

I Un germe et sa prévention

Les arboviroses : focus sur la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya et le zika



P. IMBERT

Centre de vaccinations internationales,
Centre hospitalier Annecy-Genevois,
ÉPAGNY-METZ-TESSY.

Les arboviroses sont des zoonoses dues aux arbovirus (*arthropod-borne virus*), transmis à l'Homme par des arthropodes hématophages (moustiques, tiques, phlébotomes) à partir d'un réservoir animal ou d'un individu infecté. Elles sévissent surtout dans les régions tropicales ou subtropicales, mais émergent depuis une dizaine d'années dans les régions tempérées dont la France métropolitaine, où surviennent des cas autochtones en période estivale.

Dans cet article, nous envisagerons la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya et le zika, arboviroses ayant en commun le vecteur, leur expansion, mondiale avec transmission autochtone en milieu tempéré pour les 3 dernières, et des avancées récentes concernant la prévention antivectorielle et vaccinale. Leur place au sein des principales arboviroses humaines est indiquée dans le **tableau I**.

■ Épidémiologie

1. Virus

Les arbovirus sont des virus enveloppés à ARN appartenant à 7 familles, elles-mêmes divisées en plusieurs genres. Il en existe plus de 500, dont environ 50 ont un impact clinique. Ils appartiennent principalement à la famille des *Flaviviridae*, genre *Flavivirus*, dont le virus de la fièvre jaune (jaune se dit *flavus* en latin, d'où le nom de cette famille), de la dengue (mot dérivé du portugais décrivant une démarche "guindée") et du zika (nom d'une forêt en Ouganda). Deux autres familles sont importantes en clinique humaine : celle des *Togaviridae* (*Toga* : toge, cf. virus "enveloppés"), genre *Alphavirus*, dont le virus du chikungunya (CHIKV), mot tanzanien signifiant "marche courbée", et celle des *Bunyaviridae*, genre *Phlebovirus* (virus Toscana, etc.) [1].

Le virus de la dengue a quatre sérotypes (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4) n'entraînant pas d'immunité croisée contre les autres sérotypes, d'où la possibilité de réinfection (ou infection secondaire) par un sérotype différent, d'expression clinique souvent plus sévère que le premier épisode ou dengue primaire. On parle de théorie de la "facilitation immune" : la virémie lors d'une réinfection serait accrue par des anticorps "facilitants" induisant une suractivation de complément et de cytokines, favorisant les formes graves [1-3]. Mais cette théorie n'explique pas tout et la sévérité dépend probablement aussi de la virulence de la souche virale en cause et/ou de la susceptibilité de l'hôte [3, 4].

2. Vecteurs

Les quatre arboviroses étudiées ont comme vecteur commun un moustique du genre *Aedes*, *Ae. aegypti*, présent dans toutes les régions intertropicales (**tableau I**). Mais il n'est pas le seul vecteur. Ainsi, la fièvre jaune est transmise en Amérique du Sud par un moustique appelé *Haemagogus* et les quatre arboviroses sont aussi transmises par *Ae. albopictus*, le moustique tigre (reconnaissable par ses rayures blanches), qui s'est adapté aux régions à climat tempéré.

La répartition géographique de ces arboviroses est celle de leurs vecteurs (**fig. 1**), à l'exception de la fièvre jaune qui n'existe pas en Asie malgré la présence d'*Aedes* pour des raisons non élucidées (immunité croisée avec d'autres arboviroses?).

3. Transmission

Les arbovirus sont essentiellement des virus zoonotiques décrivant un cycle enzootique ou sylatique entre l'arthropode vecteur et le réservoir animal (**fig. 2A**). L'Homme représente un hôte accidentel pour le virus lorsqu'il vit à proximité du réservoir animal constitué soit d'animaux sauvages (oiseaux, primates non humains...), soit d'animaux domestiques (porc... ; **tableau I**).

Certains arbovirus sont capables de se propager à partir des patients infectés lorsque ceux-ci présentent des virémies suffisamment élevées pour infecter le vecteur. Ils décrivent alors un second cycle dit urbain ou épidémique lorsque l'Homme vient se substituer au réservoir animal, entretenant lui-même un cycle de transmission avec le vecteur. Ce second cycle est responsable

