



Dengue et vaccination contre la dengue

Pr André Cabié

Université des Antilles

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

PCCEI, UMR1058, Inserm, Univ. Montpellier, Univ. Antilles, EFS

Inserm CIC1424

CHU de Martinique

Absence de lien d'intérêt en rapport avec cette présentation

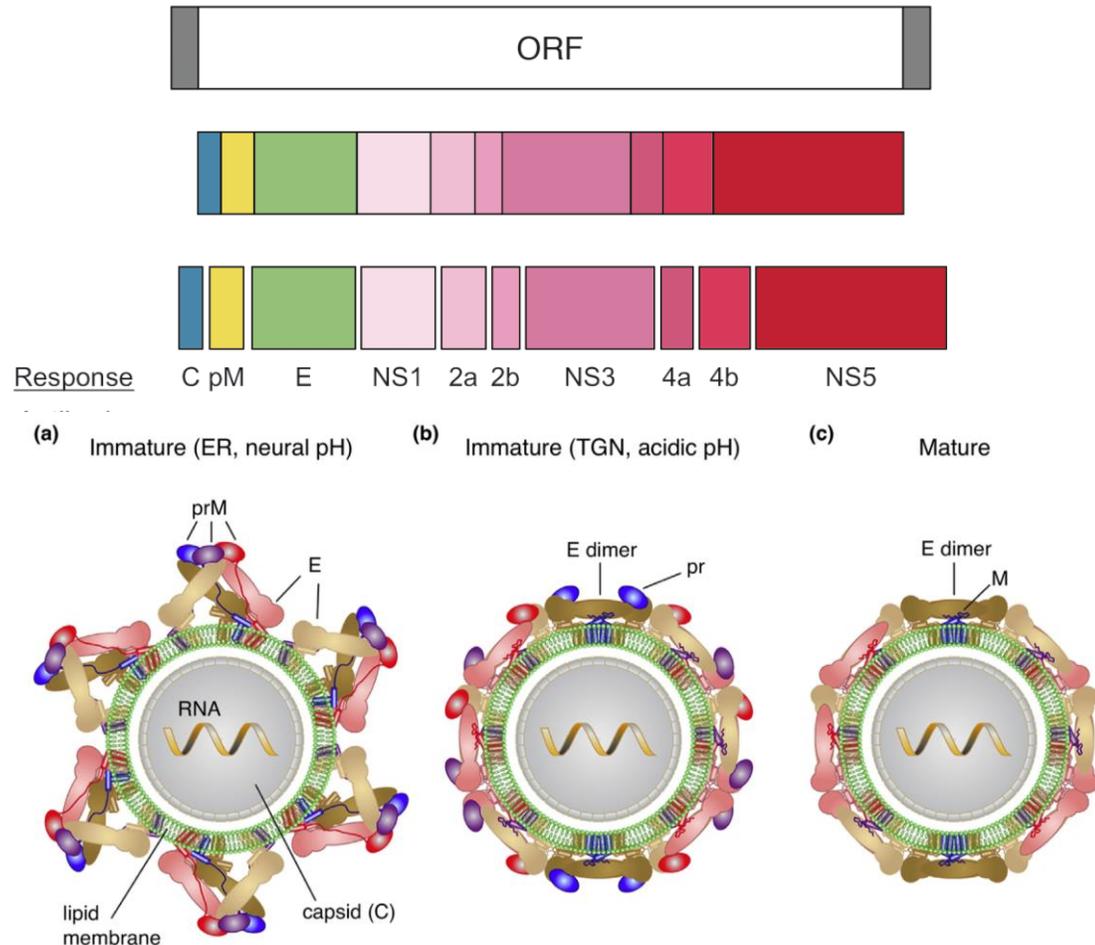
Dengue - virologie

Famille: *Flaviviridae*

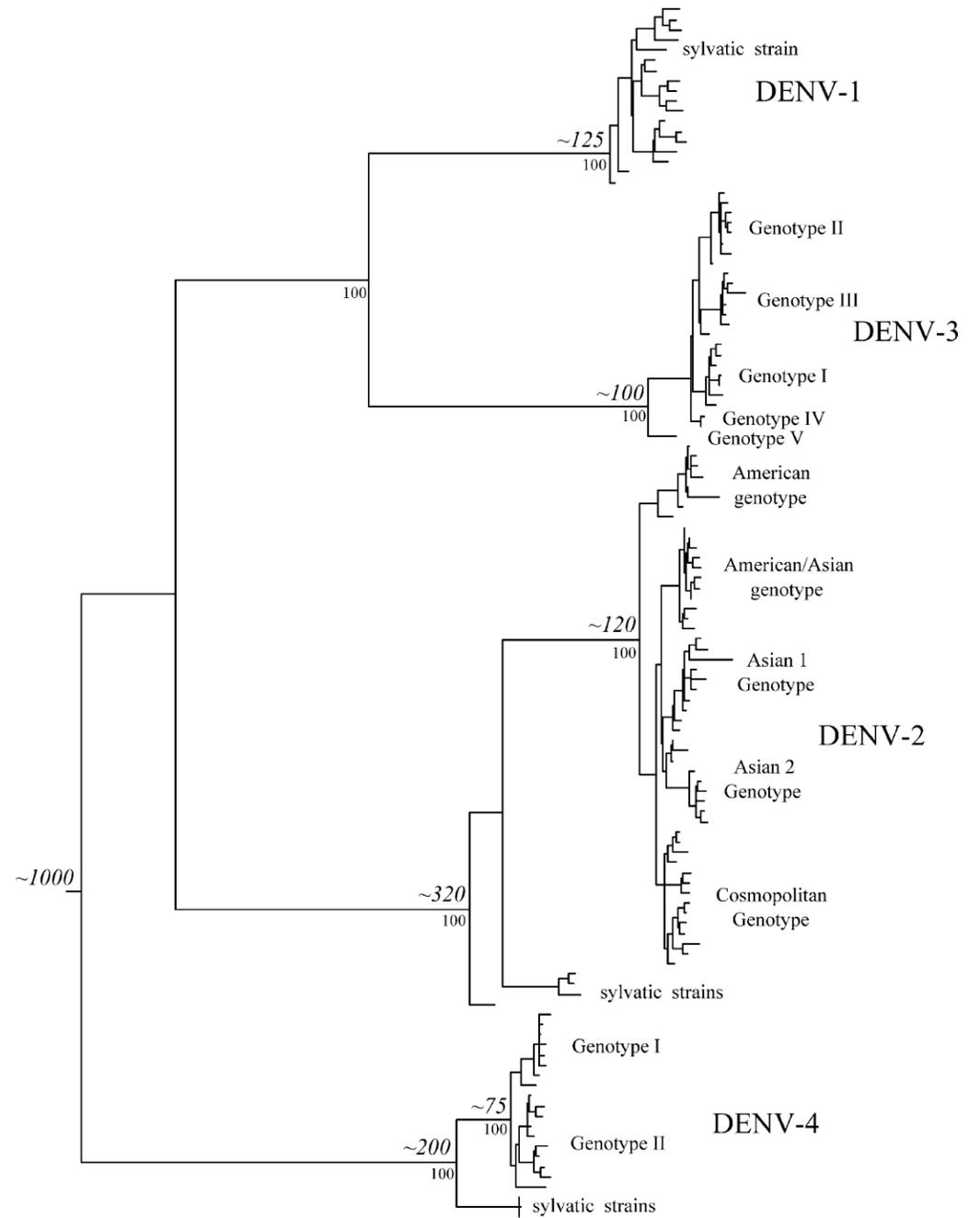
Genre: *Flavivirus*

Espèce: *Dengue virus* (DENV)

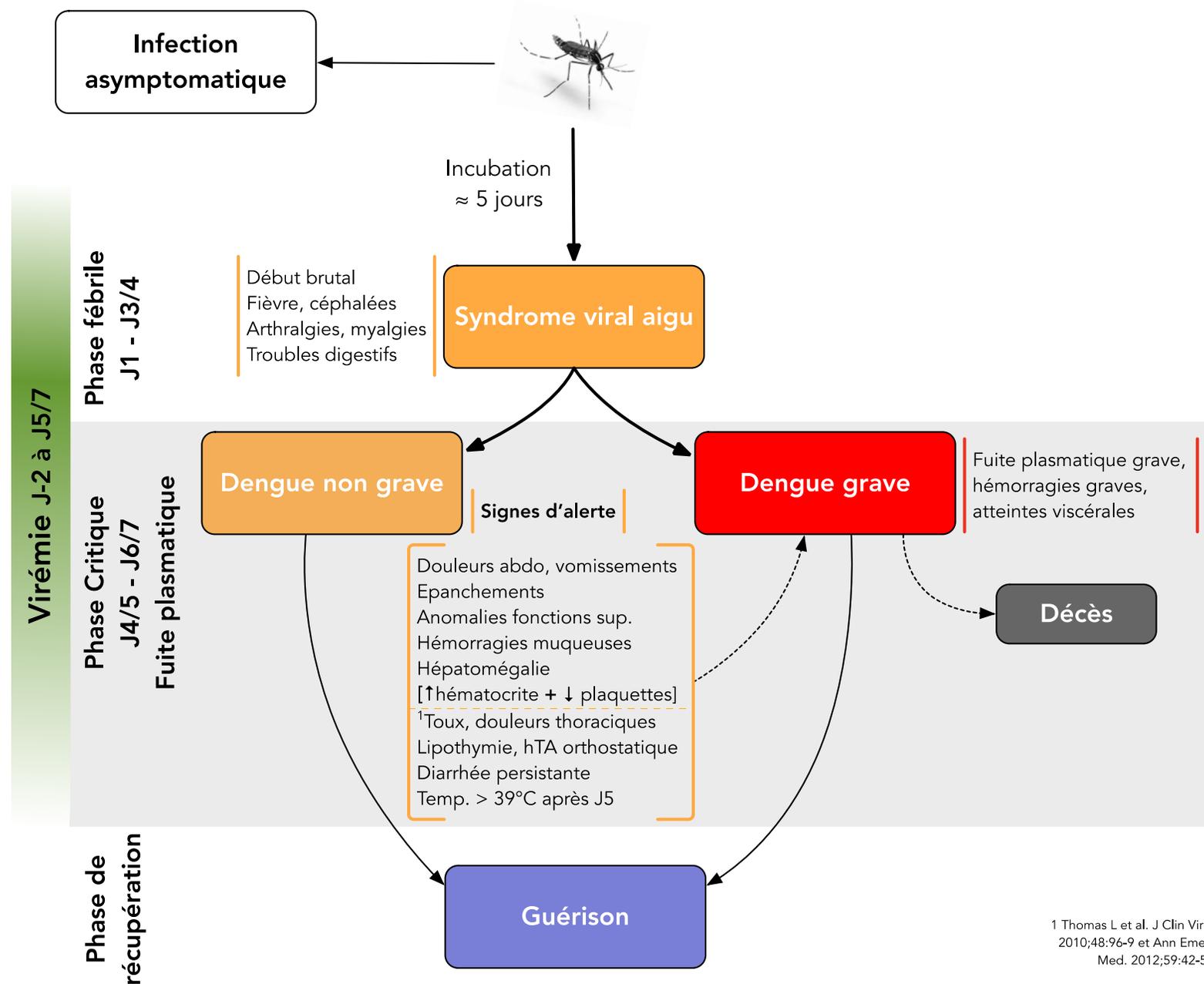
4 sérotypes: DENV-1 à 4



Current Opinion in Virology



Dengue : une maladie, trois phases (d'après OMS 2009)



