

■ Revues générales

Vaccin contre la dengue : pourquoi et pour qui ? Une stratégie vaccinale encore à définir

RÉSUMÉ : La dengue est un fardeau mondial, sanitaire et économique. En effet, quoique majoritairement asymptomatique, elle peut cependant être particulièrement sévère, voire mortelle, et concerne près de la moitié de l'humanité. Du fait des voyages internationaux (extension géographique du vecteur et circulation de personnes virémiques), des changements climatiques et des difficultés sanitaires à la suite de l'épidémie de COVID-19, ce fardeau s'étend à des régions jusqu'alors épargnées. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement spécifique. Deux vaccins ont une autorisation de mise sur le marché (AMM). Leur place dans la stratégie de lutte contre la dengue reste encore à définir.



A. MALLARD¹, S. BALAGUETTE²

¹ Fondation Santé Service, LEVALLOIS-PERRET.

² Service de Pédiatrie médico-chirurgicale.
CHU de Guadeloupe, POINTE-À-PITRE.

Les arboviroses sont des affections transmises par des arthropodes hématophages (“*arthropod borne viruses*”), des animaux invertébrés dont le corps est constitué de segments articulés (moustiques, tiques, mouches, etc.) [1]. La dengue, endémique des régions tropicales et subtropicales, est l'arbovirose la plus répandue sur la planète [2].

La dengue, souvent asymptomatique mais pouvant être sévère

La dengue est asymptomatique dans 50 à 90 % des cas selon les épidémies. Pour les personnes infectées qui présentent des symptômes, l'incubation de la maladie est courte : elle dure en moyenne 4 à 7 jours (mais peut aller de 3 à 14 jours). Si l'évolution est le plus souvent favorable au bout de quelques jours, la **dengue sévère** peut survenir dans moins de 5 % à 1 % des cas symptomatiques (OMS, 2009). Elle est caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire qui peut conduire à un choc

et des hémorragies avec mise en jeu du pronostic vital [3].

Quand il y a des symptômes, le début est brutal avec une fièvre souvent accompagnée de frissons, de maux de tête, de douleur rétro-orbitaire, de nausées, de vomissements, de douleurs articulaires et musculaires. Il y a parfois une éruption cutanée vers le 5^e jour des symptômes. L'évolution se fait en trois phases : fébrile, critique et de guérison. La phase critique survient entre le 3^e et le 7^e jour, au moment de la défervescence. Les signes d'alerte (augmentation de l'hématocrite avec diminution concomitante des plaquettes, douleur abdominale, léthargie, vomissement, hépatomégalie, ascite, épanchement pleural et méléna) surviennent après 2 à 7 jours et le retour à la normale de la température (défervescence thermique). La vigilance clinique doit donc être maximale autour du 4^e jour [3, 4].

Les principaux facteurs prédictifs d'une dengue sévère sont le fait d'être un enfant, que cette infection par la dengue soit dite “secondaire”, c'est-à-dire

Revue générale

qu'elle fasse suite une réinfection par un autre stéréotype de la dengue, qu'il y ait présence de comorbidités préexistantes (diabète, maladie rénale) et qu'il y ait présence de signes d'alerte [4].

À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement antiviral spécifique de la dengue. Le traitement est symptomatique. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'acide acétylsalicylique ne sont pas recommandés [3, 5].

La dengue : un fardeau mondial et en progression

Durant les deux dernières décennies, le nombre de cas de dengue signalés dans le monde a été multiplié par dix, passant de 500 000 à 5,2 millions, avec des cas signalés dans 129 pays. Elle concerne essentiellement les régions tropicales

et subtropicales (Afrique, Amériques, Asie du Sud-Est, Méditerranée orientale et Pacifique occidental) avec près de 80 % de ces cas dans la région des Amériques (**fig. 1**).

Après un léger recul entre 2020 et 2022 en raison de la pandémie de COVID-19 et d'une baisse du taux de déclaration, l'année 2023 a vu une augmentation significative du nombre de cas déclarés et de l'ampleur des épidémies, un grand nombre de ces épidémies survenant de façon simultanée à travers le monde, et le virus de la dengue se propageant dans des régions jusque-là épargnées par la maladie (**fig. 1**). À noter que beaucoup d'infections sont asymptomatiques et que la déclaration n'est pas obligatoire dans de nombreux pays. En France, la dengue est une maladie à déclaration obligatoire (document de notification disponible sur le site de Santé Publique France) [2, 6].

