

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 2 juillet 2024

Vaccins contre la fièvre dengue: les pous et les contres

Dr Gilles Epron, Médecine tropicale et humanitaire

Le virus

La fièvre dengue est un flavivirus, comme la fièvre jaune, l'encéphalite japonnaise...il est composé d'un ARN simple brin qui code pour:

- 3 protéines structurales: C, M, E
- 7 protéines non-structurales: NS1...

Il en existe 4 sérotypes reliés mais distinct: DENV-1, DENV-2...-4

Vecteurs: moustiques → *Aedes aegypti* (zones tropicales) et *Aedes albopictus* (subtropical)

Le virus a été principalement retrouvé en Amérique latine et en Asie du sud-est (2010). Il s'est à présent également répandu en Afrique sub-saharienne.

A Genève, tous les cas sont importés. Si avant le covid il y avait 5-15 cas /an, c'est 24 cas en 2023 et 23 cas depuis le début de l'année. Une nette augmentation est en cours.

La clinique

~50% des patients ont une forme asymptomatique.

95% des symptomatiques auront une maladie fébrile auto-limitée:

- fièvre sans syndrome inflammatoire durant une dizaine de jours
- myalgies/arthralgies parfois sévères → "break-bone disease"
- Exanthème maculaire puis pétéchial (J2-3 → J5-7)
- Hyperesthésies et dysesthésies périphériques → plantes, doigts, céphalées
- Leucopénie, thrombopénie (J2-3 → J5-7)

5% des symptomatiques présentent une dengue sévère, nécessitant une hospitalisation. La fuite vasculaire-capillaire mène à des chocs ou des situations similaires à un syndrome de détresse respiratoire aigu. Le NS1, qui fonctionne comme une toxine virale, est probablement en cause. Un phénomène d'ADE (antibody-dependent enhancement) a également lieu (p.2)

Le taux de mortalité est très hétérogène, et dépend de l'accès aux soins et aux soins intensifs. Les âges extrêmes sont les principaux facteurs de risque.

La dengue sévère est la cause principale d'hospitalisation et de décès chez les enfants en Asie.

Le traitement est symptomatique, de support. Il n'y a pas de traitement spécifique.

Vaccins et sévérité

Il existe deux vaccins: Dengvaxia (Sanofi) et Qdenga (Takeda), leur efficacité vaccinale cumulée est d'environ 60%.

Le comité d'expert suisse de la médecine des **voyages** (Swiss ECTM) déclare en 2024 que:

- Pas de vaccination chez les voyageurs sans fièvre dengue préalable
- Qdenga possible ≥ 6 ans si preuve de dengue par le passé: PCR, antigénique ou séroconversion *ou* histoire d'infection avec IgG+
→ CAVE: IgG+ sans infection possible, réaction croisée vaccin encéphalite à tique.
- La durée de protection de ces vaccins est mal connue, tout comme le besoin de rappel dans une population qui ne s'expose pas régulièrement au virus ("rappels" naturels).

La majorité des pays européens ont ce type de restriction.

Pour mieux comprendre, il faut revenir sur l'immunité humorale et la production d'anticorps:

- anticorps neutralisants homotypiques: spécifique au sérotype, procure une immunité sur le long terme, voire à vie.
- anticorps neutralisants croisés: non spécifiques au sérotype, rôle contre NS1
- anticorps hétérotypiques non-neutralisants: ciblent les précurseurs des protéines membranaires et cause l'ADE, en facilitant l'endocytose de virions immatures par les cellules mononucléaires: \uparrow réplication, \uparrow cellules infectées, \uparrow NS1 libre

L'ADE provoque donc une maladie plus sévère par fuite vasculaire. Ce phénomène explique que les premières infections de dengue sont à risque limité de sévérité (~0.1-1%), alors que les deuxièmes infections ont un risque plus élevé (~5%).

Par la suite l'immunité croisée diminue les risques des infections suivantes.

En 2011, l'OMS demandait déjà une vaccination efficace pour les 4 sérotypes afin de diminuer le risque d'ADE.