Famille	Genre	Virus/maladie	Répartition	Vecteurs	Réservoirs	Clinique
Flaviviridae	<i>Flavivirus</i>	Fièvre jaune	Afrique, Amérique du Sud	Moustiques (<i>Aedes</i> , <i>Haemagogus</i>)	Primates, Homme	Fièvre hémorragique
		Dengue (1, 2, 3, 4)*	Cosmopolite (climats chauds)	Moustiques (<i>Aedes</i>)	Primates, Homme	Fièvre-algies, formes hémorragiques
		West Nile*	Cosmopolite	Moustiques (<i>Culex</i>)	Oiseaux	Fièvre-algies, méningoencéphalite
		Encéphalite à tiques*	Europe, Asie septentrionale	Tiques (<i>Ixodes</i>)	Mammifères, oiseaux	Méningoencéphalite
		Encéphalite japonaise	Asie	Moustiques (<i>Culex</i>)	Oiseaux, porc	Méningoencéphalite
		Encéphalite de Saint-Louis	Amérique du Nord	Moustiques (<i>Culex</i>)	Oiseaux	Méningoencéphalite
		Usutu*	Afrique, Europe	Moustiques (<i>Culex</i>)	Oiseaux	Méningoencéphalite
		Zika*	Cosmopolite (climats chauds)	Moustiques (<i>Aedes</i>)	Primates, Homme	Fièvre-algies
Togaviridae	<i>Alphavirus</i>	Chikungunya*	Cosmopolite (climats chauds)	Moustiques (<i>Aedes</i>)	Homme, primates, petits mammifères, oiseaux	Fièvre-algies
		Ross River	Australie, Océanie	Moustiques (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i>)	Marsupiaux, divers mammifères, oiseaux	Fièvre-algies
Bunyaviridae	<i>Orthobunyavirus</i>	Tahyna*	Cosmopolite	Moustiques (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Anopheles</i>)	Rongeurs, petits mammifères	Fièvre
	<i>Phlebovirus</i>	Fièvre de la vallée du Rift	Afrique	Moustiques (<i>Aedes</i>)	Ruminants	Fièvre-algies, formes hémorragiques ou encéphalitiques
		Sandfly fever Toscana*	Régions méditerranéennes	Phlébotomes	Phlébotomes	Fièvre-algies, méningoencéphalite
	<i>Nairovirus</i>	Fièvre Crimée-Congo	Afrique, Asie, Moyen Orient, Balkans	Tiques (<i>Hyalomma</i>)	Mammifères sauvages et domestiques	Fièvre hémorragique

* Virus à risque de transmission en France métropolitaine.

Tableau I : Place de la fièvre jaune, de la dengue, du chikungunya et du zika au sein des principales arboviroses humaines.

d'épidémies en zones urbaines ou péri-urbaines de fièvre jaune, dengue, chikungunya ou zika (**fig. 2B**). Le virus présent dans la salive de l'arthropode vecteur est inoculé à l'hôte au cours du repas sanguin.

Il existe d'autres modes de transmission [1, 2, 7, 8] :

– par don de sang ou d'organes, amenant à pratiquer des tests virologiques chez les donneurs vivant en zone d'endémie et

à exclure temporairement les voyageurs de retour de zone de circulation ;

– transplacentaire et périnatale (sécrétions génitales maternelles et par l'allaitement), particulièrement étudiées lors des épidémies de chikungunya dans les îles de l'océan Indien puis en Inde (2004-2005), et de zika dans le Pacifique et en Amérique latine (2013-2015) ;

– sexuelle pour le virus zika (virus détecté dans le sperme jusqu'à J140).

4. Évolution épidémiologique [1, 5-8]

Les quatre arboviroses étudiées ont en commun leur berceau, situé en région tropicale ou subtropicale, où leur incidence a considérablement augmenté depuis 20 ans. La pandémie de COVID-19 a eu un impact négatif en 2020 sur la prévention (surveillance, dépistage précoce, vaccination) de la fièvre jaune, qui fait craindre son extension dans un proche avenir.

