



**HAL**  
open science

# Evolution épidémiologique et avancées du vaccin contre la dengue

Esther Laurain

► **To cite this version:**

Esther Laurain. Evolution épidémiologique et avancées du vaccin contre la dengue. Sciences pharmaceutiques. 2021. hal-04042636

**HAL Id: hal-04042636**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042636>**

Submitted on 23 Mar 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2021**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le 16/04/2021, sur un sujet dédié à :

**ÉVOLUTION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET AVANCÉES D'UN VACCIN  
CONTRE LA DENGUE**

pour obtenir

**le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

par Esther LAURAIN

née le 05 octobre 1993 au Lamentin (972)

**Membres du Jury**

PRESIDENT : M. Raphaël DUVAL, Professeur Des Universités, Doyen de la Faculte.

Juges : M. Coumba NDIAYE, Maître de conférences.

M. Julien PERRIN, Maître de conférences, Praticien hospitalier, Vice-doyen.

M. Dominique SCHNEEBERGER, Pharmacien, Maître de stage.

# LISTE DES ENSEIGNANTS

---

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2020-2021**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référente dotation sur projet (DSP)**

**Référent vie associative**

**Chargés de Mission**

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

**Responsabilités**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK  
 Pierre DIXNEUF  
 Chantal FINANCE  
 Marie-Madeleine GALTEAU  
 Thérèse GIRARD  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
 Mariette BEAUD  
 François BONNEAUX  
 Gérald CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Dominique DECOLIN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**Section  
CNU \*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET <sup>H</sup>	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

<sup>H</sup> *Maître de conférences titulaire HDR*

*\* Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

## SERMENT DE GALIEN

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

---

A mon directeur de thèse, **M. Raphaël DUVAL**, doyen de la faculté, professeur de microbiologie.

Je vous remercie de m'avoir accompagné dans l'élaboration de cette thèse, pour votre appui scientifique, le partage de vos judicieux conseils et votre disponibilité. Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de ma soutenance, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

**A M. Julien PERRIN,**

j'ai eu plaisir à vous avoir comme professeur d'hématologie biologie, et en préparation du concours de l'internat. Votre pédagogie, votre écoute et vos conseils m'ont été précieux.

**A Mme Ndeye Coumba NDIAYE,**

je vous remercie pour votre disponibilité ainsi que vos conseils en épidémiologie et santé publique qui m'ont permis d'avancer dans la rédaction d'une partie de ma thèse.

**A Dominique,** titulaire de la pharmacie Banvoie et excellent maître de stage, pour la confiance, la sympathie et la bienveillance que vous m'avez offertes les mois où j'ai évolué à vos côtés. Merci pour vos valeurs humaines extraordinaires.

Ces moments d'échanges scientifiques, resteront gravés dans ma mémoire.

**A mes parents,**

qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, pour leur soutien et leurs encouragements, même avec l'éloignement. Qu'ils sachent combien ils sont importants pour moi. Papa, maman, merci.

**A ma famille,**

qui a su me soutenir, m'accueillir. Sans vous, je n'aurais pas trouvé le réconfort chaleureux des week-ends passés ensemble.

**A l'équipe de la Pharmacie Banvoie,**

Vous êtes tous géniaux, cela a été un réel plaisir de travailler avec vous. Merci pour tous vos conseils, votre soutien lors de mon stage de 6<sup>ème</sup> année et après.

Ma petite **Lucaïe**, ma stagiaire préférée, je ne t'oublie pas. Merci pour ta bonne humeur, ton envie d'apprendre et nos déjeuners partagés.

**A Damien,** titulaire de la pharmacie Soléa,

pour votre confiance et l'expérience que vous me permettez d'acquérir. Merci pour l'aventure Soléa.

Également, merci à toute l'équipe.

**A Mr. Fabrice CROUZIL**, directeur général d'Ubipharm,  
pour votre accueil au sein de vos locaux. Sans vous ma soutenance n'aurait pas été la même.

**A Valentine** depuis la PACES, **Mélanie et Justine**,  
grâce à vous les années de fac ont été mémorables. Vous êtes devenues de fabuleuses amies. Désormais nous sommes consœurs et j'en suis fière.

**A Charlène**, ma meilleure amie,  
une de mes plus belles rencontres de mon aventure nancéienne. Tu as su rendre ma vie d'étudiante plus amusante, et moins monotone. A nos folles soirées du vendredi et du samedi (malgré le stage de 6<sup>ème</sup> année du samedi). Merci pour ton soutien. Jamais je ne t'oublierai, je t'attends pour de nouvelles folies en Martinique.

**A ma Nayuh**, ma poulette, **Dylhan**, mon frérot,  
8000km nous séparaient pendant toutes ces années d'études, et pourtant rien n'a changé, c'est ça une véritable amitié. Merci.

**A mon équipe, Mana, Juju, Toto**,  
même si le foot n'est pas ma passion, merci pour ces moments inoubliables et ces fous rires qui m'ont permis de m'évader. Je ne vous oublierai jamais.

**A Matteo**,  
Merci pour ces moments partagés et tout l'amour que tu m'apportes. Merci pour ton soutien et tes encouragements dans le cadre de ma thèse mais aussi en dehors.

Et à tous ceux que je n'ai pas cités, de Métropole et de Martinique, mais qui ont marqué mes pensées aux cours de ces années.

A tous, je vous dédie ma thèse.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1. LA DENGUE : GENERALITES .....</b>	<b>2</b>
1.1. LE VIRUS .....	2
1.1.1. <i>Structure du virus</i> .....	3
1.1.2. <i>Les protéines virales</i> .....	5
1.1.3. <i>Le cycle de multiplication virale</i> .....	12
1.2. LE VECTEUR .....	17
1.2.1. <i>Description du vecteur : origine, habitat, morphologie</i> .....	18
1.2.2. <i>Cycle biologique</i> .....	21
1.2.3. <i>Cycle de transmission</i> .....	23
1.3. LA PATHOLOGIE.....	25
1.3.1. <i>Clinique</i> .....	25
a) Classification des cas de dengue.....	26
b) Phases cliniques .....	28
c) Patients à risque.....	34
1.3.2. <i>Physiopathologie et pathogénicité</i> .....	34
a) L'hôte .....	36
b) Le virus .....	46
1.3.3. <i>Diagnostic</i> .....	48
<b>2. ÉPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>55</b>
2.1. ÉVOLUTION EPIDEMIOLOGIQUE.....	55
2.1.1. <i>Dans le monde</i> .....	55
2.1.2. <i>Zoom sur les Antilles</i> .....	62
<b>3. PRISE EN CHARGE DE LA DENGUE .....</b>	<b>75</b>
3.1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.....	75
3.2. PREVENTION : LE VACCIN, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE.....	77
3.2.1. <i>Principe de la vaccination</i> .....	77
3.2.2. <i>Recherches et découvertes vers des preuves d'un concept clinique</i> .....	78
3.2.3. <i>Développement préclinique du vaccin</i> .....	86
3.2.4. <i>Développement clinique du vaccin</i> .....	96
a) Études de phase I .....	96
b) Études de phase II .....	99
c) Études de phase III .....	102
3.2.5. <i>Discussion</i> .....	113
3.2.6. <i>Description du vaccin Dengvaxia®</i> .....	115
3.3. FAITS D'ACTUALITE .....	116
3.4. MOYENS DE LUTTE ANTI-VECTORIELLE.....	118
3.4.1. <i>Prévention individuelle</i> .....	118
3.4.2. <i>La gestion environnementale</i> .....	122
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>129</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>131</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

2'O-MTase	(Nucléoside-2'-O)-MéthylTransférase
Ac	Anticorps
Acm	Anticorps murin
ADE	Antibody Dependent Enhancement
AdoHcy	S-adénosyl-l-homosystéine
AdoMet	S-adénosyl-l-méthionine
ADP	Adénosine diphosphate
Ag	Antigène
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ARS	Agence régionale de santé
ASAT	Aspartate aminotransférase
Asn	Asparagine
Asp	Acide aspartique
ATP	Adénosine triphosphate
ATPase	Adénosine triphosphatase
Bti	Bacillus thuringiensis serovar israelensis
BVDV	Bovine Viral Diarrhea Virus
C-ter	Carboxy-terminale
CE	Cellule endothéliale
CEMIE	Comité d'Experts des Maladies Infectieuses Emergentes
CHMP	Comité de médicaments à usage humain
Cire	Cellule interrégionale d'épidémiologie
CIVD	Coagulation intraveineuse disséminée
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigène
CVD	Center for Vaccine Development
DALY	Année de vie ajustée sur l'incapacité
DC-SIGN	Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin
DEET	N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide
DENV	Virus de la dengue
DF	Dengue Fever
DFA	Département Français d'Amérique
DHF	Dengue Hemorrhagic Fever
DICC50	Dose Infectieuse 50 en culture cellulaire
DO	Déclaration obligatoire
DSS	Dengue Shock Syndrom
EI	Effet indésirable
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	Agence européenne du médicament
Fc	Fragment court
FDA	Food and Drug Administration
GAG	Glycosaminoglycane

GGT	Gamma-glutamyltransférase
GMP	Guanosine monophosphate
GTase	Guanylyltransférase
GTP	Guanosine triphosphate
GTPase	Guanosine triphosphatase
HAS	Haute Autorité de Santé
His	Histidine
HLA	Human Leukocyte Antigens
HSP70	Heat Shock Protein 70
Htc	Hématocrite
HVCD	Hospitalisation pour dengue virologiquement confirmée
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
Ig	Immunoglobuline
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IL	Interleukine
INF	Interféron
InVS	Institut de Veille Sanitaire
IPCS	Programme International sur le Sécurité
IR3535	Ester éthylique d'acide 3- [N- acétyl-N-butyl] -aminopropionique
JEV	Japanese Encephalitis Virus
Kb	Kilo base
KDa	Kilo Dalton
Ly B	Lymphocyte B
Ly T	Lymphocyte T
Ly Tc	Lymphocyte T cytotoxique
Ly Th	Lymphocyte T auxiliaire
MAC ELISA	IgM antibody capture ELISA
MASP	Mannan Associated Serin Protease
MBL	Mannose Binding Lectin
Mg <sup>2+</sup>	Ion magnésium
N-ter	Amino-terminale
N7-MTase	(Guanine-N7)-MéthylTransférase
NC	Nucléocapside
NFS	Numération de la Formule Sanguine
nLc4CER	Neolactotetraosylceramide
NS	Non structurale
NS3Hel	NS3 Hélicase
NS3Pro	NS3 Protéase
NS5MTase	NS5 Méthyltransférase
NS5Pol	NS5 Polymérase
NTPase	Nucléoside triphosphatase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPS	Organisation Panaméricaine de la Santé
PEC	Prise en charge
PRNT	Plaque Reduction Neutralisation Test
PSAGE	Programme de Surveillance, d'Alerte et de Gestion des Epidémies
RC	Complexe de réplication
RcR	Récepteur Fragment court

RdRp	ARN polymérase ARN dépendante
RE	Réticulum endoplasmique
RI	Réponse immunitaire
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
ROR	Rougeole, Oreillon, Rubéole
RR	Risque relatif
RT-PCR	Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction (transcriptase inverse - amplification génique par polymérisation en chaîne)
SAGE	Groupe stratégique consultatif d'experts
SAM	S-Adénosyl-L-Méthionine
SC	Sous cutanée
Ser	Sérine
SI	Système immunitaire
SVCD	Dengue sévère virologiquement confirmée
TBEV	Tick Borne Encephalitis Virus
TCA	Temps de céphaline activé
TDR	Research and Training in Tropical Disease
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor
TM	Transmembranaire
TNF	Facteur de Nécrose Tumorale
TV	Tétravalent
TxA2	Thromboxane A2
UFP	Unité Formant des Plages
UI	Unité Internationale
USI	Unité de Soins Intensifs
UTR	Région non traduite
VCD	Dengue virologiquement confirmée
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WNV	West Nile Virus
YF 17D	Vaccin fièvre jaune 17D
YFV	Yellow Fever Virus
ZIKV	Zika Virus

# LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : ARBRE PHYLOGENETIQUE DES <i>FLAVIVIRIDAE</i> (BENARD, 2015).....	2
FIGURE 2 : STRUCTURE DU VIRUS DE LA DENGUE (MARIANNEAU, 1998).....	3
FIGURE 3 : DIFFERENCE DE STRUCTURE ENTRE VIRUS IMMATURE ET VIRUS MATURE (FURNON, 2018).....	4
FIGURE 4 : TOPOLOGIE MEMBRANAIRE DE LA POLYPROTEINE (PERERA AND KUHN, 2008).....	4
FIGURE 5 : STRUCTURE D'UN DIMERE DE PROTEINE E (SEROTYPE 1 OU 3) (PIERSON AND KIELIAN, 2013).....	6
FIGURE 6 : STRUCTURE DE LA PROTEINE NS1 (FURNON, 2018).....	8
FIGURE 7 : STRUCTURE DE NS3HEL DU DENV (MASSE ET AL., 2007).....	9
FIGURE 8 : STRUCTURE 3D DE LA PROTEINE NS5POL (MASSE ET AL., 2007).....	10
FIGURE 9 : ORGANISATION DU GENOME DU VIRUS DE LA DENGUE ET FONCTION DES PROTEINES VIRALES SYNTHETISEES (GARCIA AND LEVEQUE, 2016).....	11
FIGURE 10 : REPRESENTATION DU CYCLE DE MULTIPLICATION VIRALE (UNO AND ROSS, 2018).....	12
FIGURE 11 : REPRESENTATION DU PROCESSUS DE FUSION DES MEMBRANES VIRALE ET ENDOSOMALE (FURNON, 2018).....	13
FIGURE 12 : COMPLEXE DE REPLICATION VIRALE DU COTE CYTOPLASMIQUE DU RE (KLEMA ET AL., 2015).....	14
FIGURE 13 : SYNTHÈSE D'ARN PAR LE COMPLEXE DE REPLICATION DU DENV (KLEMA ET AL., 2015).....	15
FIGURE 14 : SYNTHÈSE DE LA COIFFE EN 5' (KLEMA ET AL., 2015).....	16
FIGURE 15 : COORDINATION ENTRE LA SYNTHÈSE D'ARN ET L'AJOUT DE LA COIFFE EN 5' PAR NS3 ET NS5 (KLEMA ET AL., 2015).....	16
FIGURE 16 : PROCESSUS DE MATURATION DU VIRUS DE LA DENGUE (PERERA AND KUHN, 2008).....	17
FIGURE 17 : DISTRIBUTION MONDIALE D' <i>Aedes aegypti</i> (A) ET <i>Aedes albopictus</i> (B) (KRAEMER ET AL., 2015).....	18
FIGURE 18 : MORPHOLOGIE D'UN <i>CULICIDAE</i> (VACUS, 2012).....	20
FIGURE 19 : PHOTOGRAPHIE DES VECTEURS <i>Aedes aegypti</i> A GAUCHE ET <i>Aedes albopictus</i> A DROITE (ORANGE COUNTY GOVERNMENT FLORIDA).....	21
FIGURE 20 : CYCLE BIOLOGIQUE DU VECTEUR (GUERQUIN, 2015).....	21
FIGURE 21 : STADE LARVAIRE DU MOUSTIQUE (VACUS, 2012).....	22
FIGURE 22 : STADE NYMPHAL DU MOUSTIQUE (VACUS, 2012).....	23
FIGURE 23 : IMAGO ADULTE (GUERQUIN, 2015).....	23
FIGURE 24 : CYCLE DE TRANSMISSION DU VIRUS DE LA DENGUE (GARCIA AND LEVEQUE, 2016).....	24
FIGURE 25 : CLASSIFICATION DES CAS DE DENGUE DE L'OMS, 1997 (DEVIGNOT ET AL., 2010).....	26
FIGURE 26 : CLASSIFICATION DES DIFFERENTS CAS DE DENGUE SELON L'OMS, 2009 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).....	27
FIGURE 27 : ÉVOLUTION DE LA DENGUE (DEVIGNOT ET AL., 2010).....	28
FIGURE 28 : ASPECTS MULTIFACTORIELS SUR DSS (DEVIGNOT ET AL., 2010).....	33
FIGURE 29 : HYPOTHESES DE LA PATHOGENICITE DU DENV (FRAGNOUD ET AL., 2014).....	35
FIGURE 30 : MODELE DE L'HYPOTHESE DE FACILITATION DE L'INFECTION PAR LES ANTICORPS (BENARD, 2015).....	36
FIGURE 31 : LES DIFFERENTES CLASSES DE LYMPHOCYTES (MEDECIN KEY, 2017).....	40
FIGURE 32 : MODELE D'IMMUNITE HETEROLOGUE LORS D'UNE REINFECTION PAR LE DENV ET SA PATHOGENICITE (ROTHMAN, 2004).....	41
FIGURE 33 : SCHEMA REPRESENTANT L'ACTION DES VOIES D'ACTIVATION DU COMPLEMENT (SIMON, 2009).....	44
FIGURE 34 : SCHEMATISATION DU CHOIX DE LA METHODE DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA DENGUE, DU CHIKUNGUNYA ET DU ZIKA (FRANKE ET AL., 2017).....	49
FIGURE 35 : DETECTION D'UN AG PAR METHODE ELISA, EXEMPLE DU TEST PLATELIA™ DENGUE AG NS1 KIT (BENARD, 2015).....	51
FIGURE 36 : CINETIQUE DU VIRUS ET DES ANTICORPS LORS D'UNE INFECTION PRIMAIRE ET SECONDAIRE PAR LE DENV (RAPP ET AL., 2013).....	52
FIGURE 37 : PRINCIPE DU TEST ELISA (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).....	53
FIGURE 38 : SCHEMATISATION DE LA DETECTION D'IGG PAR LA METHODE ELISA INDIRECTE (BENARD, 2015).....	54
FIGURE 39 : EXEMPLE DE KITS DE DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE COMMERCIALISES (NAJIOULLAH ET AL., 2012).....	54
FIGURE 40 : ZONES DU MONDE A RISQUE DE DENGUE (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).....	56
FIGURE 41 : INCIDENCE DES EPIDEMIES DES ARBOVIROSES (DENGUE, CHIKUNGUNYA ET ZIKA) DE JANVIER 2012 A SEPTEMBRE 2014 DANS LE PACIFIQUE (VEDRUNES, 2017).....	58
FIGURE 42 : ÉVOLUTION DE L'IMPLANTATION DU VECTEUR DE LA DENGUE EN FRANCE METROPOLITAINE PAR DEPARTEMENT ET ANNEE (SANTÉ PUBLIQUE FRANCE, 2020A).....	61
FIGURE 43 : POURCENTAGE DE LA POPULATION EXPOSEE AU MOUSTIQUE TIGRE EN FRANCE METROPOLITAINE AU 1 <sup>ER</sup> JANVIER 2020 (PEYREBRUNE, 2020).....	62
FIGURE 44 : DIFFERENTES PHASE EVOLUTIVES DU PSAGE (CARVALHO ET AL., 2015).....	63
FIGURE 45 : DESCRIPTION DU PSAGE DE DENGUE (CARVALHO ET AL., 2015).....	63
FIGURE 46 : DYNAMIQUE DE L'EPIDEMIE DE DENGUE DE 2010 EN MARTINIQUE (ROSINE ET AL., 2011).....	65
FIGURE 47 : RESUME DES CHIFFRES EPIDEMIQUES DE 2010, EN MARTINIQUE (ROSINE ET AL., 2011).....	65
FIGURE 48 : DYNAMIQUE DE L'EPIDEMIE DE DENGUE DE 2010 EN GUADELOUPE (ROSINE ET AL., 2011).....	66
FIGURE 49 : RESUME DES CHIFFRES EPIDEMIQUES DE 2010, EN GUADELOUPE (ROSINE ET AL., 2011).....	67

FIGURE 50 : ÉVOLUTION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA DENGUE DE JANVIER 2012 A DECEMBRE 2014 EN MARTINIQUE (CARVALHO ET AL., 2015).	68
FIGURE 51 : ÉVOLUTION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA DENGUE DE JUIN 2010 A JUIN 2014 EN GUADELOUPE (CARVALHO ET AL., 2015).	69
FIGURE 52 : REPARTITION DES CAS PRESUMES DE DENGUE PAR SEMAINE, EN GUADELOUPE, D'AOUT 2017 A FEVRIER 2020 (OMS, 2020B).	71
FIGURE 53 : NOMBRE HEBDOMADAIRE DE CAS BIOLOGIQUEMENT CONFIRMES PAR NS1 OU RT-PCR EN MARTINIQUE (2017-35 A 2020-31) (SANTÉ PUBLIQUE FRANCE, 2020C).	71
FIGURE 54 : INCIDENCE CUMULEE DES CAS BIOLOGIQUEMENT CONFIRMES EN MARTINIQUE DES SEMAINES 24 A 27-2020 (SANTÉ PUBLIQUE FRANCE, 2020C).	72
FIGURE 55 : REPARTITION DES CAS PRESUMES DE DENGUE PAR SEMAINE, EN GUYANE FRANÇAISE, DE 2019 A FEVRIER 2020 (OMS, 2020B).	73
FIGURE 56 : DEMARCHE POUR LA PEC DE LA DENGUE (OMS, 2013).	75
FIGURE 57 : LE CYCLE DE DEVELOPPEMENT D'UN VACCIN (BEAUDUFFE, 2016).	80
FIGURE 58 : SCHEMATISATION DES ETAPES DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT D'UN CANDIDAT VACCIN (GUY, 2016).	81
FIGURE 59 : CLASSIFICATION DES CANDIDATS VACCIN ET LEUR PHASE DE DEVELOPPEMENT (VEDRUNES, 2017).	84
FIGURE 60 : CONSTRUCTION DU VIRUS CONTRE LA DENGUE, DENGVAIXIA® DE SANOFI PASTEUR (GUY, 2016).	85
FIGURE 61 : MODELES D'EVALUATIONS PRECLINIQUES ET CLINIQUES DES VACCINS CANDIDATS CONTRE LE DENV (GUY ET AL., 2010B).	87
FIGURE 62 : MORPHOLOGIE DES PLAQUES DES LOTS DE VACCINS CHIMERIVAX DEN1-4 (GUIRAKHOE ET AL., 2004).	89
FIGURE 63 : VIREMIE TOTALE ET SPECIFIQUE DU SEROTYPE CHEZ DES SINGES CYNOMOLGUS IMMUNISES AVEC UNE DOSE DE FORMULATION TETRAVALENTE DU VACCIN CHIMERIVAX DEN1-4 (GUIRAKHOE ET AL., 2004).	91
FIGURE 64 : REPONSE EN AC NEUTRALISANTS (PRNT <sub>50</sub> ) 1 MOIS POST-VACCINATION AVEC UNE DES 4 FORMULATIONS TETRAVALENTES (GUIRAKHOE ET AL., 2004).	92
FIGURE 65 : VUE D'ENSEMBLE DES RESULTATS DE L'ETUDE DE CHIMERIVAX-DEN2 (VEDRUNES, 2017).	97
FIGURE 66 : ÉTUDES DE PHASE III CYD14 ET CYD15 RANDOMISEES (SANOFI PASTEUR, 2019).	103
FIGURE 67 : CALENDRIER VACCINAL DES ETUDES CYD14 ET CYD15 (SANOFI PASTEUR, 2019).	104
FIGURE 68 : EFFICACITE VACCINALE CONTRE LA DENGUE CONFIRMEE CHEZ LES SUJETS DE 2 A 16 ANS, APRES 3 INJECTIONS (M13-15) (SANOFI PASTEUR, 2019).	106
FIGURE 69 : EFFICACITE VACCINALE CONTRE LA DENGUE CONFIRMEE CHEZ LES SUJETS DE 2 A 16 ANS, DES LA PREMIERE INJECTION (M0-25) (SANOFI PASTEUR, 2019).	106
FIGURE 70 : EFFICACITE VACCINALE SELON LA TRANCHE D'AGE, LE SEROTYPE, ET LE SEROSTATUT (HADINEGORO ET AL., 2015).	108
FIGURE 71 : EFFICACITE VACCINALE CONTRE LES HVCD CHEZ LES SUJETS DE 2 A 16 ANS DE M0 A 25 (SANOFI PASTEUR, 2019).	109
FIGURE 72 : EFFICACITE VACCINALE CONTRE LES SVCD CHEZ LES SUJETS DE 2 A 16 ANS DE M0 A 25 (SANOFI PASTEUR, 2019).	109
FIGURE 73 : RR DE CAS D'HVCD PAR ANNEE ET PENDANT LA PHASE HOSPITALIERE ET L'ENSEMBLE DE L'ETUDE CYD14 (SANOFI PASTEUR, 2019).	111
FIGURE 74 : RR DE CAS DE SVCD PAR ANNEE ET PENDANT LA PHASE HOSPITALIERE ET L'ENSEMBLE DE L'ETUDE CYD14 (SANOFI PASTEUR, 2019).	112
FIGURE 75 : RR DE CAS D'HVCD PAR ANNEE ET PENDANT LA PHASE HOSPITALIERE ET L'ENSEMBLE DE L'ETUDE CYD15 (SANOFI PASTEUR, 2019).	112
FIGURE 76 : RR DE CAS DE SVCD PAR ANNEE ET PENDANT LA PHASE HOSPITALIERE ET L'ENSEMBLE DE L'ETUDE CYD15 (SANOFI PASTEUR, 2019).	113
FIGURE 77 : RR DES CAS GRAVE ET D'HOSPITALISATION PAR TRANCHE D'AGE LORS DE L'ANNEE 3 CHEZ LES SUJETS DE 2 A 16 ANS (CYD14 ET 15) (SANOFI PASTEUR, 2019).	113
FIGURE 78 : DENGVAIXIA® (FRANCEINFO, 2019).	115
FIGURE 79 : DIFFERENTS MOYENS DE PREVENTION DISPONIBLES CONTRE LA DENGUE, SELON LEUR EFFICACITE (CAMUS AND CHIDIAC, 2019).	119
FIGURE 80 : SUBSTANCE ACTIVE ET MODE D'UTILISATION DES REPULSIFS POUR LA PROTECTION CONTRE LA DENGUE (CAMUS AND CHIDIAC, 2019).	121
FIGURE 81 : SUPPORT DE CAMPAGNE ANTI-VECTORIELLE (ARS NOUVELLE-AQUITAINE, 2019).	124
FIGURE 82 : FORMULATION RECOMMANDEES POUR LUTTER CONTRE LES LARVES DE MOUSTIQUES DANS LES HABITATS EN CONTENEUR, SELON L'OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).	125
FIGURE 83 : ADULTICIDES SELECTIONNES POUR LA LUTTE CHIMIQUE CONTRE LES VECTEURS DE LA DENGUE (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).	126