Situations à risque de dengue grave

- Grossesse (en particulier dernier trimestre, accouchement)
- Ages extrêmes (< 1 an ou > 65 ans)
- Fièvre élevée chez l'enfant avec antécédent de convulsions fébriles
- Maladies chroniques
 - **Drépanocytose**, thalassémie
 - Hémophilie, thrombopénie chronique
 - Diabète, asthme, insuffisance cardiaque, hépatopathie chronique
- Obésité
- Traumatisme, chirurgie ou accidents vasculaires cérébraux récents
- Traitements
 - Anticoagulants
 - Aspirine, anti-inflammatoire
 - Prise excessive de paracétamol

Drépanocytose et dengue

- Jamaïque (2010-2012)

Dengue deaths in Jamaica : 2010 - 2012

Conditions	Deaths	Total cases	CFR %
Sickle cell disease			
SC genotype	4	18	22.2
SS genotype	1	22	4.5
] 12.5			
No sickle cell disease	7	1716	0.41

- Guadeloupe, Martinique, Guyane (2005-2013)

- 106 patients younger than 15 years with hospitalizations for dengue, 35 SS genotype, 35 SC and 36 without SCD or any other chronic disease
- HbSC genotype were significantly associated with severe dengue(AOR 5,8 [2,1-16,4]).

- Martinique (1997-2021)

Dengue deaths in Martinique : 1997 - 2021

Conditions	N	%
Sickle cell disease		
SC genotype	10	16.6
SS genotype	4	6.7
] 23.3		
No sickle cell disease	46	76.6

Drépanocytose et dengue

- Aggravation réciproque des deux pathologies
- Susceptibilité des hématies SC à la déshydratation
 - Augmentation de la polymérisation de HbS
 - Facilitation de la falciformation
- Modifications fonctionnelles de l'endothélium capillaire
 - Augmentation de la viscosité capillaire
- Neoangiogénèse prononcée chez SC
 - Favorise la fuite plasmatique

Dengue – contrôle de l'infection

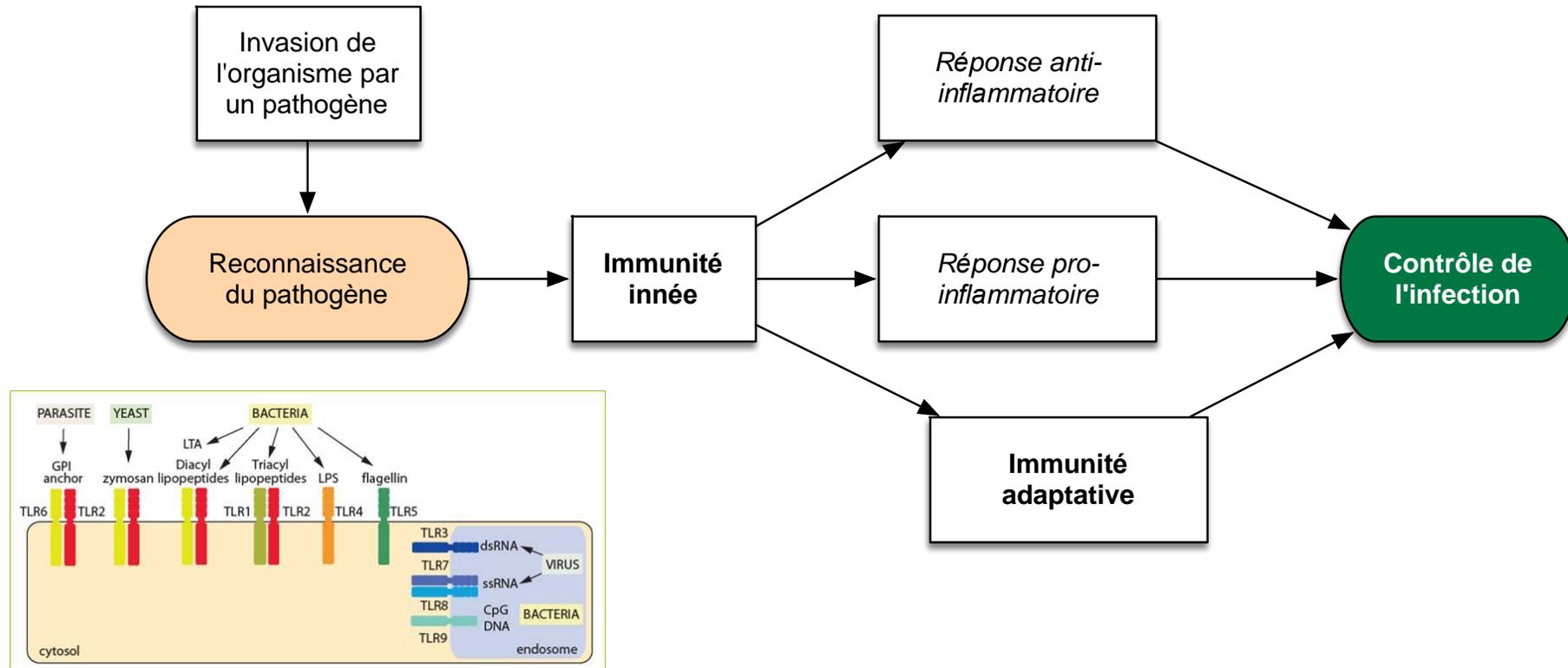
- Infection primaire (première infection par un DENV)
 - Immunité définitive pour le sérotype infectant
 - Anticorps neutralisants homotypiques
 - Cellules T mémoires
 - Pas de protection contre les autres sérotypes
 - Anticorps hétérotopiques (protection croisée temporaire)

- Infection secondaire (infection par un autre DENV)
 - Réponse immunologique initiale inadaptée
 - Anticorps non neutralisants
 - ▶ Facilitation de la réplication virale
 - Expansion et activation clonale des cellules T mémoires spécifiques du premier DENV
 - ▶ Retard à la clairance virale
 - Principal facteur de risque de la fuite plasmatique (dengue grave)

- Infection post-secondaire (troisième ou quatrième infection)
 - Anticorps neutralisants, réactivité croisée
 - Le plus souvent asymptomatique

Objectif de la vaccination

Induction d'une réponse immunitaire adaptative efficace et durable (mémoire immunitaire)



Vaccination et vaccins

La vaccination est le processus consistant à stimuler les **réponses immunitaires adaptatives** protectrices contre des agents pathogènes en exposant l'individu à des **formes non pathogènes** ou à des **composants** de ces agents.