Les vaccins

Dengvaxia

(CYD-TVD, Sanofi 2015)

Vivant, atténué, tétravalent, chimérique

Basé sur le vaccin de la fièvre jaune + gènes E, prM

Efficacité cumulée: 60% (études en Asie, Amérique Latine)

Le plus efficace contre hospitalisations/sévérité

Malheureusement, en 2018 aux Philippines, une jeune femme décède de la dengue suite à la vaccination... en retournant sur les données, l'efficacité vaccinale est en fait très hétérogène, et dépend du statut immunologique: chez les dengue-naïfs, seuls 30% ont une efficacité vaccinale, et leur risque de dengue sévère dépasse les non vaccinés séropositifs après trois ans (fait sens, puisque moins de risque > 2 infections).

Une étude montre alors que c'est principalement un vaccin contre DENV-4, en mesurant la virémie et la production d'anticorps homotypiques chez des dengue-naïfs.

Donc, Dengvaxia chez un dengue-naïf fonctionne comme une primo-infection et met à risque de sévérité par ADE lors de la véritable primo-infection.

Fin 2018 l'OMS recommande alors un dépistage systématique pré vaccin. Tout espoir de vaccination à large échelle est alors abandonné.

Qdenga (TAK-003, Takeda, enregistré en Europe en 2023)

- Vivant, atténué, tétravalent
- Basé sur le DENV-2, avec inclusion des prM et E des autres sérotypes
- Production d'anticorps contre les PrM et E des 4 sérotypes, élevée, mais plus pour DENV-2 (→ 48 mois).
- Anticorps surtout hétérotypiques contre DENV-3 et DENV-4.

[L'étude de suivi](#), en Amérique Latine et Asie, avec > 20'000 participants, montre à 5 ans une efficacité cumulée de ~60% et contre les hospitalisations de ~80%.

La réponse est homogène parmi les séropositifs, quel que soit le sérotype. Par contre, chez les séronégatifs, l'efficacité contre les hospitalisations varie en fonction du sérotype: DENV1-2 ok, DENV 3-4 pas assez de puissance pour confirmer.

Contrairement à Dengvaxia, les séronégatifs vaccinés ont moins de risques d'hospitalisation que les personnes séronégatives non vaccinées.

Qdenga est autorisé par l'EMA et dans d'autres pays. Il sera probablement approuvé par swissmedic d'ici le mois d'août et est déjà distribué à certains endroits hors-étiquette.

Takeda retire sa demande d'autorisation à la FDA en 2023, car celle-ci demande des données à posteriori, qui n'ont pas été récoltées pendant l'étude.

L'OMS déclare:

- Qdenga efficace contre les 4 sérotypes chez les personnes séropositives
- Vacciner dans les zones où la dengue est un problème de santé publique important
- Tant que la question de l'efficacité contre DENV 3 et 4 chez les séronégatifs n'est pas confirmée, pas de vaccination dans les zones de transmission faible à modérée.
- Pour les voyageurs: Avantage moindre, peut-être si infection préalable, dépistage pré-vaccinal à considérer.

Butantan (TV003)

Il sera probablement disponible d'ici à 2025-26, actuellement en phase 3.

C'est également un vaccin vivant atténué, mais qui utilise trois sérotypes comme base (1-3-4), avec inclusion du E et prM de DENV2 dans DENV4.

L'efficacité est légèrement supérieure pour les sérotypes 1 et 2, mais les données sur les sérotypes 3 et 4 manquent toujours de puissance. En effet, la plupart des épidémies actuelles sont causées par DENV-1 et 2, ce qui explique le manque de données.

Chez les voyageurs

C'est une pathologie fréquente, soit 1-5% des voyageurs. Soit un risque de 2,5% après 1 mois de voyage et de 7% après 6 mois. En Europe, seule une minorité d'entre eux ont une infection secondaire, et la mortalité est très basse (0,2‰).

La vaccination est possible, selon restrictions et hors-étiquette (Qdenga), cf Swiss ECTM.
Prix? 100-130chf/dose, 2 doses en 3 mois → ~ 250-300 chf.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch