



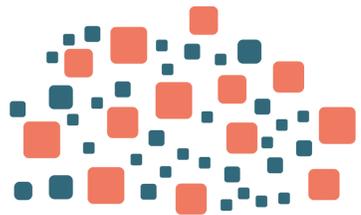
Syndrome hémorragique des Arboviroses

Laura LEVI

Afranum, 24 mars 2022

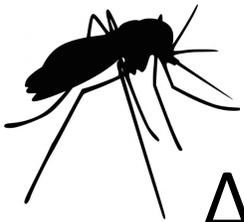
Hôpital Saint Antoine, Paris, France

laura.levi@aphp.fr



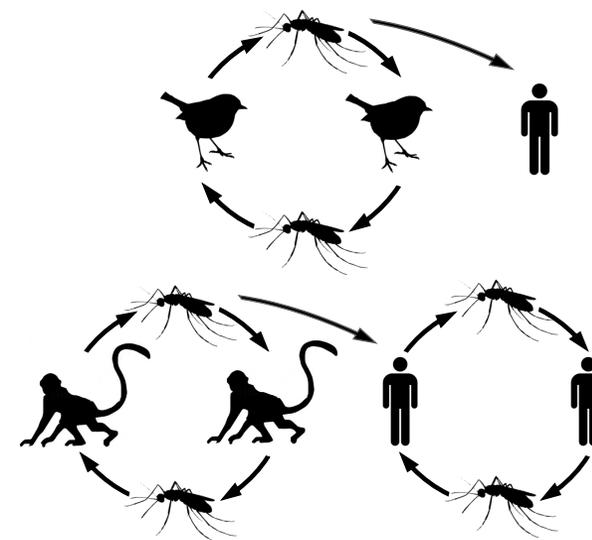
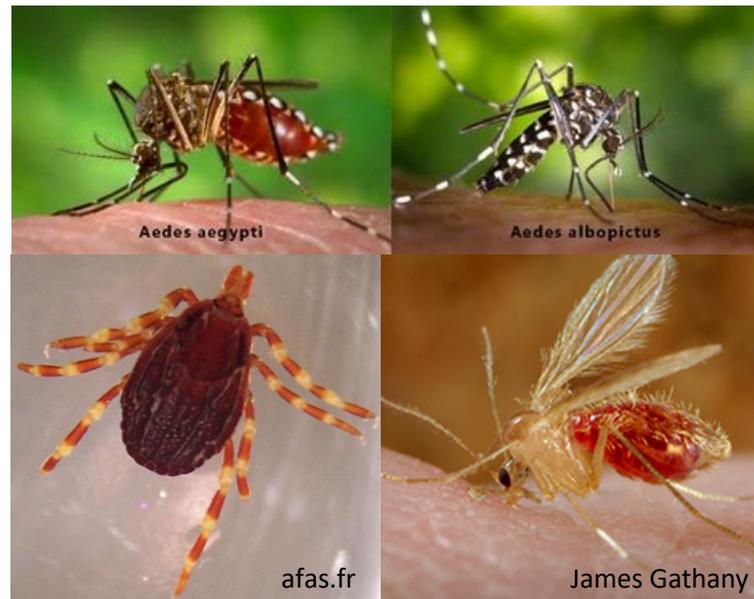
AFRANUM
Modules de formation numérique AFRAVIH

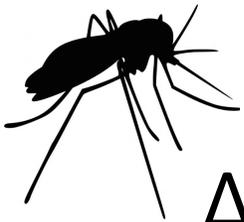




Arbovirus

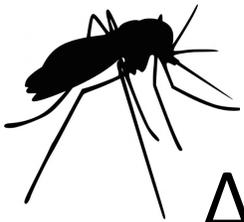
- **Arthropode Borne Virus**
- Vecteurs multiples :
 - Moustique +++ , notamment les Aedes
 - Tiques
 - Phlébotomes
- Virus à ARN quasi-exclusivement, enveloppé
- Circulation sylvatique, rural, urbaine
 - Cycle urbain si :
 - haute densité de moustiques
 - haute densité d'humains non immuns





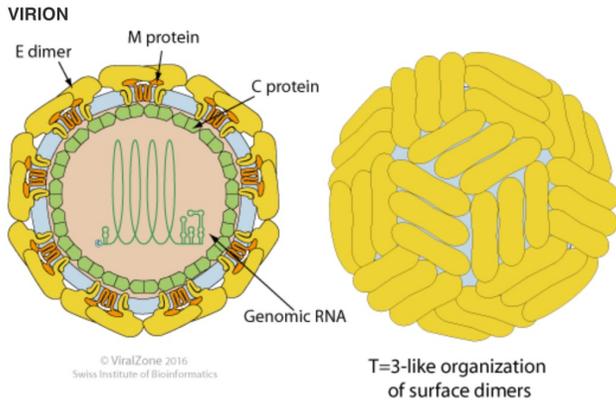
Arbovirus : clinique

- Incubation < 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
 - Isolement du virus
 - RT PCR
 - Sérologie (mise en défaut dans les formes graves)



Arbovirus

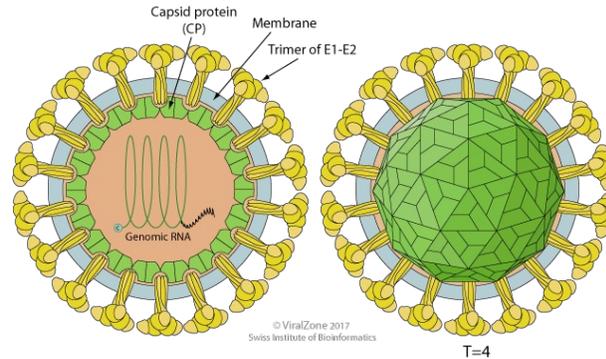
Flaviviridae



Flavivirus

- Fièvre Jaune
- Dengue
- Zika
- Encéphalite japonaise
- West Nile virus

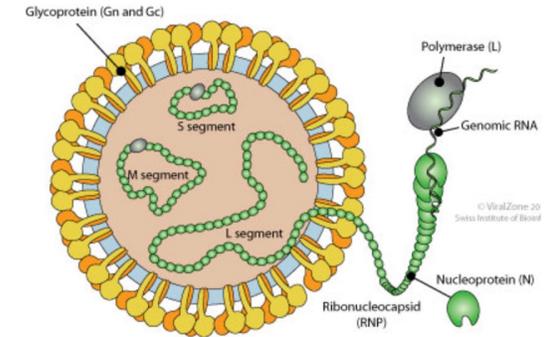
Togaviridae



Alphavirus

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

Bunyaviridae



Phlebovirus

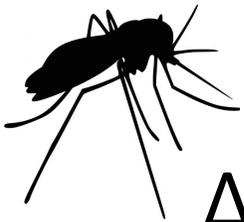
- Rift Valley Fever
- Toscana
- Sandfly Naples
- Sandfly Sicilian

Nairovirus

- Fièvre Crimée
- Congo

Ortho-bunyavirus

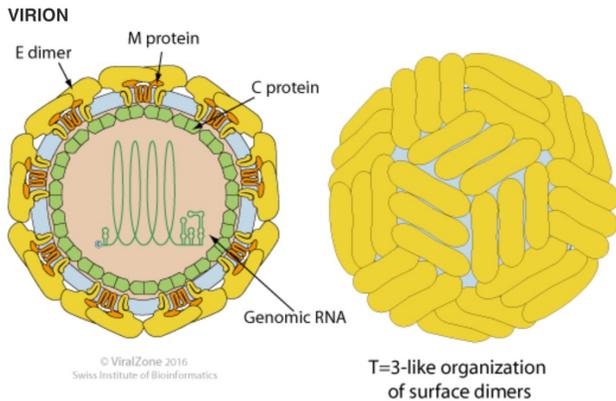
- Oropuche



Arbovirus : Bunyaviridae

ARN négatif simple brin segmenté

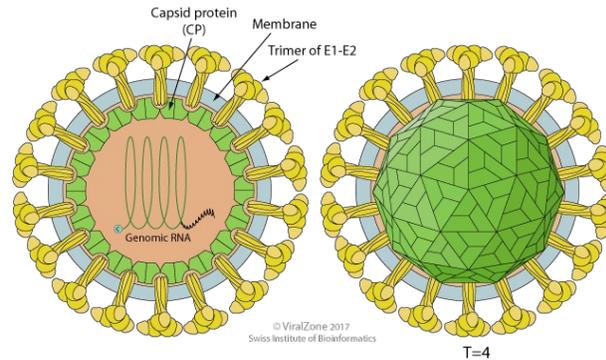
Flaviviridae



Flavivirus

- Fièvre Jaune
- Dengue
- Zika
- Encéphalite japonaise
- West Nile virus

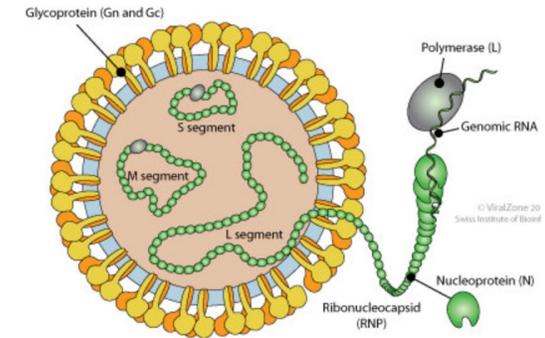
Togaviridae



Alphavirus

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

Bunyaviridae



Phlebovirus

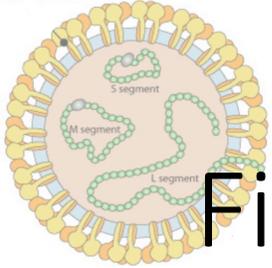
- Rift Valley Fever
- Toscana
- Sandfly Naples
- Sandfly Sicilian

Nairovirus

- Fièvre
- Crimée
- Congo

Ortho- bunyavirus

- Oropuche



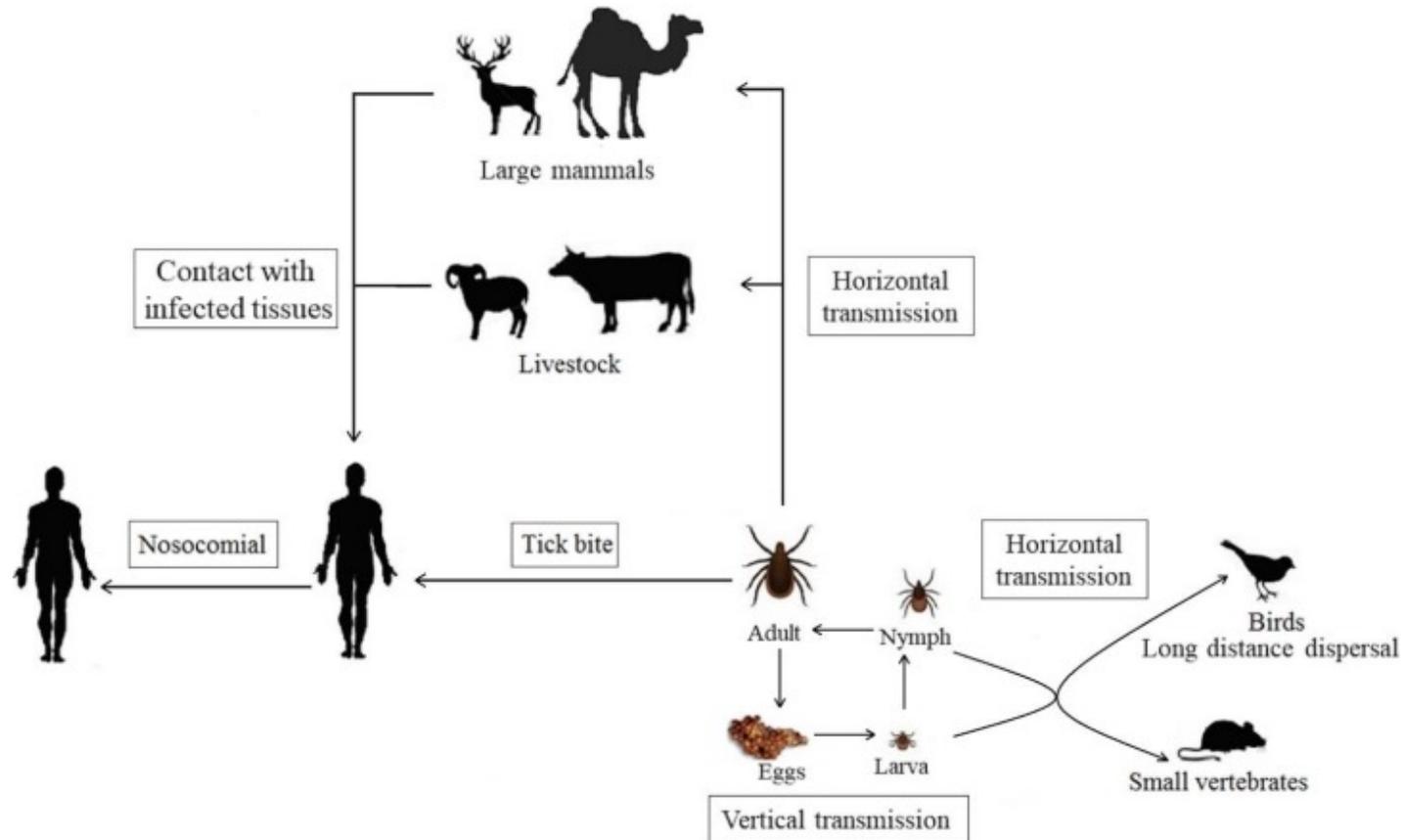
Fièvre de Crimée Congo

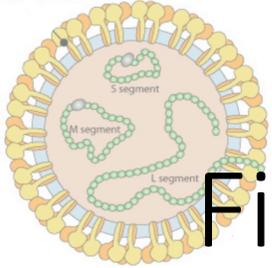
- Transmission

- 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

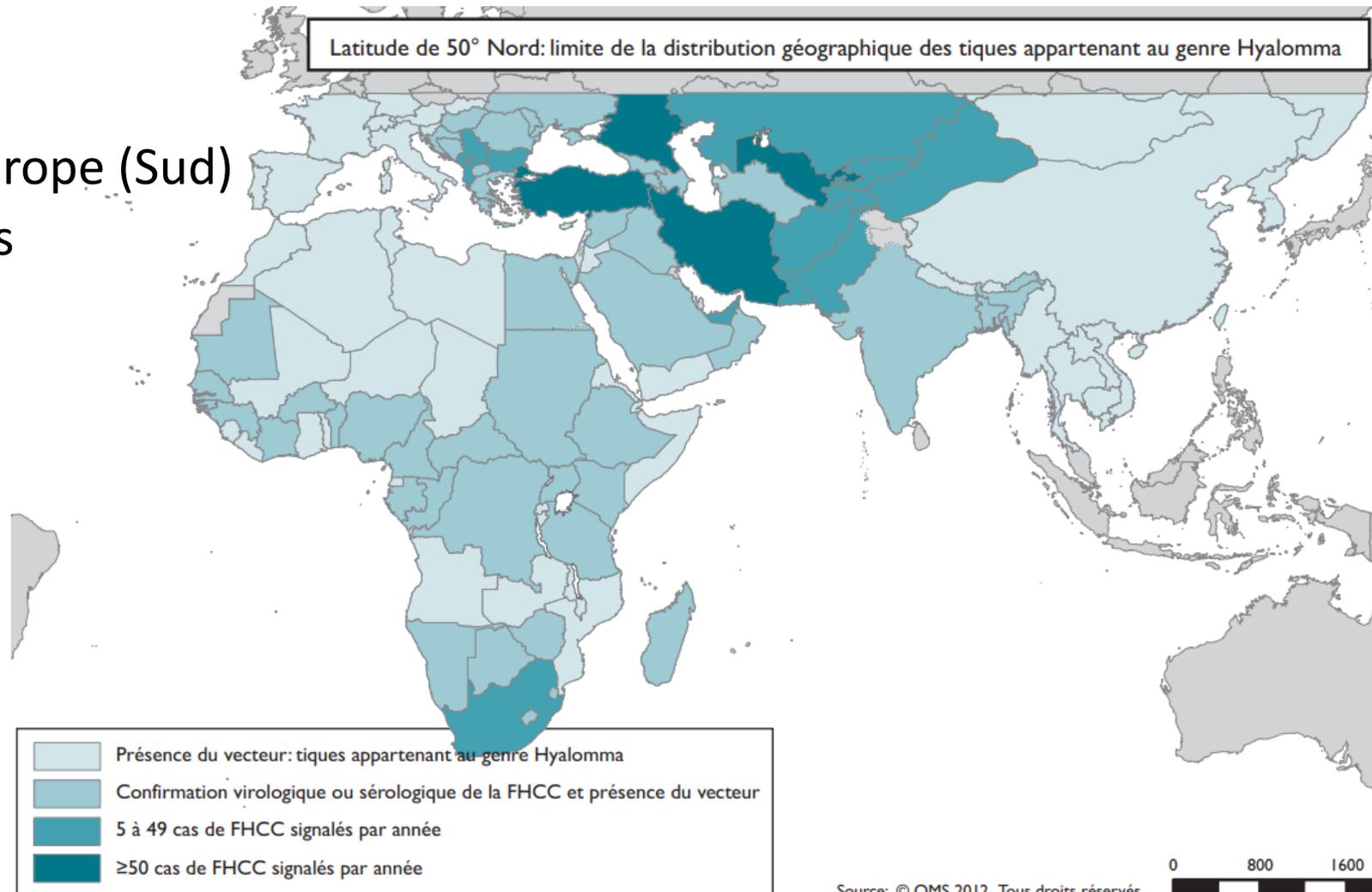
- Fermiers, bergers, bouchers
- Professions médicales/para médicales

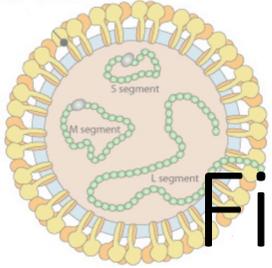




Fièvre de Crimée Congo

- Distribution :
 - Afrique, Asie et en Europe (Sud)
 - Données sérologiques
 - Quelques épidémies



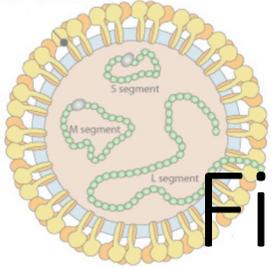


Fièvre de Crimée Congo

- 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 \approx 5-50% (selon inoculum viral, selon virulence de la souche?)
- Phase de convalescence : (J15-20)
 - Asthénie, céphalées, troubles mnésiques, polyneuropathie...

Leucopénie
Thrombopénie
Cytolyse
CIVD

Vorou et al, Curr Op Inf Dis, 2020
Serretiello 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

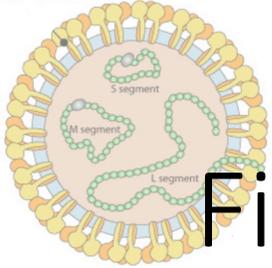


Fièvre de Crimée Congo

- 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

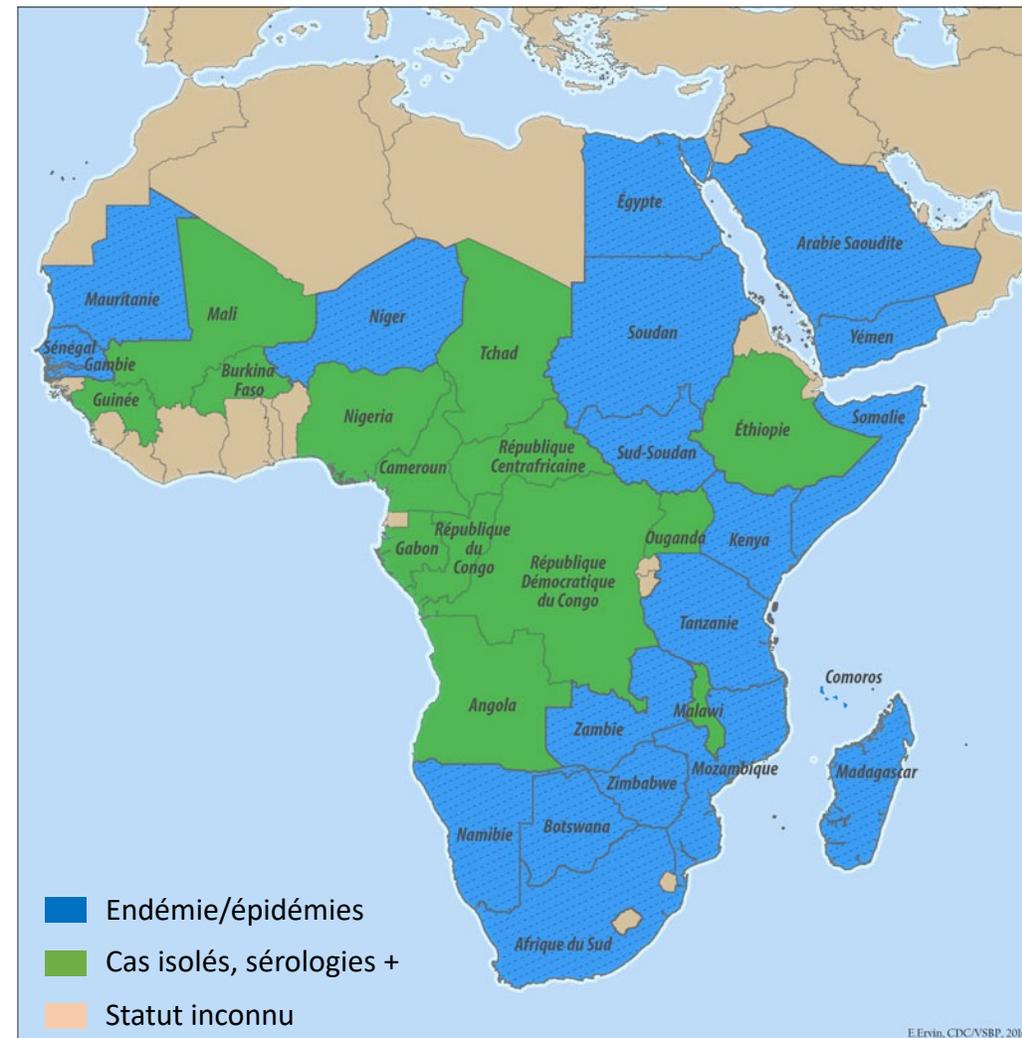


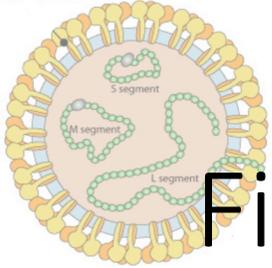
Vorou et al, Curr Op Inf Dis, 2020
Serretiello et al, Trav Med Inf Dis, 2020
Negredo et al, Emerg Infect Dis, 2021
Naderi et al, Am J Trop Med Hyg, 2013
Rathore et al, Int J clin Pract, 2021



Fièvre de la Vallée du Rift

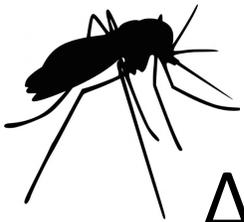
- Transmission
 - Moustiques *Aedes* spp et *Culex* spp
 - Réservoir troupeaux petits ruminants
 - Contact direct ou consommation d'animaux infectés
- Epidémies :
 - 2016-2018 : 10 épidémies en Ouganda (16 cas mais séroprévalence 12%, 7 décès)
 - 2018 Kenya, 2017 Gambie, 2016 Angola et Niger
 - 2019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





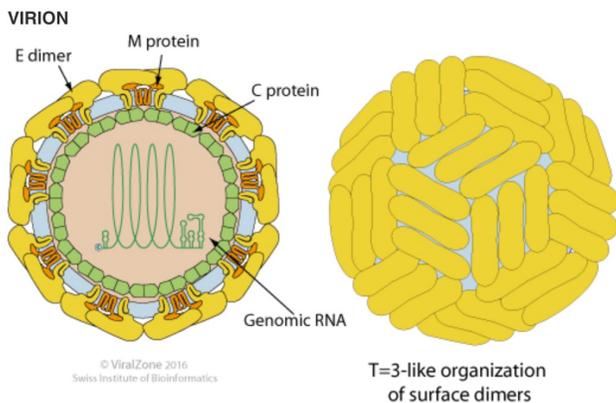
Fièvre de la Vallée du Rift

- 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 \approx 50%
- Autres formes graves : oculaires et méningo-encéphaliques



Arbovirus : Flavivirus

Flaviviridae



Flavivirus

Fièvre Jaune

Dengue

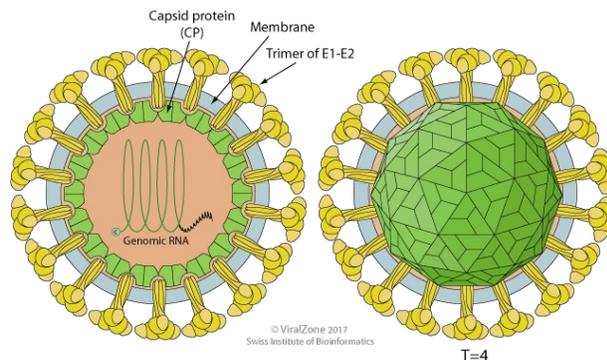
Zika

Encéphalite japonaise

West Nile virus

ARN positif simple brin

Togaviridae



Alphavirus

Chikungunya

O'Nyong Nyong

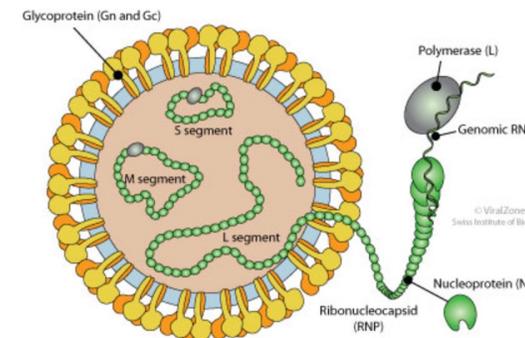
Mayaro

Ross river

Sindbis

VEE, EEE, WEE

Bunyaviridae



Phlebovirus

Rift Valley Fever

Toscana

Sandfly Naples

Sandfly Sicilian

Nairovirus

Fièvre

Crimée

Congo

Ortho-bunyavirus

Oropuche



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 ?

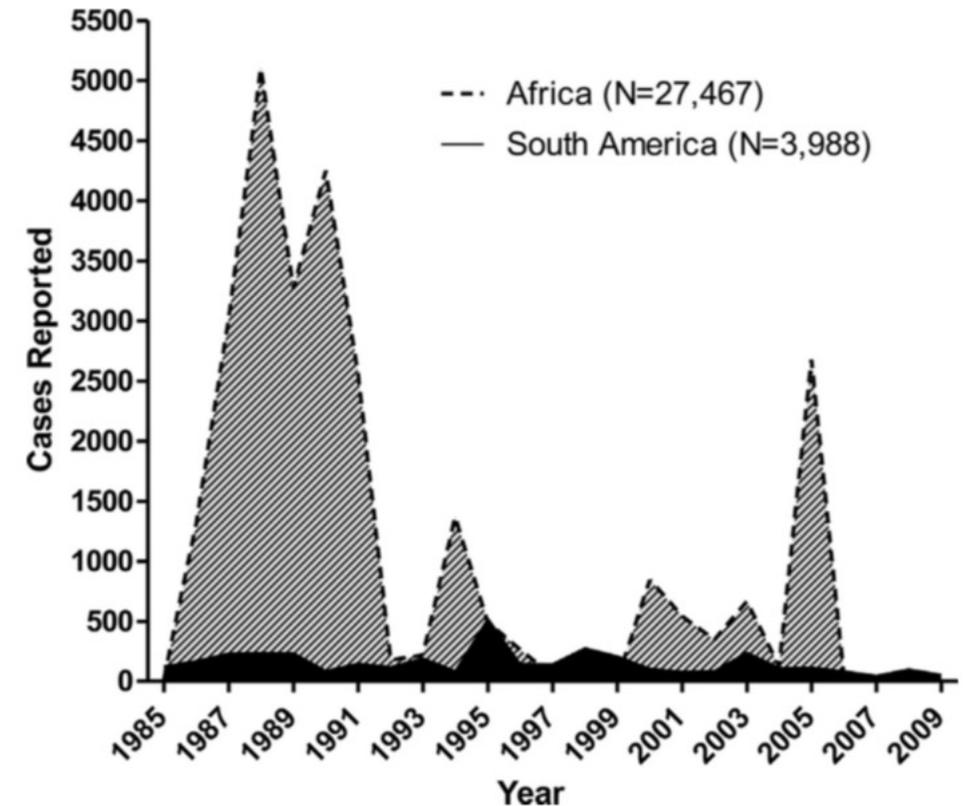
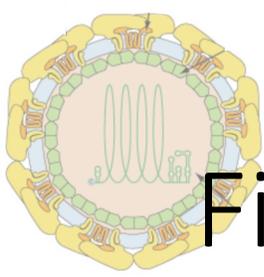


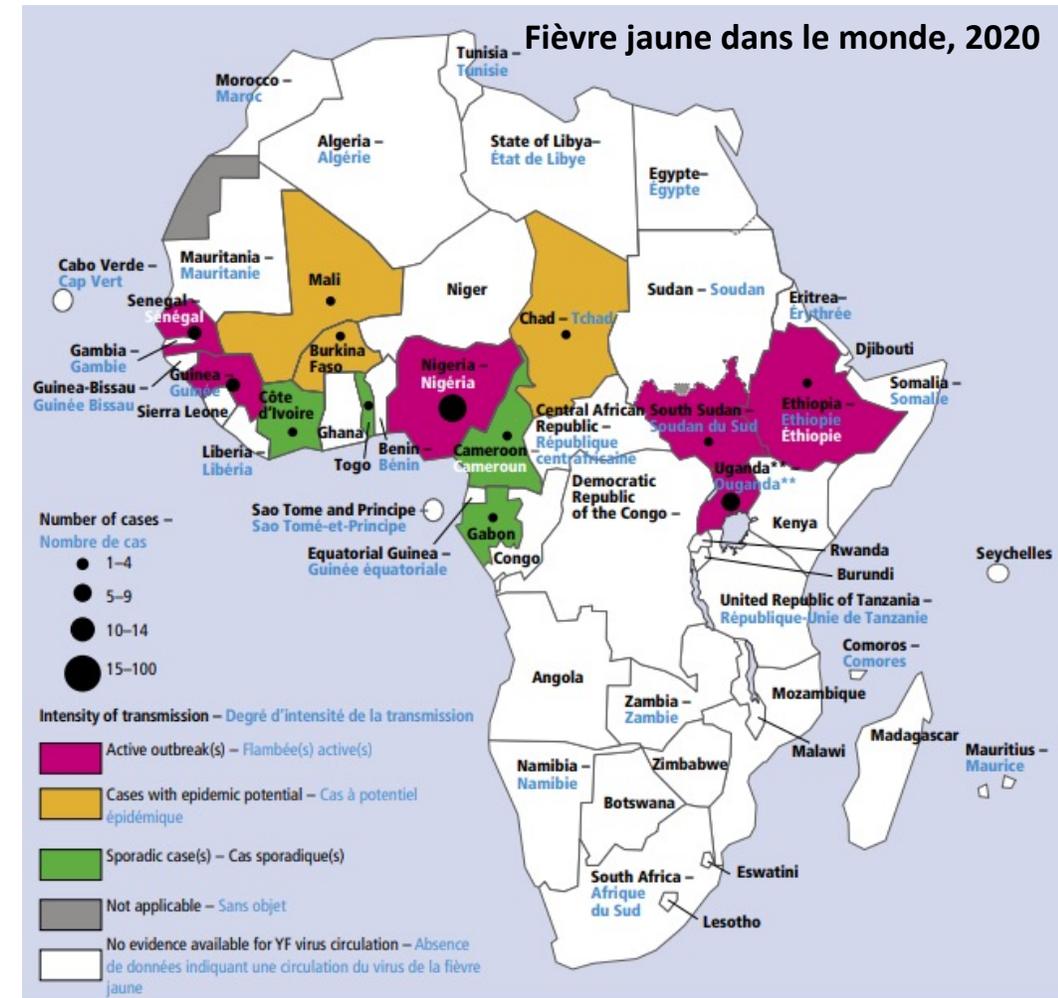
Fig. 1. Cases of yellow fever in Africa and South America, 1985–2009, officially notified to the World Health Organization.

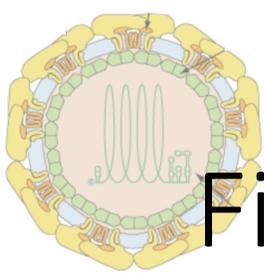


Fièvre Jaune

- **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



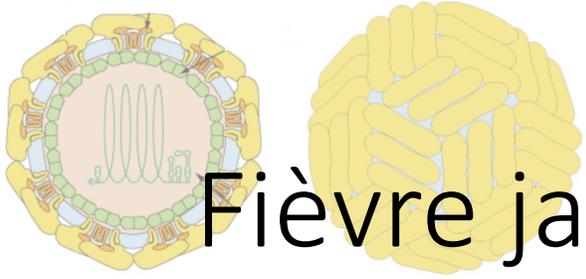
- Majorité d'asymptomatiques
- Homme > femme
- Syndrome grippal de 3-4 jours :
 - Fièvre (80-100%), céphalées, asthénie, myalgies,
 - Syndrome hémorragique (physiopathologie?)
 - Symptômes digestifs : nausée/vomissement, ictère (10 à 20%)
- Biologie
 - leucopénie (lymphopénie, neutropénie), anémie, thrombopénie 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

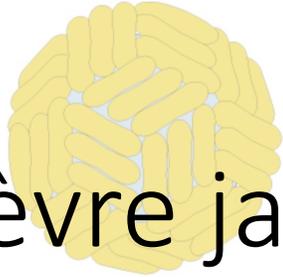
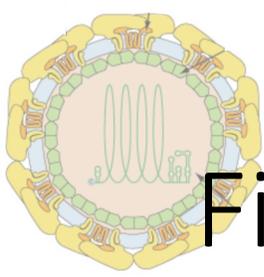
www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever



Fièvre jaune : Formes graves

- Epidémie 2011 Ouganda : Mortalité 25% (Homme 30% vs Femme 18%)
- Epidémie de Sao Paolo 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, ∇ 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, amélioration de la survie par les 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

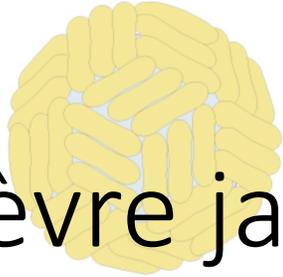
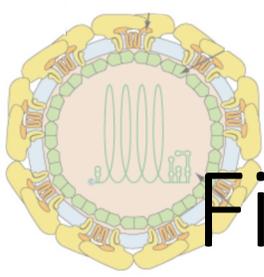
Monath et al, J Clin Viro, 2015

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



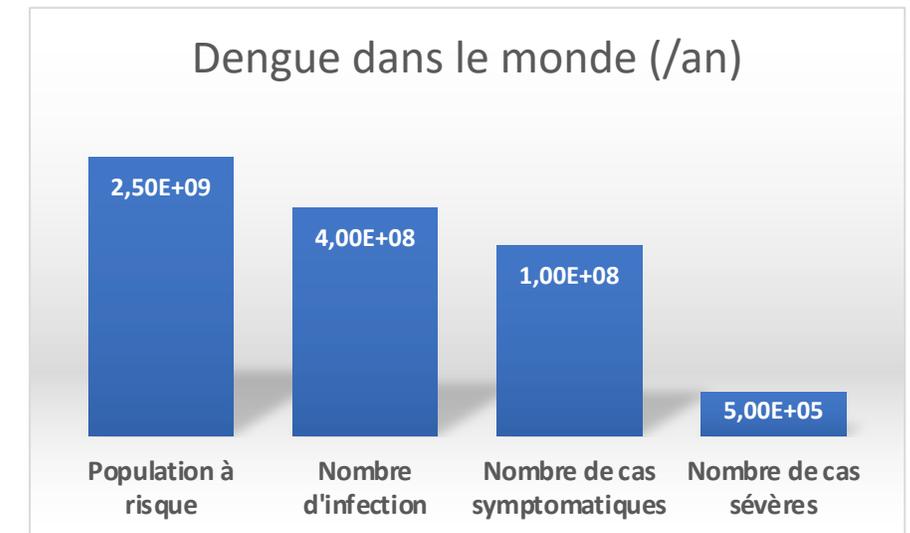
Fièvre jaune vaccin : 17D



- 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^{eme} de dose non inférieur à la dose standard
 - Augmente la couverture pendant les épidémies

Dengue : Généralités

- Transmise par *Aedes spp*
- ¼ de la population mondiale vit en zone d'endémie
- Arbovirose la plus fréquente
 - 400 millions d'infections par an
 - 100 millions d'infections symptomatiques
 - 500 000 cas graves (0,5%)
- Epargne pour l'instant les zones tempérées
 - Rares épidémies uniquement
 - *A. aegypti* non présents





Dengue

- **4 sérotypes**

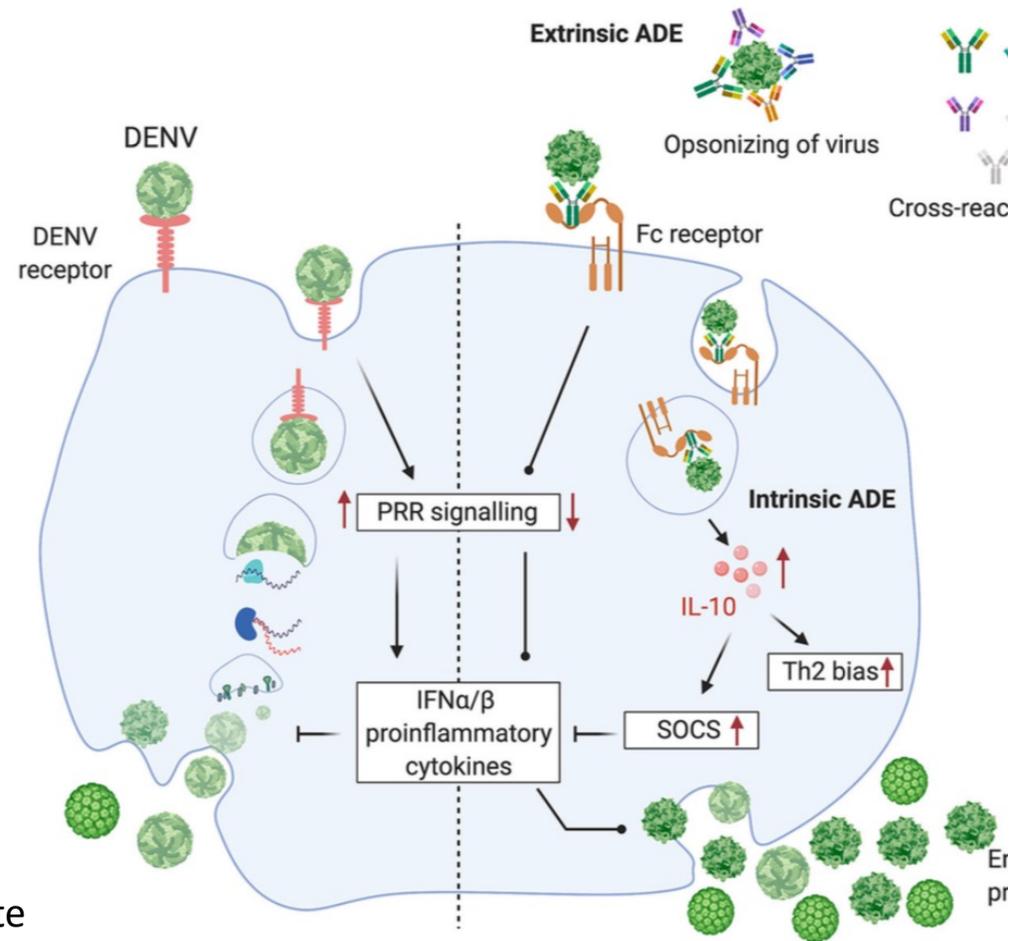
- Immunité contre le sérotype infectant uniquement
- Maximum 4 dengues/personne

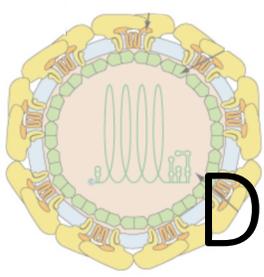
- **Facilitation par les anticorps (ADE)**

- 2eme infection plus grave
- AC hétérologues contre les autres sérotypes
- Facilite l'infection des monocytes-macrophages

- **Symptomatiques vs Asymptomatiques**

- Forme non compliquée : fièvre dengue classique
- Forme sévère :
 - syndrome de fuite capillaire >> syndrome hémorragique, hépatite
 - Plus fréquents chez les nouveaux nés





Dengue : Clinique

- Phase fébrile
 - début brutal, 1 à 4 jours
 - Déshydratation +++
- Phase critique :
 - guérison vs dengue sévère

Fuite Plasmatique

- Ep pleuraux, ascite...
- Choc (PA dif <20mmHg)
- Acidose métabo
- CIVD

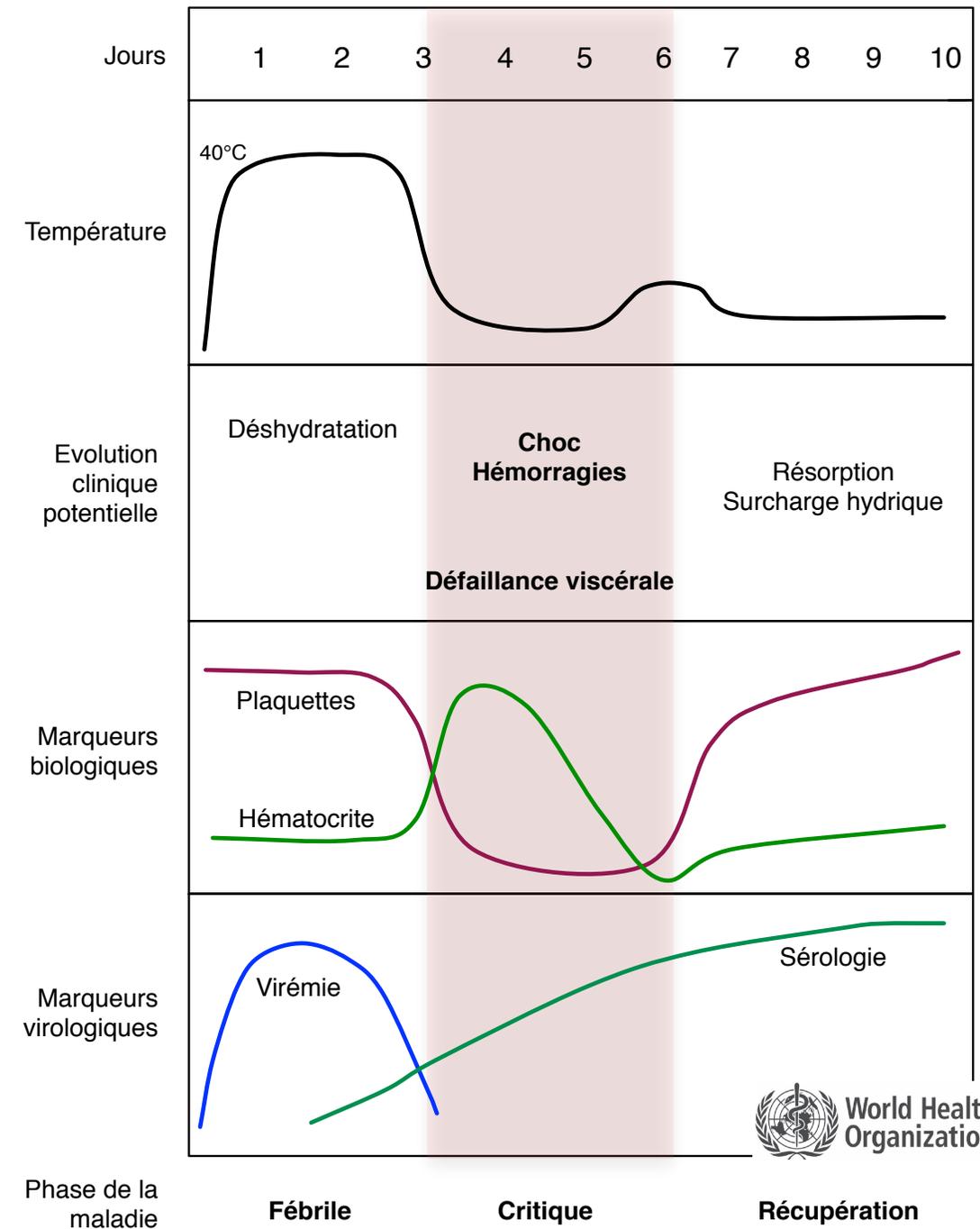
Syndrome hémorragique

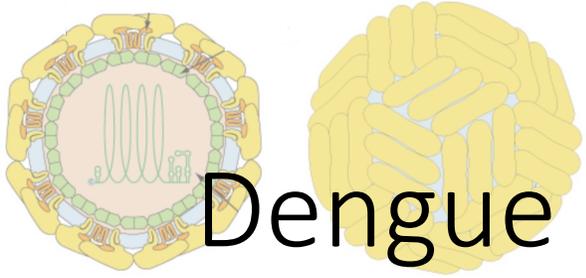
- Métorrhagie
- Hémorragie digestive
- Hémorragie cérébrale...

