

Folia Pharmacotherapeutica juin 2023

Vaccination contre la dengue pour les voyageurs : l'avis du Conseil Supérieur de la Santé (mis à jour le 08/08/2024)

Ce texte a été mis à jour le 08/08/2024 suite à l'avis révisé du Conseil Supérieur de la Santé. Voici ce qui a été modifié :

- (1) limite d'âge pour la vaccination : 6 ans ou plus ;
- (2) intervalle minimum de 6 mois entre une infection à la dengue et le début de la vaccination ;
- (3) il n'est plus nécessaire d'administrer les deux doses de vaccin avant le départ.

La dengue est une maladie virale (sub)tropicale transmise par des moustiques. La dengue se manifeste occasionnellement chez les voyageurs, le risque de complications potentiellement mortelles est très faible. Tous les cas recensés en Belgique sont des cas importés.

La commercialisation d'un **vaccin contre la dengue en Belgique (Qdenga®)** a mené à la publication d'un **avis du Conseil Supérieur de la Santé (CSS 9739, avril 2023 avec révision en juin 2024)**.

Le CSS recommande la vaccination contre la dengue **pour les voyageurs de ≥ 6 ans qui résident plus de 4 semaines dans une zone à haut risque ou qui la traversent fréquemment, mais uniquement s'ils ont déjà eu la dengue par le passé (au moins 6 mois avant le début de la vaccination)**. Le choix de ce groupe cible est motivé par 2 raisons principales : l'évolution vers une dengue sévère est plus fréquente lors d'une infection secondaire et la vaccination chez les personnes n'ayant jamais la maladie est moins efficace (moindre degré de protection) avec une innocuité plus douteuse.

Un certain nombre d'incertitudes subsistent, notamment en ce qui concerne la protection réelle chez les voyageurs en provenance de zones non endémiques et la durée de la protection exacte contre les différents sérotypes du virus de dengue. L'anamnèse et le risque d'exposition antérieure permettent d'orienter la décision de vacciner le voyageur, mais l'absence d'un test sérologique fiable constitue un inconvénient.

Les mesures anti-moustiques restent importantes, y compris pour les personnes vaccinées.

En avril 2023, le **Conseil Supérieur de la Santé (CSS)** a publié un avis relatif à la **vaccination contre la dengue dans le cadre de voyages**. **Cet avis a été révisé en juin 2024** suite à la révision du *Position paper* de l'OMS en mai 2024 : Avis 9739 (avril 2023, révisé en juin 2024).¹ L'**Institut de Médecine Tropicale** a déjà intégré les recommandations dans ses conseils aux voyageurs : wanda for doctors > Dengue (en anglais) et Wanda pour les voyageurs > Vaccination contre la dengue.²

L'avis du CSS fait suite à la **commercialisation, en mars 2023, de Qdenga®**, le premier vaccin contre la dengue disponible en Belgique et **indiqué** pour la prévention de la dengue à partir de l'âge de 4 ans. Qdenga® est un vaccin vivant atténué contenant les 4 souches (sérotypes) du virus de la dengue (DENV1,2,3 et 4) [cf. Répertoire 12.1.1.16].

La dengue: évolution et épidémiologie

Le virus responsable de la dengue est **transmis par les moustiques *Aedes*, qui piquent surtout en journée**. La dengue est présente dans des **régions (sub)tropicales** (principalement en Asie, suivie de l'Amérique latine et de l'Afrique³). Les 4 sérotypes peuvent cocirculer, et de nombreux pays sont hyperendémiques pour plusieurs sous-types. L'incidence a explosé au cours des dernières décennies (augmentation de 400 % entre 2000 et 2013³). En 2019, 5,2 millions de cas ont été déclarés à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'OMS parle toutefois de forte sous-notification, étant donné que la plupart des cas sont asymptomatiques. Selon les estimations, 25 % environ des infections s'accompagnent de symptômes cliniques, le plus souvent sous la forme de manifestations grippales d'intensité légère à modérément

sévère. **L'évolution vers une dengue sévère (allant jusqu'aux hémorragies majeures et à la défaillance organique) est rare** (2 à 5 % des cas, selon les sources^{4,5}), et s'observe essentiellement en cas d'**infection secondaire**, à savoir une infection par un sérotype différent du sérotype responsable de la première infection, et chez les enfants dans un setting endémique. La dengue se manifeste occasionnellement chez les **voyageurs**, le risque de complications potentiellement mortelles est très faible. Le *travel-related infection rate* chez des voyageurs européens dans la période 2015-2019 a été estimé à 2,8 cas sur 100 000 voyageurs globalement et à 6,1 cas par 100 000 voyageurs revenant d'Asie⁶. Tous les cas recensés en Belgique sont des cas importés (202 cas rapportés en Belgique en 2019, surtout par les sérotypes DENV1 en DENV2, et surtout après infection en Asie, voir Sciensano). Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre la dengue.