# INTRODUCTION

D'après un dossier historique, dès le 3<sup>ème</sup> siècle, une maladie à la symptomatologie similaire à celle de la dengue s'est produite en Chine. Des rapports décrivaient une maladie de « l'eau empoisonnée », en raison de son association avec des insectes volants. Les signes cliniques comprenaient de la fièvre, des éruptions cutanées, arthralgies, myalgies ainsi que des manifestations hémorragiques. Après une longue absence dans les archives historiques, des événements similaires sont apparus aux Antilles françaises en 1635 et au Panama en 1699, décrivant une maladie aiguë avec convalescence prolongée. Un siècle plus tard, plusieurs rapports de dengue de Jakarta, du Caire, d'Espagne, de Philadelphie ont suggéré la possibilité d'une pandémie. Cette distribution géographique de la prévalence de la dengue a coïncidé avec l'augmentation du commerce maritime (Weaver and Vasilakis, 2009).

La dengue est une maladie virale transmise par les moustiques, principalement *Aedes (Ae.) aegypti*, et *Ae. albopictus* dans une moindre mesure. Ces moustiques sont aussi vecteurs du virus du Zika, du Chikungunya. Classée maladie émergente par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l'augmentation régulière de son incidence, fait de la dengue, un problème de santé publique majeur dans les pays tropicaux et une menace pour d'autres pays du monde. En raison de son mode de transmission, la dengue constitue une maladie étroitement liée à l'environnement.

Aujourd'hui elle est présente de façon endémique dans de larges zones géographiques. Elle est reconnue comme étant la plus importante maladie virale transmise par les arthropodes.

Dans la Caraïbe, la dengue est largement répandue du fait de la circulation active du virus et des conditions climatiques propices à sa transmission. Le contexte épidémiologique justifie dans un premier temps, un diagnostic biologique rapide et fiable mais surtout des moyens de prévention efficaces. Aujourd'hui, la prévention repose essentiellement sur des moyens de lutte anti-vectorielle.

Dans la première partie, nous décrivons la triade infectieuse virus-vecteur-hôte, l'évolution clinico-biologique de la maladie ainsi que sa pathogénicité et son diagnostic. Une deuxième partie présentera l'évolution épidémiologique de la maladie dans le monde, puis un zoom sera fait sur les épidémies les plus importantes aux Antilles. Pour finir, la prise en charge symptomatique de la dengue sera abordée ; mais également, l'aspect préventif avec les avancées d'un potentiel vaccin, Dengvaxia® développé par le laboratoire Sanofi Pasteur. Différentes études cliniques ont été entreprises, avec comme objectif la mise sur le marché d'un vaccin contre la dengue. Cette mise sur le marché sera marquée par plusieurs faits d'actualités dans le monde. Actuellement, la prévention passe essentiellement par la délivrance de conseils et produits pharmaceutiques, le pharmacien a donc tout son rôle à jouer.

# 1. LA DENGUE : GENERALITES

## 1.1. LE VIRUS

Le virus de la dengue (DENV) est décrit comme étant un Arbovirus « Arthropod borne virus » (Najioullah et al., 2012). Il s'agit d'un ensemble hétérogène de virus enveloppés à ARN, transmis à l'Homme, dont les vecteurs sont des arthropodes hématophages (moustiques, tiques, phlébotomes, culicoïdes). Parmi ces arbovirus, on distingue quatre familles, responsables de différentes pathologies virales appelées arboviroses pouvant provoquer de graves épidémies.

- *Flaviviridae* entraînant la dengue, la fièvre jaune, l'encéphalite japonaise...
- *Togaviridae*, genre *Alphavirus*, responsables du Chikungunya,
- *Bunyaviridae*, comprend 5 genres, par exemple les *Phlébovirus*, responsable de la fièvre à phlébotome ou aussi appelée Fièvre de la vallée du Rift,
- *Reoviridae*, comprend 11 genres, tels que les *Rotavirus*, virus de la gastro-entérite.

D'après le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV), le virus de la dengue est répertorié dans la famille des *Flaviviridae* qui se subdivise en 4 genres : *Flavivirus*, *Hepacivirus*, *Pestivirus*, *Pegivirus* (Figure 1).

Les *Flavivirus*, sont des pathogènes affectants l'Homme qui incluent le virus de la dengue (DENV), le virus de la fièvre jaune (YFV), le virus du Zika (ZIKV), le virus de l'encéphalite japonaise (JEV), le virus de la fièvre du Nil occidental (WNV), le virus de la méningite encéphalite à tiques (TBEV).

Les *Hepacivirus*, arbovirus où est répertorié celui de l'hépatite C (VHC).

Les *Pestivirus*, sont des pathogènes pour l'animal, dont font partie le virus de la diarrhée virale bovine (BVDV) et le virus de la peste porcine.

Et enfin les *Pegivirus*, responsables d'infections persistantes chez les mammifères, mais à ce jour ils n'ont pas été clairement associés à une pathologie (Simmonds et al., 2017).

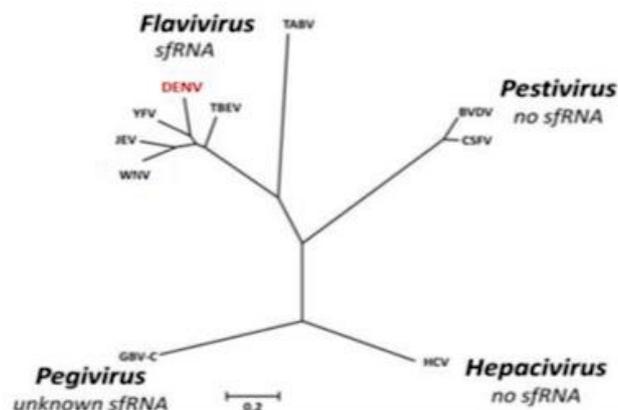


Figure 1 : Arbre phylogénétique des *Flaviviridae* (Benard, 2015).

### 1.1.1. Structure du virus

On distingue 4 sérotypes du virus de la dengue, DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4, avec une homologie de 60 à 80%, chacun comprenant plusieurs sous-types ou génotypes. La structure du virus a pu être mise en évidence grâce à la microscopie cryo-électronique.

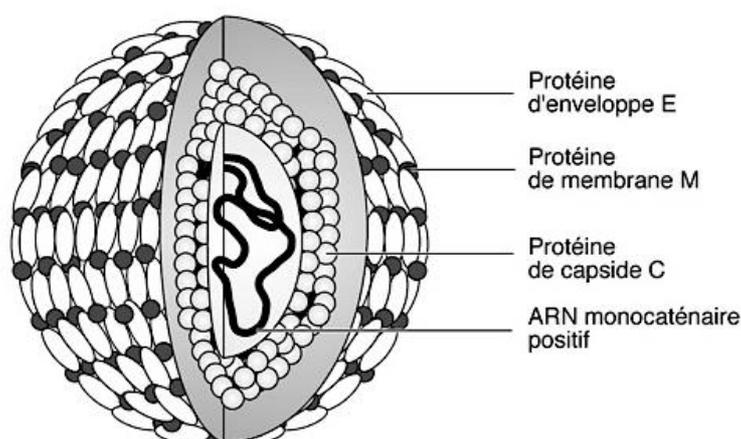
Le virus mature (**Figure 2**), est une particule sphérique d'environ 50 nm de diamètre. Ils sédimentent entre 170 et 210 S et ont une densité d'environ 1,19 à 1,23 g/cm<sup>3</sup>.

De l'extérieur vers l'intérieur, le virion est constitué d'une enveloppe à double couche lipidique, dérivée des membranes du réticulum endoplasmique (RE) de la cellule hôte et portant principalement deux protéines structurales, une dite d'enveloppe, la protéine E (50-60 kDa), et une de membrane, la protéine M (7-8 kDa).

L'élimination de l'enveloppe virale par des détergents ioniques laisse apparaître la capsid virale, de structure protéique et de géométrie icosaédrique. Constituée d'une protéine de capsid, la protéine C (13 kDa), elle enveloppe le génome viral et a pour fonction de le protéger. On appelle nucléocapsid (NC) l'assemblage de la capsid autour du génome.

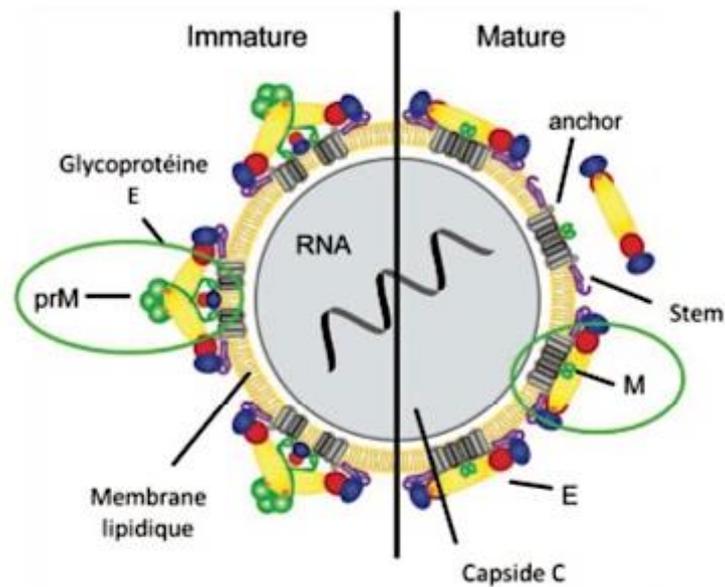
Ce génome est un ARN viral monocaténaire, linéaire, de polarité positive, d'environ 11 000 nucléotides. L'ARN génomique possède un unique cadre de lecture ouvert qui code une polyprotéine d'environ 3 400 acides aminés, précurseur de l'ensemble des protéines virales suite à un clivage par un arsenal de protéases virales et cellulaires.

Donc le virion mature est formé de 3 protéines structurales (C, M, E) (**Figure 2**) dans la région amino-terminale (N-ter) de la polyprotéine, et lui confèrent également son caractère infectieux ([Benard, 2015](#); [Marianneau, 1998](#); [Uno and Ross, 2018](#)).



