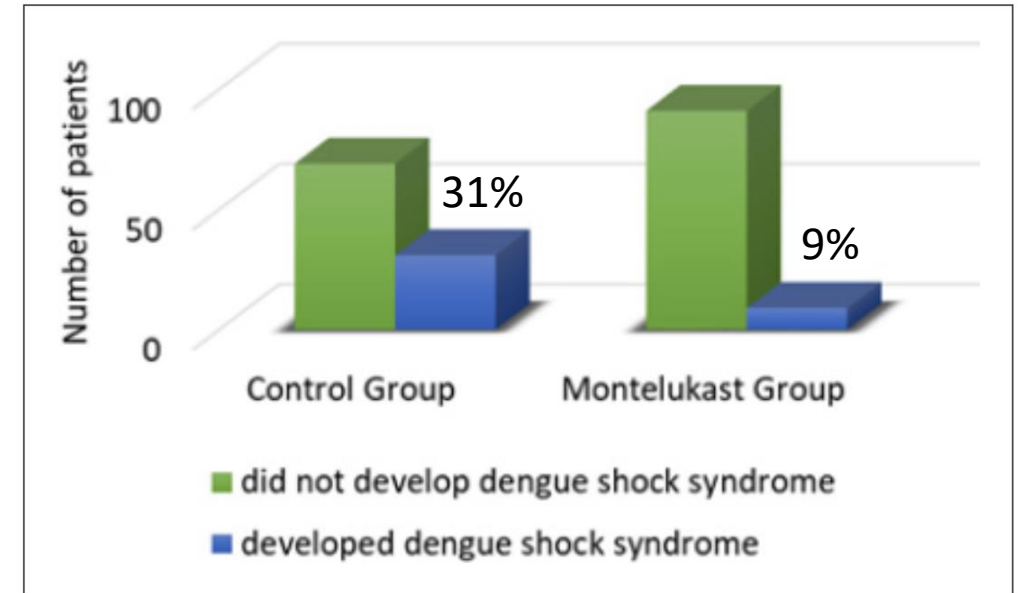


Nahn et al, CID 2001  
Wills et al, NEJM, 2005  
Somasetia et al, Crit Care, 2014  
Thomas L *et al*, Transfusion, 2009  
De castro et al, Am J Trop Med Hyg, 2007



# Dengue : traitement des formes graves

- Montelukast = agoniste du récepteur des leucotriènes qui régule la perméabilité vasculaire
- Pakistan
- Essai randomisé, ouvert
- 100 patients par bras
- Diminution du RR de DSS de 71%
- Mais : peu d'informations sur la population de l'étude (Dengue chez 13-65 ans)



Effect of Montelukast in Preventing Dengue With Warning Signs in Dengue Patients: a Multicenter (Thai) Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Superiority Trial



# Vaccins contre la dengue

**Table 1. Licensed DENV Vaccines and Vaccine Candidates in Pre-clinical and Clinical Trials**

Platform	Vaccine	Strategy	Phase	Ref.
Inactivated virus	TPIV	tetravalent purified formalin inactivated, boosted with other platform vaccines	pre-clinical	(Simmons et al., 2010)
Live-attenuated virus Qdenga =	<del>Denvaxia®</del>	YF17D vaccine backbone with DENV1-4 prM/E genes. (Sanofi Pasteur)	<del>licensed</del>	(Hadinegoro et al., 2015)
	TAK-003	attenuated DENV2 backbone with DENV1, 2 and 4 prM/E genes. (Takeda)	licensed	(Biswal et al., 2020)
	TV003	DENV1-4 strains with 3' UTR nucleotide mutations. (NIH)	Phase III	(Kallas et al., 2020)
Viral vector	MVA-based	replicating MVA vectors delivering DENV rE genes	pre-clinical	(Men et al., 2000)
	AV-based	replication-defective AVs delivering tetravalent DENV E antigens	pre-clinical	(Holman et al., 2007)
	VRP	replicating alphavirus vectors delivering DENV prM/E genes	pre-clinical	(White et al., 2013)
Protein subunit	EDIII	Bacterially expressed E domain III	pre-clinical	(Babu et al., 2008) (Yang et al., 2012)
	EDIII	lipidated bacterially expressed tetravalent E domain III	pre-clinical	(Chiang et al., 2016)
	EDIII	tetravalent E domain III expressed in yeast	pre-clinical	(Rajpoot et al., 2018) (Shukla et al., 2017)
	EDIII	capsid-EDIII chimeric subunits	pre-clinical	(Valdés et al., 2011)
	rE	soluble rE subunits	phase I	(Manoff et al., 2015)
	rE	nanoparticle display of rE subunits	pre-clinical	(Metz et al., 2018)
	rE	lipid nanoparticle co-formulation with rE subunits	pre-clinical	(Swaminathan et al., 2016)
Nucleic acid	DNA	DENV1 prM/E gene delivery	phase I	(Beckett et al., 2011)
	DNA	tetravalent prM/E gene delivery with lipid adjuvant	phase I	(Danko et al., 2018)
	mRNA	delivery of ZIKV prM/E genes	pre-clinical	(Pardi et al., 2017)

TPIV, Tetravalent purified inactivated vaccine; MVA, Modified Vaccinia Ankara; AV, Adenovirus; VRP, Venezuelan equine encephalitis virus replicon particle; EDIII, Envelope protein domain III; rE, recombinant envelope protein; ZIKV, Zika virus.

Retiré du marché

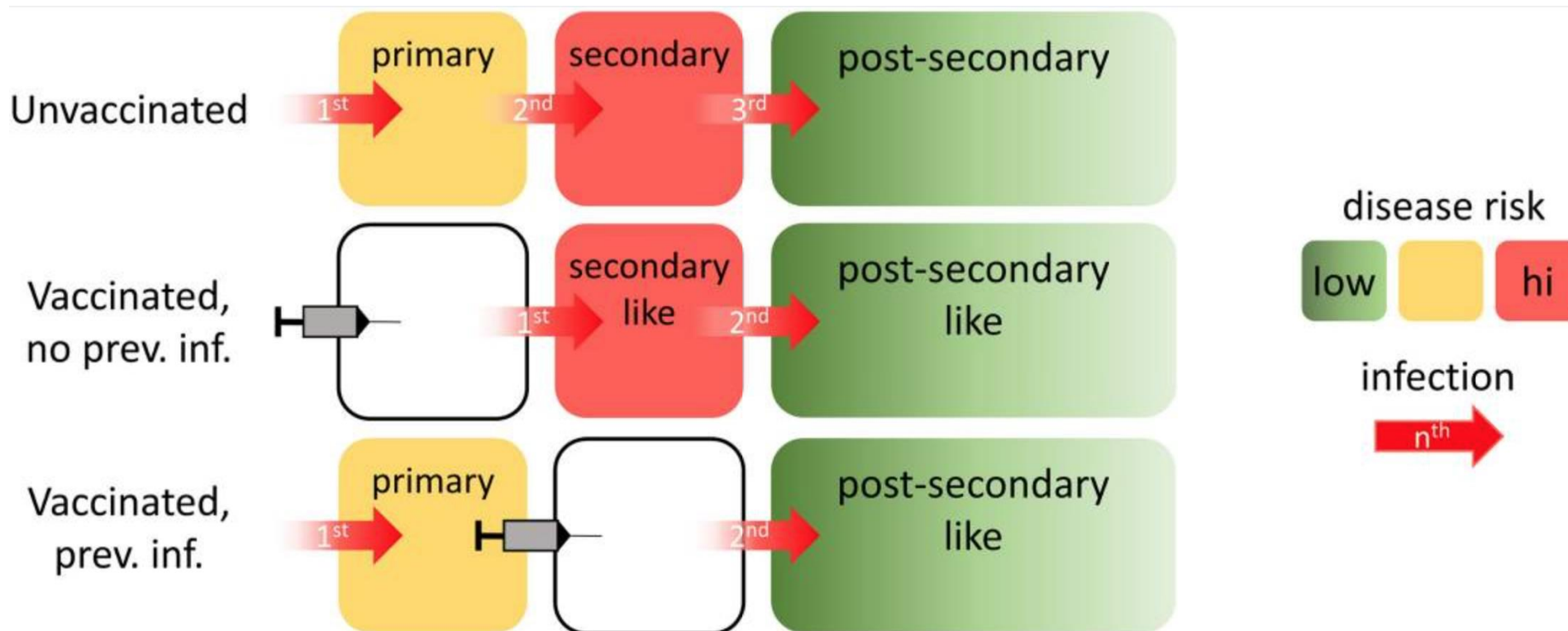


# VVA tétravalent CYD-TDV (Denvaxia<sup>®</sup>): problématiques

	DENV-(1-4)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
≥ 9 ans	65,6%	58,4%	47,1%	73,6%	83,2%
2-8 ans	44,6%	46,6%	33,6%	62,1%	51,7%

	Séronégatifs	Séropositifs
≥ 9 ans	52,5%	81,9%
2-8 ans	14,4%	70,1%

Backbone YFV





# VVA TAK 003 (QDENGGA<sup>®</sup>)

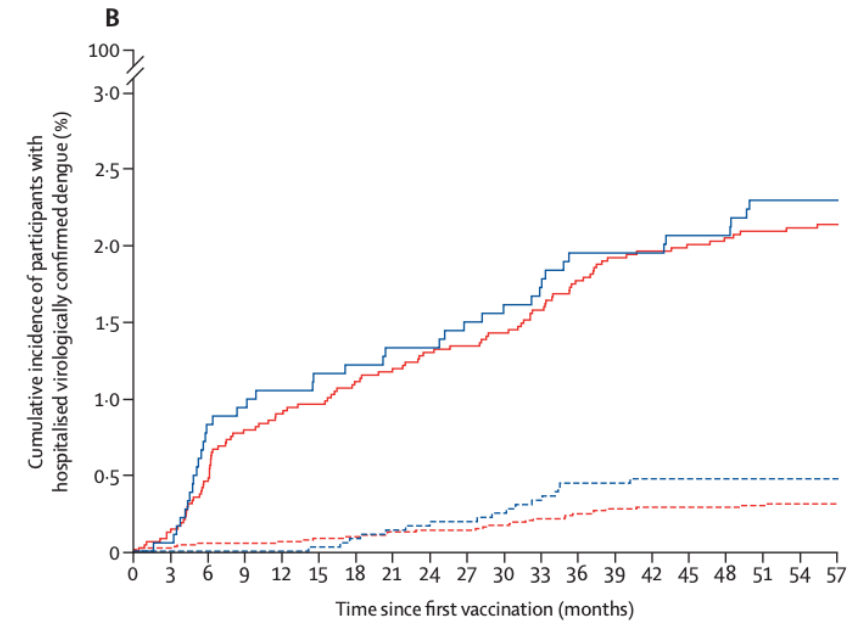
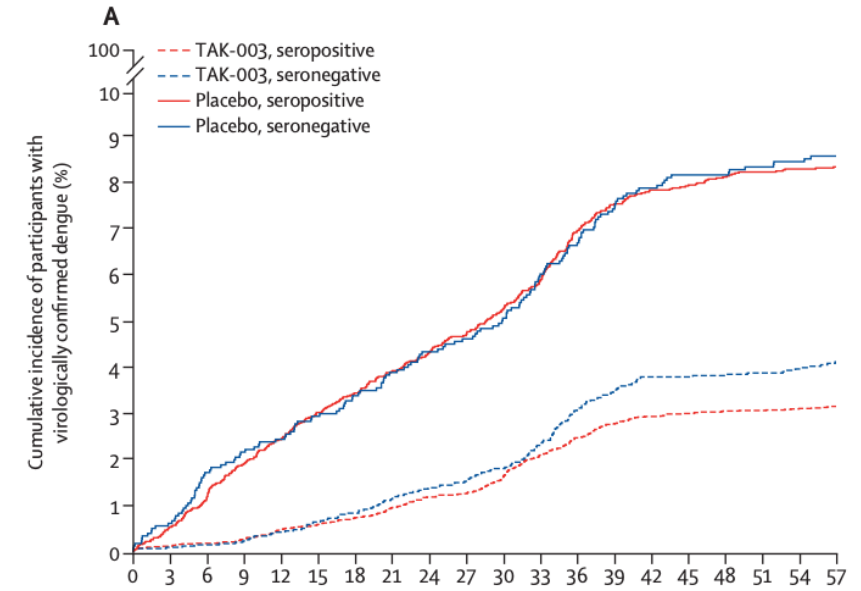
- Asie, Amérique du Sud, 4-16 ans, > 20 000 participants
- 2 doses (M0-M3)
- Bonne tolérance, Immunogénicité variable selon les sérotypes (backbone DV2)