Les **mesures anti-moustiques** restent importantes, y compris pour les personnes vaccinées. (cf. Wanda pour les voyageurs > Mesures anti-moustiques) et Wanda pour les voyageurs > Répulsifs anti-insectes).

Les groupes cibles pour la vaccination contre la dengue

Le CSS recommande la vaccination avec Qdenga® **pour les voyageurs à partir de l'âge de 6 ans qui résident plus de 4 semaines dans une zone à haut risque* ou qui la traversent fréquemment, et** qui remplissent **les critères suivants** :

- **Le sujet a déjà été infecté par la dengue par le passé (au moins 6 mois avant le début de la vaccination).** L'évaluation repose selon le CSS principalement sur l'anamnèse et le risque d'exposition antérieure (précédents voyages dans une région endémique). Le CSS ne recommande pas un dépistage généralisé par sérologie (spécificité insuffisante en raison de la réactivité croisée avec d'autres flavivirus). En cas de doute, le CSS recommande de consulter un spécialiste des maladies infectieuses.
- Le schéma consiste en 2 injections sous-cutanées (de préférence dans la partie supérieure du bras, dans la région du deltoïde), administrées au moins à 3 mois d'intervalle. La première dose peut être administrée jusqu'à 14 jours avant le départ vers une zone à haut risque, la deuxième dose devant être administrée après un intervalle d'au moins 3 mois.

* Wanda.be > Dengue définit les zones pour lesquelles la vaccination doit être envisagée comme étant les **pays rouges les plus foncés** sur la *dengue global consensus map*.

L'avis souligne que les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels de Qdenga®, ainsi que les incertitudes qui y sont liées, doivent faire l'objet d'une **discussion avec le voyageur** (cf. ultra).

Le **prix** est de 89,70 € pour 1 dose (**non remboursé**, situation au 01/06/23).

À propos de l'efficacité, de l'innocuité et des incertitudes

Nous avons brièvement abordé l'efficacité et les risques de Qdenga® dans l'article « Nouveautés », paru dans les Folia de mars 2023. Nous fournissons à présent quelques détails concernant l'efficacité, l'innocuité et les incertitudes.⁷⁻¹¹

- L'efficacité de Qdenga® a été évaluée dans une étude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo chez **des enfants et des adolescents dans des zones endémiques** (Amérique latine, Asie/Pacifique ; enfants de 4 - 16 ans ; n = 19 021 ; ± 70% séropositifs au moment de la vaccination). Dans cette population, le vaccin donne une **protection de 80,2 % contre les infections symptomatiques*** (de 1 mois à 12 mois après la 2^e dose, critère d'évaluation primaire) et **de 90,4 % contre les hospitalisations pour dengue** (de 1 mois à 18 mois après la 2^e dose, critère d'évaluation secondaire). La protection diminue avec le temps, bien que la protection contre les hospitalisations soit encore d'environ 70 % la 3^e année après la vaccination. La nécessité d'une dose de rappel est actuellement à l'étude.

* **Infection symptomatique**: une fièvre ou d'autres symptômes cliniques qui, de l'avis de l'investigateur, étaient la conséquence de la dengue, en association avec un résultat positif au test RT-PCR

permettant de détecter les sérotypes spécifiques de la dengue.