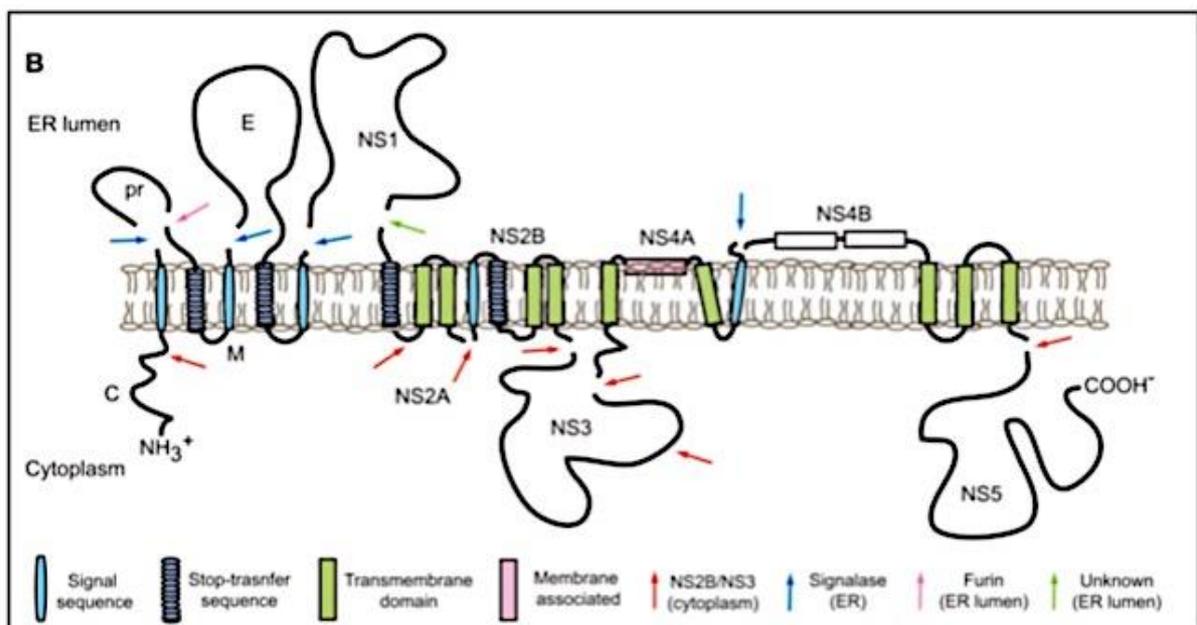
**Figure 2** : Structure du virus de la dengue ([Marianneau, 1998](#)).

En revanche, les virions immatures, non infectieux, ont une composition structurale légèrement différente avec une protéine prM (20-30 kDa), précurseur de la protéine M, associée en 90 hétérodimères avec la protéine E. Cette différence morphologique lui donne un aspect « épineux » au lieu de la structure « lisse » de la particule mature (**Figure 3**).



**Figure 3** : Différence de structure entre virus immature et virus mature (Furnon, 2018).

A la suite de ses protéines structurales, dans la région carboxy-terminale (C-ter), la polyprotéine se compose également de sept protéines non-structurales (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5) impliquées dans la multiplication virale et l'évasion immunitaire de l'hôte. Cependant, les fonctions de certaines de ces protéines non-structurales n'ont pas encore été démontrées.



**Figure 4** : Topologie membranaire de la polyprotéine (Perera and Kuhn, 2008).

### 1.1.2. Les protéines virales

#### a. LES PROTEINES STRUCTURALES

##### ▪ La protéine C

La protéine C de capsid est une petite protéine d'environ 13 kDa, située à l'extrémité N-ter de la polyprotéine virale (**Figure 4**).

Elle possède à l'extrémité N-ter un segment hydrophobe qui permet son association avec la membrane du RE du côté cytosolique. A l'extrémité C-ter, un second segment hydrophobe, d'une vingtaine d'acides aminés, fonctionne comme une séquence d'adressage pour la translocation de la glycoprotéine prM adjacente dans la lumière du RE ([Courageot and Desprès, 2001](#)).

La protéine C est responsable de l'encapsidation de l'ARN génomique, permettant de protéger le matériel génétique du virus.

##### ▪ La protéine prM/M

Deux protéines de membrane ont été mises en évidence, suivant la maturité du virion : la protéine prM pour la particule immature et la protéine M pour la particule mature. Elles représentent un déterminant viral de surface, tout comme la protéine d'enveloppe E.

prM et M sont deux glycoprotéines transmembranaires de 20-30 kDa et 7-8 kDa, respectivement. prM est composée d'une partie intraluminaire en N-ter et dans sa région C-ter de deux domaines transmembranaires qui permettent son ancrage dans la membrane du RE ([Courageot and Desprès, 2001](#)).

Le domaine intraluminaire est composé d'environ 130 acides aminés dont 6 résidus cystéine qui pourraient former des ponts disulfures, conservés chez les *Flavivirus*.

Dans sa région N-ter, prM possède un seul site de N-glycosylation ([Courageot and Desprès, 2001](#)).

La N-glycosylation est une réaction enzymatique qui débute dans le RE et se termine dans l'appareil de Golgi. Elle consiste à l'addition d'un glucide sur une chaîne peptidique, en particulier sur un acide aminé asparagine disponible. Cette modification protéique a pour rôle de contrôler le repliement des protéines, un rôle d'adressage des protéines ou encore un rôle structural et dans la reconnaissance et l'adhésion cellulaire.

La protéine M (75-80 acides aminés) est synthétisée suite au clivage de prM par une protéase à sérine, une furine, lors de la libération des particules virales. Le processus de clivage de prM sera détaillé ci-après (cf. Cycle de multiplication viral) (**Figure 9**).

Cette protéine M est incluse dans la région C-ter de prM et est composée d'un domaine intraluminaire d'environ 40 acides aminés suivi des deux domaines transmembranaires qui assurent l'ancrage de prM/M dans la membrane du RE ([Courageot and Desprès, 2001](#)).

Des études ont montré que le blocage du clivage de prM en fragments pr et M entrainerait la libération de particules virales immatures, non infectieuses.

De plus prM étant liée à la protéine E elle jouerait le rôle de protéine chaperon. prM empêcherait les changements de conformation irréversibles de la protéine E dans les milieux acides de sécrétion.

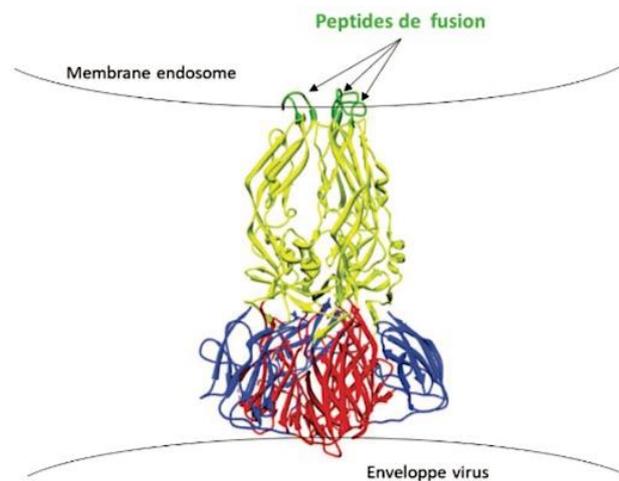
### ▪ La protéine E

La protéine E d'environ 50-60 kDa, est une glycoprotéine d'enveloppe, transmembranaire. Elle porte un peptide de fusion nécessaire à la multiplication virale. C'est la principale protéine de surface du virion (Courageot and Desprès, 2001).

Sa structure a été mise en évidence grâce à la microscopie cryo-électronique et la spectroscopie à résonance magnétique nucléaire (RMN) (Zhang et al., 2017).

Elle est composée d'une partie intraluminaire et d'une partie transmembranaire.

Un ou deux sites de N-glycosylation sont conservés pour la protéine E. Suivant le sérotype, l'asparagine en position 153 (Asn-153) et/ou l'Asn-67 sont caractéristiques du virus de la dengue. Donc pour les DENV-2 et -4 on observe une N-glycosylation en position 67 et pour les DENV-1 et -3, deux N-glycosylation en position 67 et 153.



**Figure 5** : Structure d'un dimère de protéine E (Sérotype 1 ou 3) (Pierson and Kielian, 2013).

Rouge : DI ; Jaune : DII ; Bleu : DIII

Le domaine intraluminaire d'environ 400 acides aminés dont 12 cystéines forment 6 ponts disulfures qui lui confèrent sa structure repliée native.

Il regroupe trois domaines (**Figure 5**) : le domaine I (D I) central formé de feuillets  $\beta$ . Celui-ci est entouré des deux autres domaines.

Le domaine II (D II) est une région de dimérisation, présente le peptide de fusion interne et assure la stabilité des homodimères de E (Courageot and Desprès, 2001; Lindenbach et al., 2007; Massé et al., 2007).

Et enfin le domaine III (D III) dont la structure est semblable à celle des immunoglobulines, est impliqué dans la reconnaissance des récepteurs à la surface cellulaire. D III peut également représenter une cible privilégiée pour les anticorps (Ac) neutralisants et ainsi inhiber une étape d'entrée dans la cellule (Furnon, 2018; Massé et al., 2007).

La protéine E d'enveloppe porte le déterminisme antigénique des sérotypes. Les sérotypes 1, 2, 3, 4 diffèrent par leur enveloppe. Elle est également à l'origine de la production d'Ac neutralisant. Elle a un rôle important dans les propriétés phénotypiques et immunogéniques du virus (Benard, 2015).

Dans sa région C-ter, ces 3 domaines surmontent une tige d'environ 40 acides aminés composée de deux hélices alpha parallèles à la membrane,  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ .

Elles sont suivies de deux domaines transmembranaires (TM) qui assurent l'ancrage de la protéine E dans la bicouche lipidique de l'enveloppe virale.

La protéine E a donc une double fonction : une fonction de reconnaissance/liaison au récepteur cellulaire et une fonction de fusion membranaire (Massé et al., 2007).

## b. LES PROTEINES NON STRUCTURALES

### ▪ Protéine NS1

La structure et les fonctions de NS1 ne sont pas encore totalement bien établies, mais sembleraient avoir une grande diversité de rôle lors de l'infection.

NS1 est une glycoprotéine d'environ 353 acides aminés (44-49 kDa), située dans la lumière du RE.

Elle possède deux ou trois sites de N-glycosylation ainsi que 12 cystéines conservées qui forment des liaisons disulfures. Ces sites de N-glycosylation auraient un rôle essentiel pour la réplication virale. Cette protéine est d'abord synthétisée sous forme de monomères, subit des glycosylations, puis peu de temps suivant sa synthèse, NS1 se réarrange pour former des homodimères stables et acquiert une certaine affinité pour les membranes (Fagnoud et al., 2014; Lindenbach et al., 2007).

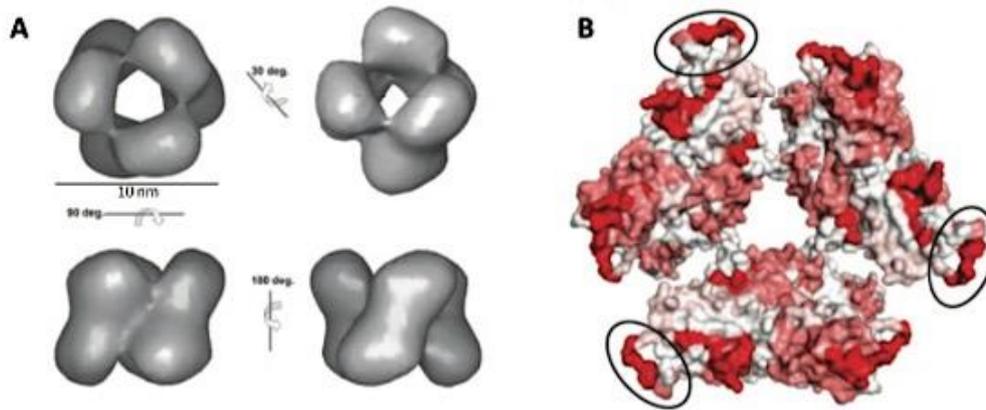
Plusieurs formes oligomériques de la protéine NS1 sont décrites :

- une forme exprimée à la surface cellulaire via une glycosylphosphatidyl inositol (GPI) ou un autre mécanisme inconnu, qui va permettre l'ancrage de la protéine à la membrane (Fagnoud et al., 2014),
- une forme riche en lipides sécrétée sous forme hexamérique, par les cellules infectées dans la circulation sanguine, c'est la forme NS1 sécrétée (sNS1) (**Figure 6**).