Depuis le début des années 2000, les Antilles françaises et la Guyane sont devenues une zone d'hyperendémie de la dengue : circulation simultanée des quatre sérotypes (DENV-1, DENV 2, DENV 3 et DENV 4). Dans ces régions, les épidémies sont régulières et de grande ampleur, avec la survenue de formes sévères et de décès [7]. En Guyane, en 2024, "Vaval" (personnage emblématique du carnaval guyanais) a été déclaré décédé de dengue hémorragique (**fig. 2**).

Parallèlement, de mai à novembre 2022, 217 cas de dengue importée ont été notifiés en France métropolitaine et 65 cas autochtones dont certains dans des départements jusque-là épargnés, ce qui est supérieur aux 48 cas autochtones signalés sur la période de 2010 à 2021 [8].

Les voyages internationaux, les regroupements comme les événements sportifs

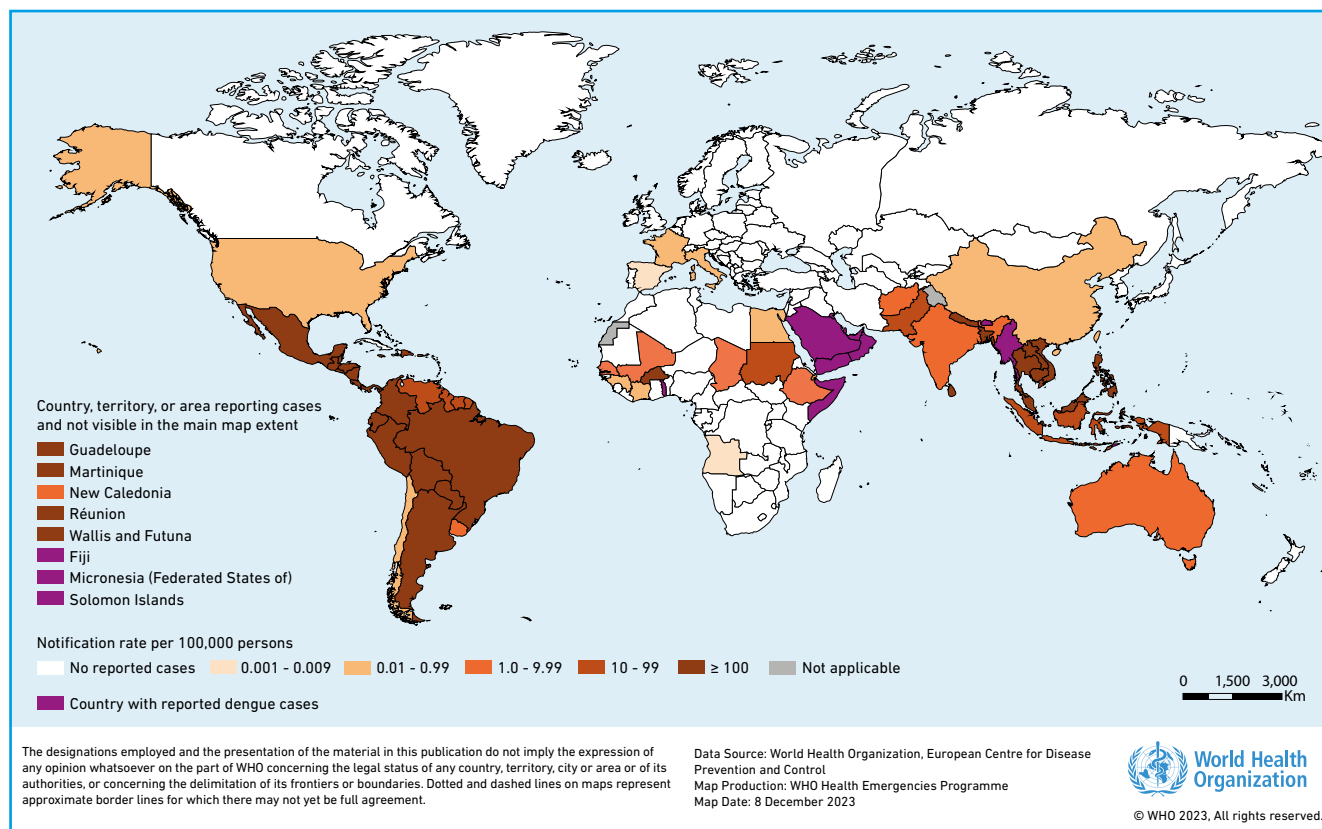


Fig. 1 : Pays/territoires/zones signalant des cas de dengue autochtone (novembre 2022-novembre 2023).



Fig. 2 : Bulletin de santé du Roi Vaval.

peuvent contribuer à l'extension des arboviroses [9]. Les Jeux olympiques de 2024 seront peut-être une nouvelle occasion d'extension de la dengue.