- **La protection dépend du sérotype, la plus haute protection étant atteinte contre la souche DENV-2.** Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour évaluer l'efficacité contre la **souche DENV-4**.
- **La protection est également fonction du statut sérologique au moment de la vaccination.** Chez les sujets qui étaient **séropositifs** au moment de la vaccination (c.-à-d. qui avaient déjà contracté une infection par la dengue au moment de la vaccination), la protection est globalement **supérieure** à celle obtenue chez les sujets qui étaient séronégatifs au moment de la vaccination (c.-à-d. qui n'avaient encore jamais été infectés par le virus de la dengue au moment de la vaccination). Les sujets séronégatifs n'ont pas développé de protection contre la souche DENV-3. Les investigateurs ont même compté un peu plus d'hospitalisations et de cas de dengue sévère causée par le sérotype DENV-3 parmi les sujets séronégatifs vaccinés que dans le groupe placebo, bien que la différence n'ait pas atteint le seuil de signification statistique (nombres minimales). Ce signal justifie néanmoins un suivi. En effet, la 3^e année après la vaccination avec un autre vaccin contre la dengue (Dengvaxia®, autorisé mais pas commercialisé dans l'Union européenne), un risque accru de dengue sévère a été constaté lorsque le sujet était séronégatif au moment de la vaccination.
- **L'efficacité de Qdenga® chez les sujets âgés de plus de 16 ans a été déduite d'une étude d'immunogénicité** menée chez des individus séronégatifs âgés de 18 à 60 ans dans une zone non endémique : la réponse immunitaire (mesurée 6 mois après la 2^e dose) était non inférieure à la réponse immunitaire chez les enfants et les adolescents de l'étude randomisée mentionnée ci-dessus.⁷ **Il n'existe pas d'études chez des personnes âgées de plus de 60 ans.**
- Les **effets indésirables** sont essentiellement des réactions locales au niveau du site d'injection, de même que des céphalées, myalgies, malaise généralisé, sensation de faiblesse et fièvre.
- La vaccination avec Qdenga® est **contre-indiquée** chez les sujets avec **immunodéficience ou immunosuppression**, les **femmes enceintes** et les **femmes qui allaitent** (RCP). Voir aussi Répertoire 12.1. Vaccins > rubrique *Précautions particulières > Immunodéficience ou immunosuppression et vaccination*. Comme pour d'autres vaccins vivants, il est préférable de ne pas débiter une grossesse dans le mois qui suit la vaccination (cf. Répertoire 12.1. Vaccins > rubrique *Grossesse et allaitement*).
- Qdenga® peut être administré en même temps (mais à un site d'injection différent) que **levaccin contre l'hépatite A** ou le **vaccin contre la fièvre jaune**. Dans l'étude sur l'administration simultanée du vaccin contre la fièvre jaune, la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin contre la dengue était réduite, mais la signification clinique de cette réduction n'est pas claire.

Conclusion relative aux incertitudes

- Il n'existe pas encore de données sur la protection chez les voyageurs, que ce soit contre les infections symptomatiques ou contre l'hospitalisation due à la dengue.
- La durée exacte de la protection contre les différents sérotypes du virus de la dengue et la nécessité d'une dose de rappel doivent encore être déterminées.
- L'anamnèse et le risque d'exposition antérieure permettent d'orienter la décision de vacciner le voyageur, mais l'absence d'un test sérologique fiable constitue un inconvénient.

Noms de spécialités

- Vaccin contre la dengue : Qdenga® (cf. Répertoire)

Sources

- 1 Conseil Supérieur de la Santé. Avis 9739 – Vaccination contre la dengue Date de publication: 06/04/23, révision : 20/06/2024
- 2 Wanda for doctors > Dengue (en anglais) (dernière mise à jour le 05/07/2024). Wanda pour les voyageurs > Dengue (dernière mise à jour le 05/07/2024). Wanda pour les voyageurs > Vaccination contre la dengue (dernière mise à jour le 24/06/2024)
- 3 Wilder-Smith A, Ooi E-E, Horstick O en Wills B. Dengue. Seminar. Lancet 2019;393:350-63 (doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32560-1)
- 4 CDC. Dengue. For Healthcare providers > Clinical presentation (last reviewed: 13/04/23)
- 5 Halstead S en Wilder-Smith A. Severe dengue in travellers: pathogenesis, risk and clinical management. Journal of Travel Medicine 2019;26:1-15 (doi: 10.1093/jtm/taz062)

- 6** Gossner CM, Fournet N et al. Dengue virus infections among European travellers, 2015 to 2019 *Euro Surveill*. 2022;27(2):pii=2001937. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.2.2001937>
- 7** Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2019;381:2009-19 (doi: 10.1056/NEJMoa1903869)
- 8** Biswal S, Borja-Tabora C, Vargas LM et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1423–33 (doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30414-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30414-1))
- 9** Wilder-Smith A. Comment. Evaluation of a tetravalent dengue vaccine by serostatus and serotype. *Lancet* 2020;395: 1402-1404 (doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30603-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30603-6))
- 10** Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis* 2022;75:107-117 (doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab864>)
- 11** European Medicines Agency. EPAR Qdenga®

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.