Ces deux formes de protéine NS1 ont un rôle immunogène, par une production importante d'Ac anti-NS1.

- une forme intracellulaire possiblement via une interaction avec des glycosaminoglycanes sulfatés (GAG) (Furnon, 2018).

Toutefois, de par sa composition en acides aminés la forme intracellulaire est largement hydrophile. Du fait de l'absence de domaines transmembranaires le mécanisme d'association de NS1 à la membrane du RE n'est pas encore bien connu. Une des hypothèses serait que la dimérisation forme une surface hydrophobe qui permettrait son ancrage sur la membrane du RE. Cette forme intracellulaire jouerait un rôle dans la réplication de l'ARN viral et la stabilisation du complexe de réplication (Furnon, 2018; Lindenbach et al., 2007).



**Figure 6** : Structure de la protéine NS1 (Furnon, 2018).

- A) Modélisation de sNS1 hexamérique à partir de microscopie électronique à transmission  
 B) Modélisation de la structure de la surface de la protéine sNS1 et présentation des principaux épitopes.

Deux autres rôles de NS1 sont mis en avant, elle semblerait être engagée dans la pathogénicité en favorisant d'une part l'évasion à la réponse immunitaire par inhibition de l'activation du complément ; et d'autre part, NS1 serait en partie responsable de la production des particules flavivirales par remodelage des membranes cellulaires et des lipides membranaires (Fagnoud et al., 2014; Furnon, 2018; Perera and Kuhn, 2008).

#### ▪ Protéine NS3

NS3 est une protéine multifonctionnelle d'environ 70 kDa, 618 acides aminés. L'extrémité N-ter est le domaine catalytique de NS3 et porte l'activité sérine protéase (NS3Pro), des acides aminés 1 à 180. Les activités hélicase (NS3Hel), nucléoside triphosphatase (NTPase) et ARN triphosphatase (ATPase) se retrouvent dans le domaine C-ter de la protéine, des acides aminés 181 à 618 (Massé et al., 2007; Perera and Kuhn, 2008).

Les sérines protéases sont des enzymes impliquées dans le clivage de protéines en hydrolysant les liaisons peptidiques. Elles sont caractérisées par un assemblage de trois acides aminés comprenant une sérine : His-51, Asp-75 et Ser-135, qui représentent la triade catalytique (Bressanelli and Lescar, 2013).

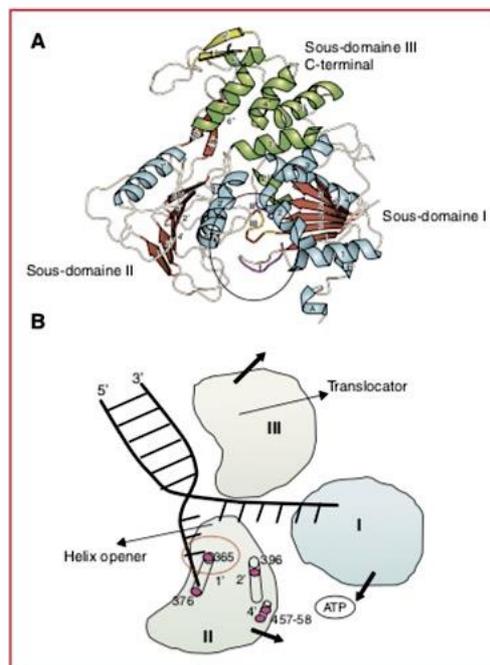
Dans le cytoplasme, NS3Pro participe au clivage post-traductionnelle de la polyprotéine flavivirale en protéines structurales et non structurales (Bressanelli and Lescar, 2013).

Seule, NS3 n'est pas totalement active. Une région hydrophile centrale de 40 acides aminés de la protéine NS2b transmembranaire joue le rôle de cofacteur. La liaison de NS2b à NS3Pro forme le complexe NS2b-NS3, indispensable pour une activité protéase totale. NS2b est issue du clivage de la protéine NS2 en 2 protéines : NS2a et NS2b (Lindenbach et al., 2007; Perera and Kuhn, 2008).

L'activité hélicase est nécessaire à la réplication virale. Dans la région C-ter, la structure de NS3 hélicase a été résolue. Elle est composée de 7 motifs structuraux répartis en 3 sous-domaines. Ces derniers ont une similitude structurale avec d'autres hélicases des Flavivirus (Massé et al., 2007; Perera and Kuhn, 2008).

Les sous-domaines I (acides aminés 180 à 326) et II (acides aminés 327 à 481) sont visibles sous forme d'une répétition en tandem. Ils sont composés d'un feuillet  $\beta$  central à 6 brins, encadrés par 4 hélices  $\alpha$  (**Figure 7**). Ces 2 sous-domaines sont structurellement similaires aux domaines correspondants du VHC.

En revanche, le sous-domaine III est unique. Il est composé de 4 hélices  $\alpha$  pratiquement parallèles, entourées de 3 autres hélices  $\alpha$  plus courtes et enfin de 2 brins  $\beta$  anti-parallèles. On retrouve également deux motifs protéiques, les motifs I (Walker A) et II (Walker B) communs à toutes les superfamilles d'hélicases, ils sont inclus dans le site actif de la protéine (**Figure 7**). Ces motifs établissent une liaison avec l'ion magnésium ( $Mg^{2+}$ ) (Massé et al., 2007; Perera and Kuhn, 2008).



**Figure 7** : Structure de NS3Hel du DENV (Massé et al., 2007).

- A) Structure 3D. Les hélices  $\alpha$  des sous-domaines I et II sont colorées en bleues, les feuillets  $\beta$  en rouge. Les hélices  $\alpha$  du sous-domaines III sont en vert et les feuillets  $\beta$  en jaune. Le cercle noir indique le site actif de la protéine.
- B) Modèle de l'activité hélicase de la protéine. Action des 3 sous-domaines pour ouvrir et déplacer un ARN double-brin. Les sous-domaines évoluent dans la direction des flèches.

Les hélicases sont des enzymes ayant la capacité de catalyser l'ouverture de l'ARN double brin par rupture des liaisons hydrogène, au cours de la réplication virale (**Figure 7**).

L'activité hélicase nécessite de l'énergie. Pour cela une activité de NS3 intervient, l'activité nucléoside triphosphatase, NTPase, qui hydrolyse l'adénosine triphosphate (ATP). L'ATP étant la source d'énergie pour les cellules.

L'activité enzymatique ARN triphosphatase (ATPase) permet de déphosphoryler l'extrémité 5' du génome viral par hydrolyse, avant l'addition de la coiffe (5'(m7G5'ppp5'A)) par la protéine NS5. Le rôle de la coiffe est d'initier la traduction de l'ARN (Lindenbach et al., 2007).

Les trois activités enzymatiques nécessitent un cofacteur, elles sont magnésium dépendantes (Massé et al., 2007).

Lors de la réplication virale, la protéine NS3 interagirait avec la protéine NS5 ayant une activité ARN polymérase ARN-dépendante ainsi qu'avec l'extrémité 3' non codante.

#### ▪ Protéine NS5

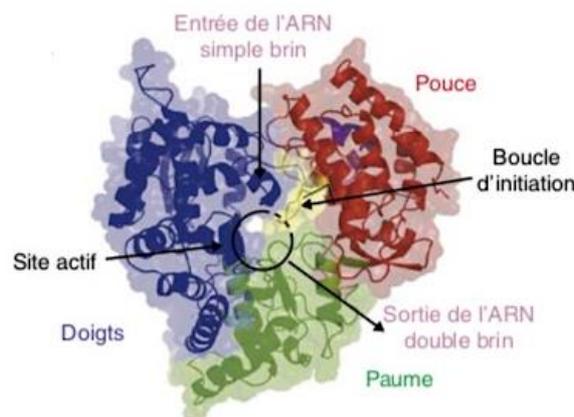
NS5 est une protéine cytoplasmique d'environ 104 kDa, 900 acides aminés, hautement conservée chez les Flavivirus. On retrouve 67% d'homologie dans les 4 sérotypes du virus de la dengue.

La protéine enzymatique NS5 est quant à elle bifonctionnelle avec : du côté N-ter, des acides aminés 1 à 296, un domaine méthyltransférase (NS5MTase) ; du côté C-ter, un domaine polymérase (NS5Pol) avec une activité ARN polymérase ARN dépendante (RdRp), des acides aminés 320 à 900 (Perera and Kuhn, 2008).

La méthyltransférase (MTase) est une enzyme qui permet la méthylation d'acides aminés d'une protéine. Certaines utilisent comme donneur de méthyle la S-adénosyl-L-méthionine (SAM). Cette activité enzymatique est impliquée dans la formation de la coiffe en 5' de l'ARN viral. Elle entraînerait deux méthylations. Une première en position 2'O induite par une activité (nucléoside-2'-O)-méthyltransférase (2'O-MTase) et une méthylation en N7 de la guanine de la coiffe induite par une activité (guanine-N7)-méthyltransférase (N7-MTase) (Massé et al., 2007).

La structure centrale de la MTase du DENV est SAM-dépendante. Elle a été observée entre les domaines N et C-ter sous forme de sandwich  $\alpha/\beta/\beta$ . Cette méthylation aboutit à la formation d'une coenzyme, la S-adénosyl-L-homocystéine (SAH) (Lindenbach et al., 2007; Perera and Kuhn, 2008).

De façon concomitante à l'ajout de la coiffe, l'ARN peut être répliqué via l'ARN polymérase NS5Pol.



**Figure 8** : Structure 3D de la protéine NS5Pol (Massé et al., 2007).

Conformation en main : les doigts, le pouce et la paume sont indiqués en bleu, rouge et vert, respectivement. Le site actif de la protéine est indiqué par un cercle noir.

La structure du domaine NS5Pol a été résolue (Figure 8). Elle est semblable à celle des autres molécules ARN polymérase ARN dépendante. On observe une conformation en « main » avec 3 sous-domaines : doigts, pouce, paume. Tous les trois sont reliés et forment

un site actif où a lieu la polymérisation. Ce site actif est positionné au milieu de la structure entre le tunnel d'entrée de l'ARN simple brin et le tunnel de sortie de l'ARN double brin néosynthétisé (Massé et al., 2007; Perera and Kuhn, 2008).

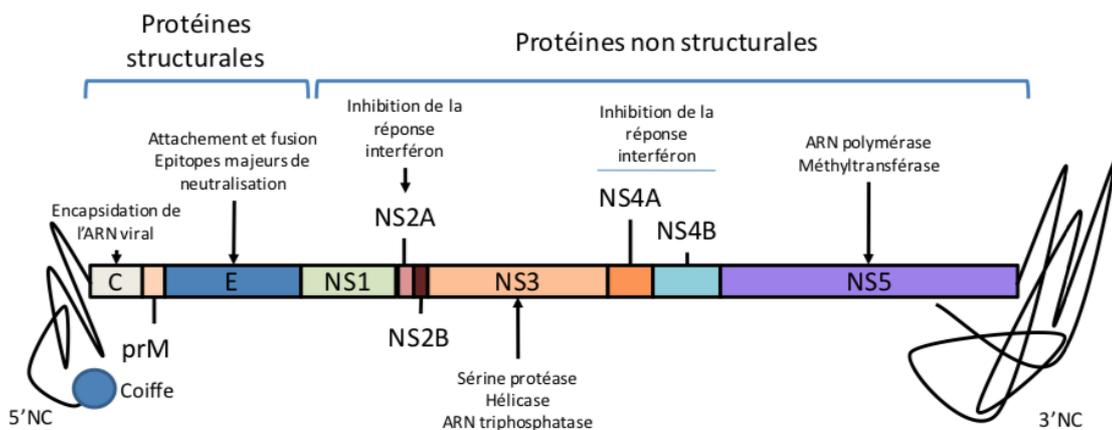
L'activité RdRp est responsable de la synthèse d'un ARN à partir d'un autre ARN, indispensable à la réplication virale.

Précédemment (*cf. Protéine NS3*), nous avons vu que NS3 et NS5 pourraient interagir ensemble. Les résidus 320 à 368 de NS5 sont strictement conservés chez les Flavivirus et sont impliqués dans cette interaction qui permet de stimuler l'activité NTPase ainsi que ATPase de NS3 (Lindenbach et al., 2007).

- **Protéines NS2a, NS2b, NS4a, NS4b**

NS2a (22 kDa) et NS2b (14 kDa) résultent du clivage de la protéine NS2 via la sérine protéase activée NS2b-NS3.