Un germe et sa prévention

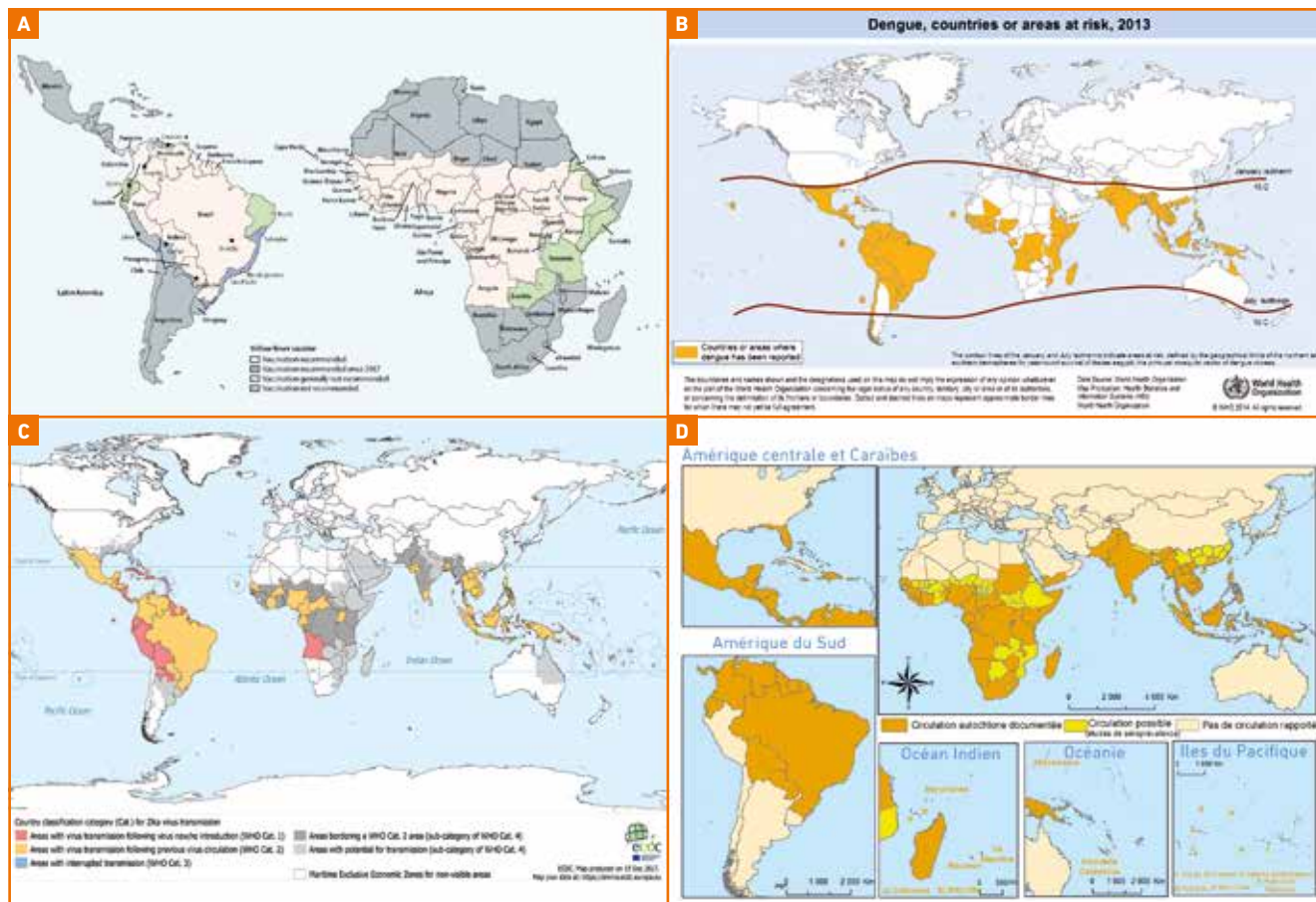


Fig. 1 : Répartition géographique des quatre arboviroses. A: fièvre jaune. B: dengue. C: chikungunya. D: zika [5, 6].

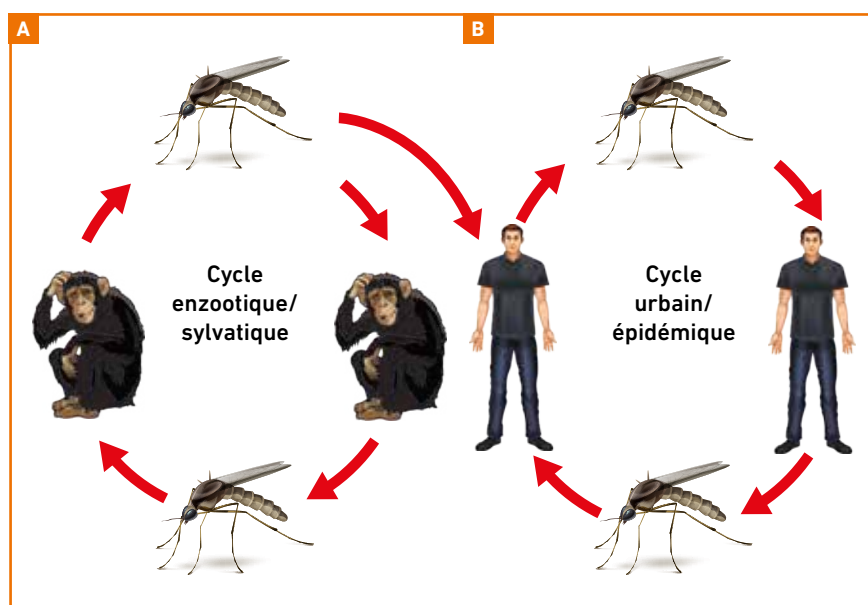


Fig. 2 : Cycles de transmission des arbovirus. A: le cycle sauvage. B: le cycle urbain.

Récemment, la dengue, le chikungunya et le zika ont émergé en Occident sous l'influence de plusieurs facteurs :

- l'adaptation des vecteurs à de nouvelles aires géographiques à la faveur du réchauffement climatique, particulièrement nette avec *Ae. albopictus*. Originaire d'Asie, ce moustique a ainsi étendu considérablement son aire de répartition, dont l'Europe depuis 1979. Début 2021, il était présent dans une trentaine de pays européens dont la France, où ce vecteur est établi dans 64 départements métropolitains (fig. 3) ;
- l'intensification des voyages favorisant le déplacement de vecteurs ou d'animaux (dont l'Homme) infectés ;
- des mutations de l'ARN des arbovirus permettant l'adaptation à de nouveaux vecteurs (cf. mutation de la glycoprotéine E du CHIKV détectée en 2004,