Défaillance viscérale

- Hépatite
- Ins. rénale
- Myocardite
- Encéphalopathie
- ...

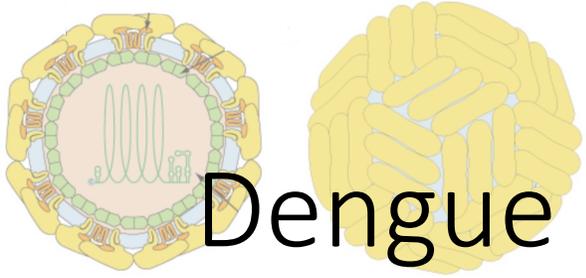
- Phase de récupération
 - Myocardite, Ophtalmo, Neurologique





Dengue : Risque de Dengue sévère

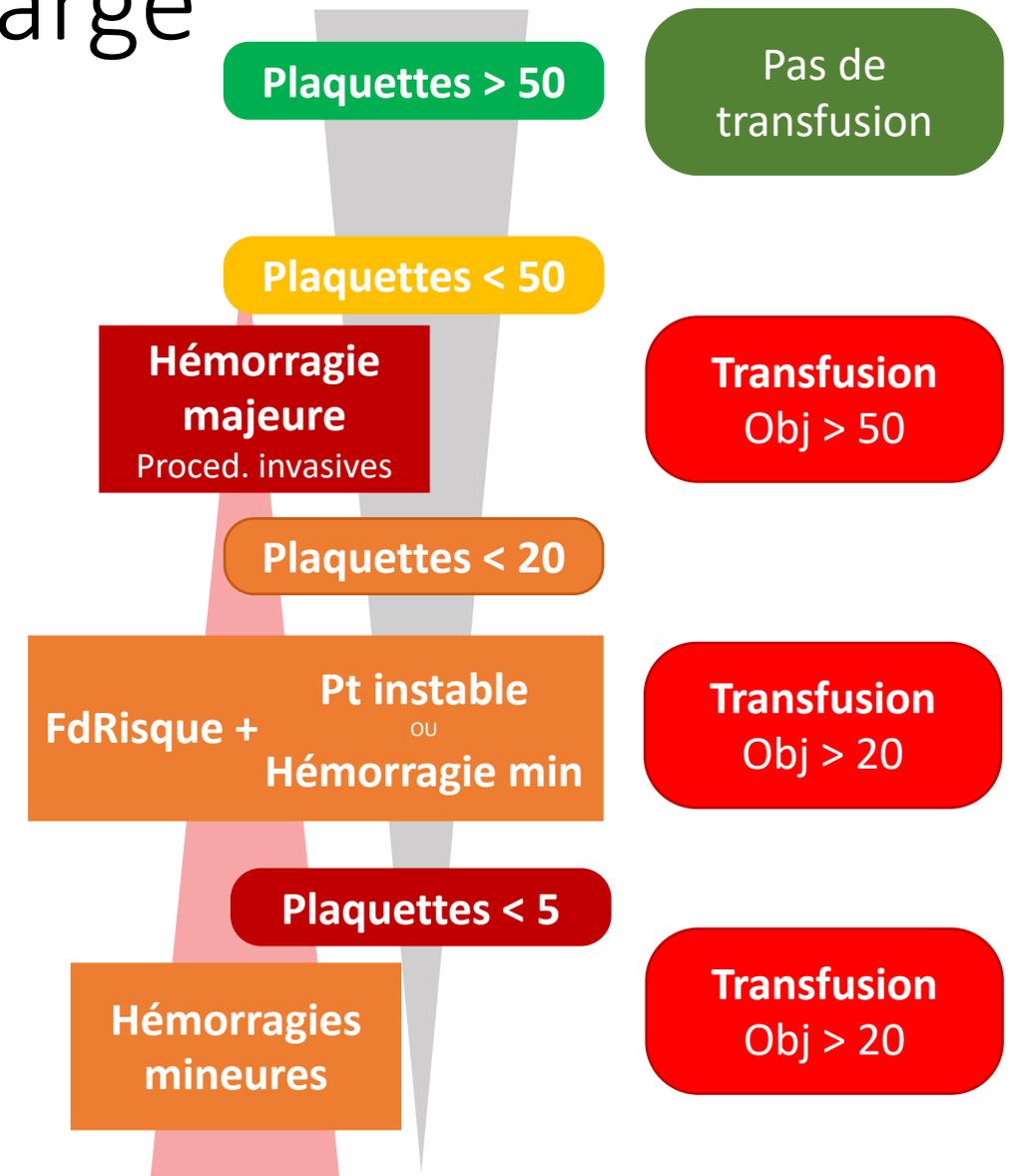
		% dengue sévère si facteur	% dengue sévère si pas facteur	OR	IC 95
ATCD	Femme	16,2	10,5	1,13	1,01-1,26
	Diabète	31,3	16	4,38	2,58-7,43
	HTA	35	20,6	2,19	1,36-3,53
	Néphropathie	45,8	16	4,67	2,21-9,88
	Maladie cardiovasculaire	23,1	8,6	2,79	1,04-7,50
	2 ^{eme} dengue	11,8	5,2	2,26	1,65-3,09
Clinique (phase 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
	Œdèmes	42,1	14,9	4,61	2,29-9,26



Dengue sévère : Prise en charge

- Hospitalisation en soins intensifs
- Prise en charge symptomatique :
 - Remplissage, hydratation
 - Cristalloïdes > colloïdes
 - Surveillance de l'hématocrite
 - Thrombopénie
 - Transfusion de plaquettes?
 - Anti-D
- Prévention :
 - Vaccin?

FdRisque :
HTA, AVC
Trauma crânien
Chirurgie
Anticoagulants
Coagulopathie

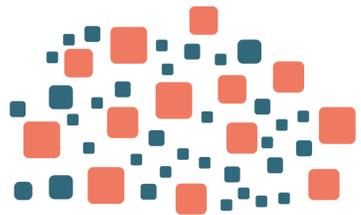


Nahn, CID 2001
Wills et al, NEJM, 2005
Somasetia et al, Crit Care, 2014
Thomas L *et al*, Transfusion, 2009
De castro et al, Am J Trop Med Hyg, 2007



Syndrome hémorragique des Arboviroses

Questions ?



AFRANUM

Modules de formation numérique AFRAVIH

laura.levi@aphp.fr



**SORBONNE
UNIVERSITÉ**

Quizz

Parmi les arboviroses suivantes, lesquelles sont responsables de syndromes hémorragiques ?

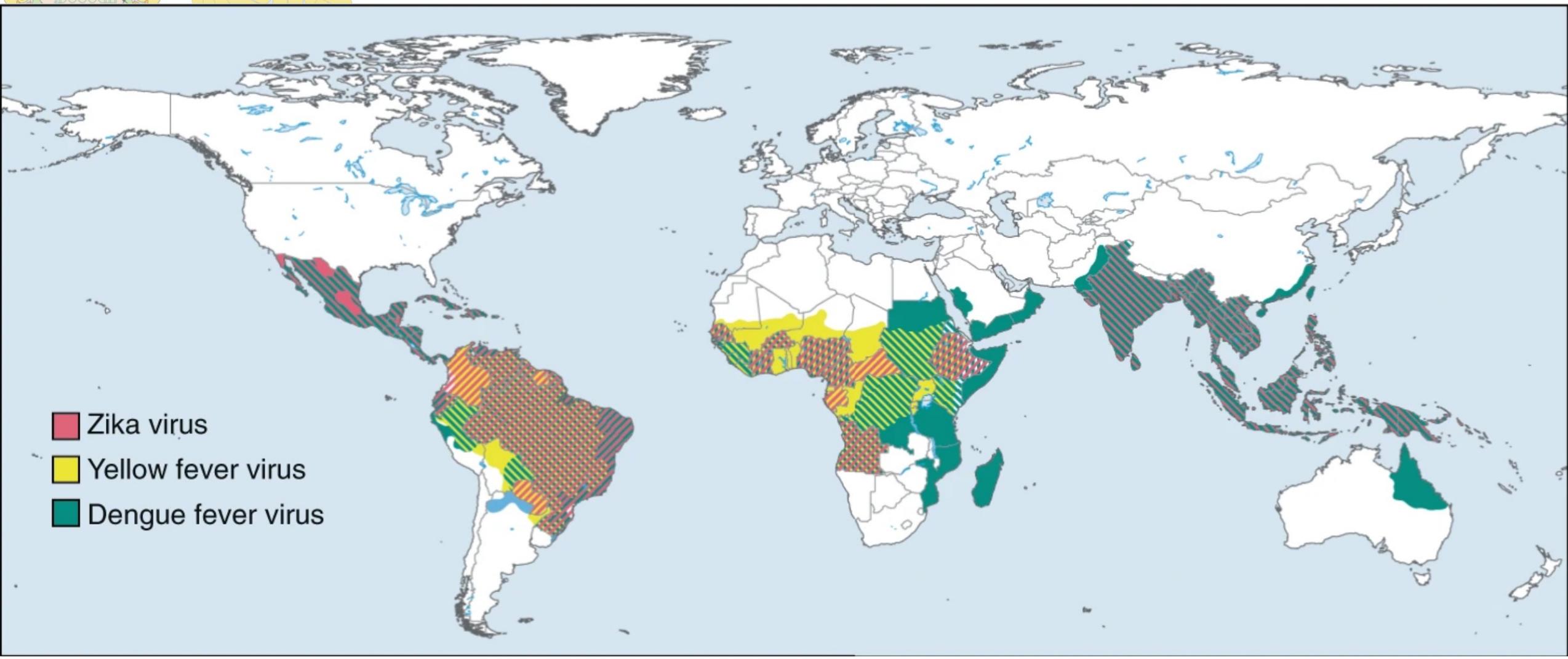
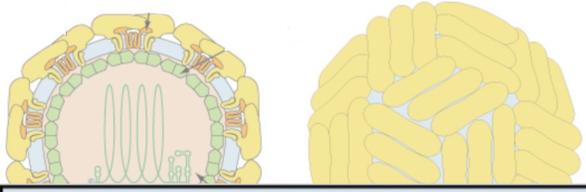
- A. **Fièvre de Crimée Congo**
- B. Zika
- C. **Fièvre Jaune**
- D. **Dengue**
- E. Encéphalite japonaise
- F. Chikungunya
- G. O'Nyong Nyong
- H. **Fièvre de la vallée du Rift**

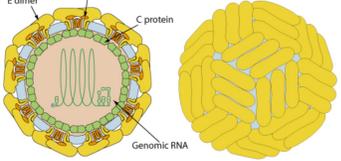
Vrai : A, C, D, H

Concernant la fièvre jaune :

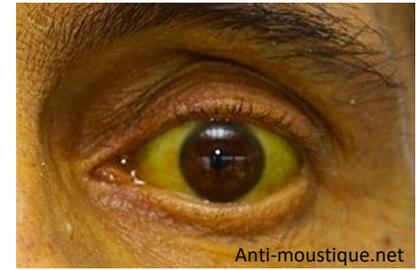
- A. **La majorité des patients infectés par le virus de la fièvre jaune sont asymptomatiques**
- B. L'ictère est un signe constant dans les formes graves
- C. La majorité des patients présente des formes graves
- D. **Une injection unique de vaccin anti-amaril permet une protection efficace à long terme**
- E. **La vaccination est l'arme principale pour la gestion des épidémies**

Vrai : A, D, E





Fièvre jaune : Tableau Clinique



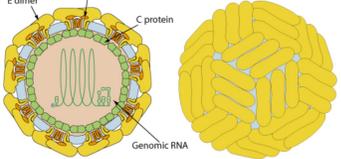
- Incubation 3-6 jours
- Majorité d'asymptomatiques
- Syndrome grippal de 3-4 jours :
 - Fièvre (80-100%), céphalées, asthénie, myalgies,
 - Syndrome hémorragique (physiopathologie?)
 - Symptômes digestifs : nausée/vomissement, ictère(10 à 20%)
- Biologie
 - leucopénie (lymphopénie, neutropénie), anémie, thrombopénie modérée,
 - cytolyse, hyperbilirubine (rare 8%, Walama et al)
 - Baisse du facteur V
- Forme grave
 - Ictère, IRA, urines noires, vomissements, douleurs abdominales, syndrome hémorragique (epistaxis, gingivorragie, hémorragie conjonctivale, hématomèse)
 - => mortalité 50% à 10 jours
- Pas de traitement curatif, amélioration de la survie par les soins de support
- Mais traitement préventif

Walama et al, Int J Inf Dis, 2012

Yeh-Li et al, J Travel Med, 2019

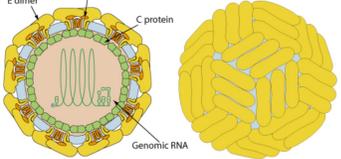
Kallas et al, Lancet ID, 2019

www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever



Fièvre jaune :

- Epidémie de Ouganda 2010
- 181 patients (H>F)
- Clinique :
 - Fièvre (100%), hémorragie (98%), céphalées, vomissement, Ictère 12%
 - Biologie : leucopénie (lymphopénie, neutropénie), anémie, thrombopénie modérée, cytolyse, hyperbilirubine (8%),
 - Mortalité 25% :
 - Homme 30% vs Femme 18%



Fièvre jaune : Formes graves

- Epidémie de Sao Paolo 2018
- 79 patients en soins intensifs (80% hommes, 33-56 ans, majoritairement non comorbides)
- Admission J2-12 après le début des symptômes
- 3/79 malgré la vaccination > 10j avant le début des symptômes

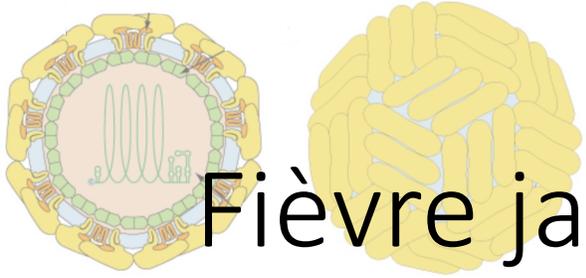
- Clinique :

- Fièvre et symptômes digestifs (ictère 19%)
- Cytolyse (ASAT20N>ALAT10N), leucopénie, thrombopénie modérée, diminution
- Mortalité 67% :
 - saignement digestif, état de mal épileptique, acidose métabolique sévère, pancréatite nécrotique, défaillance multi viscérale
 - Sur-risque chez les diabétiques (80%)

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

- 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)



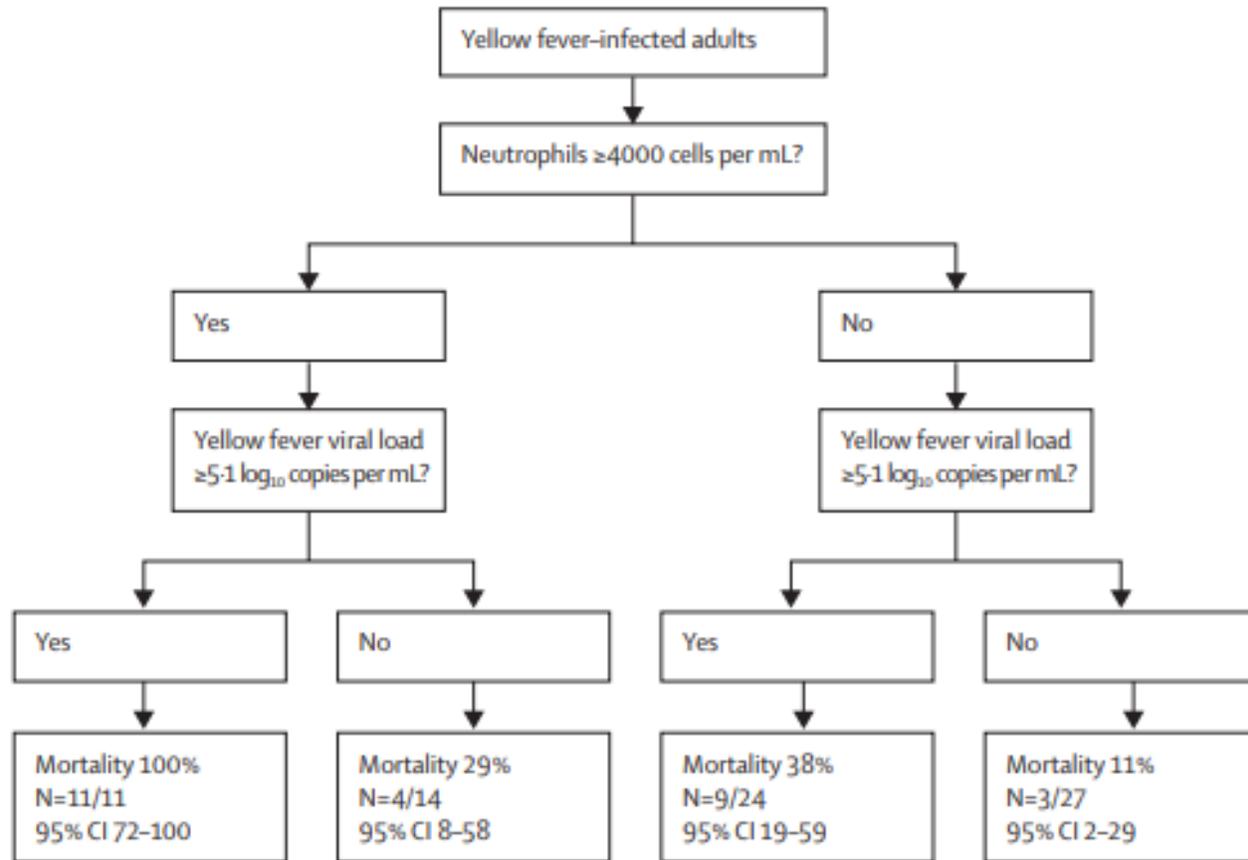
Fièvre jaune : Formes graves

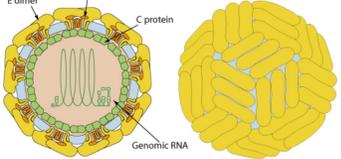
- Facteurs de mortalité de fièvre jaune :
 - Age
 - PNN élevés
 - ASAT élevés
 - Charge virale fièvre jaune élevée
 - (valeurs biologiques à l'admission)

	HR (95% CI)	p value
Age (per 5-year increase)	1.28 (1.07-1.55)	0.0080
Neutrophils (per 1000 cells per μ L increase)	1.21 (1.09-1.34)	0.00044
Aspartate transaminase (per 100 U/L increase)	1.01 (1.00-1.02)	0.0030
Indirect bilirubin (per 1 mg/dL increase)	1.41 (0.98-2.06)	0.065
Creatinine (per 1 mg/dL increase)	1.07 (0.88-1.32)	0.444
Yellow fever RNA viral load (per 1 \log_{10} copies/mL increase)	1.27 (1.42-2.07)	<0.0001

HR=hazard ratio.

Table 2: HRs for death for variables included in a multivariate Cox proportional regression model





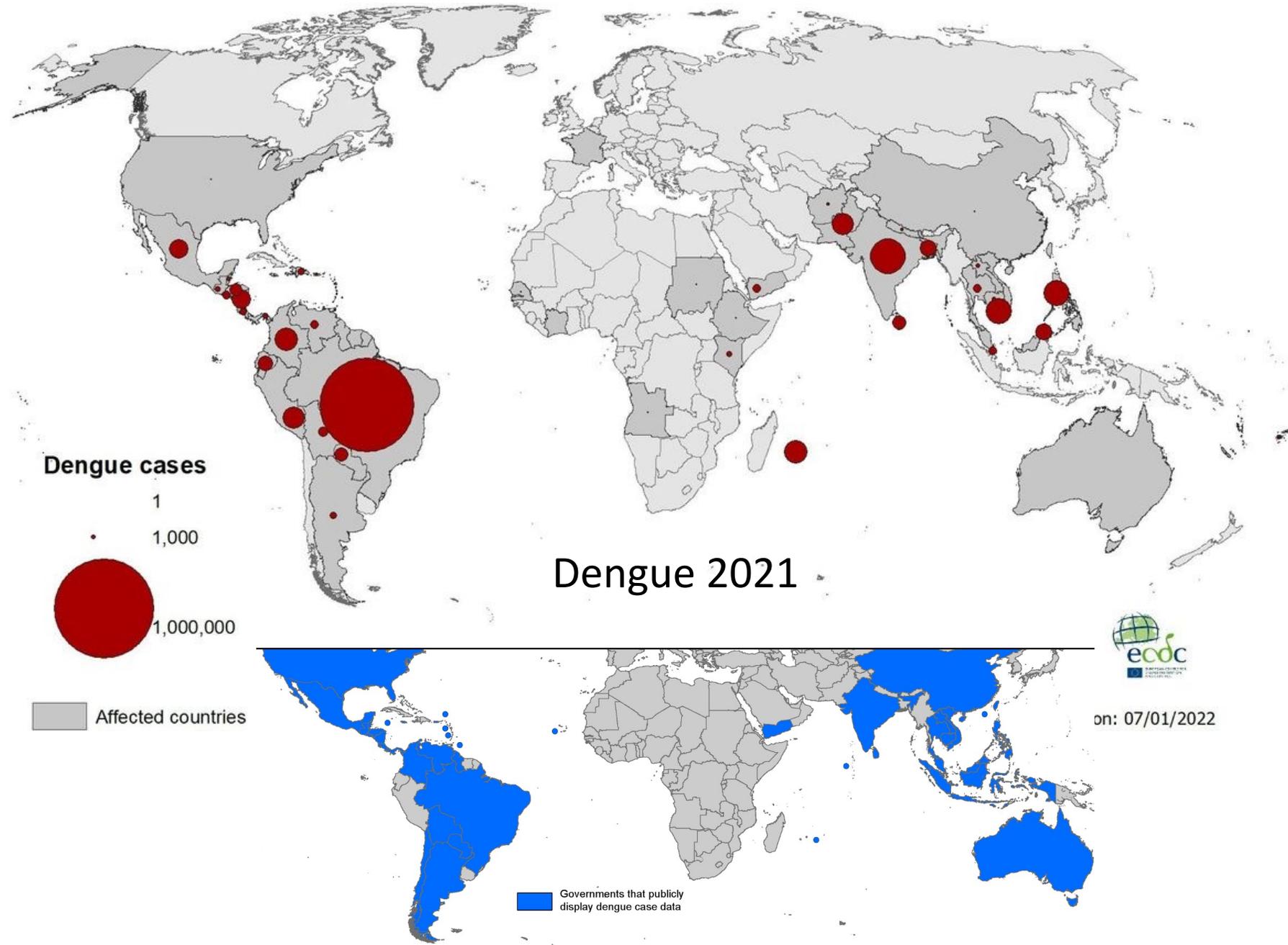
Dengue

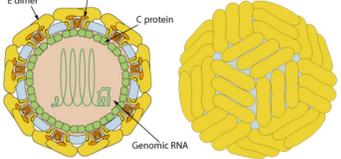
2022 (le 9/3/2022) :

182 502 cas

230 morts

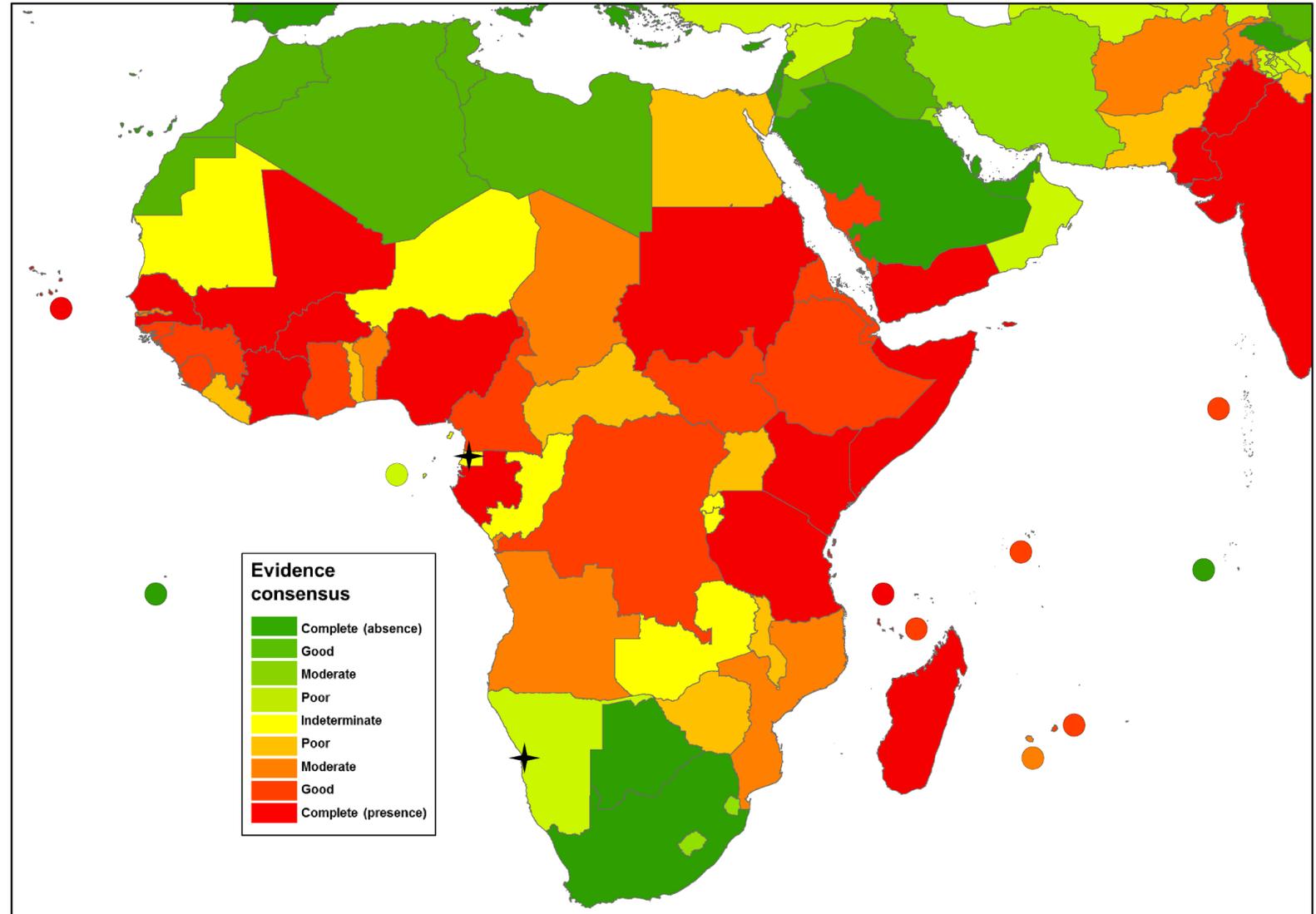
(peu de cas en
Afrique détecté (peu
de politique de
déclaration des cas))