Par conséquent, NS2a est décrite comme étant une petite glycoprotéine hydrophobe, transmembranaire. D'après plusieurs études, NS2a serait engagée dans le complexe de réplication par interaction avec NS3 et NS5. NS2b est également une petite protéine transmembranaire. Précédemment (*cf. Protéine NS3*) nous avons vu que NS2b forme un complexe avec NS3, NS2b-NS3, et joue le rôle de cofacteur afin d'avoir une activité enzymatique totale de la sérine protéase NS3Pro (Furnon, 2018; Perera and Kuhn, 2008). De même, NS4a (16 kDa) et NS4b (27 kDa) sont issues du clivage de la protéine NS4 via le complexe NS2b-NS3. Ce sont de petites protéines hydrophobes intégralement membranaires (Perera and Kuhn, 2008). Les fonctions de ces deux protéines ont plus ou moins été résolues. Ces protéines, en particulier NS4b fait également partie du complexe de réplication et seraient impliquées dans la pathogénicité. Il a été démontré que, NS4b bloquerait la voie de réponse aux interférons de type I (INF- $\alpha$ ) (Furnon, 2018). Les interférons sont des cytokines produites par le système immunitaire (SI) qui permettent de lutter contre les infections virales. Par conséquent, NS4b inhiberait la voie de défense de l'organisme, donc entraînerait une résistance du virus de la dengue aux INFs.



**Figure 9** : Organisation du génome du virus de la dengue et fonction des protéines virales synthétisées (Garcia and Lévêque, 2016).

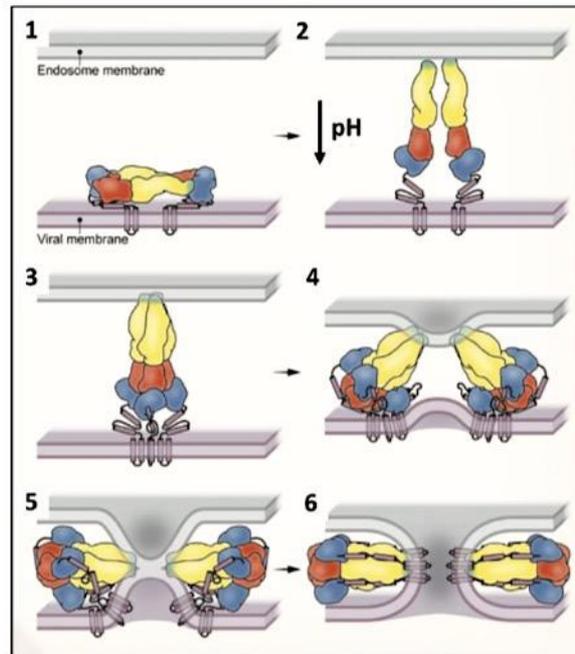


### INTERNALISATION DU VIRUS

Le cycle de multiplication viral débute par l'internalisation du virus dans la cellule hôte. Pour ce faire on observe une liaison du virion à la surface cellulaire via un récepteur.

L'attachement du virus se fait par l'interaction entre le récepteur membranaire de la cellule hôte et la glycoprotéine d'enveloppe E du virion (**Figure 10-1**) (Furnon, 2018; Massé et al., 2007; Uno and Ross, 2018).

Après la liaison, un mécanisme d'endocytose impliquant une clathrine permet la formation d'une vésicule endosomale qui fait pénétrer le DENV à l'intérieur de la cellule. Suite à l'internalisation du virus, le matériel génétique est libéré dans le cytoplasme de la cellule cible afin d'être répliqué. Pour cela, les membranes virale et endosomale doivent fusionner (**Figure 11**) (Furnon, 2018; Uno and Ross, 2018).



**Figure 11** : Représentation du processus de fusion des membranes virale et endosomale (Furnon, 2018).

- 1) La protéine d'enveloppe E du virus circulant.
- 2) Acidification du milieu induisant une réorganisation structurale de E.
- 3) Fusion membranaire et trimérisation de la protéine.
- 4) E se replie sur elle-même et initie le rapprochement des membranes.
- 5) Fusion des feuillettes externes des membranes virales et cellulaire.
- 6) Formation du pore de fusion.

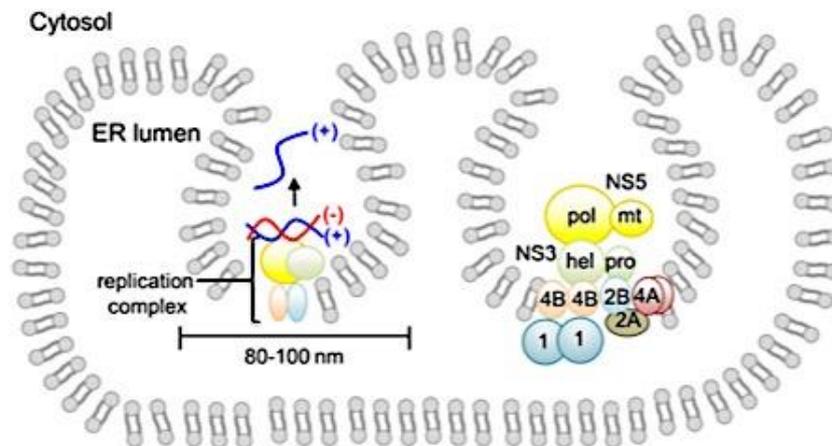
La pénétration et l'acidification de l'endosome déclenche un réarrangement de la structure des dimères E/E de la protéine E en monomères (Furnon, 2018; Lindenbach et al., 2007). Ce qui conduit à un phénomène de fusion membranaire (**Figure 10-3**) grâce au peptide de fusion interne contenu dans le domaine II de la protéine E. Après la fusion du peptide sur la membrane endosomale, on observe une trimérisation E/E/E, et un repliement de la structure en épingle à cheveux. Les trimères fusogènes s'étendent vers l'arrière parallèlement aux membranes, initient leur rapprochement, ce qui aboutit à la fusion des feuillettes externes puis internes des deux membranes et forme ce qu'on appelle le pore de fusion. La nucléocapside peut alors être libérée dans le cytoplasme (Furnon, 2018; Uno and Ross, 2018).

## REPLICATION VIRALE

Une fois dans le cytoplasme, le génome viral est libéré par décapsidation. La traduction et la réplication de l'ARN se produisent au niveau du RE (**Figure 10-4**).

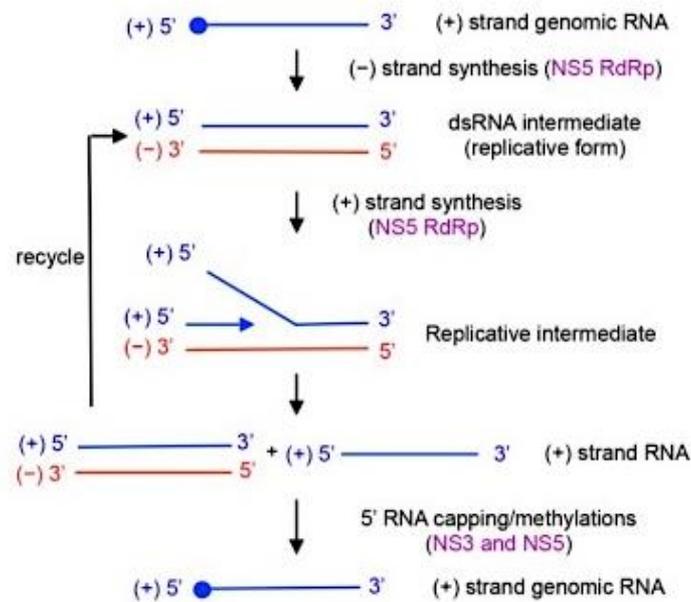
L'ARN viral étant de polarité (+), il sert tel quel de message et est immédiatement traduit par des ribosomes de l'hôte en polyprotéine précurseur. Cette polyprotéine va subir des clivages induits par des protéases virales (NS3Pro) et cellulaires, aboutissant aux 3 protéines structurales et 7 protéines non structurales du génome viral ([Massé et al., 2007](#); [Uno and Ross, 2018](#)).

Les protéines NS s'assemblent (**Figure 10, 12**) avec d'autres protéines cellulaires au niveau du RE et forment le complexe de réplication (RC). Ce RC induit des vésicules formées par l'invagination de la membrane du RE, dans lesquelles la machinerie de réplication est protégée (**Figure 10-6**) ([Furnon, 2018](#); [Vedrunes, 2017](#)). Les interactions entre les protéines NS sont représentées schématiquement **Figure 12**. Les protéines NS2a, NS2b, NS4a et NS4b forment une structure de base pour l'assemblage de NS3 et NS5. NS3 interagit avec NS2b via son domaine protéase et avec NS4b via son domaine hélicase. NS5 n'interagit qu'avec NS3 ([Klema et al., 2015](#)). Cette étape est fondamentale et précède obligatoirement la réplication virale.



**Figure 12** : Complexe de réplication virale du côté cytoplasmique du RE ([Klema et al., 2015](#)).

Les virus à ARN, tel que le DENV, ont un cycle de réplication cytoplasmique (**Figure 10-4,5**). L'ARN simple brin (ARNsb) génomique (+) est utilisé comme brin matrice. La réplication virale (**Figure 13, 15**) est initiée par la synthèse d'un brin d'ARN complémentaire (-) ou anti-génomiques, par l'activité ARN polymérase ARN-dépendante de la protéine NS5Pol. Ce brin (-) reste apparié à l'ARN (+), aboutissant à un intermédiaire, un ARN double brin (ARNdb). Intervient la protéine NS3Hel, son activité hélicase va catalyser l'ouverture de l'ARNdb. Le brin d'ARN anti-génomique (-) va ensuite servir de matrice pour la synthèse d'un nouveau brin d'ARN génomique (+), par la même activité enzymatique NS5Pol. L'ARNdb nouvellement généré est ensuite recyclé en tant que modèle pour générer des copies supplémentaires d'ARN génomique (**Figure 13, 15**) ([Furnon, 2018](#); [Klema et al., 2015](#); [Vedrunes, 2017](#)).



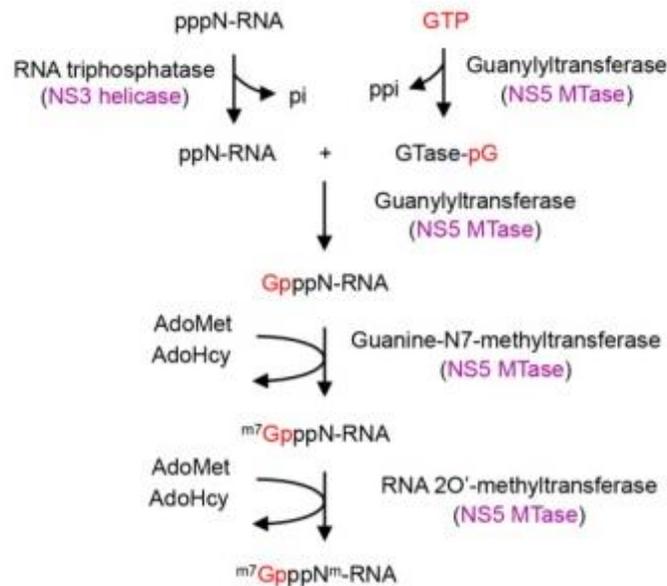
**Figure 13** : Synthèse d'ARN par le complexe de réplication du DENV (Klema et al., 2015).

La polyprotéine, précurseur des protéines virales, est insérée entre deux régions non codantes en 5' et en 3' (5'-UTR et 3'-UTR), d'environ 100 et de 400 à 700 nucléotides, respectivement.