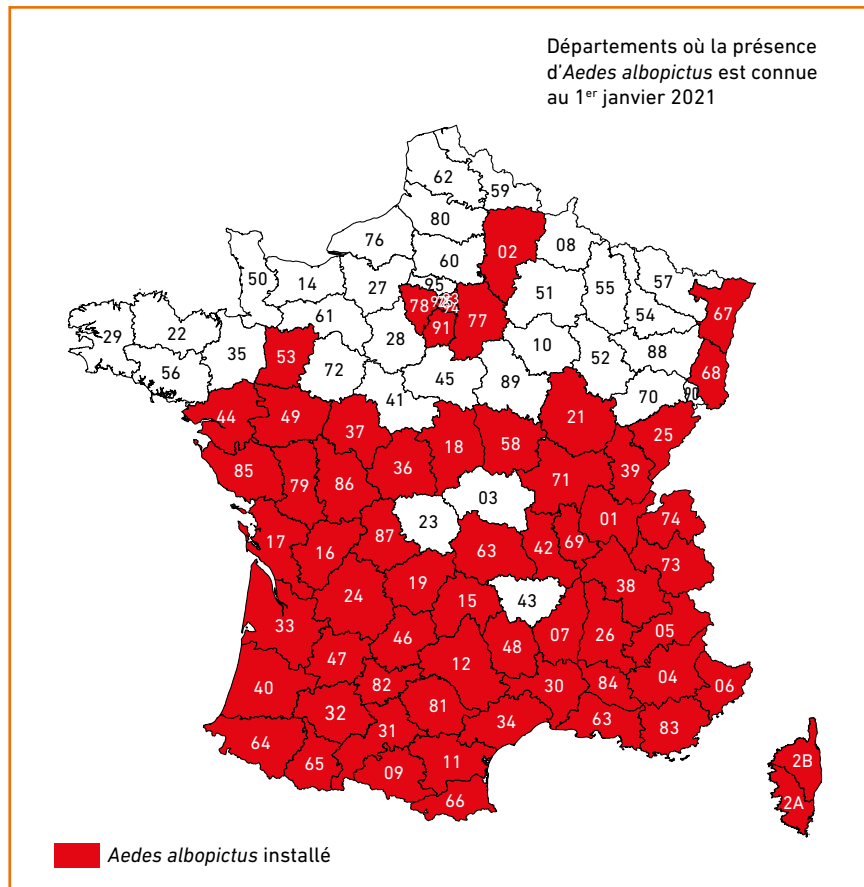


Fig. 3 : Carte de présence du moustique tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine (solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/article/cartes-de-presence-du-moustique-tigre-aedes-albopictus-en-france-metropolitaine#).

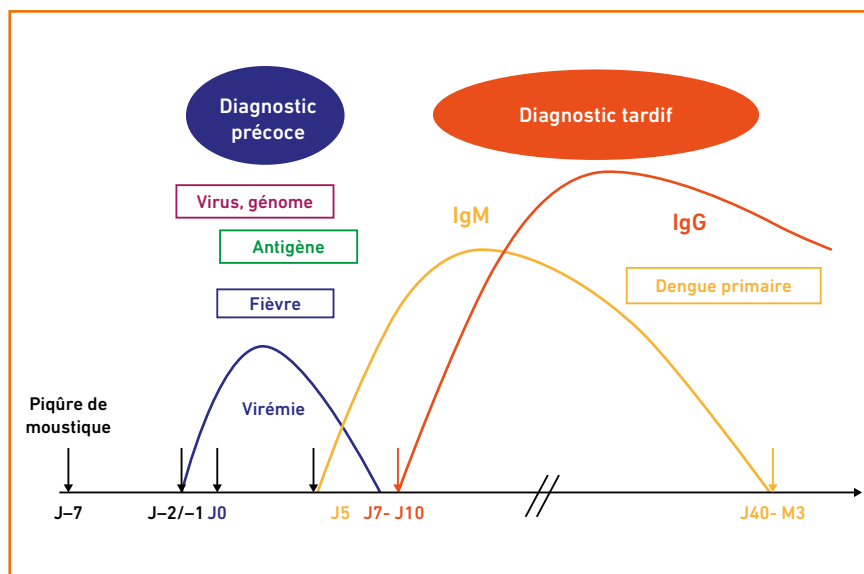


Fig. 4 : Détection du virus et des anticorps au cours d'une arbovirose, cas de la dengue primaire [1].

ayant permis au virus de passer de son vecteur traditionnel *Ae. aegypti* à *Ae. albopictus*).

Ae. albopictus représente ainsi une véritable menace, car il rend possible la transmission autochtone de la dengue, du chikungunya et du zika, pour l'instant limitée à des cas sporadiques ou à des anadémies dans le sud-est de la France [6]. Ce risque justifie néanmoins l'application en France métropolitaine de mesures de prévention spécifiques.

Clinique

1. Chez l'enfant et l'adolescent [1, 5]

L'infection est asymptomatique dans près de 80 % des cas. Chez les patients symptomatiques, elle réalise un tableau clinique polymorphe lié au tropisme vasculaire, hépatique et cérébral de ces virus. Après une incubation courte de 1 à 12 jours, survient un syndrome pseudo-grippal associé ou non, selon les virus, à des atteintes articulaires et pouvant se compliquer d'une défaillance multiviscérale et/ou d'un syndrome hémorragique.

Le diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence de l'ARN viral avant J7 du début des signes cliniques (jusqu'à J10 dans les urines pour le virus zika) dans les échantillons biologiques par RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) et/ou d'IgM spécifiques dès J5, d'une séroconversion et/ou d'une augmentation significative du titre des IgG ($\times 4$) détectées par l'analyse de deux sérums distants de 10 à 15 jours. Le diagnostic précoce de dengue est également possible par la détection de l'antigène NS1, moins sensible que la PCR (fig. 4). Le diagnostic sérologique plus tardif est rendu difficile par la proximité génétique entre *Flavivirus* et *Alphavirus* à l'origine de réactions croisées.

Il n'existe pas de traitement spécifique pour ces quatre arboviroses.

Un germe et sa prévention

>>> Fièvre jaune [1, 5]

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 200 000 le nombre de cas annuels, dont 30 000 décès. Près de 90 % des cas surviennent en Afrique, où le risque pour le voyageur non vacciné séjournant 15 jours en zone d'endémie a été estimé à 50/100 000, soit 10 fois plus qu'en Amérique.

Le tableau clinique comporte successivement :

- un syndrome pseudo-grippal associé à des troubles digestifs et des algies intenses d'une durée de 3 à 6 jours ;
- une période de rémission de 2 à 24 heures ;
- puis une phase toxique chez 15 % des patients, qui associe des douleurs abdominales fébriles, une hépatite ictérique, une défaillance multiviscérale et des hémorragies (digestives...), évoluant vers le décès dans environ 50 % des cas.

>>> Dengue [1-3, 9]

Selon l'OMS, la moitié de la population mondiale est exposée à la dengue. Parmi environ 400 millions d'infections annuelles estimées (70 % en Asie), plus de 80 % sont bénignes ou asymptomatiques.

Chez les symptomatiques, la dengue se manifeste par un syndrome pseudo-grippal comportant des algies intenses (céphalées rétro-orbitaires, arthralgies, myalgies), une dysgueusie, des paresthésies parfois intenses et un exanthème maculopapuleux pouvant prendre un aspect purpurique. Lors de la défervescence, 3 à 7 jours après le début des symptômes, peuvent apparaître des signes d'alarme (douleurs abdominales, épanchements des séreuses [fig. 5], hémorragies muqueuses, hépatomégalie, troubles de la vigilance) à rechercher car faisant craindre une évolution vers une forme sévère. Biologiquement, il faut s'inquiéter d'une thrombopénie d'aggravation rapide et d'une hémococoncentration (hématocrite ≥ 20 % de la valeur de base).

La dengue sévère (2 à 4 % des cas symptomatiques) se présente classiquement sous deux formes : la dengue hémorragique (fig. 6) et la dengue avec syndrome de choc (choc hypovolémique $\pm$ hémorragique). Mais il existe d'autres manifestations graves : méningo-encéphalite, myocardite, hépatite fulminante. Le risque de dengue sévère est plus élevé lors des dengues secondaires, rares chez l'enfant voyageur.

Le traitement est uniquement symptomatique : antipyrétiques, hydratation, rétablissement de la volémie et transfusions dans les formes sévères. En zone d'endémie, la détection précoce des signes d'alarme et l'accès à des soins médicaux appropriés permettent de réduire le taux de mortalité de la dengue sévère à moins de 1 %.

>>> Chikungunya [1, 2, 7]

La forme symptomatique de l'enfant réalise un syndrome pseudo-grippal, souvent associé par ordre de fréquence décroissante à une éruption maculopapuleuse, des arthralgies, des myalgies, des troubles digestifs et des céphalées. Les formes graves sont rares : méningo-encéphalite, éruption vésiculo-bulleuse (surtout chez les nourrissons ; fig. 7). Les autres complications – hépatite, myocardite et hémorragies – se voient surtout à l'âge adulte, chez les personnes âgées ou avec comorbidité. Cette arbovirose a la particularité de pouvoir passer à la chronicité, surtout chez l'adulte, avec des polyarthralgies, voire de véritables polyarthrites requérant un traitement de fond.

>>> Zika [8, 10]

La symptomatologie est souvent fruste, sous forme d'un exanthème maculopapuleux isolé, et parfois bruyante, associant de façon variable l'éruption à un syndrome pseudo-grippal, une hyperhémie conjonctivale et des œdèmes des extrémités. Les complications à type de syndrome de Guillain-Barré,

méningo-encéphalite, myélite et névrite optique, liées au tropisme neurologique du virus, sont très rares chez l'enfant.

2. Chez le fœtus et le nouveau-né

Les conséquences fœtales et néonatales d'une contamination de la femme enceinte diffèrent selon l'arbovirose.



Fig. 5 : Dengue chez un enfant à Tahiti. Apparition à J3 d'un épanchement pleural droit, périhépatique et du Douglas (coll. Dr P. Imbert).



Fig. 6 : Dengue sévère (purpura, mœlena, collapsus, Hb : 30 g/L) au Cambodge (coll. Dr P. Imbert).



Fig. 7 : Chikungunya chez un nourrisson à La Réunion, éruption vésiculo-bulleuse (coll. Dr P. Gérardin).

POINTS FORTS

- La fièvre jaune, la dengue, le chikungunya et le zika sont des arboviroses transmises par des moustiques en pleine expansion à la faveur du réchauffement climatique.
- La dengue, le chikungunya et le zika ont acquis une transmission autochtone dans les régions tempérées dont la France, où elles font l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge spécifiques.
- Les 4 infections ont des complications responsables de formes sévères et de décès (fièvre jaune, dengue), mais aussi de passage à la chronicité (chikungunya), d'infections néonatales graves (chikungunya, zika) et de malformations (zika).
- En l'absence de traitement spécifique, la prévention (lutte antivectorielle et vaccination) est la meilleure arme contre ces arboviroses.
- Actuellement, seule la fièvre jaune est prévenue efficacement par la vaccination. Concernant les 3 autres arboviroses, les vaccins ont une efficacité limitée ou sont encore en développement.