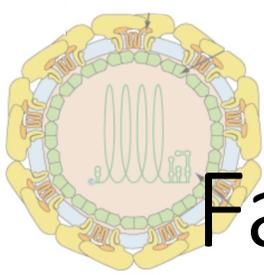




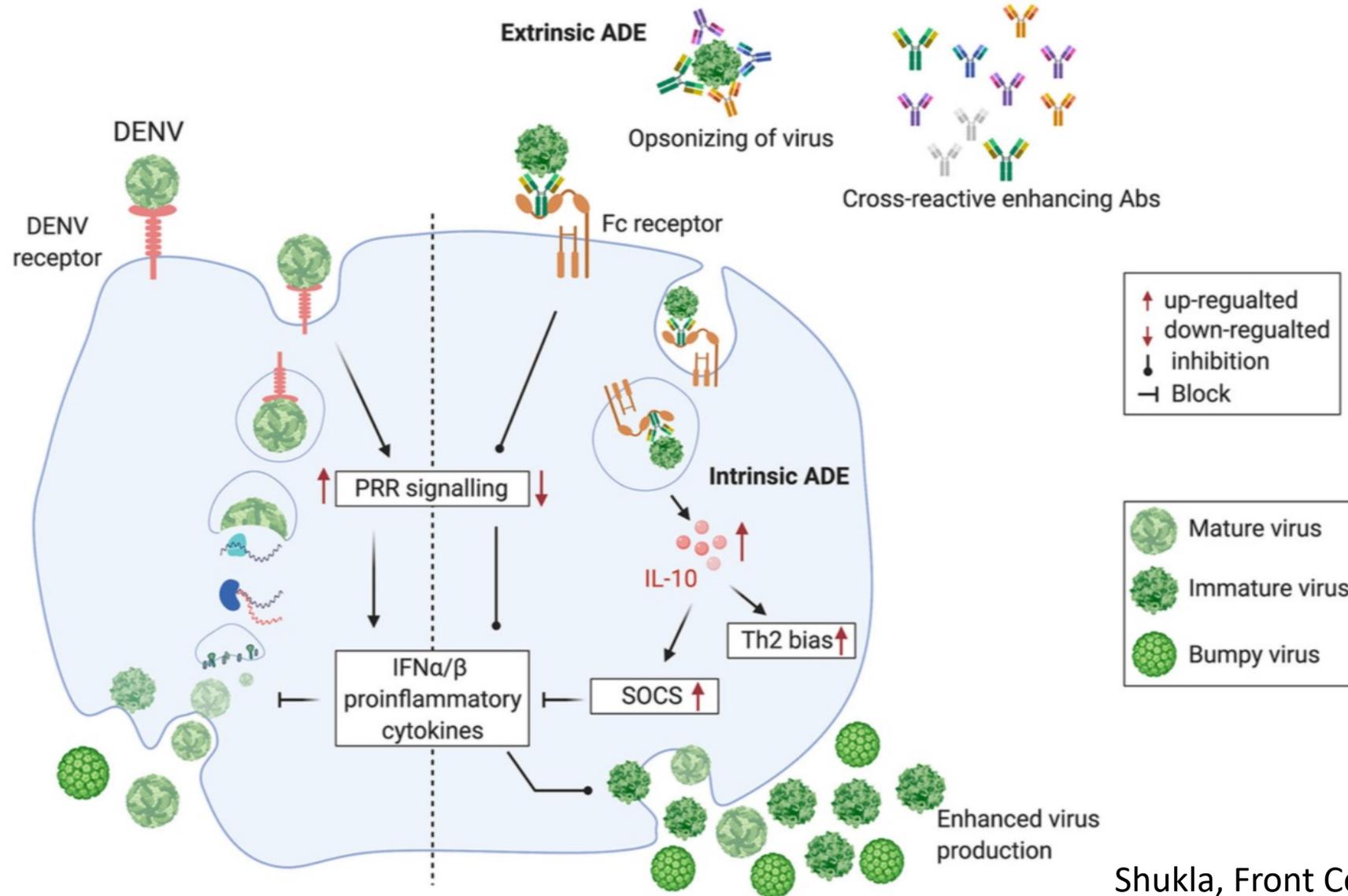
Dengue

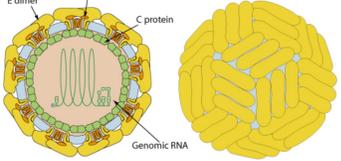
- Présence/absence de dengue en Afrique





Facilitation antigénique : ADE





Dengue : Dengue sévère

- Syndrome de fuite plasmatique
 - Etat de choc
 - Acidose métabolique, défaillance viscérale, CIVD
 - Syndrome hémorragique
- Syndrome hémorragique
- Défaillance viscérale :
 - Hépatite
 - Myocardite
 - Encéphalite

Amélioration clinique

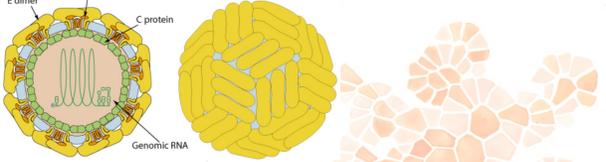
- Asthénie
- Guérison

Fuite plasmatique

- Etat de choc
- Acidose métabolique
- CIVD
- Hémorragie

Défaillance viscérale

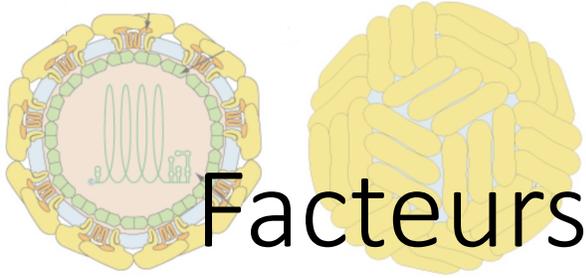
- Hépatite
- Ins. rénale
- Myocardite
- Encéphalopathie
- ...



Dengue : Phase de récupération

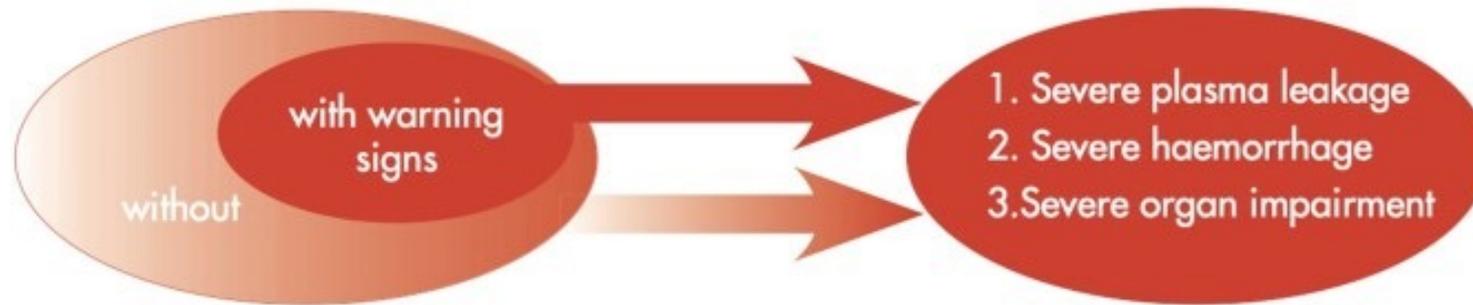
- Amélioration clinique
 - Réabsorption du liquide extracellulaire (48 à 72 h)
 - Éruption, prurit
 - Bradycardie
 - Augmentation du taux de plaquettes
- Défaillance viscérale
 - Myocardite
 - Ophtalmologique
 - Neurologique





Facteurs de risque de forme grave

DENGUE ± WARNING SIGNS



SEVERE DENGUE

1. Severe plasma leakage
2. Severe haemorrhage
3. Severe organ impairment

CRITERIA FOR DENGUE ± WARNING SIGNS

Probable dengue

live in /travel to dengue endemic area.

Fever and 2 of the following criteria:

- Nausea, vomiting
- Rash
- Aches and pains
- Tourniquet test positive
- Leukopenia
- Any warning sign

Laboratory-confirmed dengue

(important when no sign of plasma leakage)

Warning signs*

- Abdominal pain or tenderness
- Persistent vomiting
- Clinical fluid accumulation
- Mucosal bleed
- Lethargy, restlessness
- Liver enlargement >2 cm
- Laboratory: increase in HCT concurrent with rapid decrease in platelet count

*(requiring strict observation and medical intervention)

CRITERIA FOR SEVERE DENGUE

Severe plasma leakage

leading to:

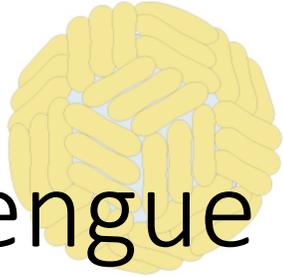
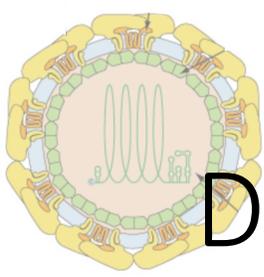
- Shock (DSS)
- Fluid accumulation with respiratory distress

Severe bleeding

as evaluated by clinician

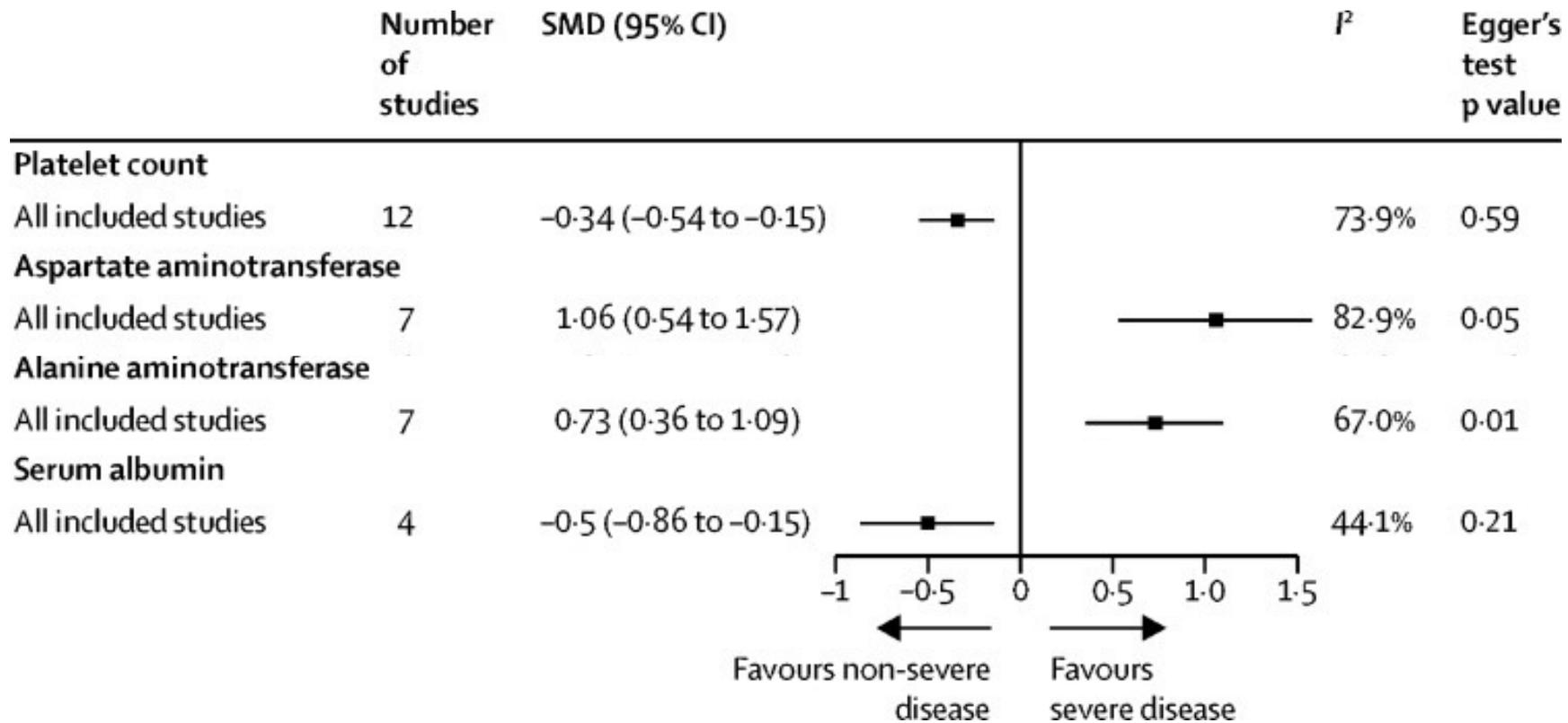
Severe organ involvement

- Liver: AST or ALT ≥ 1000
- CNS: Impaired consciousness
- Heart and other organs



Dengue : Risque de Dengue sévère

Biologie (phase fébrile)





Vaccinations : nouveautés

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

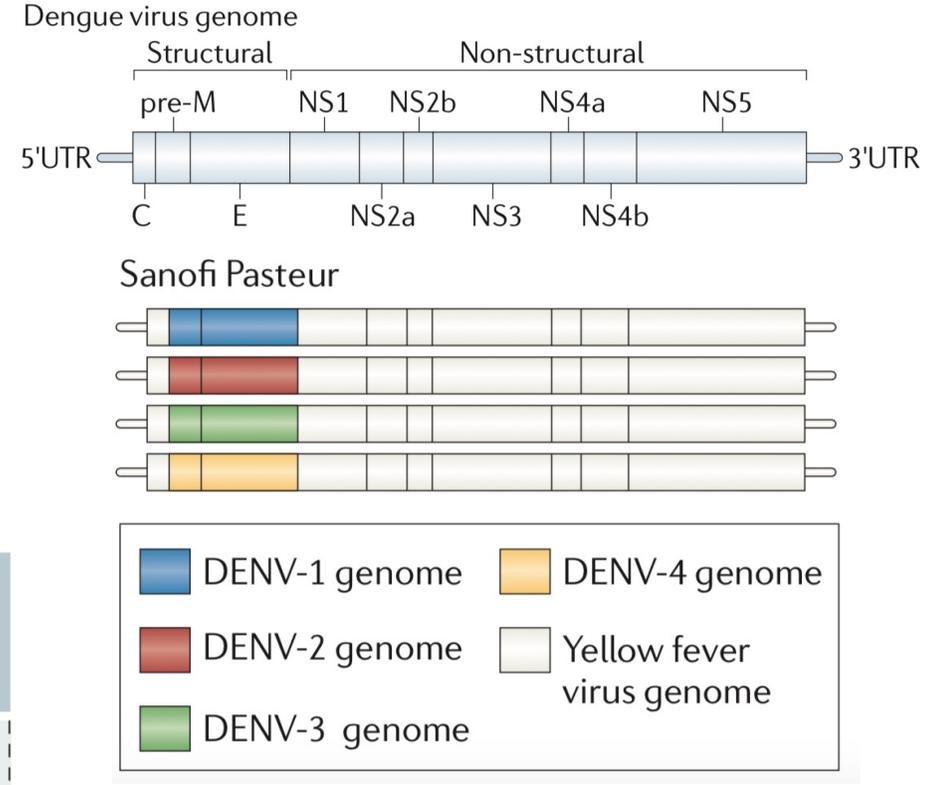
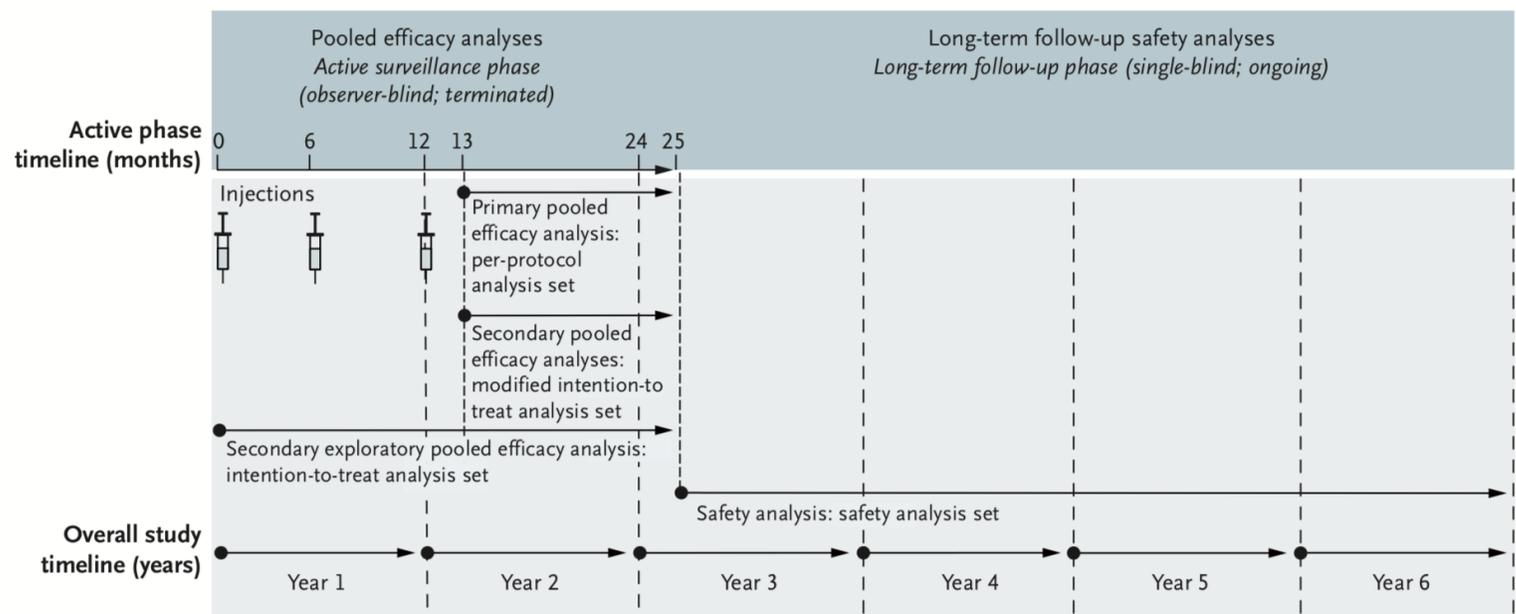
Platform	Vaccine	Strategy	Phase	Ref.
Inactivated virus	TPIV	tetravalent purified formalin inactivated, boosted with other platform vaccines	pre-clinical	(Simmons et al., 2010)
Live-attenuated virus	Denvaxia®	YF17D vaccine backbone with DENV1-4 prM/E genes. (Sanofi Pasteur)	licensed	(Hadinegoro et al., 2015)
	TAK-003	attenuated DENV2 backbone with DENV1, 2 and 4 prM/E genes. (Takeda)	phase III	(Biswal et al., 2020)
	TV003	DENV1-4 strains with 3' UTR nucleotide mutations. (NIH)	phase II	(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.