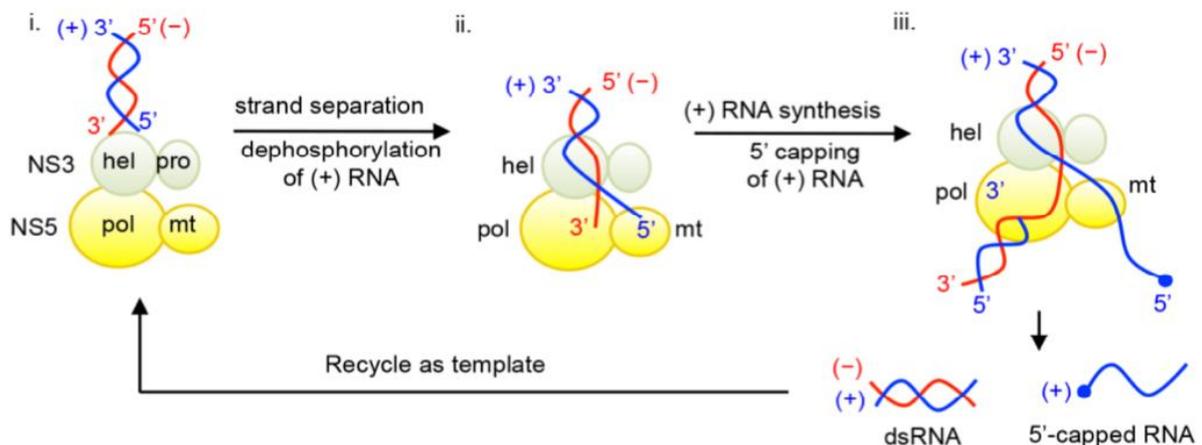
A son extrémité 5' (m7G5'ppp5'A) le génome possède une coiffe de type I et son extrémité 3' est dépourvue d'une queue polyadénylate. Tous deux jouent un rôle important dans la traduction de l'ARN viral et dans la réplication.

Parallèlement à la réplication, la coiffe est ajoutée à l'ARN (+) néosynthétisé et impliquerait 4 activités enzymatiques (**Figure 14**, **Figure 15**). Tout d'abord, l'activité ARN triphosphatase de la protéine NS3 hydrolyse un phosphate de l'extrémité 5'-triphosphate de l'ARN (+). Un fragment guanosine monophosphate (GMP) du guanosine triphosphate (GTP) est transféré à l'extrémité 5' de l'ARN, maintenant déphosphorylé, par l'activité guanylyltransférase (GTase) de la protéine NS5. Enfin l'activité méthyltransférase de NS5 entraînerait deux méthylations de l'ARN coiffé.

D'abord une méthylation de la guanine en position N7 et ensuite à la position ribose 2'-O du premier nucléotide de l'ARN. Le domaine MTase de NS5 effectue les deux méthylations en utilisant la S-adénosyl-I-méthionine (AdoMet) comme donneur de méthyle. AdoMet est converti en S-adénosyl-I-homosystéine (AdoHcy) au cours de ce processus (**Figure 14**) (Klema et al., 2015; Massé et al., 2007).



**Figure 14** : Synthèse de la coiffe en 5' (Klema et al., 2015).



**Figure 15** : Coordination entre la synthèse d'ARN et l'ajout de la coiffe en 5' par NS3 et NS5 (Klema et al., 2015).

**(i)** NS3 déroule l'intermédiaire d'ARNdb en ARN (+) et (-) par son activité hélicase, et hydrolyse l'extrémité 5' de l'ARN (+) par son activité ARN triphosphatase.

**(ii)** L'extrémité 3' de l'ARN (-) entre dans le canal de liaison de matrice NS5Pol et servira de matrice pour la synthèse d'ARN (+). L'ARN 5'-déphosphorylé (+) entre dans le site actif NS5 MTase pour le coiffage et la méthylation de l'ARN 5'.

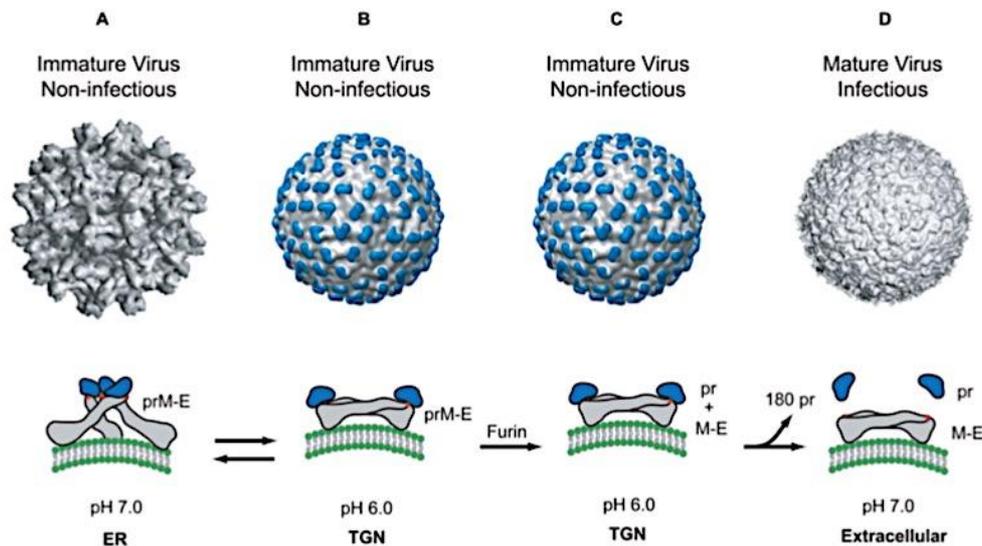
**(iii)** Une fois la synthèse d'ARN sens (+) naissante terminée, un ARNdb et un ARN (+) à 5' coiffés sont libérés des domaines de NS5. Le produit d'ARNdb, est ensuite recyclé pour un autre cycle de synthèse d'ARN (+).

### ASSEMBLAGE ET LIBERATION DES PARTICULES VIRALES

Une fois traduit et répliqué, le génome viral néosynthétisé va être encapsidé par association avec les protéines de capsid C.

La NC est internalisée dans le RE par bourgeonnement, ainsi se forme l'enveloppe du virus avec les protéines structurales prM et E ancrées dans la membrane du RE (**Figure 10- 7**). Cet assemblage donne naissance à des particules virales immatures, à aspect « épineux » (Lindenbach et al., 2007; Uno and Ross, 2018).

Dans le réseau trans-golgien, on observe un changement de conformation du virion non infectieux « épineux » en virion « lisse » infectieux par maturation de la protéine prM. Ce phénomène de maturation est lié au clivage de la protéine prM/E en protéines de matrice M/E et fragment pr (**Figure 16**), la protéine M restant liée à E. Ce clivage est assuré par une protéase cellulaire de type furine ([Perera and Kuhn, 2008](#)).



**Figure 16** : Processus de maturation du virus de la dengue ([Perera and Kuhn, 2008](#)).

Les virions néosynthétisés complètement matures peuvent être libérés par exocytose dans le milieu extracellulaire. Cependant, des formes immatures ou partiellement matures peuvent être sécrétées du fait d'un clivage pr/M incomplet (**Figure 10- 8**) ([Uno and Ross, 2018](#)). L'hexamère NS1 est quant à lui sécrété seul dans le milieu extracellulaire (**Figure 10- 9**).

## 1.2. LE VECTEUR

La diffusion du DENV est liée à la répartition de vecteurs : les moustiques. Ils sont capables de transmettre un certain nombre de virus susceptibles d'affecter l'Homme, tels que, le virus de la Dengue, le Chikungunya, le virus West Nile, le virus Zika, le virus de la Fièvre jaune. Ces vecteurs ont une activité plutôt diurne, et très anthropophile. Le virus est transmis par l'intermédiaire de la piqûre, uniquement, de la femelle infectée ([Rapp et al., 2013](#)). Pour la maturation de ses œufs (*cf. cycle biologique*), la femelle a besoin de se nourrir de sang : ce sont des arthropodes hématophages ; Arthropode : « qui a des pattes articulées », hématophage : « se nourrit de sang » ([Malard et al., 2003](#); [Najioullah et al., 2012](#)).

Les moustiques sont vecteurs de trois groupes d'agents pathogènes chez l'Homme : Plasmodium, les filaires et les arbovirus.

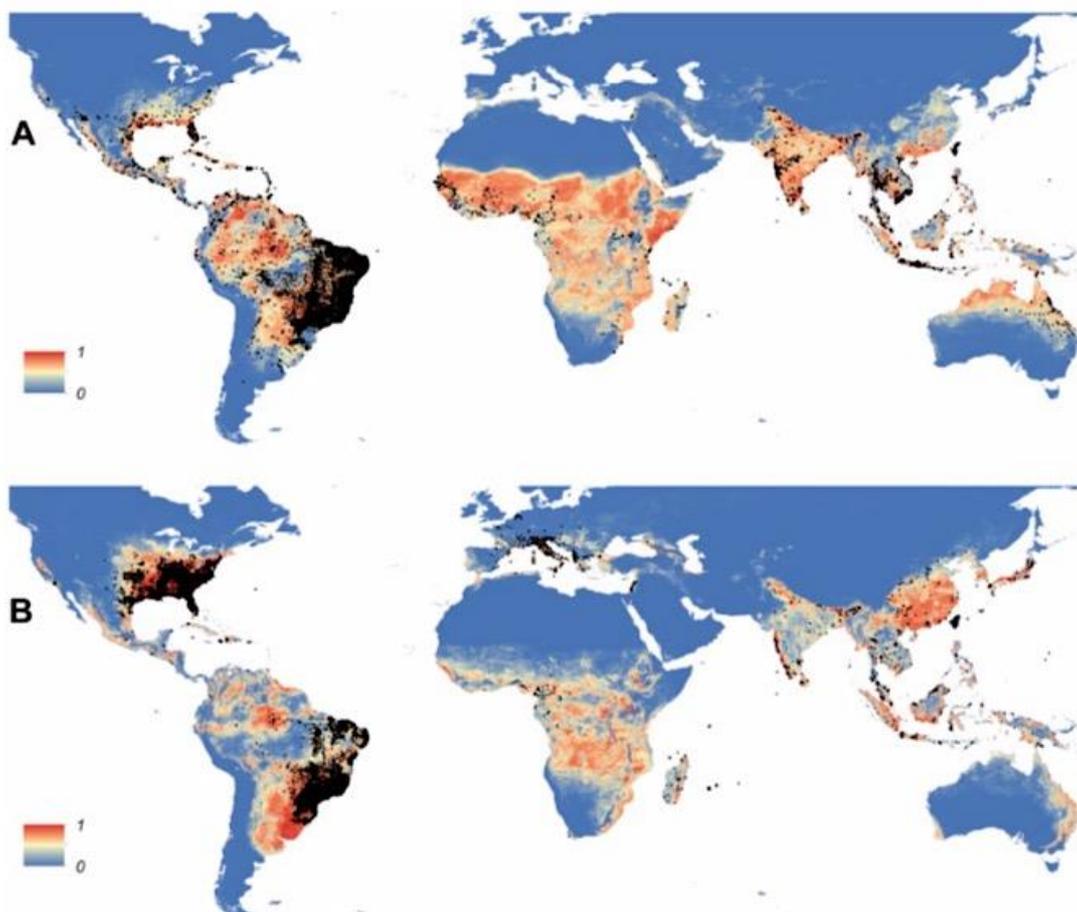
Les arthropodes hématophages vecteurs de la dengue sont des moustiques appartenant à la famille des *Culicidae*, sous famille des Culicinae, au genre *Aedes* ([Benard, 2015](#)).

Plusieurs espèces semblent impliquées dans la transmission de la dengue : principalement *Ae. aegypti*, un moustique dit « domestique » urbain. *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis*, *Ae.*

*scutellaris* peuvent également être vecteurs. *Ae. polynesiensis* et *scutellaris* seraient retrouvés dans les îles du Pacifique (Malard et al., 2003; Marianneau, 1998).

### 1.2.1. Description du vecteur : origine, habitat, morphologie

L'importante répartition du virus de la dengue est d'abord liée à la propagation du moustique vecteur dans le monde (Figure 17). Les Hommes ont une influence considérable sur l'environnement. L'Homme est responsable de la destruction d'habitats naturels de certaines espèces (Brown et al., 2014). Ces moustiques se sont adaptés aux changements de comportements humains et sont désormais retrouvés dans des gîtes naturels et/ou artificiels, à proximité des habitations humaines en zones urbaines et rurales. C'est ce qu'on appelle le commensalisme humain, ces moustiques sont dits « domestiques » urbains (Brown et al., 2014; Marianneau, 1998).



**Figure 17** : Distribution mondiale d'*Aedes aegypti* (A) et *Aedes albopictus* (B) (Kraemer et al., 2015).

#### *AEDES AEGYPTI*

*Ae. aegypti*, probablement d'origine Africaine, se serait étendu dans le monde entier. Il existe une forme ancestrale à *Ae. aegypti*, c'est *Ae. aegypti formosus*, espèce forestière et plutôt zoophile (Brown et al., 2011; Kraemer et al., 2015). Cette forme serait encore présente sur le continent Africain. On retrouve la forme la plus domestiquée, *Ae. aegypti aegypti*, dans les zones tropicales et subtropicales (Brown et al., 2014).