Un vecteur performant, adaptable et voyageur

Tout comme le virus voyage avec les personnes infectées, le vecteur de la dengue, la femelle du moustique du genre *Aedes*, voyage également.

Aedes est adapté aux environnements urbains et suburbains, au contraire du moustique *Anopheles*, vecteur du paludisme. En effet, le moustique *Aedes* se reproduit préférentiellement à proximité de l'hôte dont elle se nourrit tandis que l'anophèle ne le peut pas. Tout récipient contenant de l'eau stagnante (canettes, pots de fleurs, etc.) peut suffire. Le moustique qui transmet la dengue naît dans l'environnement proche de l'hôte.

L'activité de *Aedes* est diurne (pic d'activité de l'*Aedes* au petit matin et au crépuscule). Par ailleurs, la femelle *Aedes* (qui est la seule à faire des repas de sang) fait de multiples repas, ce qui accroît le risque de transmission d'arboviroses en cas de conditions de promiscuité. En

POINTS FORTS

- Un fardeau mondial, sanitaire et économique, en augmentation.
- Une recherche vaccinale complexe.
- À l'heure actuelle, deux vaccins ont une AMM. Leur place dans la lutte contre la dengue est encore à définir.

France métropolitaine, le vecteur est actif de mai à novembre. Il a la capacité d'hiberner en hiver [8, 10].

La prévention de ces arboviroses fait donc appel à la lutte vectorielle : destruction des gîtes larvaires (efficace contre les *Aedes*), lâchage de mâles stériles (les moustiques *Aedes* et *Anopheles* sont monoandres) [11]. Les mesures de protection personnelles (moustiquaires, port de vêtements longs, répulsifs insecticides, à partir de l'âge de 6 mois pour certains produits, avec un nombre limité d'application) sont parfois difficiles à mettre en pratique [12, 13].

Les évolutions du climat, la désorganisation récente de certains systèmes de santé publique par la pandémie à virus COVID-19 compliquent la lutte vectorielle [14]. Par ailleurs, les moustiques développent des résistances aux insecticides [15].

Une recherche vaccinale complexe

Le virus de la dengue appartient au genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Il existe, comme nous l'avons signifié précédemment, **quatre sérotypes** du virus de la dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4) avec des génotypes différents, ayant trois protéines structurales (capside membrane, enveloppe) et sept protéines non structurales (dont NS1). C'est un virus à acide ribo nucléique (ARN) monocaténaire. Les anticorps induits par un sérotype confèrent une immunité à

vie (immunité homotypique). Il existe une possible immunité croisée (immunité hétérotypique) mais elle est partielle et disparaît avec le temps [16, 17]. La première infection est désignée par le terme de dengue primaire et la suivante de dengue secondaire [16].

Plusieurs pistes vaccinales ont été explorées. Cependant, selon la théorie des anticorps facilitants (*Antibody Dependent Enhancement* ou ADE) une immunopotentialisation peut se produire lors d'infections secondaires ; cette hypothèse a orienté la recherche vers un vaccin tétravalent mais d'autres candidats (vaccins inertes, recombinants, mono ou plurivalents...) sont en phase préclinique ou clinique [17, 18].

Le réservoir principal du virus est l'être humain. Il n'y a pas de modèle animal complètement valide. En effet, les primates non humains peuvent avoir une réplication virale et développer une réponse immunitaire mais ne développent pas la maladie clinique. Certains modèles de souris immunodéficientes ou humanisées peuvent développer une maladie clinique. Cela complique la recherche vaccinale [14, 19].

■ Vaccins disponibles

Le Dengvaxia, vecteur dont la colonne vertébrale est un virus vaccinal amaril qui exprime des protéines d'enveloppe des virus de la dengue de types 1, 2, 3 et 4, est un vaccin vivant atténué donc contre-indiqué en cas d'immunodépression.

Revue générale

À la suite de l'autorisation de l'AMM du vaccin Dengvaxia délivrée par la Commission européenne en décembre 2018, la Haute Autorité de santé (HAS) a publié deux avis sur son utilisation. Ce vaccin n'est pas recommandé pour les voyageurs d'une zone non endémique vers une zone endémique. Il n'est pas recommandé pour les personnes qui vivent et se rendent à La Réunion et à Mayotte. Pour les personnes qui vivent en Guadeloupe, en Martinique ou en Guyane, la vaccination n'est pas recommandée mais peut toutefois être proposée à celles apportant une preuve documentée d'une infection antérieure confirmée virologiquement. En effet, les personnes vaccinées séro-négatives présentent un risque accru de dengue sévère et d'hospitalisation supérieur aux personnes non vaccinées [20, 21]. Dengvaxia, administré en trois doses espacées de 6 mois, est donc réservé à des personnes bien spécifiques : âgées de 9 à 45 ans, précédemment infectées par le virus et vivant en zone endémique [20].