	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
Immunogénicité	69,8%	95,1%	48,9%	51%

- Efficacité variable selon sérotype et ATCD de dengue (DENV4 non évaluable)

A Virologically confirmed dengue

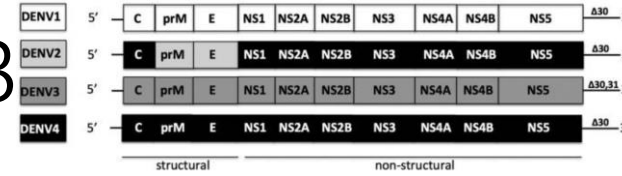
	n/N (%)		Efficacy, % (95% CI)
	Placebo	TAK-003	
<b>Overall</b>	<b>547/6687 (8.2%)</b>	<b>442/13 380 (3.3%)</b>	<b>61.2 (56.0 to 65.8)</b>
Seropositive	394/4854 (8.1%)	295/9663 (3.1%)	64.2 (58.4 to 69.2)
DENV-1	151/4854 (3.1%)	133/9663 (1.4%)	56.1 (44.6 to 65.2)
DENV-2	135/4854 (2.8%)	54/9663 (0.6%)	80.4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



Biswal et al, NEJM, 2019, Biswal et al, Lancet, 2020  
 Lopez-Medina et al, JID, 2022, Rivera et al, CID, 2022  
 Tricou et al, Lancet Global Health, 2024



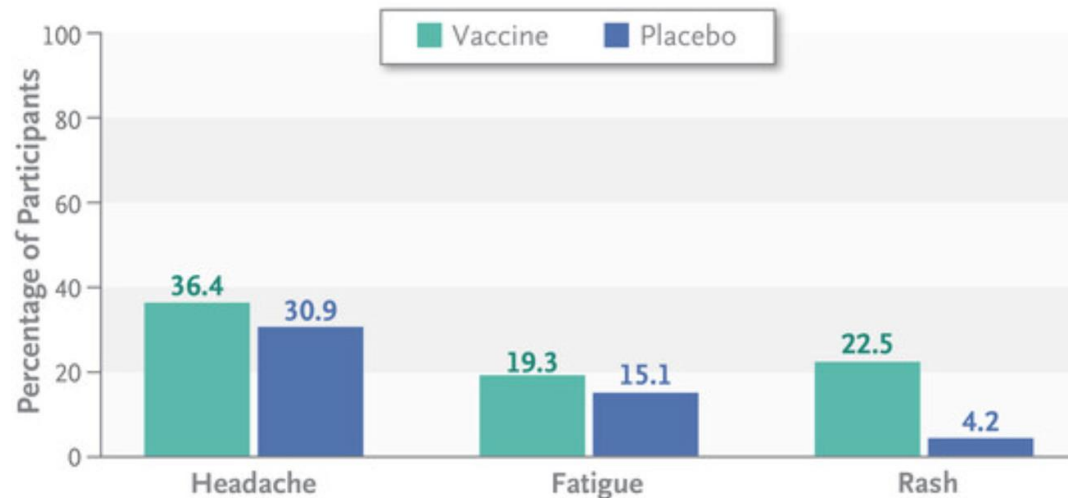
# VVA tétravalents : BUTANTAN-DV/TV003



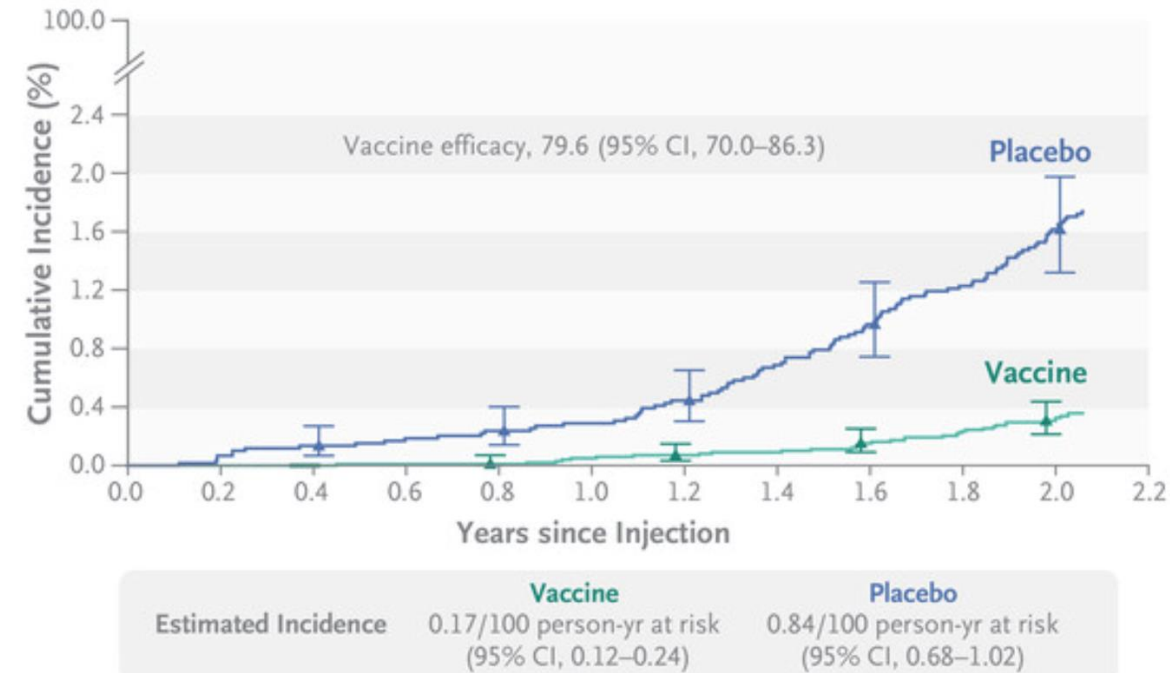
- Bonne immunogénicité et efficacité sur tous les sérotypes
- Bonne tolérance (rash)
- Enfants et adultes
- Pas de donnée sur efficacité réelle sur DENV3 et 4
- Pas de données sur l'efficacité des formes graves

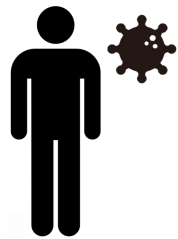
	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
Séronégatifs	87%	92%	76%	89%
Séropositifs	81%	78%	82%	77%

Most Common Solicited Systemic Adverse Events ≤21 Days after Injection



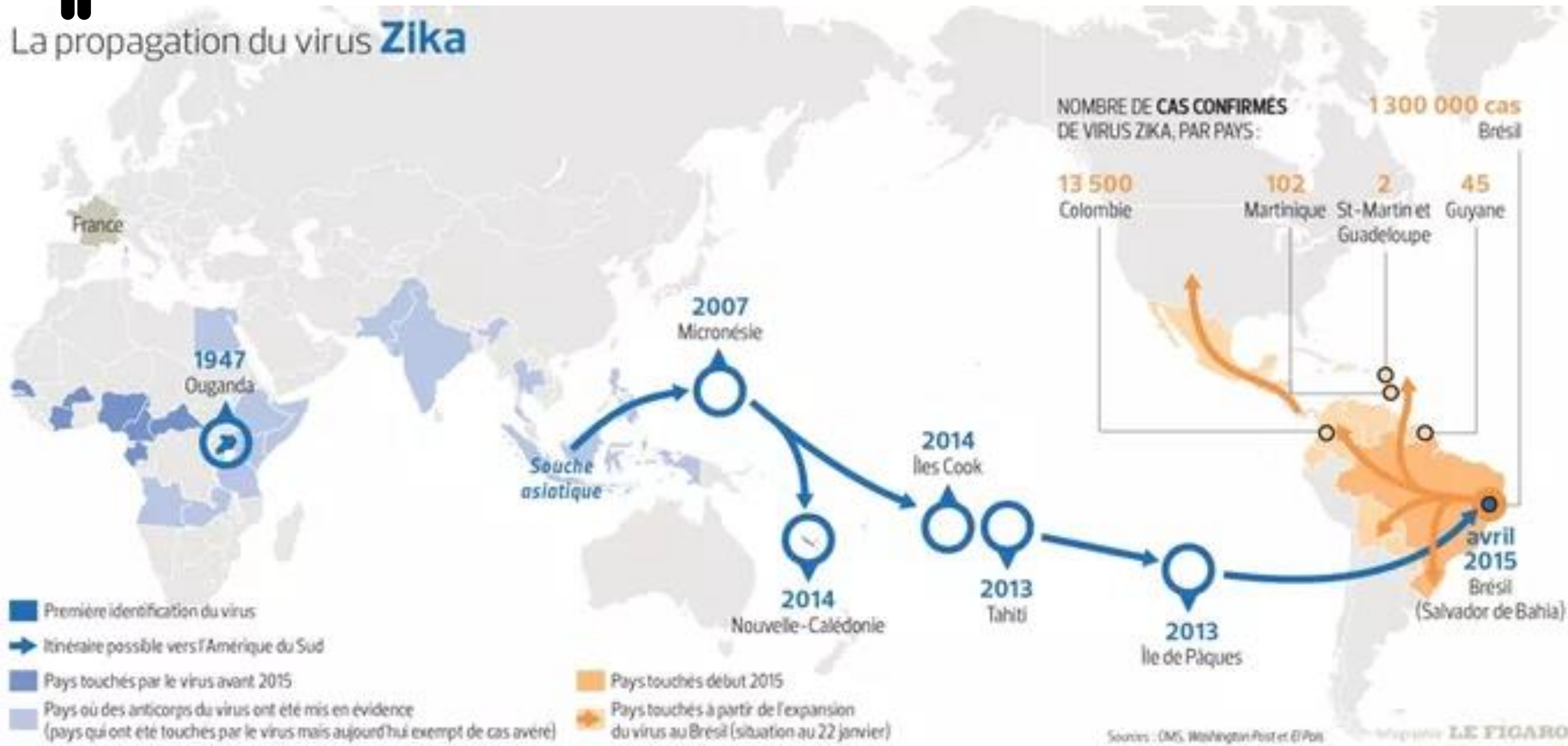
Symptomatic, Virologically Confirmed Dengue >28 Days after Injection

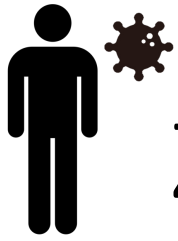




# Zika

## La propagation du virus Zika



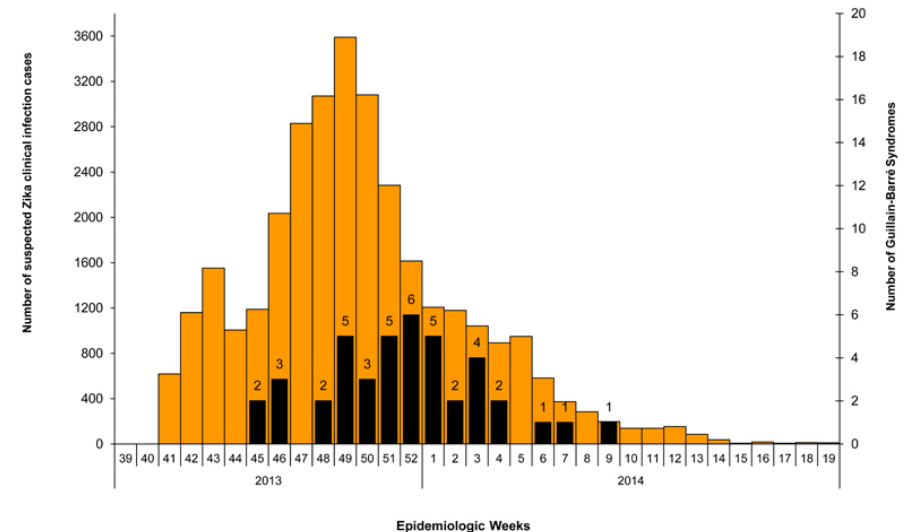
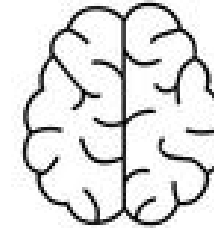


# Zika

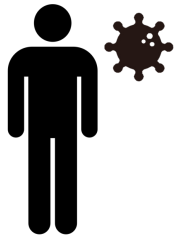
- Clinique :
  - Début des symptômes moins brutal
  - Fièvre, éruption, arthro-myalgies, céphalées, **conjonctivite**
  - Complications neurologiques
    - **Syndrome de Guillain Barré** (Polynésie Française, 2013)
    - Myélite, neuropathie
  - Femme enceinte
    - Naissances prématurées, fausses couches
    - Malformations congénitales (**microcéphalie 7%**)
- Transmission sexuelle++



SMIT CHU Martinique

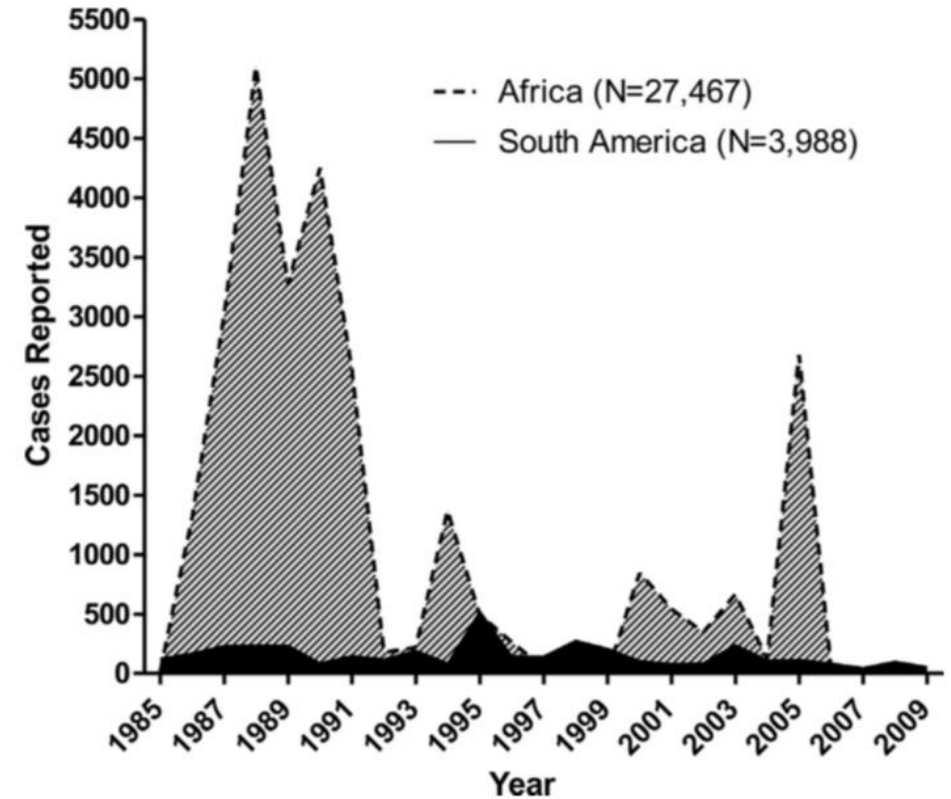


Cao-Lormeau, Lancet, 2016  
Dandens-Vaysse, Euro Surv, 2016  
Hoen, NEJM, 2018

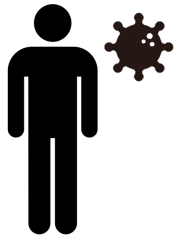


# Fièvre jaune

- Transmission *Aedes* et *Haemagogus spp*
- Réservoir : primates non humain
- Vaccin anti-amarile
- Diminution des cycles urbain, persistance de cycles sylvatiques
- Estimation 2013 (OMS) : 80 à 170 000 cas/an, 30 000 décès ?



**Fig. 1.** Cases of yellow fever in Africa and South America, 1985–2009, officially notified to the World Health Organization.

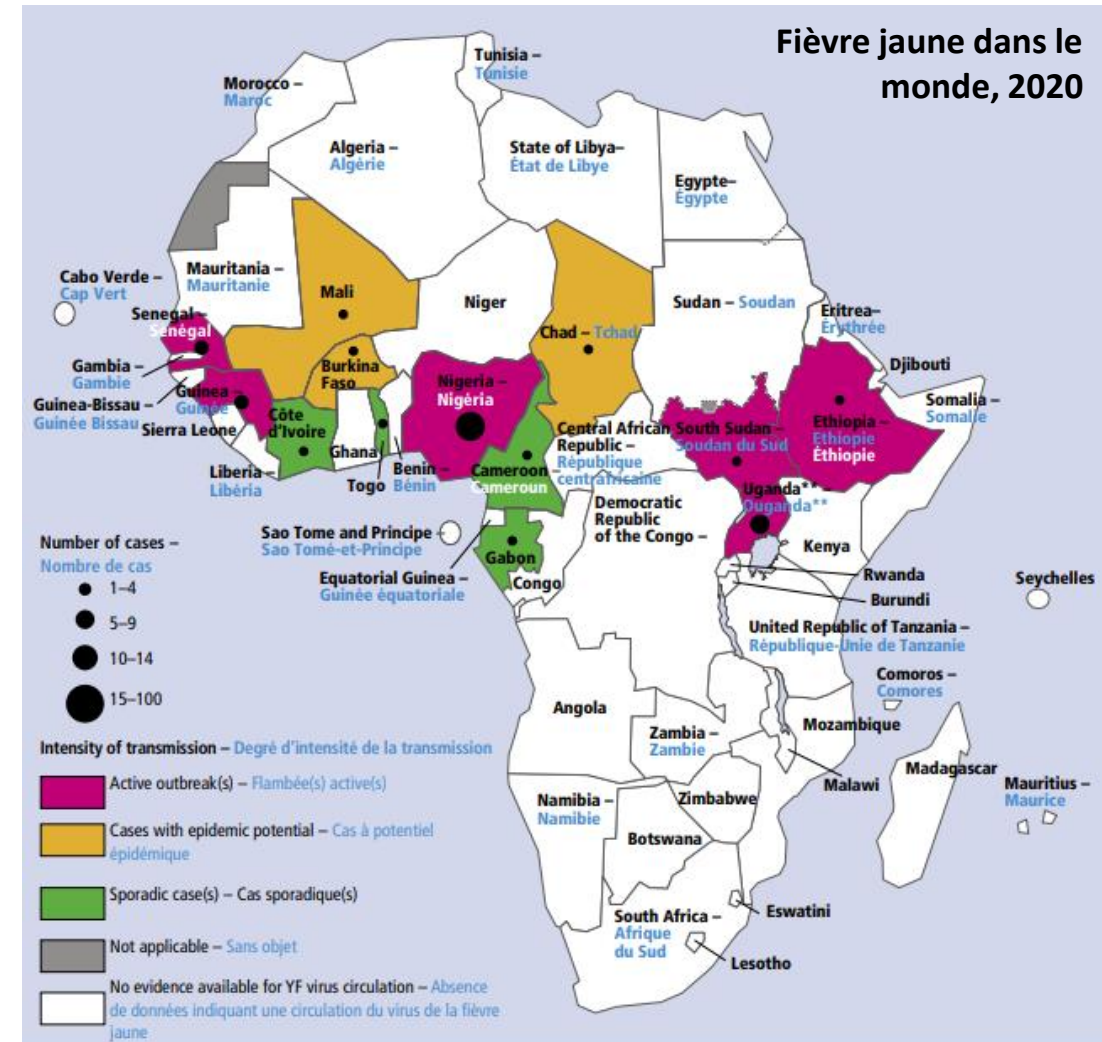


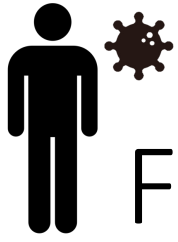
# Fièvre jaune



- **EYE strategy (2017-2026) :**
  - Gavi, UNICEF et OMS
  - tous les pays africains et américains concernés
  - objectif 1 milliard de vacciné en 2026

**Eliminate yellow fever epidemics by 2026**





# Fièvre jaune : Tableau Clinique

- Majorité d'asymptomatiques
- Homme > femme
- Syndrome grippal de 3-4 jours :
  - Fièvre (80-100%), céphalées, asthénie, myalgies,
  - Syndrome hémorragique (physiopathologie?)
  - Symptômes digestifs : nausée/vomissement, ictère (10 à 20%)
- Biologie
  - leucopénie (lymphopénie, neutropénie), anémie, thrombopénie modérée,
  - cytolyse, hyperbilirubine (rare 8%, Walama et al)
  - Baisse du facteur V

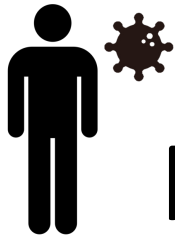


Walama et al, Int J Inf Dis, 2012

Yeh-Li et al, J Travel Med, 2019

Kallas et al, Lancet ID, 2019

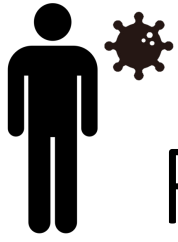
[www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever)



# Fièvre jaune : forme grave

- Epidémie 2011 Ouganda : Mortalité 25% (Homme 30% vs Femme 18%)
- Epidémie de Sao Paulo 2018
  - 79 patients en soins intensifs (80% hommes, 33-56 ans, majoritairement non comorbides)
- Clinique (J2-12) :
  - Fièvre et symptômes digestifs (ictère 19%)
  - Cytolyse (ASAT20N>ALAT10N), thrombopénie modérée,  $\searrow$ facteur V
  - **Mortalité 67%** :
    - hémorragie digestive, état de mal épileptique, acidose métabolique sévère, pancréatite nécrotique, défaillance multi viscérale
    - Sur-risque : diabétiques (80% vs 67%)

Clinical condition	<i>n</i> (%)
Acute renal failure	66 (84)
Seizures	19 (24)
Pancreatitis	46 (58)
Haemorrhage	52 (66)
Arrhythmia/myocarditis	21 (27)



# Fièvre jaune : Prise en charge

- Pas de traitement curatif, soins de support
- Prise en charge :
  - Anticonvulsivants si encéphalopathie hépatique et/ou ammoniémie > 70 mmol/l
  - IPP systématique
  - Echange plasmatique : réduction des hémorragies (indépendantes de la thrombopénie et de la baisse du TP)
  - Ribavirine?
- En développement :
  - IgG1 monoclonal anti protéine E (traitement post exposition, phase 1)
- Prévention :
  - Contrôle vectoriel
  - Vaccination

Monath et al, J Clin Viro, 2015  
Walama et al, Int J Inf Dis, 2012  
Yeh-Li et al, J Travel Med, 2019  
Low et al, NEJM, 2020  
Kallas et al, Lancet ID, 2019



# Fièvre jaune : Vaccin

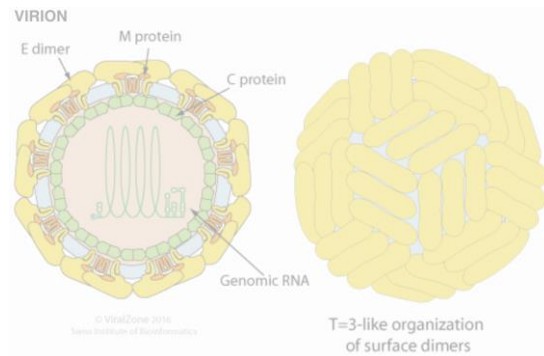


- Vaccin vivant atténué (1937)
- 1 dose => immunité à vie
  - Protection J10 68% à 90% des vaccinés
  - Protection J30 > 99% des vaccinés
- Rappel?
  - Pas chez l'adulte
  - Chez les enfants (10% non répondeurs) ? (primo-vaccinés à < 1an ?)
- En période épidémique : problème des pénuries de dose
  - 1/5<sup>eme</sup> de dose non inférieur à la dose standard
  - Augmente la couverture pendant les épidémies



# Arboviroses virologie

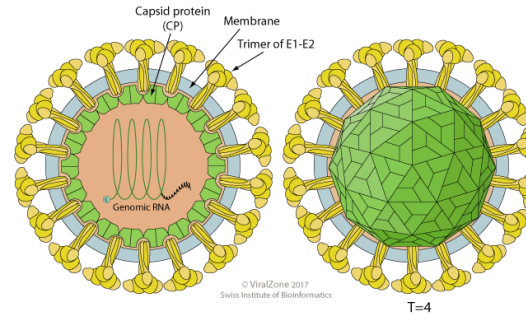
## Flaviviridae



### Flavivirus

- Fièvre Jaune\*
- Dengue\*
- Zika
- Encéphalite japonaise
- Encéphalite à Tiques
- West Nile virus
- Usutu virus

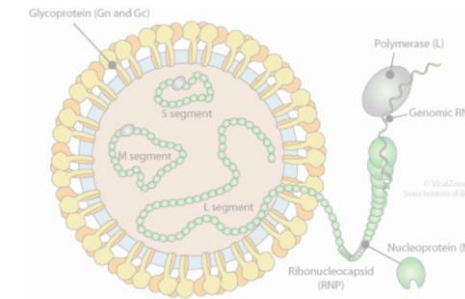
## Togaviridae



### Alphavirus

- Chikungunya
- O'Nyong Nyong
- Mayaro
- Ross river
- Sindbis
- VEE, EEE, WEE

## Bunyaviridae



### Phlebovirus

- Rift Valley Fever\*
- Toscana
- Sandfly Naples
- Sandfly Sicilian

### Nairovirus

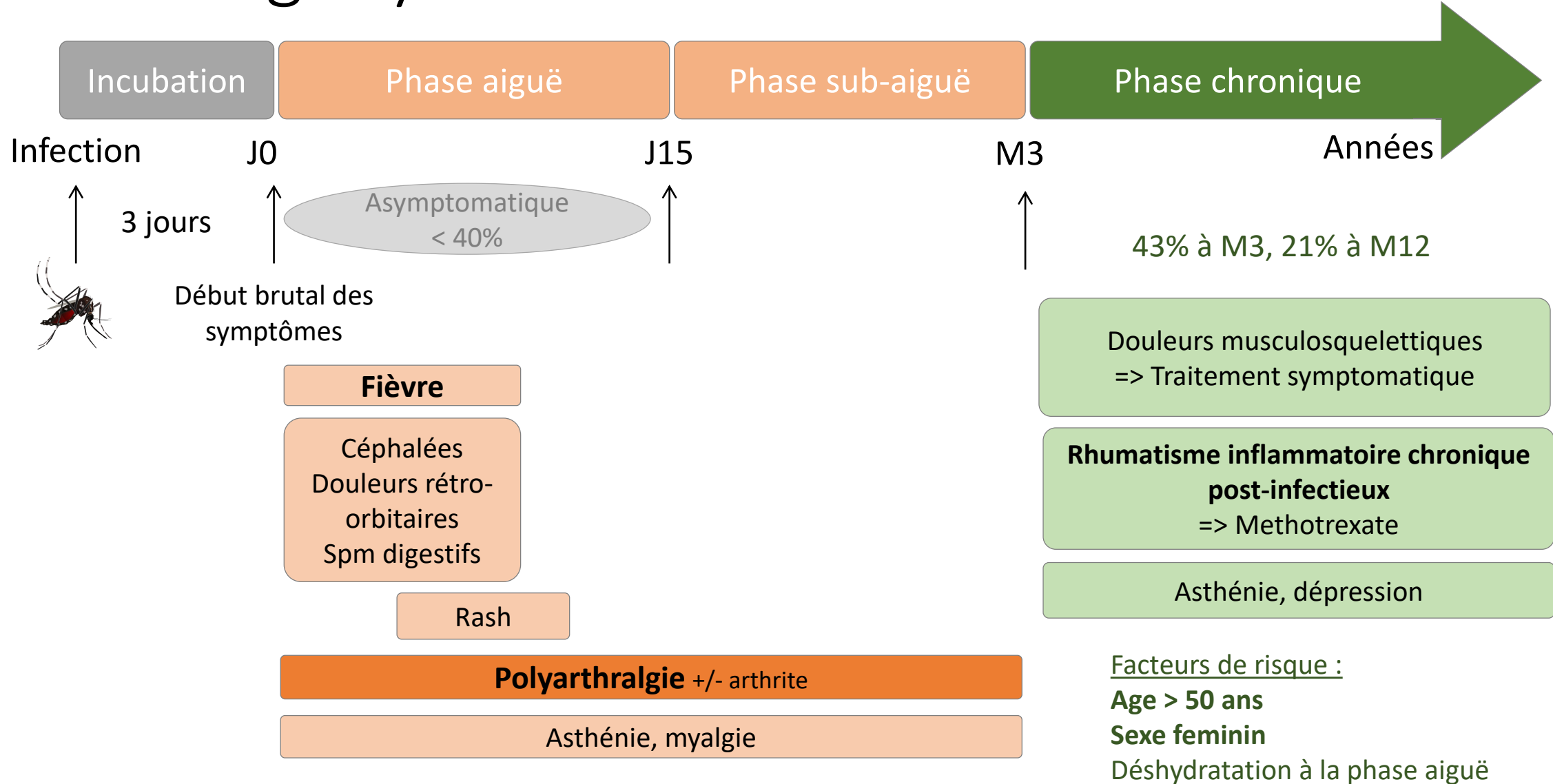
- Fièvre Crimée
- Congo\*

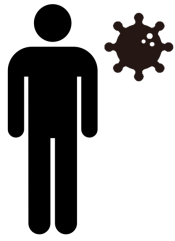
### Ortho-bunyavirus

- Oropouche

\* Arbovirose hémorragique

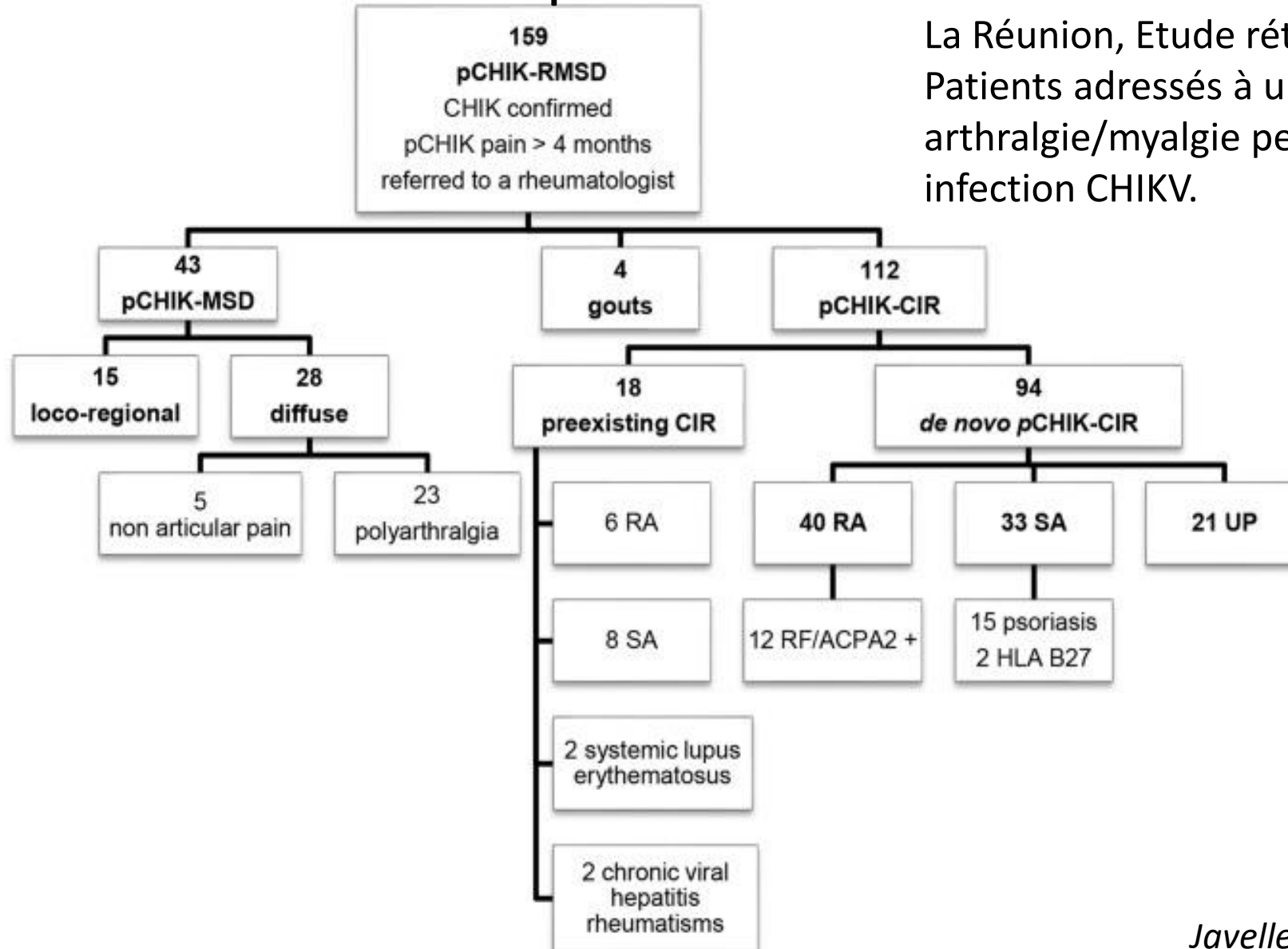
# Chikungunya

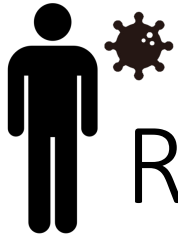




# Formes chroniques

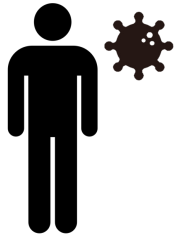
La Réunion, Etude rétrospective de 159 cas.  
Patients adressés à un rhumatologue pour  
arthralgie/myalgie persistant après une  
infection CHIKV.



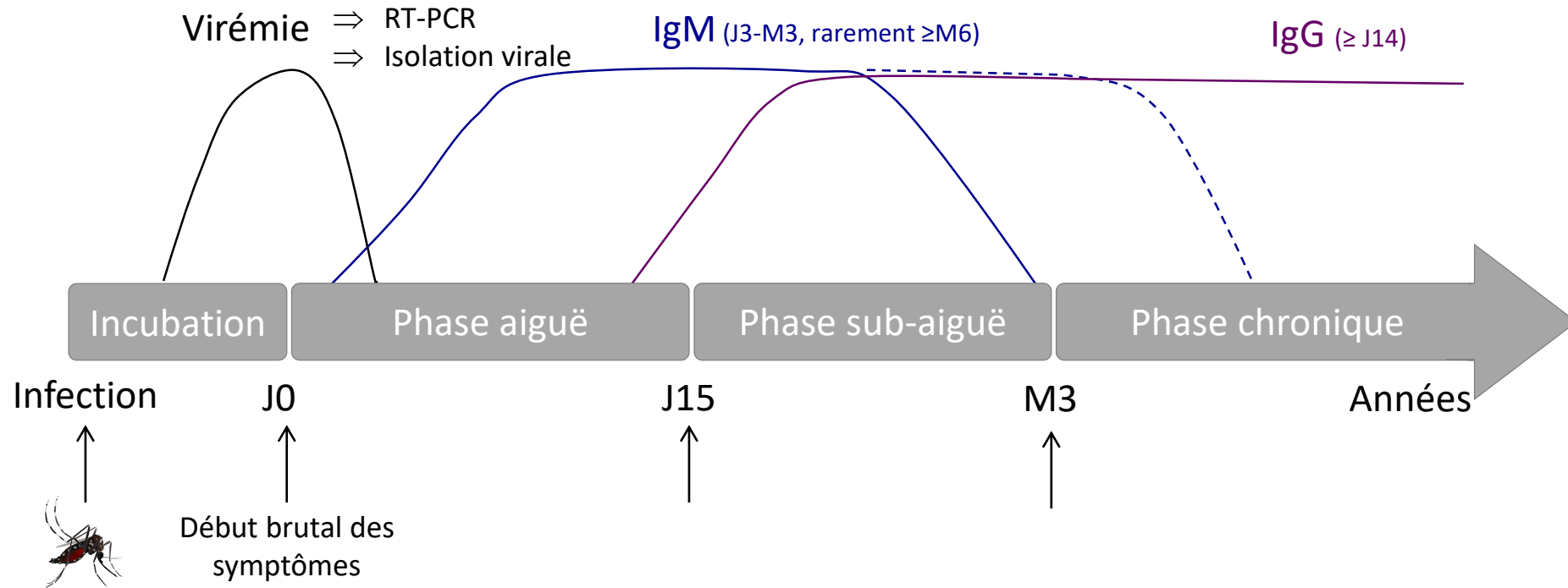


# Rhumatisme inflammatoire chronique

- 3 formes cliniques
  - Polyarthrite rhumatoïde
  - Spondylarthropathie
  - Rhumatisme indifférencié
- Localisation (*Mathew 2011, Huits 2018, Bertolotti 2020, Schmit 2013*)
  - Genoux > Chevilles > doigts > épaules/coudes/poignets > dos
  - polyarthralgie symétrique
- Aspect radiologique érosif (*Boquillard 2009, Chopra 2009, Mathew 2011, Javelle 2015*)
  - 80% dans les formes de polyarthrite rhumatoïde
  - 40% dans les formes Spondylarthropathie
- Immunologique (*Boquillard 2009, Chopra 2009, Ganu 2011, Javelle 2015*)
  - Polyarthrite rhumatoïde : 30% FR/anti CCP
  - Spondylarthropathie : <10% d'HLA B27 + (équivalent à la population générale)
- Traitement : méthotrexate (*Javelle 2015*)
  - Réponse clinique au méthotrexate 75%
  - Biothérapie si contre indication ou échec au méthotrexate