>>> Fièvre jaune

Il n'y a pas de preuve de conséquences fœtales ou néonatales d'une contamination *in utero* par le virus amaril. Il en est de même après l'administration du vaccin amaril à une femme enceinte [11].

>>> Dengue

Aucune malformation n'a été rapportée dans les suites d'une dengue maternelle. En revanche, celle-ci est pourvoyeuse d'issues défavorables de la grossesse (fausse couche, avortement, prématurité, retard de croissance intra-utérin) non spécifiques, liées au syndrome infectieux.

Lorsqu'une mère virémique accouche, le risque de dengue néonatale est élevé (60 %). Elle survient en moyenne 4 à 7 jours après la naissance. Le tableau est celui d'un sepsis néonatal avec fièvre élevée, rash maculopapuleux volontiers pétéchial et hépatomégalie quasi-constante, pouvant se compliquer d'une thrombopénie sévère et d'hémorragies

responsables de décès et de séquelles neurologiques [2, 12].

>>> Chikungunya

Aucune conséquence fœtale d'une infection maternelle n'a été rapportée. En revanche, environ 1 mère sur 2 ayant un chikungunya en fin de grossesse transmet le virus à son nouveau-né. Le chikungunya néonatal se manifeste au cours de la première semaine de vie. Les formes bénignes associent fièvre, éruption maculopapuleuse, œdème douloureux des extrémités et thrombopénie. Des complications graves surviennent environ 1 fois sur 2 : encéphalopathie, sepsis sévère avec choc, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), syndrome hémorragique. Le décès est rare mais les séquelles neurologiques sont possibles, attribuées surtout à l'hémorragie [2, 7].

>>> Zika

Les conséquences fœtales d'un zika maternel, ignorées jusque-là, ont par-

ticulièrement inquiété la communauté scientifique et l'opinion publique lors de l'épidémie de 2014-2016 dans le Pacifique, les Caraïbes et l'Amérique latine. En effet, des fœtopathies liées au neurotropisme du virus, avec atteinte cérébrale (microcéphalie, calcifications cérébrales, hydranencéphalie...) et oculaire (atrophie chorioretinienne ou maculaire...), ont été rapportées à une fréquence élevée au cours de cette épidémie, surtout au Brésil [8, 10, 13]. En fait, en dehors du Brésil, leur fréquence n'était pas supérieure à celle observée avec le cytomégalovirus (6 %) [13]. Les taux très élevés (> 40 %) rapportés dans certaines régions du Brésil s'expliqueraient selon certains auteurs par l'utilisation massive et contemporaine de l'épidémie de zika d'un pesticide, le pyriproxyfène [14].

■ Prévention

Elle repose sur la protection contre les piqûres de moustique et sur la vaccination.

1. Lutte antivectorielle

En zone d'endémie, la lutte antivectorielle est essentielle. Elle comporte des mesures environnementales (lutte contre les gîtes larvaires, lâcher de moustiques mâles stériles...) et de protection personnelle actualisées chaque année pour les voyageurs [15].

D'autres mesures de lutte sont efficaces. Ainsi, le lâcher d'*Aedes* mâles infectés par *Wolbachia*, une bactérie tuant les œufs après l'accouplement, a montré depuis 10 ans son efficacité pour réduire la population d'*Ae. aegypti*. Aux Philippines, il a été montré que cette méthode réduisait durablement l'incidence de la dengue de 77 % quel que soit le sérotype et le risque d'hospitalisation pour dengue dans la zone expérimentale (0,4 %) *versus* la zone contrôlée (3 %) [16]. D'autres études ont montré

I Un germe et sa prévention

l'efficacité de *Wolbachia* pour prévenir la fièvre jaune, le chikungunya, le zika et d'autres maladies à transmission vectorielle.

En France métropolitaine, le risque de transmission autochtone de la dengue, du chikungunya et du zika fait l'objet d'une surveillance épidémiologique renforcée, comportant notamment une déclaration obligatoire et une prise en charge spécifique des cas et de leur entourage [6]. La prévention de la transmission sexuelle du zika et de la contamination de la femme enceinte fait également l'objet de recommandations spécifiques [13, 15].

2. Vaccination

La vaccination contre les arboviroses est un domaine en pleine évolution.

>>> Fièvre jaune

Le vaccin contre la fièvre jaune (ou vaccin amaril) disponible en France est un vaccin à virus vivant atténué préparé à partir de la souche 17D-204 produite sur embryon de poulet. Il est indiqué à partir de l'âge de 9 mois (exceptionnellement entre 6 et 9 mois dans des circonstances particulières) uniquement en centre agréé de vaccinations internationales, au moins 10 jours avant le départ en zone endémique ou épidémique lors de la primovaccination. Il est contre-indiqué avant l'âge de 6 mois et en cas d'allergie à l'œuf [15].

Plusieurs questions sont l'objet d'avancées récentes ou de discussions :

● Co-administration des vaccins amaril et ROR

Depuis 2021, la recommandation en France est de l'éviter, comme cela est préconisé au Royaume-Uni et aux États-Unis. Il est conseillé de respecter un délai minimum d'un mois entre les deux vaccins, sauf en cas de départ imminent en zone d'endémie amarile où

ils peuvent être administrés à n'importe quel intervalle [15].