Un vaccin est une **préparation antigénique ou d'acides nucléiques** qui a pour but d'induire chez la personne, une **réponse immunitaire spécifique** d'un agent pathogène **capable de le protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences**

La substance active d'un vaccin est un **immunogène**

Vaccin monovalent ou tétravalent ?

- L'infection par un sérotype n'entraîne qu'une protection durable homotypique
- La circulation simultanée de plusieurs sérotypes est de plus en plus fréquente
- La théorie de la facilitation immunologique conduit à préférer induire simultanément plus que séquentiellement, une protection contre les 4 sérotypes

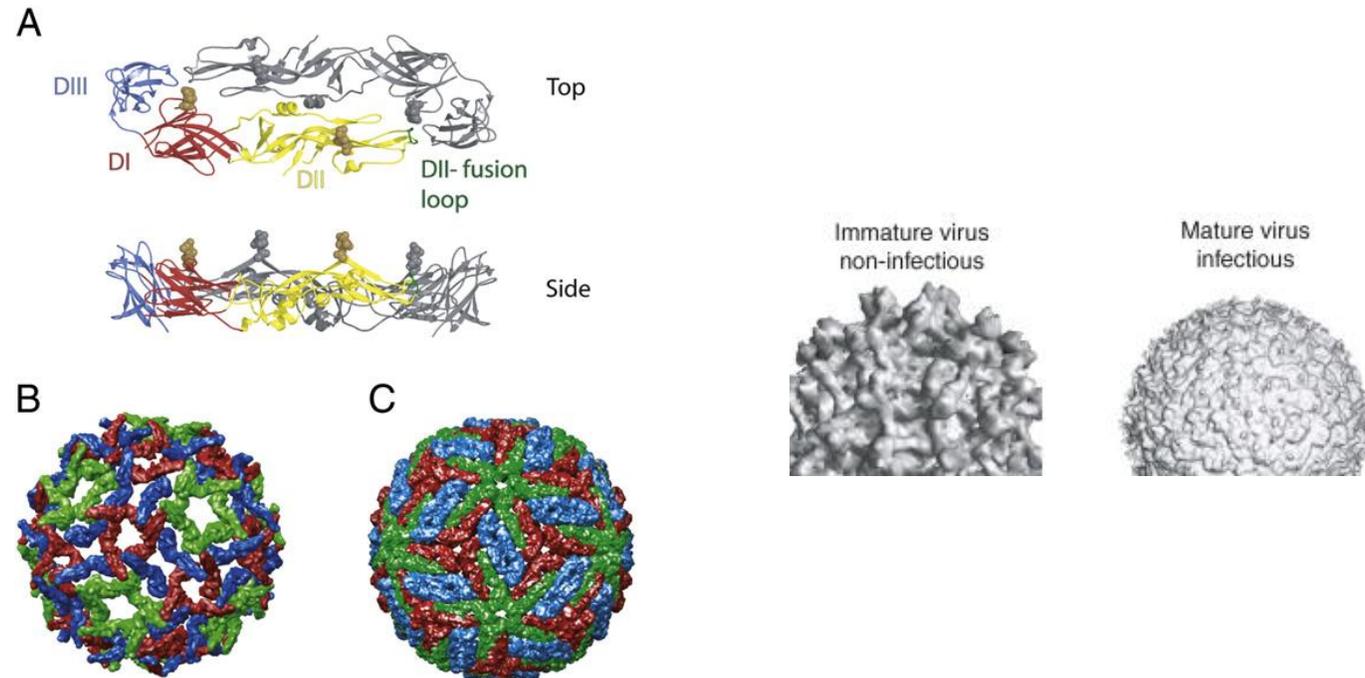
➔ Développement de vaccins tétravalents

Quelle feuille de route pour un vaccin contre la dengue ?

- Vaccin tétravalent
- Quels antigènes dans ce vaccin ?

Quel corrélat de protection pour le vaccin contre la dengue ?

- Pas de modèle animal
- Protection contre la dengue
 - Réponse anticorps contre la dengue: E et M/prM
 - Anticorps neutralisants dirigés contre la protéine E



Quel vaccin contre la dengue ?

Classification des vaccins

Vaccins vivants

Agents vivants
atténués

Agents naturels atténués

- Culture *in vitro*
- Mutagénèse

Vecteurs viraux réplicatifs

Vaccins inertes

Préparation sans aucun
pouvoir infectieux

Vaccins inactivés entiers

Vaccins constitués de fractions antigéniques

- Toxine détoxifiée
- Antigènes capsulaires (polyosidique)
- Antigènes membranaires (protéiques)

Vaccins constitués d'acides nucléiques

- ARN ou ADN
- Codant pour des antigènes membranaires

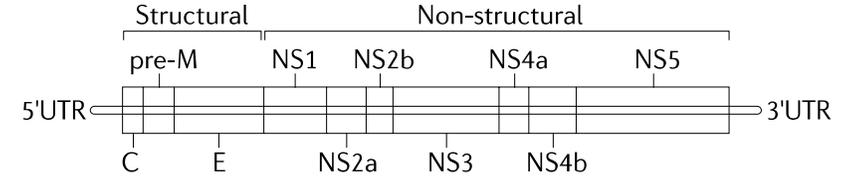
Vecteurs viraux non réplicatifs

Les vaccins contre la dengue

Vaccine Type	Name	Strategy	Clinical Trial Phase
Dengvaxia®	CYD-TDV	Replacing the prM/E gene of the YF17D virus with genes of the DENV1-4	Evaluation after part of the license
	TV003/TV005	Attenuation by truncating 30 nucleotides in the 3' UTR of DENV1, DENV3, DENV4, and a chimeric DENV2/DENV4	Phase III
Qdenga®	DENVax	Replacing the coding sequences of DENV2 PDK-53 attenuated vaccine with that of DENV1, DENV3, and DENV4	Phase III
	PIV	Purified formalin-inactivated virus and adjuvants	Phase I
Subunit vaccine	V180	A recombinant truncated protein containing DEN-80E	Phase I
DNA vaccine	D1ME100	Recombinant plasmid vector encoding prM/E	Phase I
	TVDV	Recombinant plasmid vector encoding prM/E proteins of DENV1-4	Phase I
Heterologous prime/boost	TLAV Prime/PIV boost and reverse order	Initial immune-boost strategy	Phase I