# Diagnostic positif

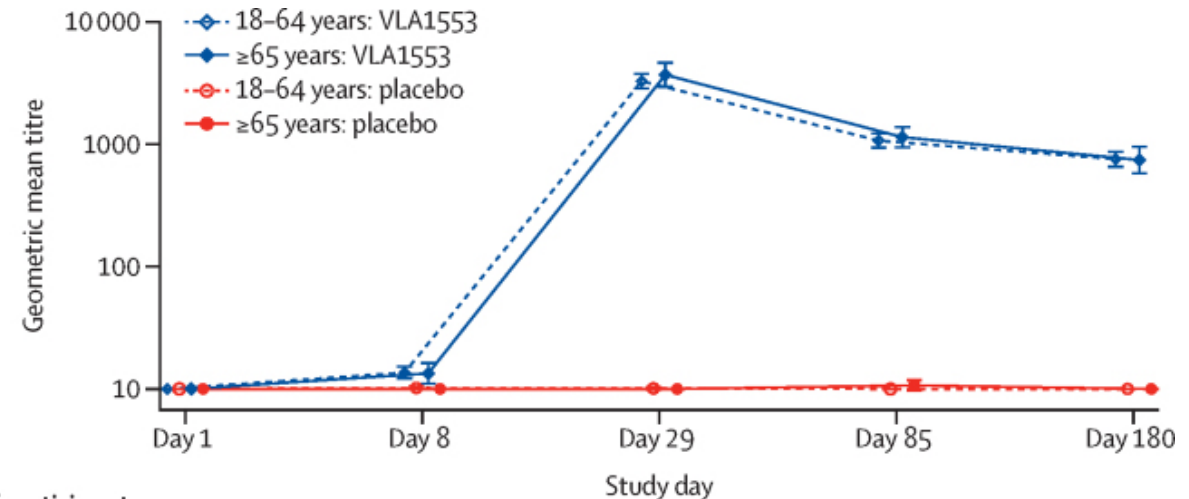


Réactivité croisée des anticorps entre alphavirus

# Chikungunya : Vaccin vivant atténué (VLA 1553)

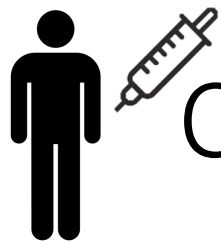
IXCHIQ Valneva

- Vaccin vivant atténué : délétion nSP3
- Phase III, randomisée, contrôlée , en double aveugle
- 4128 participants : randomisation 2:1
  - 3093 VLA1553 : 1 dose unique
  - 1035 Placebo
- Séroconversion J28 : 98,9%
- Effets indésirables :
  - 1 myalgies modérées
  - 1 siADH



	Day 1	Day 8	Day 29	Day 85	Day 180
18-64 years: VLA1553	207	198	207	194	184
18-64 years: placebo	73	70	73	69	68
≥65 years: VLA1553	59	53	59	52	58
≥65 years: placebo	23	23	23	22	23

26/04/25 : arrêt de la vaccination des > 65 ans suites à 3 EIG dont 1 décès



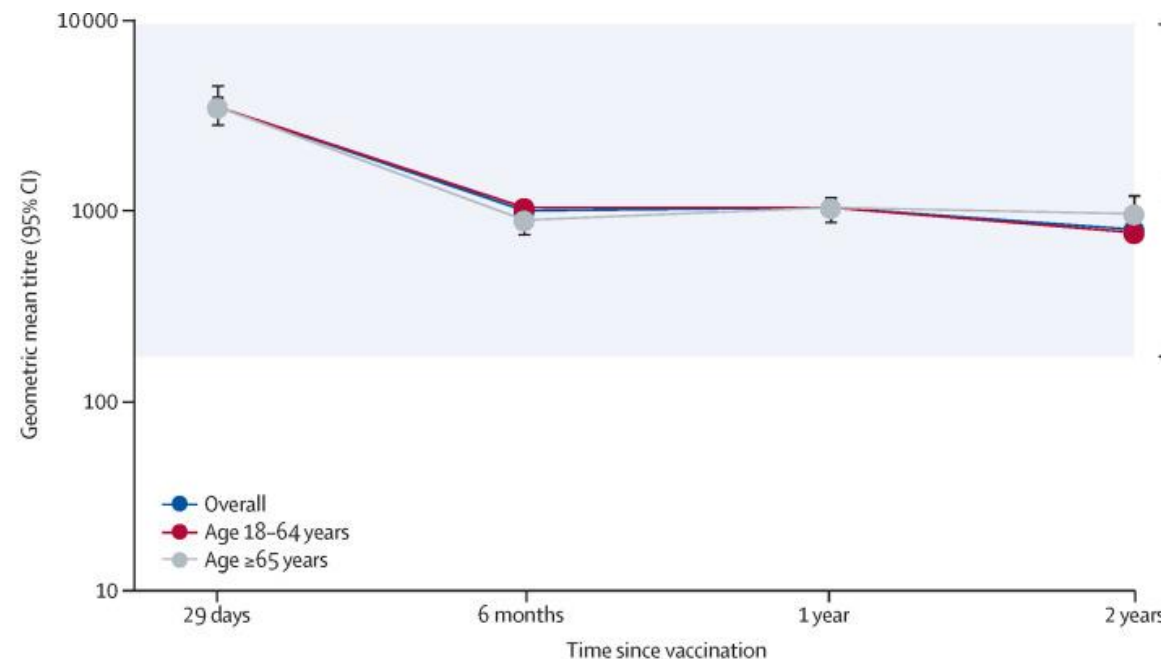
# Chikungunya : Prévention et traitement

- Vaccins

- Points forts :
  - immunité longue durée,
  - peu de variation antigénique
  - efficacité croisée entre alphavirus
- CHIKV :
  - Nombreux candidats vaccinaux
  - AMM : Ixchiq (VVA, délétion nSP3 et 6K)

- Traitements

- Symptomatiques ++
- Méthotrexate (biothérapie) pour les formes rhumatismales
- Aucun autre traitement (notamment chloroquine) efficace
- Etude sur IG spécifique anti CHIKV pour infection néonatales



# Vimkunya

- Vaccin VLP de E1 et E2
- 1 injection unique

Table 2. Chikungunya virus serum neutralising antibody seroresponse rate and seroresponse rate difference by trial visit (immunogenicity evaluable population)

	Seroresponse rate for Vimkunya groups (n=2559)	Seroresponse rate for placebo groups (n=424)	Seroresponse rate difference (95% CI)	p value
Day 8	1169/2510 (46.6%; 44.6–48.5)	2/419 (0.5%; 0.1–1.7)	46.1% (43.8–48.1)	<0.0001
Day 15	2355/2434 (96.8%; 96.0–97.4)	3/395 (0.8%; 0.3–2.2)	96.0% (94.3–96.8)	<0.0001
Day 22	2503/2559 (97.8%; 97.2–98.3)	5/424 (1.2%; 0.5–2.7)	96.6% (95.0–97.5)	<0.0001
Day 183	1967/2301 (85.5%; 84.0–86.9)	6/401 (1.5%; 0.7–3.2)	84.0% (81.7–85.6)	<0.0001

**Vimkunya™**  
(Chikungunya Vaccine, Recombinant)  
Injection

**NOW APPROVED**  
The first and only virus-like particle (VLP) vaccine for chikungunya.<sup>1,2</sup>

**Indications and Usage**  
VIMKUNYA is a vaccine indicated to prevent disease caused by chikungunya virus infection in individuals 12 years of age and older. The indication is approved under accelerated approval based on serum neutralising antibody levels considered to be protective. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in a confirmatory trial.

**Warnings and Precautions**  
• Appropriate medical treatment must be available to manage possible anaphylactic reactions.  
• Safety and efficacy have not been assessed in patients with immunodeficiency and patients using systemic immunosuppressive therapies.  
• Persons who are immunocompromised, including individuals receiving immunosuppressive therapy, may have a diminished immune response to VIMKUNYA.  
• Syncope (fainting) can occur in association with administration of injectable vaccines including VIMKUNYA. Procedures should be in place to avoid injury from fainting.

**Important Safety Information**  
**Contraindications**  
VIMKUNYA is contraindicated in individuals with a history of hypersensitivity, including anaphylactic reactions (anaphylaxis), to any of the following:  
• Egg protein  
• Gelatin  
• Neomycin  
• Polysorbate 80  
• Sodium chloride  
• Water for injection

**Adverse Reactions**  
In clinical studies, the most common side effects (>20%) were pain at the injection site (74%), fatigue (7.6%), headache (6.7%), and myalgia (6.5%).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Sanofi-aventis Inc. at 1-888-285-5000 or drug.safety@sanofi-aventis.com or VAERS at 1-800-822-7967 or www.vaers.hhs.gov.

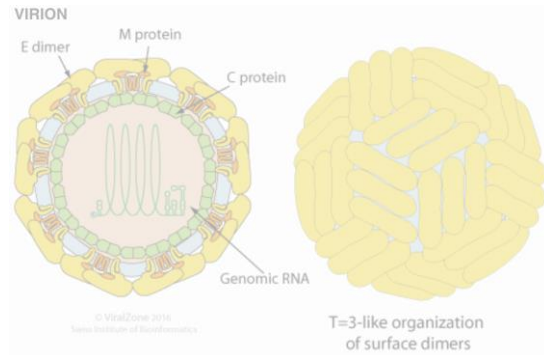
Please scan QR code or see QR Tracking Information available at the Chikungunya Desk.

Crédit Photo Pr JAUREGUIBERRY



# Arboviroses virologie

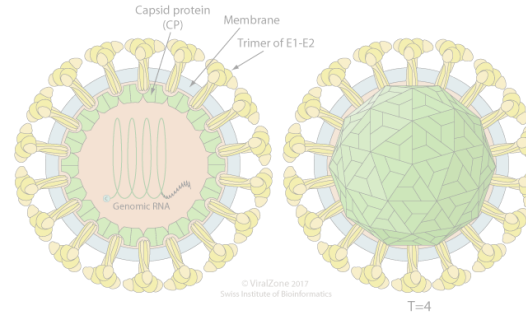
## Flaviviridae



### Flavivirus

- Fièvre Jaune\*
- Dengue\*
- Zika
- Encéphalite japonaise
- Encéphalite à Tiques
- West Nile virus
- Usutu virus

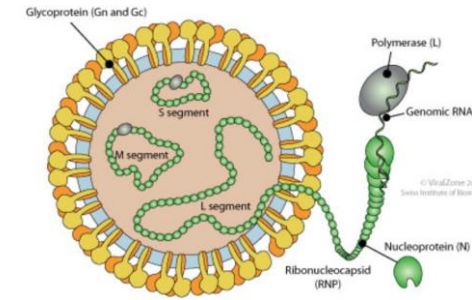
## Togaviridae



### Alphavirus

- Chikungunya
- O'Nyong Nyong
- Mayaro
- Ross river
- Sindbis
- VEE, EEE, WEE

## Bunyaviridae



### Phlebovirus

- Rift Valley Fever\*
- Toscana
- Sandfly Naples
- Sandfly Sicilian

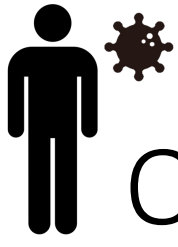
### Nairovirus

- Fièvre Crimée
- Congo\*

### Ortho-bunyavirus

- Oropouche

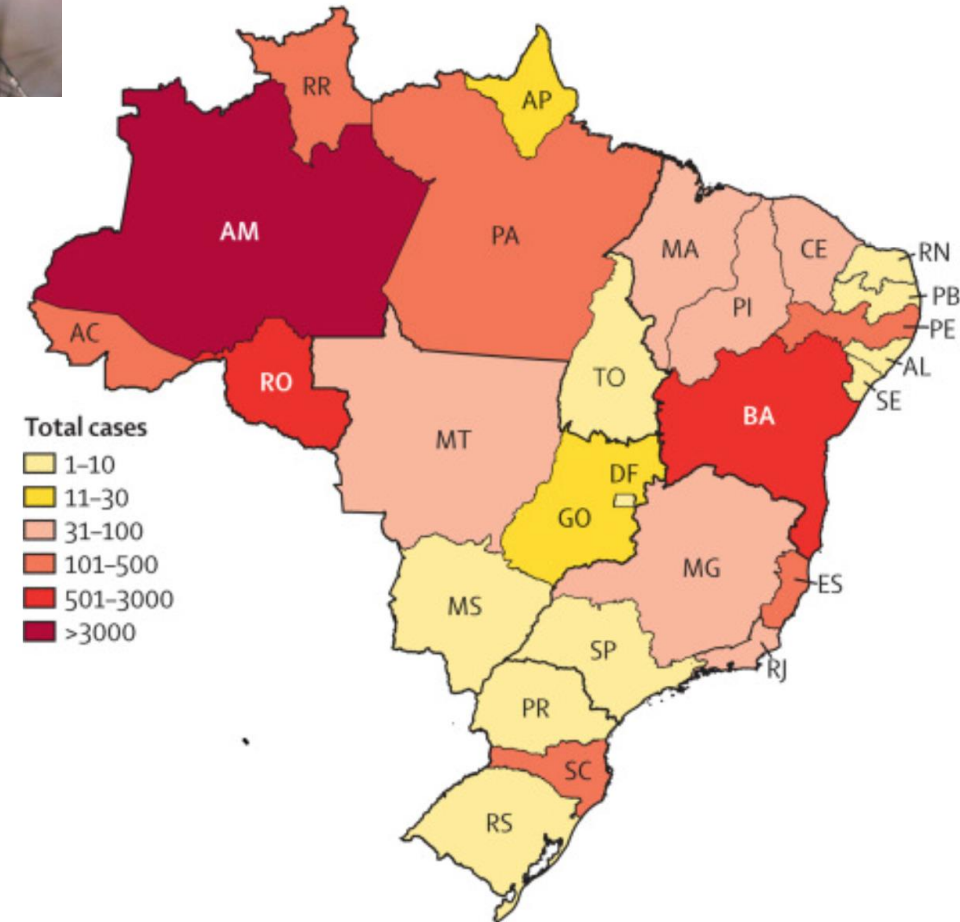
\* Arbovirose hémorragique



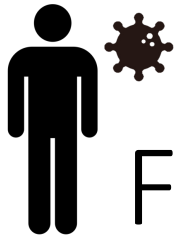
# Oropouche



- Transmission
  - phlébotomes (*Culicoides paraensis*)
  - Réservoir : paresseux
  - **Transmission maternelle**
- Epidémies :
  - Amérique centrale et du sud
  - Février 2024 : Brésil++ Pérou, Cuba, Bolivie, Colombie
- Clinique :
  - syndrome pseudo grippal : fièvre, céphalée, arthromyalgie, asthénie
  - symptôme digestif : anorexie, nausée/vomissement
  - Rash rare (10%)
  - **Méningoencéphalites**
  - **Microcéphalie?**

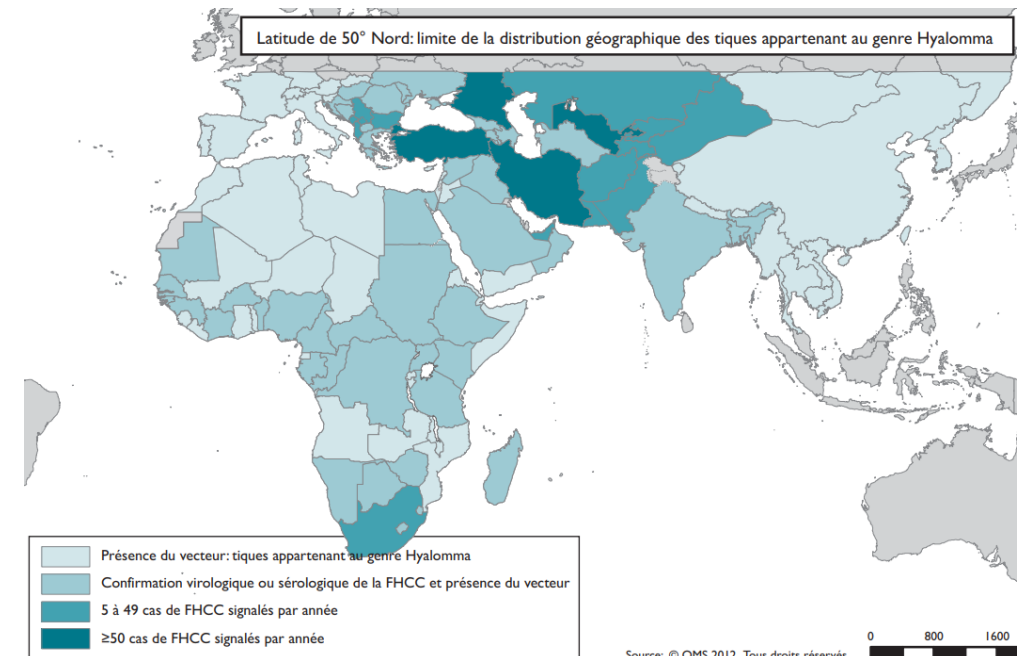
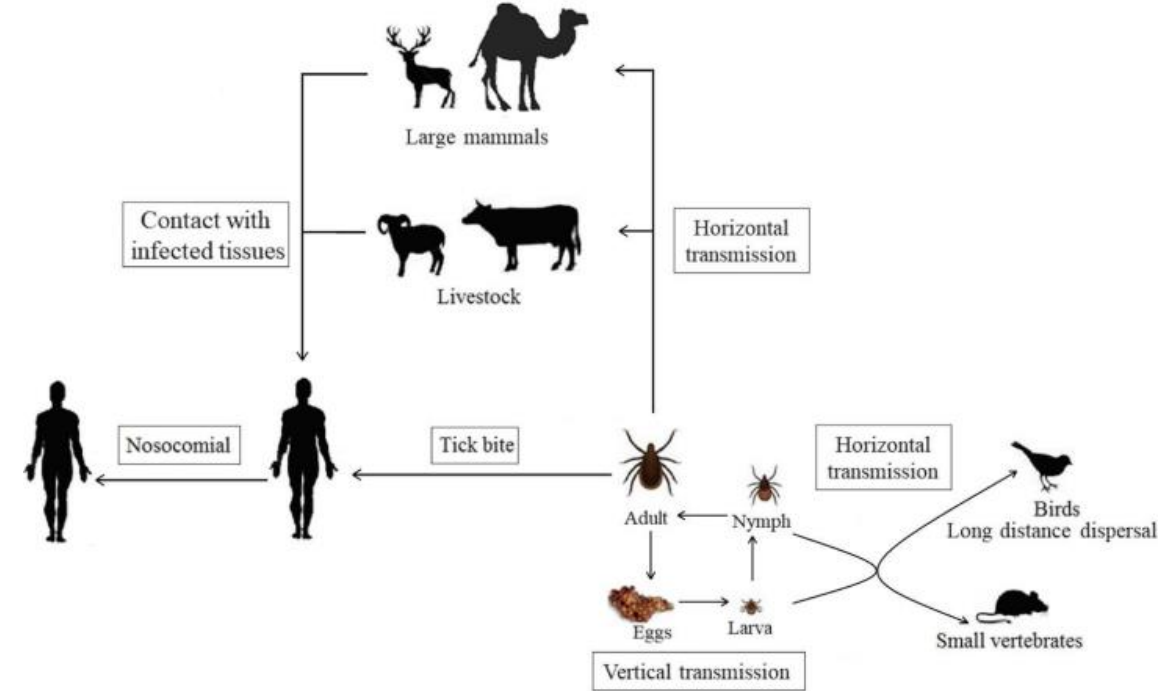


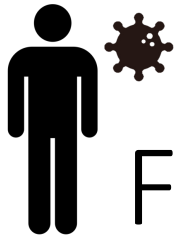
Wesselmann, Lancet Infect Dis, 2024  
Graft, Lancet Infect Dis, 2025  
Wang, PNTD, 2025  
Haut conseil de la santé publique 2024



# Fièvre de Crimée Congo

- Transmission
  - Tiques (*Hyalomma spp*) (oiseaux migratoires)
  - Réservoir : petits vertébrés, animaux d'élevage
  - Contact direct sang/tissus infectés ou consommation d'animaux infectés
  - Infections nosocomiales (épidémies)
- Personnes à risque
  - Fermiers, bergers, bouchers
  - Professions médicales/para médicales
- Distribution :
  - Afrique, Asie et en Europe (Sud)
  - Données sérologiques
  - Quelques épidémies





# Fièvre de Crimée Congo

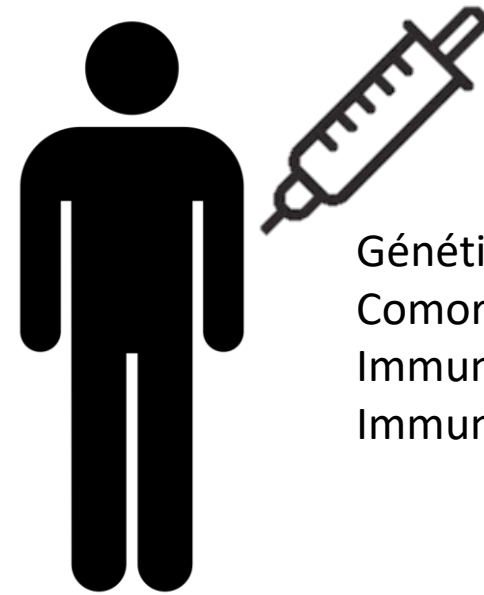
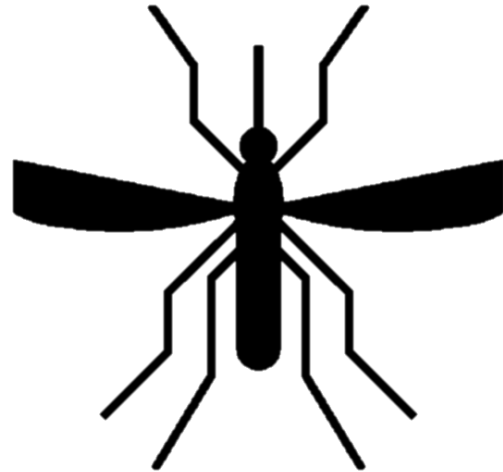


- Incubation : 3 à 6 jours (jusqu'à 13 jours)
- Phase pré-hémorragique : début brutal des symptômes (3-6 jours)
  - fièvre, myalgies
  - nausées/vomissements, diarrhée, douleurs abdominales
  - vertiges, raideur/douleurs de nuque, photophobie, céphalées puis confusion
- Phase hémorragique
  - purpura pétéchiale, ecchymose
  - syndrome hémorragique grave : digestif, urinaire, respiratoire, neurologique
  - défaillance rénale, hépatique, respiratoire, circulatoire
- Mortalité ≈ 5-50% (selon inoculum viral, selon virulence de la souche?)
- Phase de convalescence : (J15-20)
  - Asthénie, céphalées, troubles mnésiques, polyneuropathie...

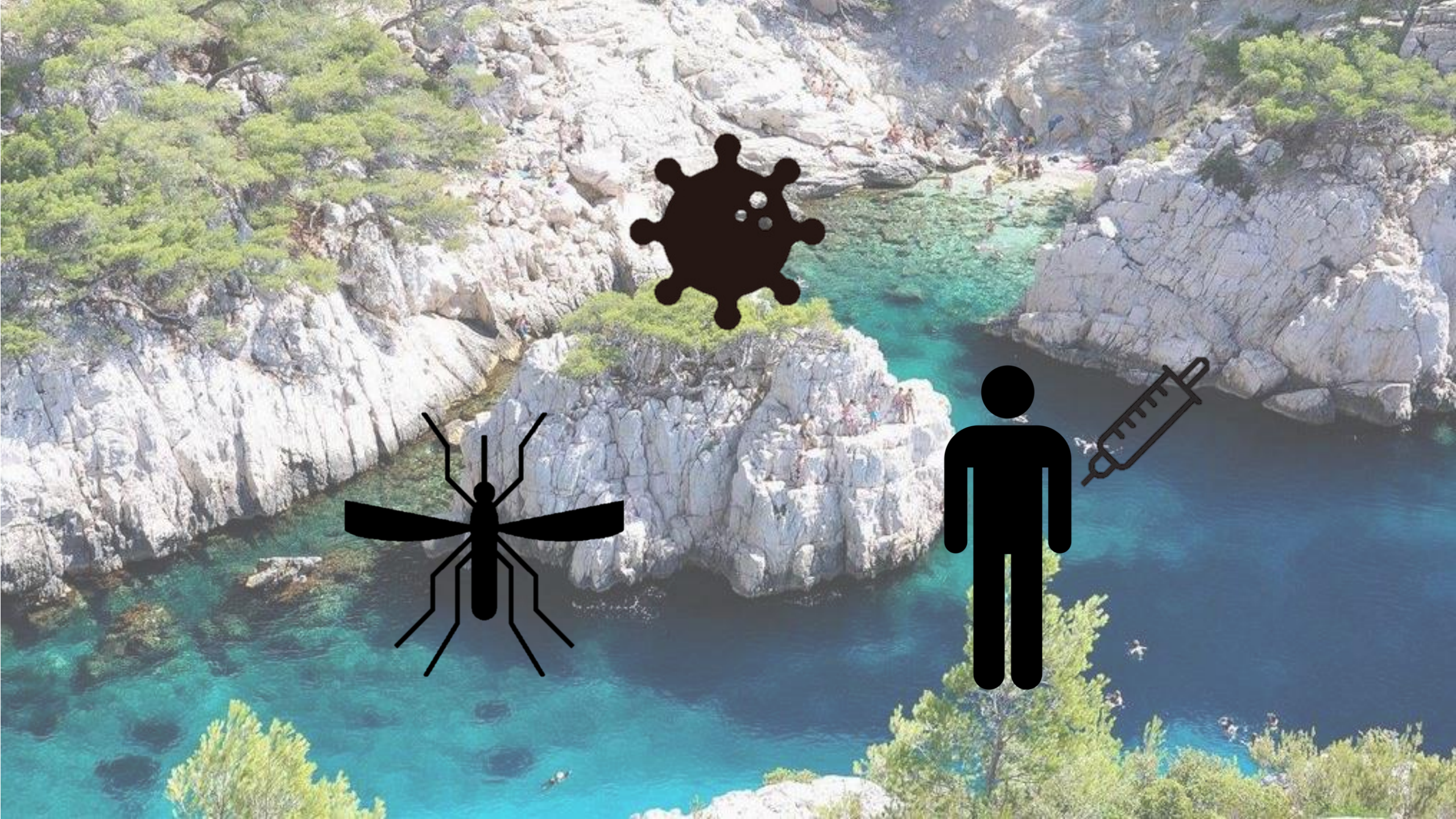
Leucopénie Thrombopénie Cytolyse CIVD
------------------------------------------------

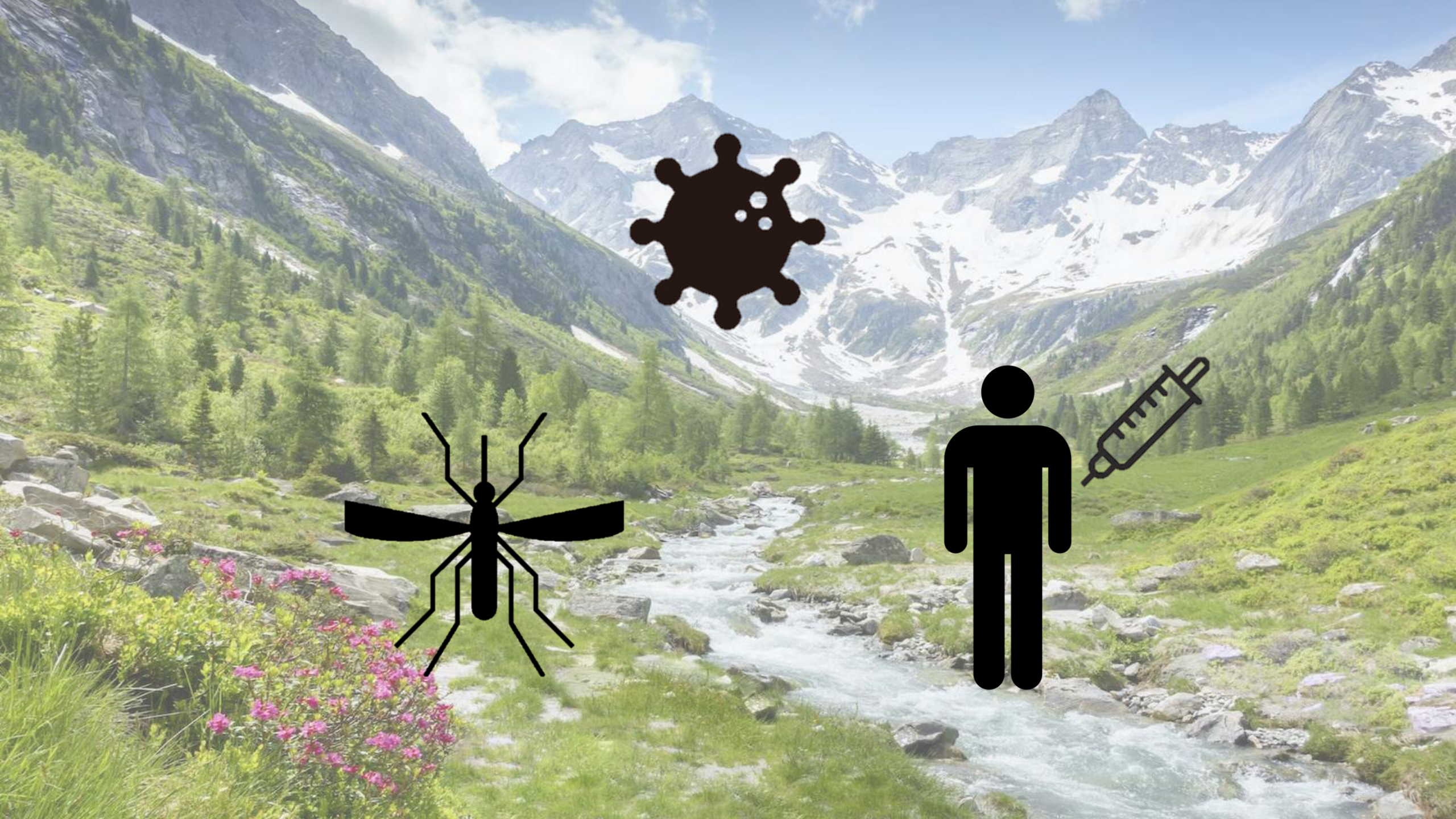
- **Prise en charge**
  - Isolement +++ (transmission nosocomiale)
    - chambres à pression négative
    - Blouse/gant/sur-chaussures/masque/protection oculaire
    - Respirateur HEPA
  - Traitement symptomatique
  - Ribavirine pendant 10 jours (IV>PO)
  - Immunoglobulines IV ?
- **Immunité protectrice**

Vorou et al, Curr Op Inf Dis, 2020  
Serrettiello et al, Trav Med Inf Dis, 2020  
Negredo et al, Emerg Infect Dis, 2021  
Naderi et al, Am J Trop Med Hyg, 2013  
Rathore et al, Int J clin Pract, 2021



Génétique  
Comorbidités  
Immunosuppresseurs  
Immunité







**Environnement**

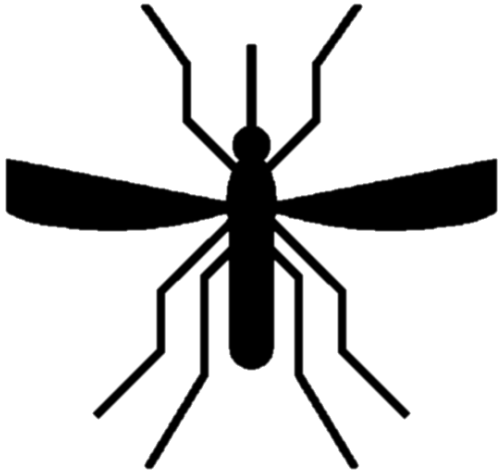
Altitude

Température

Hygrométrie

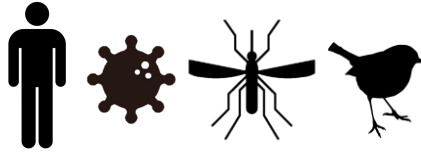
Saison

Réservoir



# Conclusion

- Risque d'émergence
  - Causes multifactorielles
  - Expérience ultramarine
  - Ne pas l'attendre pour s'y intéresser
- Tableau clinique
  - Asymptomatique
  - Aspécifique
  - Risque de forme grave
- Surveillance
- Prévention
  - Vaccins
  - Anti-vectorielle : Wolbachia?



The slide features several illustrations: a large yellow virus particle with a hexagonal lattice of surface proteins on the left; a smaller yellow virus particle above it; a green virus particle with a hexagonal lattice and surface proteins at the top center; a black silhouette of a mosquito in the top right corner; and several smaller green and yellow virus particles scattered in the bottom right corner.

# ARBOVIROSES

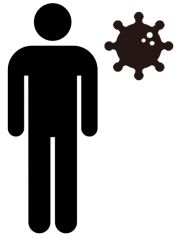
*Menace (ré)émergente*

**Laura LEVI**

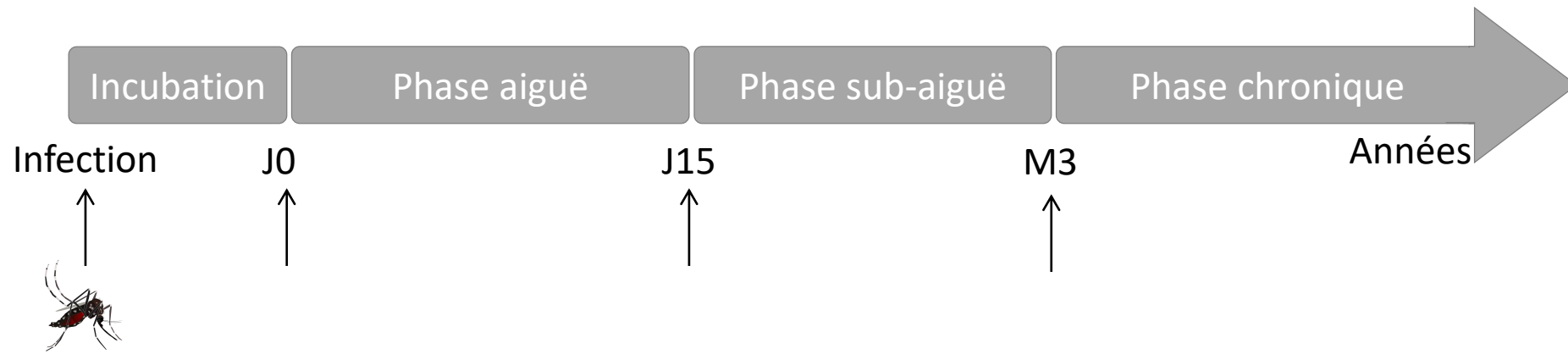
Hôpital Bicêtre

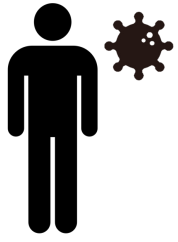
[laura.levi@aphp.fr](mailto:laura.levi@aphp.fr)