● Réalisation d'une 2^e dose

L'OMS, considérant que ce vaccin assure une protection à vie, a étendu en 2016 la validité à vie du certificat international de vaccination. Néanmoins, selon le contexte, l'administration d'une 2^e dose peut être recommandée. En France, les recommandations actuelles sont d'administrer une 2^e dose en cas de nouveau départ dans une zone à risque dans les situations suivantes [15] :

- à partir de l'âge de 6 ans, pour les personnes ayant été vaccinées avant l'âge de 2 ans, à risque de perdre précocement les anticorps vaccinaux et de contracter la maladie (l'âge de 6 ans a été retenu car il correspond à un rendez-vous vaccinal DTPCa) [17-19] ;
- si la vaccination initiale date de plus de 10 ans, pour : les femmes ayant été vaccinées en cours de grossesse, les personnes vivant avec le VIH, les personnes immunodéprimées et les personnes qui se rendent dans un pays où une circulation active du virus est signalée.

● Vaccination du sujet allergique à l'œuf

Après confirmation de l'allergie, il est possible de le vacciner en induisant une tolérance par des doses croissantes de vaccin [20].

● Vaccination par des doses réduites

Dans un contexte d'urgence (flambées épidémiques) et de pénurie de vaccins, des campagnes de vaccination ont utilisé des doses réduites de vaccin. Cette stratégie est confortée par des données récentes selon lesquelles l'administration d'un cinquième de dose a obtenu le même taux de séroconversion à 1 mois qu'une dose entière de vaccin amaril [21]. Cependant, la vaccination par des doses réduites, dont la durée d'efficacité est inconnue, ne peut être retenue en primovaccination chez le voyageur.

>>> Dengue

L'absence d'immunité croisée entre les sérotypes et la crainte d'une gravité accrue par les anticorps facilitants lors des réinfections ont orienté la recherche vers un vaccin tétravalent, couvrant les quatre sérotypes.

Le seul vaccin ayant une autorisation de mise sur le marché européenne est un vaccin à virus vivant atténué, chimérique recombinant basé sur le vaccin fièvre jaune 17D, quadrivalent, selon un schéma à 3 doses (0, 6, 12 mois). Les très bons résultats initiaux des essais ont été tempérés par un risque accru d'hospitalisation et de dengue sévère chez les participants séronégatifs pour la dengue et vaccinés, par rapport aux séronégatifs non vaccinés [9]. Néanmoins, compte tenu de son efficacité (76 %) chez les séropositifs vaccinés, l'OMS l'a qualifié pour les zones endémiques chez les enfants âgés d'au moins 9 ans et séropositifs ou, à défaut de sérologie, dans les pays ayant une séroprévalence de la dengue > 70 %.

En France, la Haute Autorité de santé (HAS) considère qu'il peut être proposé aux sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le DENV confirmée par la virologie et vivant dans les territoires français d'Amérique. Ce vaccin n'est pas commercialisé, mais il est disponible en s'adressant directement au laboratoire¹. Il n'est pas recommandé chez les voyageurs [15].

Parmi les candidats vaccins, un vaccin tétravalent vivant atténué selon un schéma à 2 doses a montré une efficacité à 3 ans, certes diminuant au fil du temps pour le risque d'infection (44,7 % à 3 ans), mais persistant (70,8 % à 3 ans) vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour dengue. Un rappel est envisagé [22]. D'autres vaccins sont en cours de développement, dont un vaccin

¹ professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Dengue

vivant atténué selon un schéma à 1 dose et un vaccin quadrivalent inactivé².

Récemment, la technologie de l'ARNm s'est invitée pour cette arbovirose avec des résultats intéressants. Ainsi, chez la souris, un vaccin codant pour les protéines de membrane et d'enveloppe de DENV-1 (prM/E mRNA-LNP) s'est montré très immunogène et très protecteur contre un challenge viral, sans provoquer de facilitation immunitaire [23].

>>> Chikungunya

De nombreux essais vaccinaux ont été menés depuis les années 1970 avec des virus atténués, des virus inactivés, des virus recombinants, des vaccins à acide désoxyribonucléique (ADN), des sous-unités recombinantes et des pseudo-virus. La plupart ont été arrêtés, faute d'efficacité ou pour des effets indésirables – arthralgies postvaccinales notamment.

Actuellement, d'autres candidats vaccins prometteurs sont en cours de développement [24]. Parmi eux, un vaccin vivant atténué dont une partie du génome a été délétée a montré, dans un essai pilote de phase III chez 4 115 adultes, une séroprotection de 98,5 % à J28 avec une seule injection et un très bon profil de sécurité. Une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours aux États-Unis³. Un vaccin dérivé du vaccin contre la rougeole exprimant trois antigènes du CHIKV a donné de très bons résultats en phases I et II, malgré la présence de pré-immunité contre la rougeole chez tous les volontaires. Ce vaccin devrait maintenant être introduit dans un essai clinique d'efficacité de phase III⁴. Des stratégies de type ARNm sont également à l'étude.