Denvaxia[®] CYD-TDV

- Vaccin Vivant atténué (VVA)
- Génome du VVA contre la fièvre jaune YF17D
- Remplacement des gènes pre-M et E par ceux de la dengue
- Tétravalent (DENV 1-4)
- 3 doses : M0-M6-M12





Denvaxia[®] CYD-TDV : efficacité vaccinale

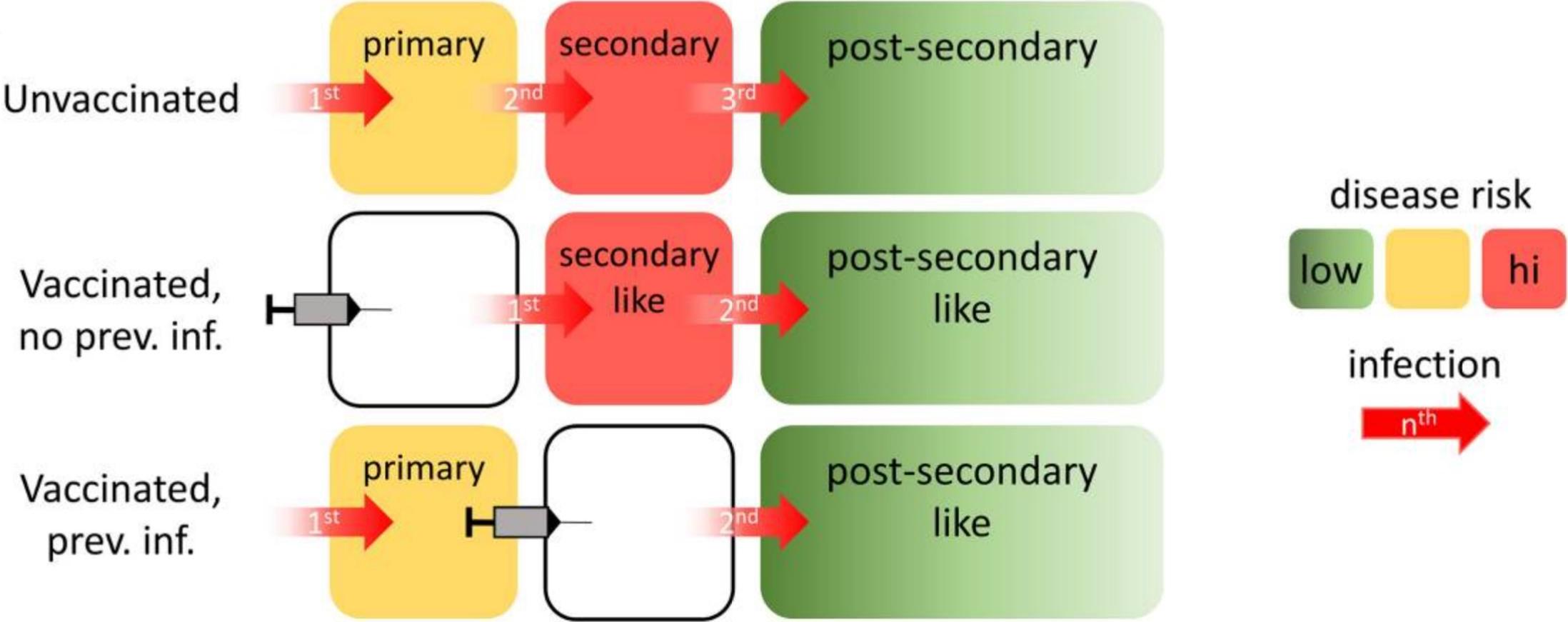
	DENV-(1-4)	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
≥ 9 ans	65,6%	58,4%	47,1%	73,6%	83,2%
2-8 ans	44,6%	46,6%	33,6%	62,1%	51,7%

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

- Efficacité vaccinale sur les dengues confirmées virologiquement, les hospitalisations pour dengues et les dengues sévères
- Disparité de protection selon le génotype de dengue
- Diminution de l'efficacité chez les patients séronégatifs avant vaccination



Denvaxia[®] CYD-TDV : modèle





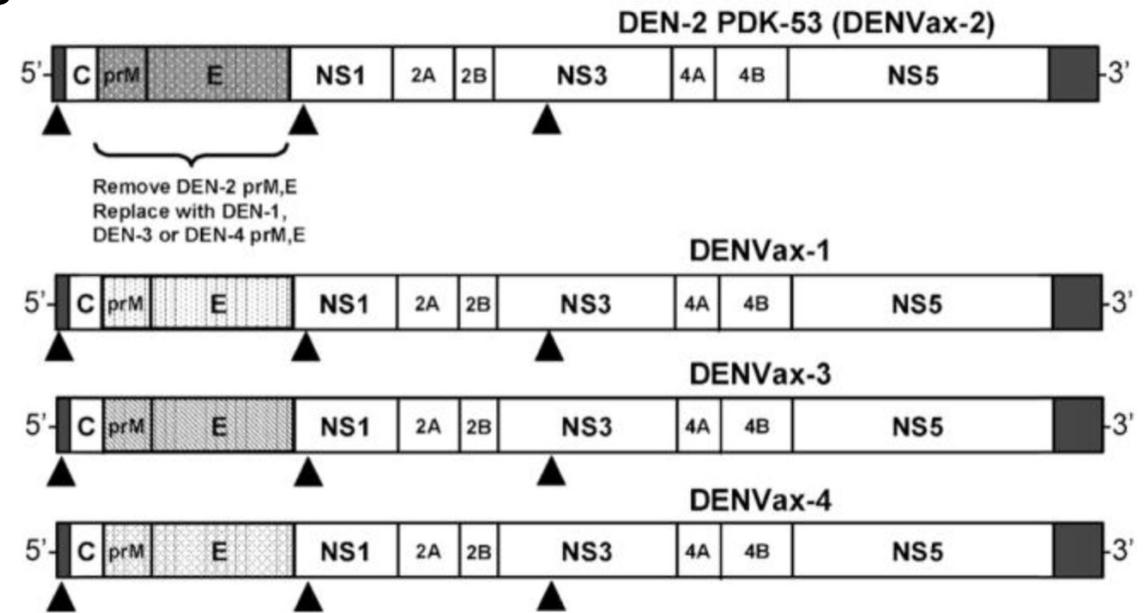
Denvaxia[®] CYD-TDV

- Polémique philippine
- OMS :
 - Initialement : indiqué chez les 9 ans et plus (en fait équivalent à séropositifs)
 - Actuellement : indiqué seulement chez les patients séropositifs pré vaccinations
- Problème de l'accès à la sérologie
- Intérêt vaccinal uniquement dans les pays à haute prévalence
- Coronel-Martínez et al, Lancet Infectious Disease, 2020 :
 - Schéma 2 dose (M0-M6) vs schéma 3 doses (M0-M6-M12)
 - non inférieur en terme d'immunogénicité et de sécurité.



Autres VVA tétravalents : TAK-003

- TAK-003 : DENV-2 atténué, + 3 autres sérotypes en chimeriques sur le backbone DENV-2
- Phase 3
- Asie et Amérique du Sud
- 4-16 ans, > 20 000 participants
- 2 doses (M0-M3)
- Objectifs primaire : efficacité sur la prévention des dengues prouvées virologiquement (VCD)



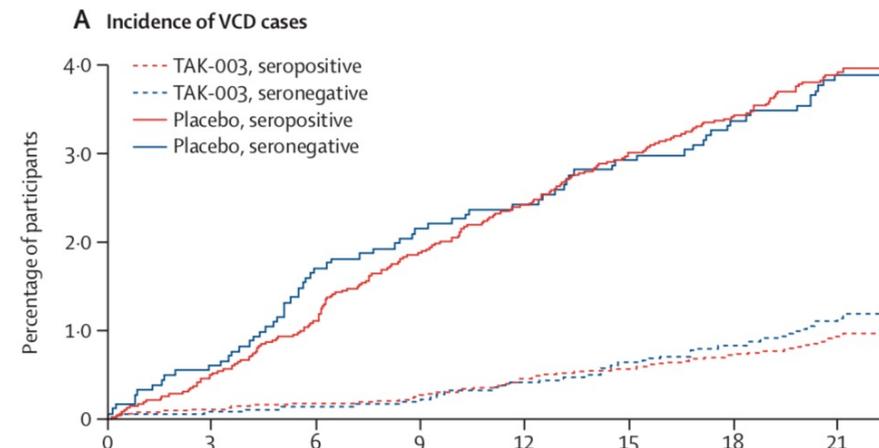


Autres VVA : TAK003

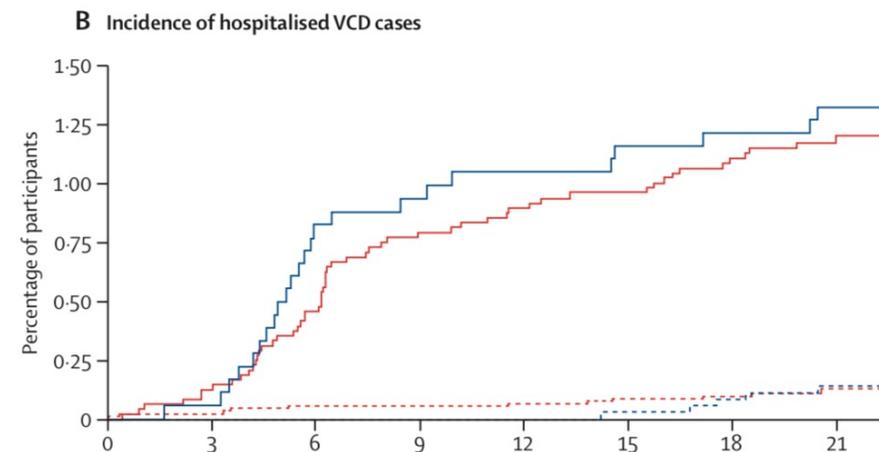
- Bonne tolérance
- Immunogénicité variable selon les sérotypes

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

- Efficacité clinique :
 - 73,3% (IC 95% : 66,5-78,8) toute dengue PCR+
 - 76,1% (IC 95% : 68,5-81,9) chez les séropositifs
 - 66,2% (IC 95% : 49,1-77,5) chez les séronégatifs
 - 90,4% (IC 95% : 82,6-94,7) hospitalisation pour dengue
 - 85,9% (IC 95% : 31,9 to 97,1) dengue hémorragiques



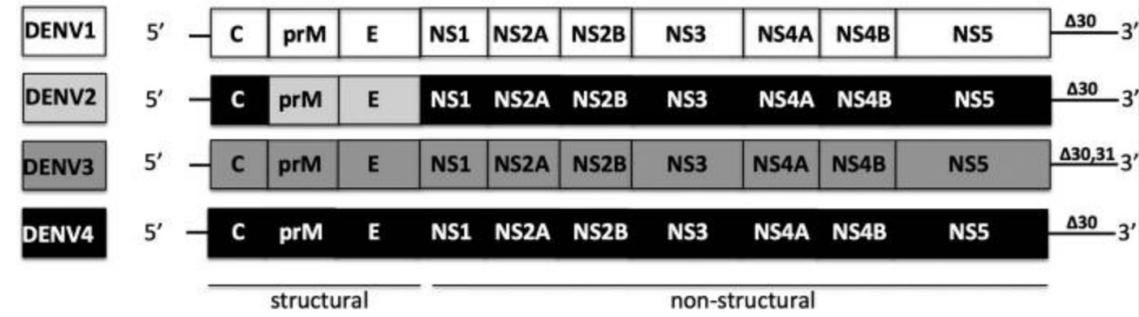
	0	3	6	9	12	15	18	21
Number at risk								
TAK-003, seropositive	9667	9604	9509	9466	9425	9346	9242	6074
TAK-003, seronegative	3714	3690	3662	3643	3625	3608	3581	2663
Placebo, seropositive	4853	4808	4728	4674	4640	4581	4515	2934
Placebo, seronegative	1833	1818	1776	1764	1756	1738	1719	1293



	0	3	6	9	12	15	18	21
Number at risk								
TAK-003, seropositive	9667	9612	9520	9485	9462	9391	9300	6127
TAK-003, seronegative	3714	3693	3667	3650	3640	3630	3608	2689
Placebo, seropositive	4853	4826	4759	4726	4713	4678	4624	3036
Placebo, seronegative	1833	1828	1792	1786	1781	1770	1758	1327



Autres VVA tétravalents



- BUTANTAN-DV (= TV003)
- Phase II, double aveugle, randomisé contre placebo
 - VVA, DENV(1-4) avec délétion dans le 3'UTR
 - Brésil
 - 18-59 ans, 250 patients
 - Phase A : 50 DENV-naïf, 2 doses (M0-M6), Butantan-DV vs TV003 (NIH) vs placebo
 - Phase B : 250 DENV-naïf ou pré-exposés, 2 doses (M0-M6), Butantan-DV vs placebo
- Objectifs : tolérance et immunogénicité DENV(1-4)
- Pas de données cliniques sur les résultats.