Mercredi 14 mai 2025

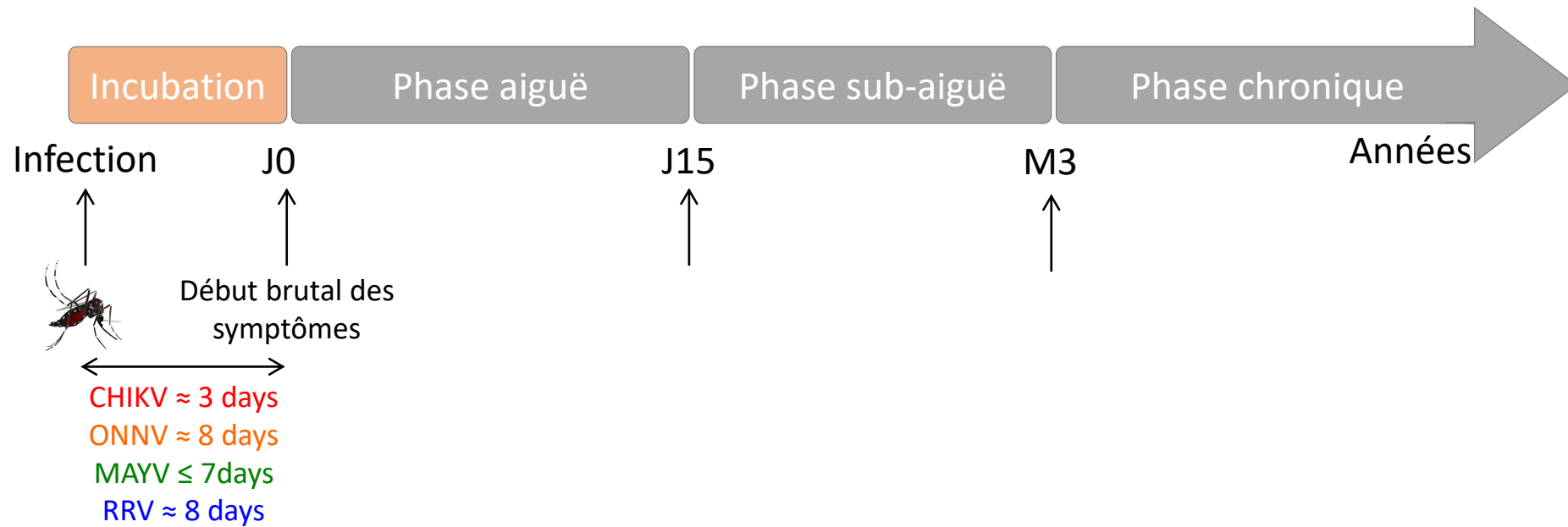


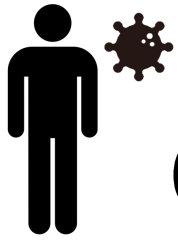
# Clinique



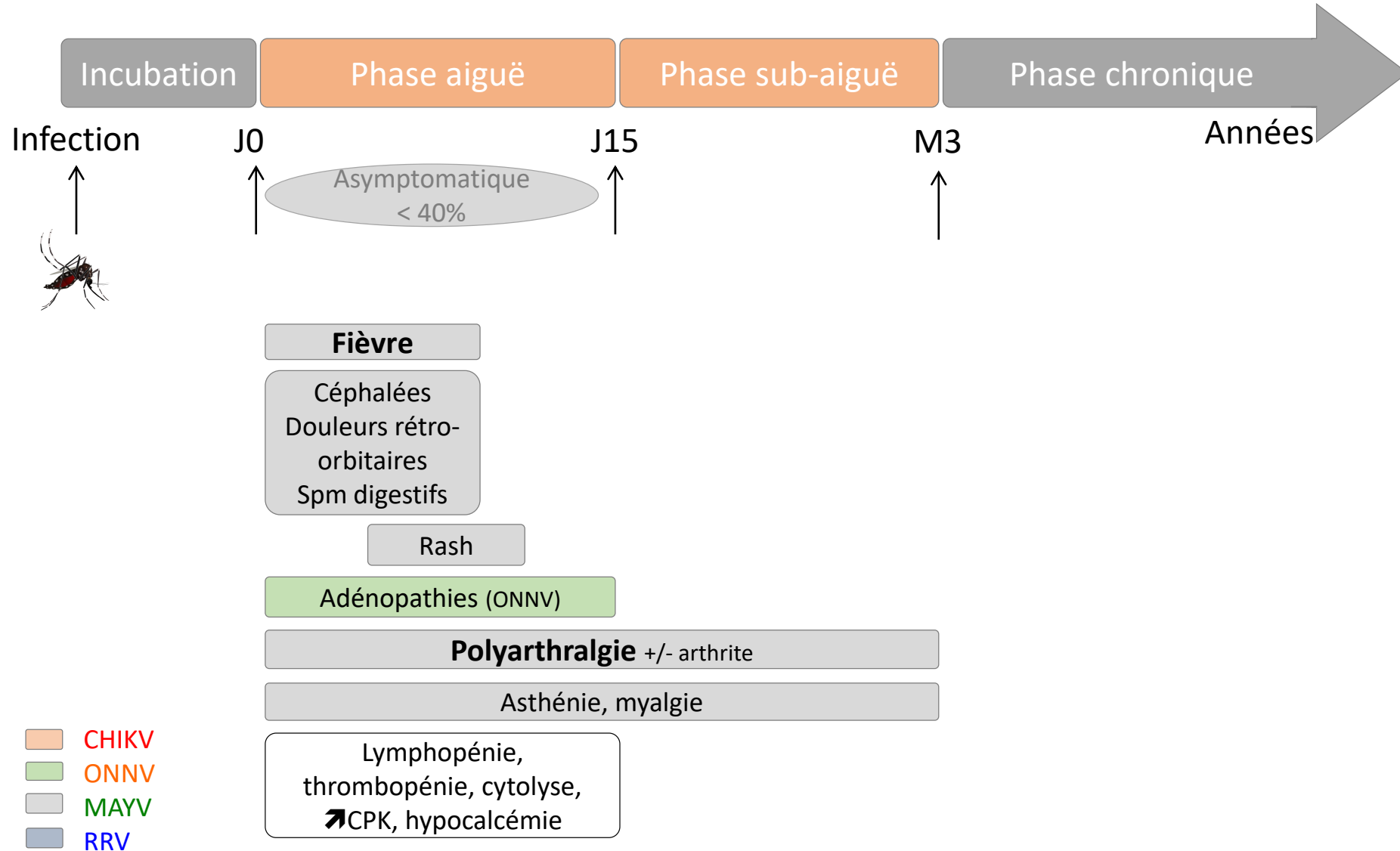


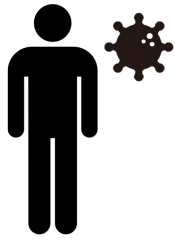
# Clinique : Incubation



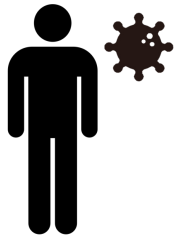


# Clinique : Phase Aiguë/Subaiguë

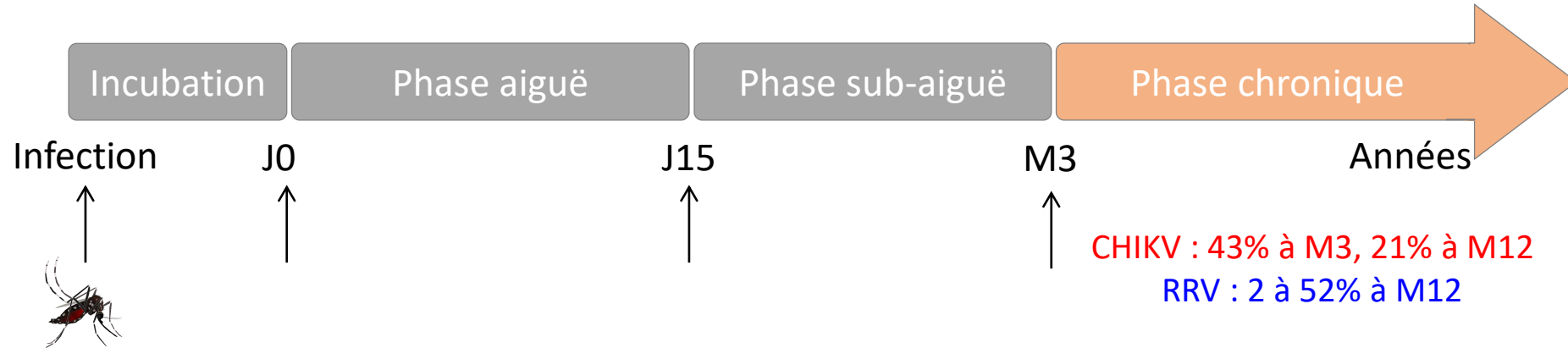




	CHIKV	ONNV	MAYV	RRV
% of symptomatic cases	72-97	64-86	64-80	25-76
Symptoms				
Arthralgia	95	79	86	94,35
Joint Stiffness	93			84,9
Fever	94	90	100	54,4
Asthenia	77,5		87	92,3
Anorexia	70		48,5	
Myalgia	59	71	78,5	61,25
Headache	57,5	84,5	87	51
Gastrointestinal Symptom	55			
Post Orbital Pain	49,5	60	60	
Skin Rash	49	77	50	58,25
Nausea	44		42,5	25,3
Pruritus	30,5	87	33	
Swollen Joints	40		58	52,15
Vomiting	35		17,5	
Diarrhea	22,5		9	
Conjunctival Hyperhemia	18,5	51		
Abdominal Pain	17		50	
Lymphadenopathy	9	46	17	10
Nb of study/total nb patients	18/4502	3/891	9/179	5/626
Severe forms	Meningo-encephalopathy, Guillain-Barré, acute optic neuropathy, Myo-percarditis, shock, neonatal infection	unknown	unknown	Glomerulonephritis, encephalitis
Mortality	0,1-0,01%	unknown	1 death	unknown



# Clinique : Phase Chronique



## Facteurs de risque :

**Age > 50 ans**

**Sexe féminin**

Déshydratation à la phase aiguë

Douleurs musculosquelettiques  
(CHIKV, MAYV, RRV)  
=> Traitement symptomatique

**Rhumatisme inflammatoire  
chronique post-infectieux (CHIKV)**  
=> Methotrexate

Asthénie, dépression (CHIKV)

Céphalées (MAYV)

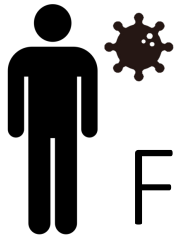
Pas de forme chronique décrite  
(ONNV)

- CHIKV
- ONNV
- MAYV
- RRV

*Bertolloti et al, Plos Neg. Trop. Dis. 2020*

*Paixão et al, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2018*

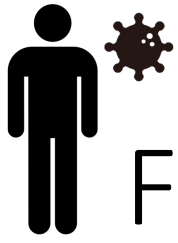
*Condon et al, Clin. Diagn. Virol. 1995, Mylonas, et al Med. J. Aust. 2002*



# Fièvre de la Vallée du Rift

- Transmission
  - Moustiques *Aedes* spp et *Culex* spp
  - Réservoir troupeaux petits ruminants
  - Contact direct ou consommation d'animaux infectés
- Epidémies :
  - 2016-2018 : 10 épidémies en Ouganda (16 cas mais séroprévalence 12%, 7 décès)
  - 2018 Kenya, 2017 Gambie, 2016 Angola et Niger
  - 2019 : Mayotte : 129 cas (décès?)





# Fièvre de la Vallée du Rift

- Asymptomatiques
- Forme bénigne
  - syndrome grippal (fièvre, arthromyalgies, céphalées) +/- raideur de nuque, photophobie, anorexie, vomissements
  - 4 à 7 jours
- Formes ictéro-hémorragiques : <1%
  - Apparition secondaire :
    - défaillance hépatique avec ictère
    - syndrome hémorragique : hémorragie digestive, purpura ou ecchymoses, épistaxis, gingivorragie, ménorragies et saignements aux points de ponction
  - Mortalité ≈ 50%
- Autres formes graves : oculaires et méningo-encéphaliques