Cependant, il existe une réactivité croisée des tests diagnostiques pour d'autres *flavivirus* (Zika, le virus *West Nile*, les virus de l'encéphalite à tiques, de l'encéphalite japonaise ou de la fièvre jaune). Ainsi, une personne infectée par un autre *flavivirus* peut avoir, par la suite, une sérologie positive pour la dengue [22].

Le vaccin Qdenga a pour colonne vertébrale un virus DEN-2 atténué avec des souches recombinantes exprimant des protéines de surface de DEN-1, DEN-3 et DEN-4. Il en est attendu une meilleure stimulation de l'immunité humorale et cellulaire. Il a obtenu une AMM en décembre 2022, pour la prévention de la dengue chez les personnes de plus de 4 ans, quel que soit leur statut sérologique, avec un schéma d'administration de deux doses sous-cutanées à 3 mois d'intervalle. La HAS prévoit de publier ses recommandations en juin 2024 quant à la stratégie vaccinale contre la dengue, après évaluation des critères d'efficacité, d'immunogénicité, de sécurité et d'acceptabilité [20].

D'une manière générale, il est attendu d'un vaccin qu'il confère une immunité à vie, qu'il soit sécuritaire pour les personnes vaccinées et la communauté, qu'il soit économique à produire et enfin, qu'il puisse être administré en une ou deux doses [23].

BIBLIOGRAPHIE

- GO YY, BALASURIYA UBR, LEE CK. Zoonotic encephalitis caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. *Clin Exp Vaccine Res*, 2014;3: 58-77.
- Organisation mondiale de la Santé (21 décembre 2023). Bulletin d'information sur les flambées épidémiques, dengue — situation mondiale : <https://www.who.int/fr/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON498>
- <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- TSHETEN T, CLEMENTS ACA, GRAY DJ *et al*. Clinical predictors of severe dengue: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*, 2021;10:123.
- HARAPAN H, MICHIE A, SASMONO RT *et al*. Dengue: a minireview. *Viruses*, 2020; 12:829.
- <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
- BRATHWAITE DICK O, SAN MARTÍN JL, MONTOYA RH *et al*. The history of dengue outbreaks in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*, 2012;87:584-593.
- COCHET A, CALBA C, JOURDAIN F *et al*. Autochthonous dengue in mainland France, 2022: geographical extension and incidence increase. *Euro Surveill*, 2022;27:2200818.
- Pan American Health Organization. Dengue mortality rate for countries and territories of the Americas, 1990–2017. 2018. Available from: <http://www.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/253-dengue-mortalidad-tasa-en.html?showall=&start=2>.
- LACOUR G, CHANAUD L, L'AMBERT G *et al*. Seasonal synchronization of diapause phases in *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *PLoS One*, 2015;10:e0145311.
- SHAW WR, ATTARDO GM, AKSOY S *et al*. A comparative analysis of reproductive biology of insect vectors of human disease. *Curr Opin Insect Sci*, 2015;10:142-148.
- <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue>
- <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/voyage/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des-professionnels>
- RAHMAT ZS, SADIQ M, VOHRA LI *et al*. The impact of COVID-19 followed by extreme flooding on vector borne diseases in Pakistan: A mini narrative review. *New Microbes New Infect*, 2023;51:101075.
- AUTERI M, LA RUSSA F, BLANDA V *et al*. Insecticide resistance associated with kdr mutations in *Aedes albopictus*: An update on worldwide evidences. *Biomed Res Int*, 2018;2018:3098575.
- ROY SK, BHATTACHARJEE S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology. *Can J Microbiol*, 2021;67: 687-702.
- https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912616/fr/place-du-vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-de-lutte-contre-la-dengue-dans-les-departements-francais-d-oultre-mer-mayotte-et-territoires-francais-d-amerique
- KARIYAWASAM R, LACHMAN M, MANSURI S *et al*. A dengue vaccine whirlwind update. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 2023;10.
- ZOMPI S, HARRIS E. Animal models of dengue virus infection. *Viruses*, 2012;4:62-82.
- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461308/fr/recommandation-vaccinale-contre-la-dengue-note-de-cadrage
- SRIDHAR S, LUEDTKE A, LANGEVIN E *et al*. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med*, 2018;379:327-340.
- MULLER DA, DEPELSENAIRE AC, YOUNG PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis*, 2017;215:S89-S95.
- WSPID Workshop: Pediatric Dengue Vaccination Dialogues. 2024 Mar 19.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.