Autres VVA tétravalents : BUTANTAN-DV

- Pas de différence BUTANTAN-DV et TV003
- Meilleure immunogénicité et efficacité sur tous les sérotypes (vs CYD-TDV) : grâce à la présence des NSPs en plus des SPs ???
- Bonne tolérance (>50% de rash)
- Pas de recul donc pas de données clinique : moins d'ADE car meilleure couverture sur tous les sérotypes ???
- Pas de données chez les enfants

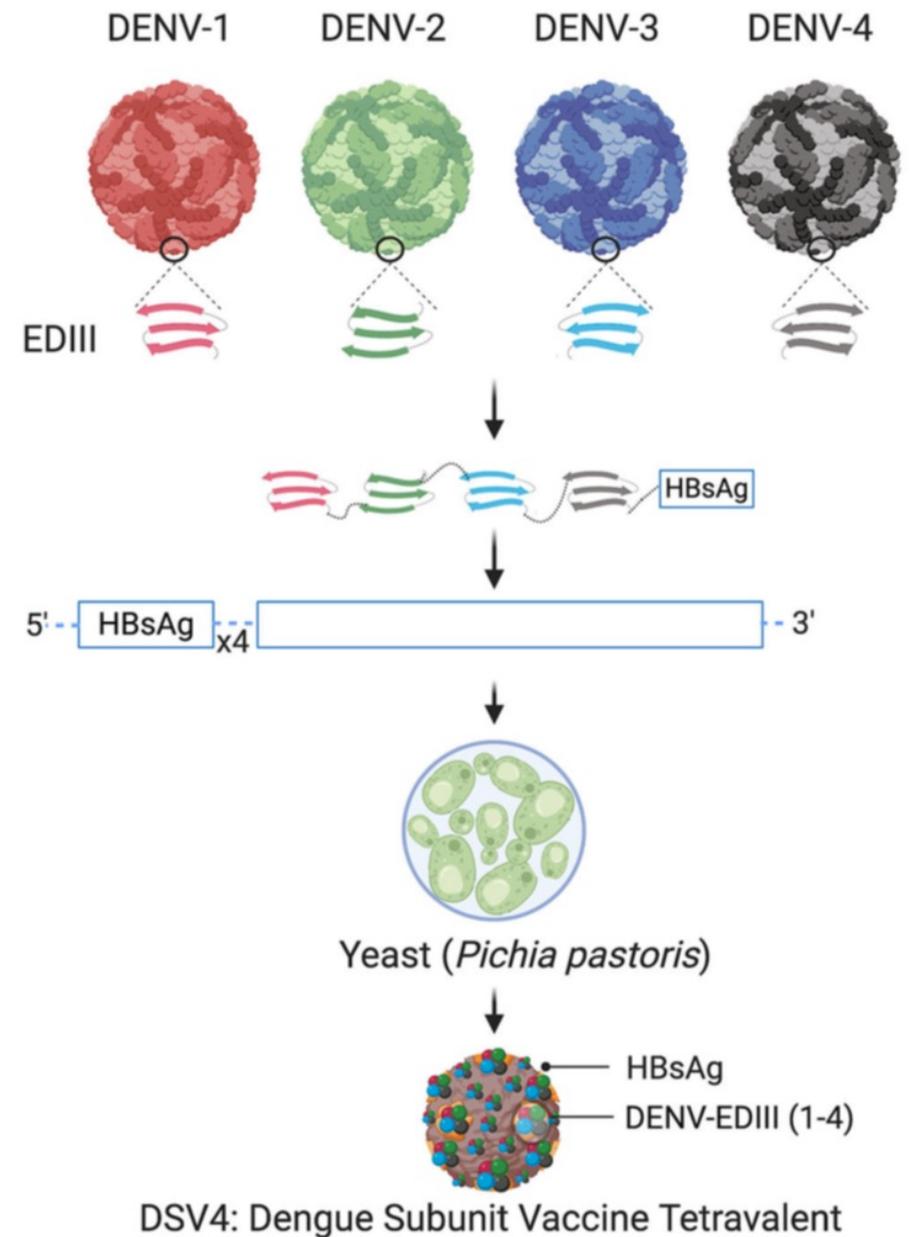
	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
Séronégatifs	87%	92%	76%	89%
Séropositifs	81%	78%	82%	77%

	BUTANTAN-DV	TV003	Placebo	
Solicited systemic adverse reactions				
Rash	63 (65%)	51 (45%)	5 (7%)	<0.0001¶
Headache	48 (49%)	48 (42%)	22 (31%)	0.066
Myalgia	19 (20%)	28 (25%)	8 (11%)	0.087
Retro-orbital pain	12 (12%)	11 (10%)	2 (3%)	0.096
Arthralgia	6 (6%)	15 (13%)	1 (1%)	0.011
Nausea	4 (4%)	7 (6%)	5 (7%)	0.681
Fatigue	5 (5%)	8 (7%)	1 (1%)	0.233
Pyrexia	4 (4%)	6 (5%)	4 (6%)	0.880
Photophobia	1 (1%)	3 (3%)	0	0.312
Vomiting	0	3 (3%)	0	0.106
Chills	3 (3%)	0	0	0.057



ADE et vaccins

- préM et fusion loop responsables de l'ADE
- Vaccin avec autre zone antigénique devrait réduire le risque d'ADE et augmenter l'efficacité vaccinale
- Exemple du **vaccin DSV4** (Ramasamy et al, PNTD, 2018):
 - basé sur *enveloppe domain III* des 4 sérotypes pour faire un vaccin VLP avec HBs Ag
 - Phase préclinique : neutralisation des 4 sérotypes (souris et macaques), protection contre l'ADE (souris)

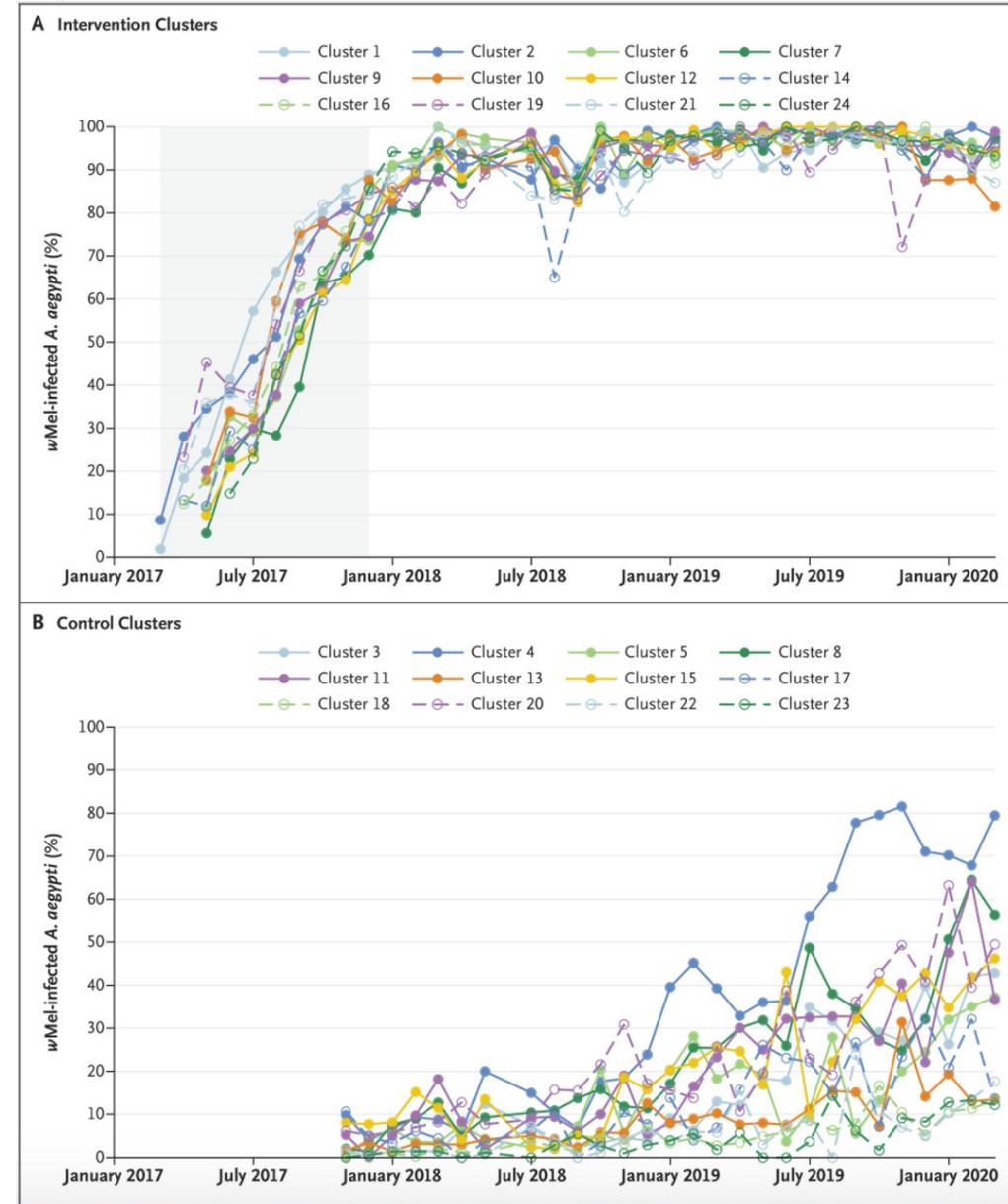
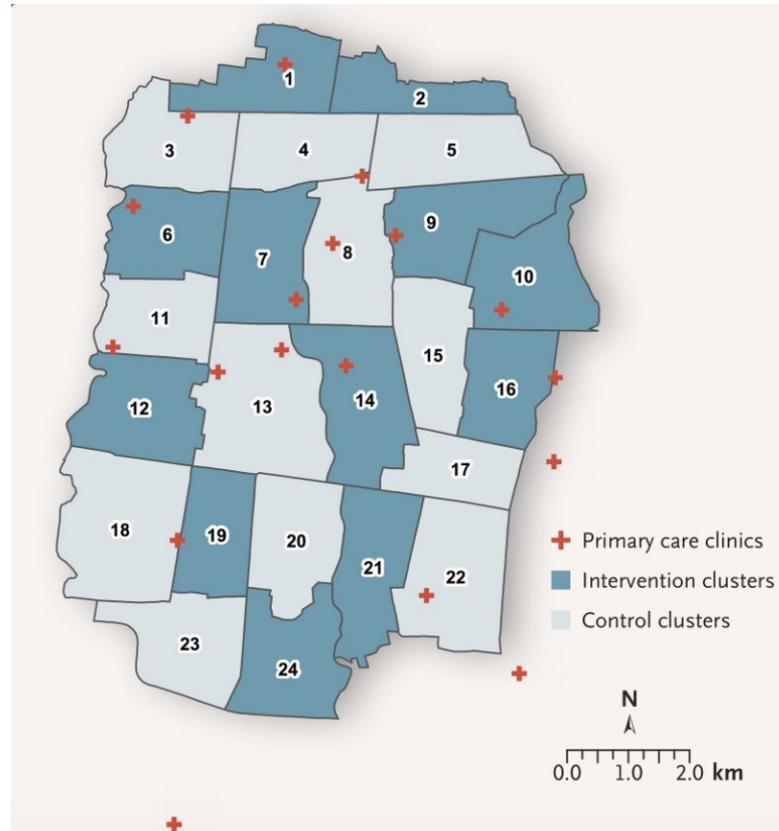




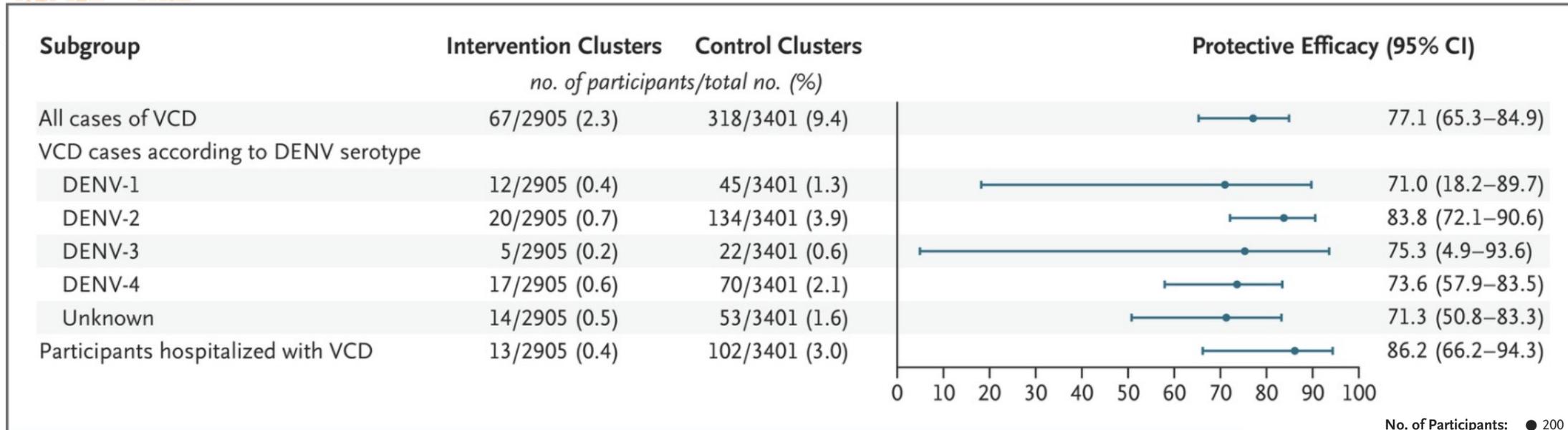
Autres moyens de prévention

Autres préventions : *Wolbachia*

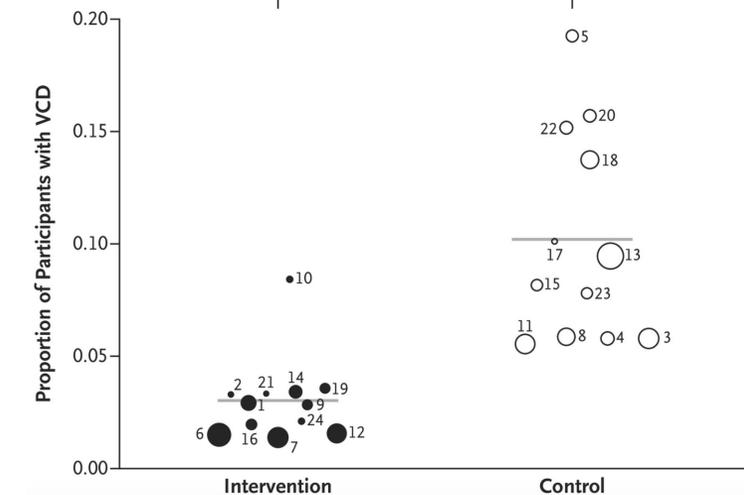
- Bactérie intracellulaire
- Diminue la dissémination intra-moustique des arboviroses
- Indonésie



Autres préventions : *Wolbachia*



No. of Participants: ● 200 ● 400 ● 600
Relative risk, 0.23 (95% CI, 0.06–0.47)



- Patients de 3 à 45 ans consultant pour fièvre
- Dengue confirmée virologiquement (VCD)
- Diminue les dengues symptomatiques et les hospitalisations