>>> Zika

Il n'existe pas encore de vaccin mais la recherche est très active, ayant conduit au développement de nombreux candidats vaccins qui en sont encore au stade préclinique ou en phase I. Parmi eux, signalons deux vaccins ARNm, le mRNA 1325 et un ARNm avec un nucléoside modifié (1-méthylpseudouridine), ayant obtenu d'excellentes réponses anticorps et l'absence de virémie lors des challenges viraux [10, 24].

■ Conclusion

Au total, les quatre arboviroses étudiées dans cet article représentent des menaces majeures pour la santé publique mondiale. C'est dire l'importance de la recherche, en particulier dans les deux composantes majeures de la prévention, la lutte antivectorielle et la vaccination.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUSSART P, CESAIRE R, SALL A. Dengue, fièvre jaune et autres arboviroses. *EMC - Maladies infectieuses*, 2012;9:1-24 [Article 8-062-A-10].
2. GÉRARDIN P. Aspects pédiatriques de la dengue et du chikungunya. *Arch Pediatr*, 2010;17:86-90.
3. HATCHUEL Y. Dengue. In: IMBERT P, MINODIER P. *Pédiatrie tropicale et des voyages*. Coll. Progrès en Pédiatrie, Doin éd, Rueil-Malmaison, 2012:271-284.
4. BOURNAZOS S, VO HTM, DUONG V *et al*. Antibody fucosylation predicts disease severity in secondary dengue infection. *Science*, 2021;372:1102-1105.
5. RENO E, QUAN NG, FRANCO-PAREDES C *et al*. Prevention of yellow fever in travellers: an update. *Lancet Infect Dis*, 2020;20:129-137.
6. Agence régionale de santé PACA. Surveillance épidémiologique de la

dengue, du chikungunya et du zika. 6 mai 2021. www.paca.ars.sante.fr/surveillance-epidemiologique-de-la-dengue-du-chikungunya-et-du-zika

7. HAAS H, ROBIN S, RAMFUL D *et al*. Infections à virus chikungunya chez l'enfant. *Arch Pediatr*, 2009;16:S72-S79.
8. MORNAND P, IMBERT P. Faut-il craindre les infections par virus Zika en pédiatrie? *Réalités Pédiatriques*, 2016;203:24-29.
9. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue – juillet 2016. *Relev Epidemiol Hebd*, 2016;91:349-364.
10. POLAND GA, OVSYANNIKOVA IG, KENNEDY RB. Zika vaccine development: current status. *Mayo Clin Proc*, 2021;94:2572-2586.
11. IMBERT P, MOULIN F, MORNAND P *et al*. Vaccin amaril au cours de la grossesse ou de l'allaitement: que conseiller? *Med Trop*, 2010;70:321-324.
12. CARLES G. What are the true consequences of dengue during pregnancy? *Lancet Infect Dis*, 2016;16:765-766.
13. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'évolution des recommandations sanitaires concernant le virus Zika à l'issue de la phase épidémique dans les territoires français d'Amérique (TFA), 16 février 2017.
14. VANCAMP P, SPIRHZANLOVA P, SÉBILLOT A *et al*. The pyriproxyfen metabolite, 4'-OH-PPF, disrupts thyroid hormone signaling in neural stem cells, modifying neurodevelopmental genes affected by ZIKA virus infection. *Environ Pollut*, 2021;285:117654.
15. Santé publique France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2021.
16. UTARINI A, INDRIANI C, AHMAD RA *et al*. Efficacy of Wolbachia-infected mosquito deployments for the control of dengue. *N Engl J Med*, 2021;384:2177-2186.
17. DE NORONHA TG, MAIA MLS, RIBEIRO JGL *et al*. Duration of post-vaccination humoral immunity against yellow fever in children. *Vaccine*, 2019;37:7147-7154.
18. DOMINGO C, FRAISSINET J, ANSAH PO *et al*. Long-term immunity against yellow fever in children vaccinated during infancy: a longitudinal cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2019;19:1363-1370.
19. DINIZ LMO, DE CASTRO ROMANELLI RM, BENTES AA. Yellow fever in children and adolescents previously immunized in Minas Gerais State, Brazil. *Vaccine*, 2020;38:6954-6958.
20. CACADO B, ARANDA C, MALLOZI M *et al*. Yellow fever vaccine and egg allergy. *Lancet*, 2019;19:812.

² www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/21_Dengue.pdf

³ valneva.com/press-release/valneva-announces-positive-phase-3-pivotal-results-for-its-single-shot-chikungunya-vaccine-candidate/?lang=fr

⁴ www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya

■ Un germe et sa prévention

21. JUAN-GINER A, KIMATHI D, GRANTZ KH *et al.* Immunogenicity and safety of fractional doses of yellow fever vaccines: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2021;397:119-127.
22. RIVERA L, BISWAL S, SÁEZ-LLORENS X *et al.* Three years efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis*, 2021 [Epub ahead of print].
23. WOLLNER CJ, RICHNER M, HASSERT MA *et al.* A Dengue virus serotype 1 mRNA-LNP vaccine elicits protective immune responses. *J Virol*, 2021;95:e02482-20.
24. SCHRAUF S, TSCHISMAROV R, TAUBER E *et al.* Current efforts in the development of vaccines for the prevention of Zika and Chikungunya virus infections. *Front Immunol*, 2020;11:592.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.