CYD-TDV: the live attenuated chimeric yellow fever 17D virus-tetravalent dengue vaccine; DENVax: the live attenuated tetravalent dengue vaccine; PIV: the purified formalin-inactivated virus vaccine; TVDV: the tetravalent DNA vaccine; TLAV: the tetra-live attenuated virus vaccine.

Dengue virus genome



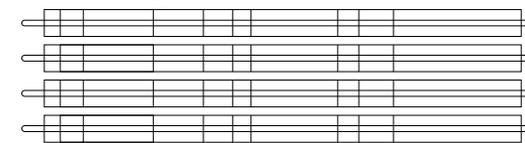
Sanofi Pasteur



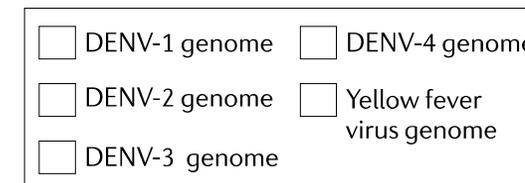
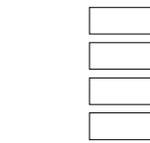
NIH



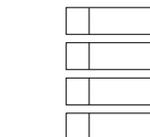
CDC-Inviragen



Merck/Hawaii Biotech



DNA or heterologous viral vectors (various)



Efficacité clinique du vaccin CYD-TDV

Dengue symptomatique et prévention des hospitalisations dans les 25 premiers mois

30 000 enfants	Efficacité % [IC95]		
	2 à 16 ans	2 à 8 ans	9 à 16 ans
Dengue symptomatique	60,3 [55,7–64,5]	44,6 [31,6-55,0]	65,6 [60,7–69,9]
Hospitalisation pour dengue	72,7 [62,3-80,3]	56,1 [26,2-74,1]	80,8 [70,1-87,7]
Dengue grave	79,1 [60,0-89,0]	44,5 [-54,4-79,7]	93,2 [77,3-98,0]

→ Utilisation du vaccin chez les plus de 9 ans

Efficacité clinique du vaccin CYD-TDV: dengue symptomatique dans les 25 premiers mois

Selon le sérotype

	Efficacité % [IC95]		
	2 à 16 ans	2 à 8 ans	9 à 16 ans
Sérotype 1	54,7 [45,4-62,3]	46,6 [25,7-61,5]	58,4 [47,7-66,9]
Sérotype 2	43,0 [29,4-53,9]	33,6 [1,3-55,0]	47,1 [31,3-59,2]
Sérotype 3	71,6 [63,0-78,3]	62,1 [28,4-80,3]	73,6 [64,4-80,4]
Sérotype 4	76,9 [69,5-82,6]	51,7 [17,6-71,8]	83,2 [76,2-88,2]

→ ***Vaccin peu efficace sur DENV-2***

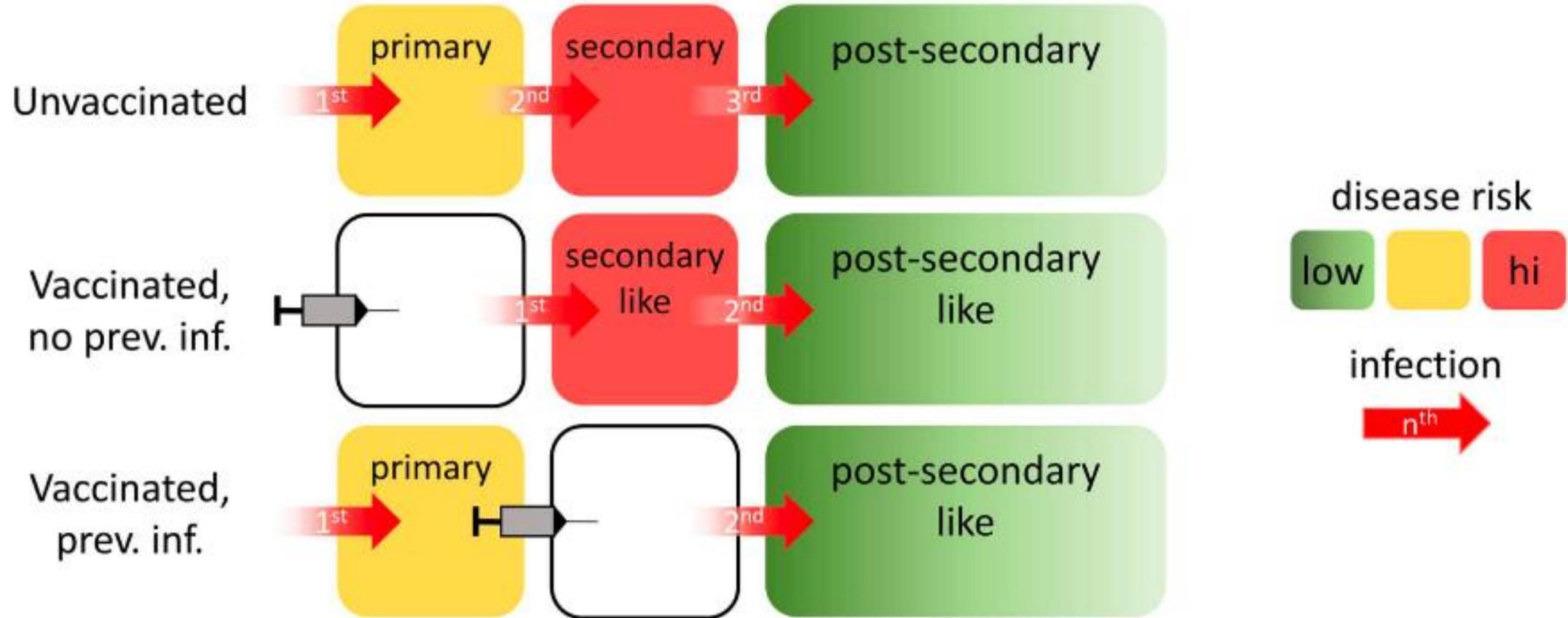
Efficacité clinique du vaccin CYD-TDV

Dengue symptomatique à 25 mois selon le statut sérologique au moment de la vaccination

	Efficacité % [IC95]	
	2 à 8 ans	≥ 9 ans
Chez 13% des participants		
Séropositif	70 [32–87]	81 [67–90]
Séronégatif	14 [-111-63]	53 [6-76]
Après ré-analyse des données dans une sous-cohorte		
Séropositif	60 [31-76]	76 [68–90]
Séronégatif	19 [-47- 55]	39 [-1- 63]

→ ***Vaccin inefficace chez les séronégatifs***

Mode d'action du vaccin CYD



Dengvaxia® : résumé des caractéristiques du produit (EMA 01/2022)

4.1 Indications thérapeutiques

Dengvaxia est indiqué dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 6 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue confirmée par un test (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Dengvaxia doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Enfants et adultes âgés de 6 à 45 ans

Le schéma vaccinal consiste en trois injections d'une dose reconstituée (0,5 mL) administrées à 6 mois d'intervalle.

Mode d'administration

Dengvaxia ne doit être administré qu'aux personnes ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue. **L'antécédent d'infection par la dengue doit être confirmée par un test** : soit documenté dans les antécédents médicaux, soit effectué avant la vaccination (voir rubrique 4.4).



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Mars 2019

Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer

Mayotte et les territoires français d'Amérique

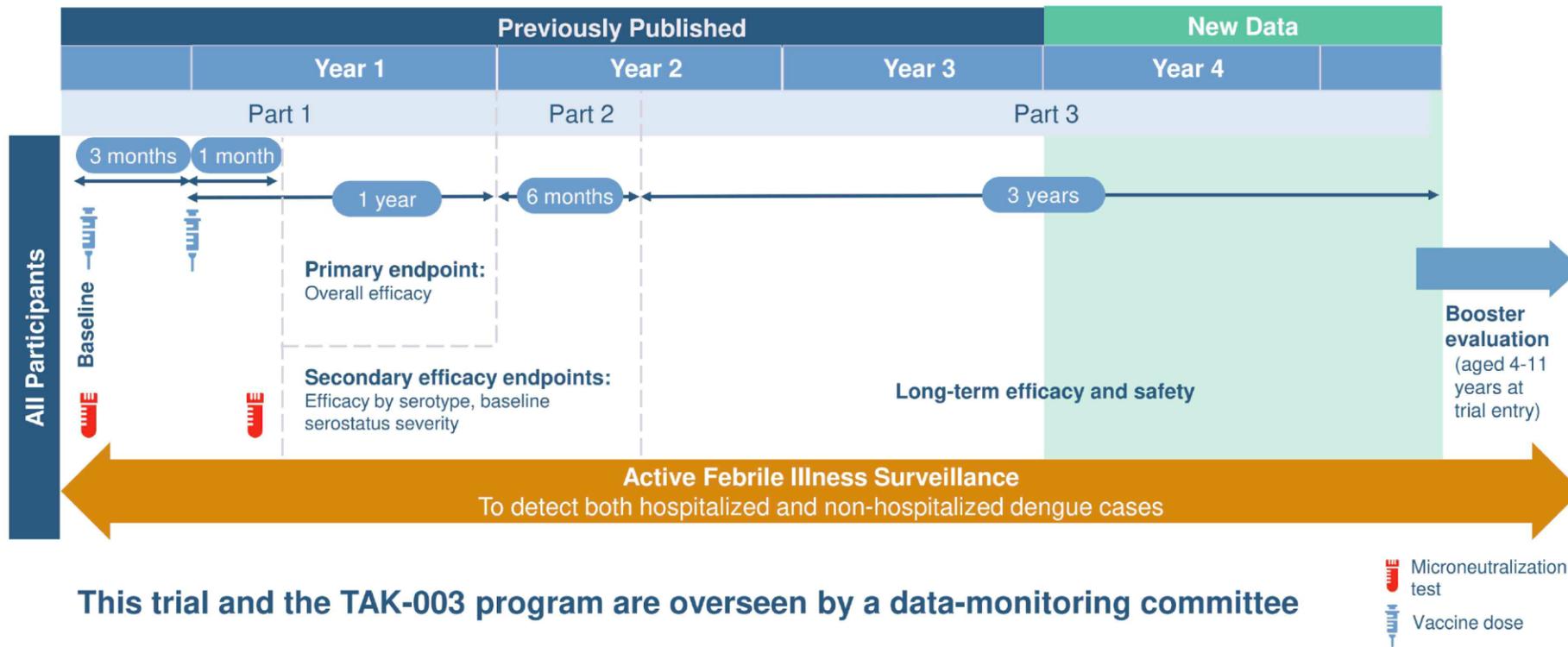
La HAS ne recommande pas l'utilisation de Dengvaxia® sur l'île de Mayotte et dans les territoires français d'Amérique dans la situation actuelle. La HAS ne recommande pas non plus l'utilisation de Dengvaxia® pour les voyageurs qui se rendent à Mayotte et dans les territoires français d'Amérique.

Les données épidémiologiques de la dengue aux Antilles et en Guyane permettent de considérer ces territoires comme des zones d'endémie. Cependant les incertitudes actuelles sur les performances des tests de sérodiagnostic disponibles dans un contexte de diagnostic rétrospectif de l'infection par le virus de la dengue conduisent à s'interroger sur la capacité à mettre en œuvre une stratégie de dépistage pré-vaccinal efficace permettant de ne proposer la vaccination qu'aux personnes ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue (en dehors d'une preuve documentée d'une infection confirmée par un test virologique). En conséquence, la HAS ne recommande pas l'utilisation du vaccin Dengvaxia® pour les personnes qui vivent dans les territoires français d'Amérique (excepté pour celles apportant une preuve documentée d'une infection) confirmée ou se rendent dans les territoires français d'Amérique.

Les données permettant de décrire le risque d'infection grave par la dengue chez les personnes présentant des facteurs de risque particuliers (drépanocytose, diabète) ne sont pas encore assez solides pour faire une recommandation spécifique aux personnes présentant certaines comorbidités.

Study design¹

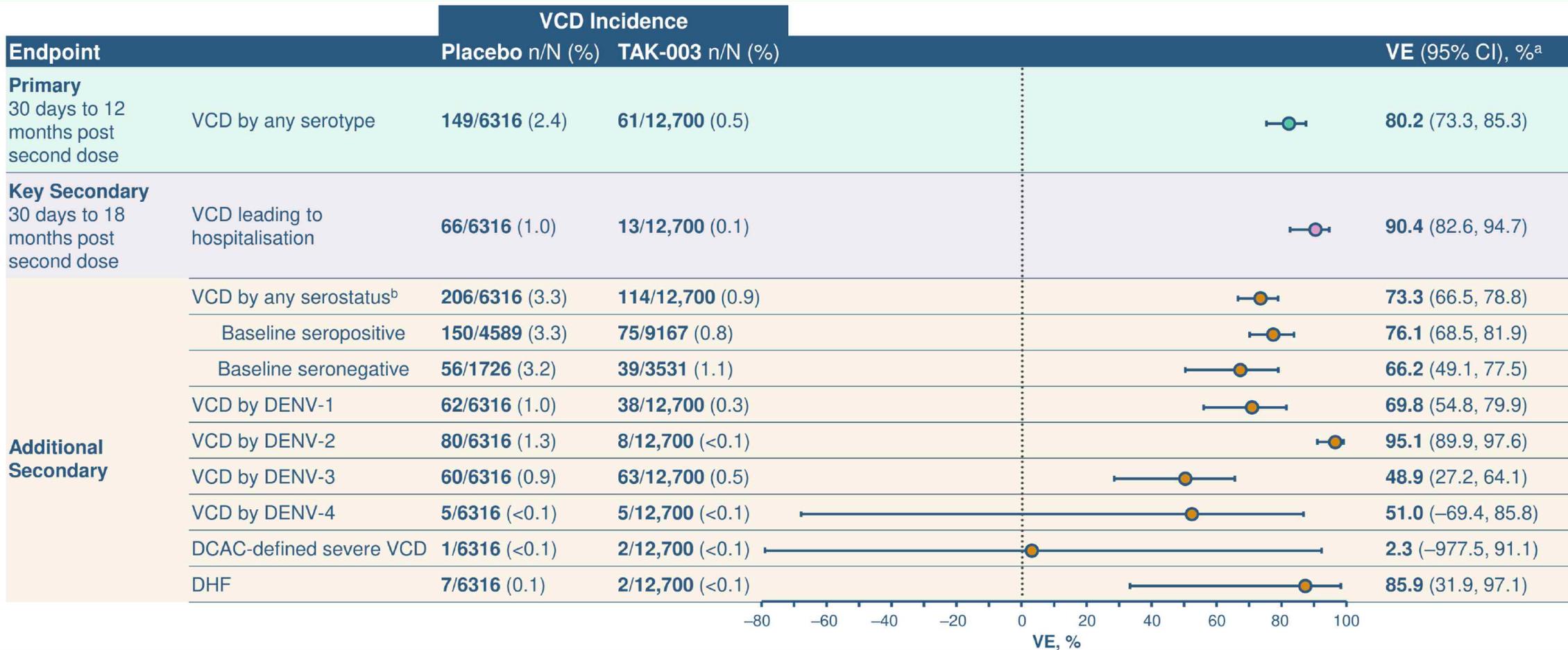
Children aged 4-16 years (n=20,071) received either TAK-003 or placebo in a 2:1 ratio; 18,260 (91.0%) completed 4.5 years after second dose (Safety Set)



RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction; SAE, serious adverse event.
 1. ClinicalTrials.gov. NCT02747927. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02747927>. Accessed April 22, 2022.

Primary and secondary efficacy endpoints (Parts 1 and 2, PPS)

Published data



Primary and all secondary efficacy endpoints were met when there were enough dengue cases for analysis^{1,2}

Qdenga[®] : efficacité pour prévenir une dengue symptomatique

5 ans après la première injection

Efficacité globale, % [IC95%] : 61.2 [56.0 – 65.8]

Sérotype	Séropositif pour DENV	Séronégatif pour DENV
Total, % [IC95%]	64.2 [58.4 – 69.2]	53.5 [36.7 – 64.0]
DENV1, % [IC95%]	56.1 [44.6 – 65.2]	45.4 [21.6 – 59.7]
DENV2, % [IC95%]	80.4 [73.1 – 85.7]	88.1 [78.6 – 93.3]
DENV3, % [IC95%]	52.3 [37.7 – 64.0]	-15.5 [-108.2 – 35.9]
DENV4, % [IC95%]	70.6 [39.9 – 85.6]	-105.6 [-628.7 – 42.0]

Qdenga[®] : efficacité pour prévenir une hospitalisation pour dengue 5 ans après la première injection

Efficacité globale, % [IC95%] : 84.1 [77.8 – 88.6]

Sérotype	Séropositif pour DENV	Séronégatif pour DENV
Total, % [IC95%]	85.9 [78.7 – 90.7]	79.3 [63.8 – 88.2]
DENV1, % [IC95%]	66.8 [37.4 – 82.3]	78.4 [43.9 – 91.7]
DENV2, % [IC95%]	95.8 [89.6 – 98.3]	100
DENV3, % [IC95%]	74.0 [38.6 – 89.0]	-87.9 [-573.4 – 47.6]
DENV4, % [IC95%]	100	100

Qdenga[®] : résumé des caractéristiques du produit (EMA 04/2023)

4.1 Indications thérapeutiques

Qdenga est indiqué pour la prévention de la dengue chez des sujets à partir de l'âge de 4 ans.

L'utilisation de Qdenga doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

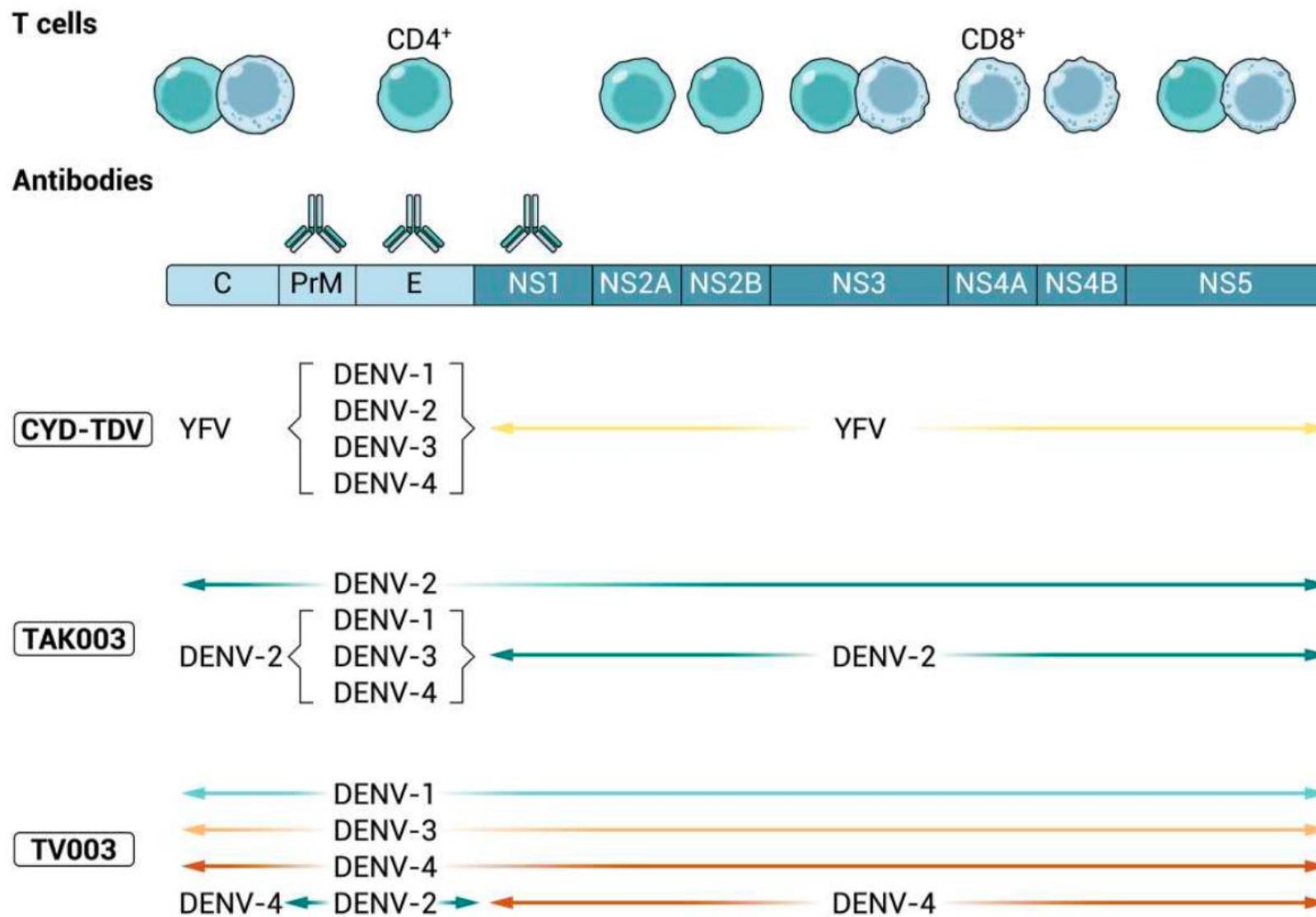
Sujets à partir de l'âge de 4 ans

Qdenga doit être administré sous la forme d'une dose de 0,5 mL selon un schéma à deux doses (0 et 3 mois).

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées ≥ 60 ans.

Réponse immunitaire selon les vaccins



Synthèse

	Dengvaxia®	Qdenga®
Type	Vivant atténué tétravalent	Vivant atténué tétravalent
Plateforme	Chimérique Fièvre jaune 17D + E/preM DENV1-4	Chimérique DENV2 + E/preM DENV1, 3, 4
Schéma	J0 – M6 – M12	J0 – M3
Tolérance	Bonne	Bonne
Efficacité selon sérotype	DENV4>DENV3>DENV1>>DENV2	DENV2>>DENV1>DENV3=DENV4
Efficacité en l'absence d'infection antérieure à DENV	NON	OUI
AMM	Prévention de la dengue symptomatique 6 ans – 45 ans Infection antérieure prouvée par un DENV	Prévention de la dengue symptomatique Age ≥ 4 ans
HAS	Utilisation possible aux Antilles et en Guyane si infection antérieure par un DENV. Centre agréé par ARS.	En attente