Cette espèce, adaptée à l'Homme, se serait répandue dans le Nouveau Monde au début du commerce d'esclaves africains par le biais de navires destinés à la traite négrière. *Ae. aegypti* aurait été retrouvé sur le continent américain et aux Antilles dès le XVIème siècle. Puis se serait étendu sur la ceinture intertropicale, à plusieurs reprises (Brown et al., 2014; Malard et al., 2003; Marianneau, 1998). C'est à partir du XIXème siècle que *Ae. aegypti* se serait propagé vers l'Asie du sud-est et les îles du Pacifique.

Des études ont montré que cette espèce ne résisterait pas à l'hiver. Sa répartition sur le globe se fait plutôt dans les zones chaudes, entre le 35° de latitude Nord et le 35° de latitude Sud, c'est-à-dire à une isotherme +10°C du mois de janvier. Par conséquent, il est peu retrouvé en Europe (Malard et al., 2003). Aujourd'hui, *Ae. aegypti aegypti* est présent sur tous les continents dans les zones tropicales et tempérées chaudes.

L'explosion démographique et l'accroissement de zones urbaines ont favorisé la dissémination du vecteur et donc du virus. La mondialisation des échanges, l'expansion du trafic aérien, le commerce international en zone endémique, le tourisme, permettent encore la propagation du virus dans des régions non-endémiques (Marianneau, 1998).

### AEDES ALBOPICTUS

Une autre espèce vectrice de la dengue, considérée comme secondaire, *Ae. albopictus* est communément appelé « moustique tigre ».

Ce moustique, originaire des forêts du Sud-Est asiatique plutôt zoophile s'est répandu dans l'océan Pacifique, et Indien (Benard, 2015). Il a suivi les vagues d'immigrations indonésiennes pour atteindre les îles de Madagascar et de La Réunion. Dans les années 1980, il a pu coloniser de nombreux pays d'Afrique et d'Amérique. Son aire de répartition est plus importante que celle d'*Ae. aegypti* en raison de sa résistance jusqu'aux isothermes -2°C du mois de janvier (Kraemer et al., 2015; Malard et al., 2003). Il s'adapte à des climats plus froids, il est donc capable de s'installer dans des zones plus tempérées telles que l'Europe où *Ae. aegypti* n'était pas retrouvé, et ainsi constitue une nouvelle menace.

Cette capacité à résister au froid est liée au phénomène de diapause au stade d'œuf, un phénomène d'adaptation du moustique qui correspond à une période de vie ralentie, en réponse à une variation de l'environnement, ici la température (Malard et al., 2003).

La dispersion de ce moustique à partir de l'Asie se serait faite notamment par le biais du commerce international de pneus usagés vers les Etats-Unis (Benard, 2015).

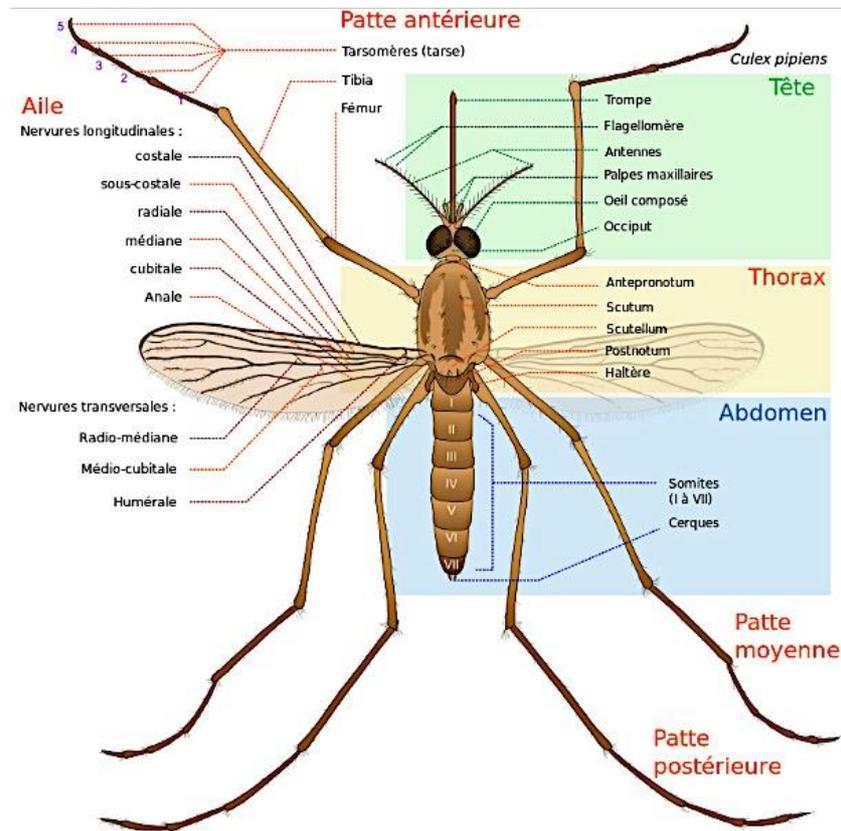
*Ae. albopictus* fait son apparition en 1979 en Europe, en Albanie puis en Italie en 1990. La France métropolitaine fut épargnée jusqu'à l'identification d'un premier cas en 1999 dans une grande entreprise de recyclage de pneumatiques importés essentiellement des Etats-Unis et du Japon. Ont suivi, trois autres cas identifiés sur des sites de stockage de pneumatiques importés (Malard et al., 2003).

Aujourd'hui l'espèce est présente sur tous les continents, débordant maintenant nettement sur les zones intertropicales.

Moins domestiqué qu'*Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* colonise aussi bien des zones forestières que des zones rurales ou péri-urbaines.

Ces vecteurs du DENV se logent dans des habitats assez variés. Plus domestiqué, *Ae. aegypti* va être retrouvé à proximité des habitations rurales et urbaines, dans des sites créés par l'Homme. Il se développe principalement dans des zones humides, d'eaux stagnantes

telles que des pots de fleurs, des citernes, gouttières, abreuvoirs, carcasses de voitures... qui sont des gîtes artificiels. Mais également dans des gîtes plus naturels comme les troncs d'arbres, des rochers, des coques de noix de coco, champignons creux, fruits creux... *Ae. albopictus* peut également être retrouvé dans les mêmes types d'habitats. Cependant, moins domestiqué, des zones moins urbaines comme des sites de stockage de pneu, des conteneurs, sont de nouvelles niches écologiques favorables à son développement (Malard et al., 2003).



**Figure 18 :** Morphologie d'un *Culicidae* (Vacus, 2012).

Les morphologies des *Aedes* sont semblables entre elles. C'est un petit moustique d'environ 5 mm de long. Son corps se divise en trois parties : la tête, le thorax et l'abdomen.

Au niveau de la tête, on retrouve les pièces buccales qui forment une longue trompe piqueuse. Parmi celles-ci, les mandibules sont des pièces présentes uniquement chez les espèces hématophages, ont un rôle perforant. Les maxilles, le labrum, le labium, l'hypopharynx jouent tous un rôle dans la piqûre.

Le thorax se subdivise en trois segments : le mésothorax important sur lequel se fixe la paire d'ailes, le prothorax et métathorax plus réduits. Sur chacun de ces segments est fixée une paire de pattes.

L'abdomen est la partie postérieure du moustique où l'on retrouve quasiment tous les organes (**Figure 18**) (Vacus, 2012).

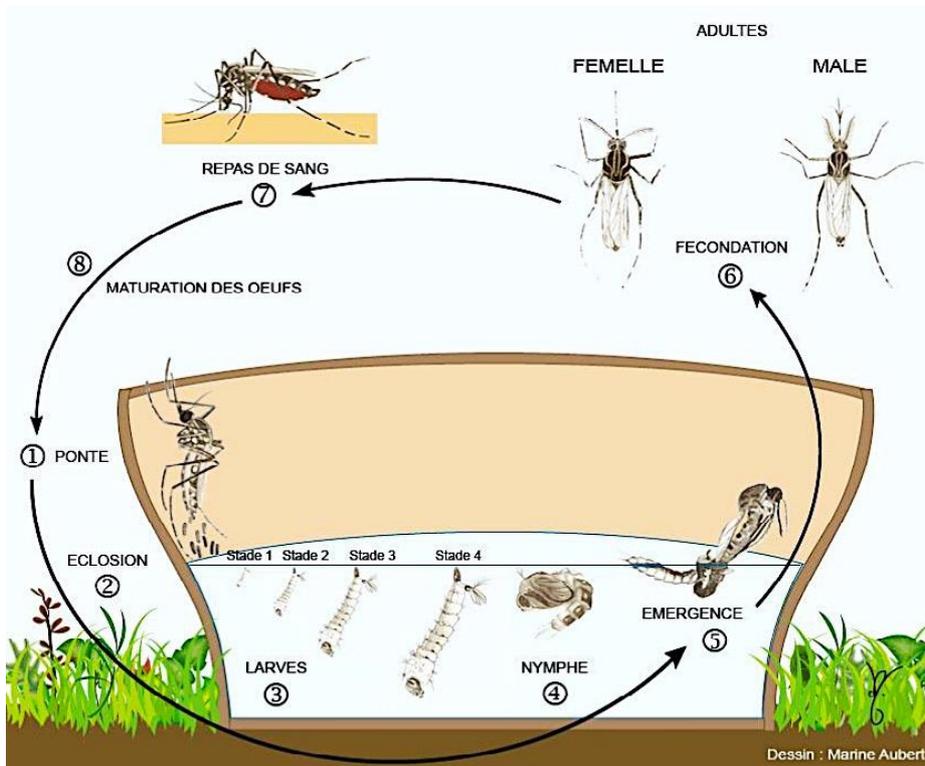
Les deux espèces *Ae. aegypti* et *albopictus* se différencient par leur couleur et leurs motifs. *Ae. aegypti* est de couleur sombre, décoré d'un dessin blanc en forme de lyre sur le thorax et ses pattes striées de blanc. On le distingue d'*Ae. albopictus*, qui lui est plus foncé, noir, et possède une ligne blanche longitudinale sur le thorax (**Figure 19**).



**Figure 19** : Photographie des vecteurs *Aedes aegypti* à gauche et *Aedes albopictus* à droite (Orange county gouvernement Florida).

### 1.2.2. Cycle biologique

Le cycle biologique du moustique *Aedes* se divise en quatre phases. La ponte avec le stade œufs, la phase larvaire et la phase nymphale qui sont les trois phases aquatiques et enfin la phase adulte aérienne (**Figure 20**) (Malon, 2007).



**Figure 20** : Cycle biologique du vecteur (Guerquin, 2015).

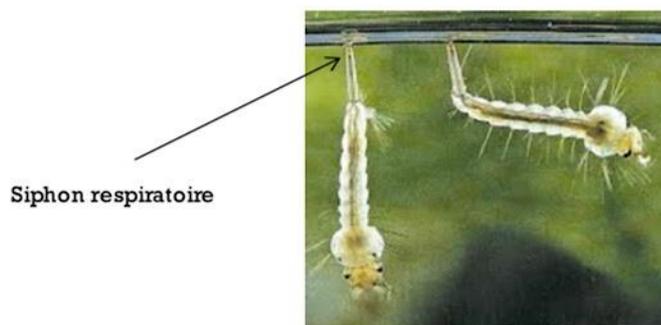
L'*Aedes* femelle adulte est capable de pondre ses œufs environ dans les 48h suivant un repas sanguin (Benard, 2015). Les œufs sont pondus isolément dans un milieu humide, une zone d'eau stagnante. La quantité d'œufs d'une ponte est de l'ordre de 100 à 400. La fécondité totale d'une femelle *Aedes* est de 800 à 2500 œufs. Jusqu'à l'éclosion, ce stade

ovulaire peut durer 2 à 3 jours dans des conditions optimales, principalement de température et d'humidité.

Néanmoins, dans des conditions défavorables, a été décrit précédemment le phénomène de diapause au cours duquel les œufs ralentissent leur développement et ainsi peuvent supporter la dessiccation ou une variation de température, dans l'attente de la remise en eau de leur gîte de ponte.

Un œuf mesure environ 1 mm de diamètre, d'abord blanchâtre puis devient noir à maturité. L'éclosion a lieu quand l'embryon est entièrement développé (Vacus, 2012).

Suite à l'éclosion apparaît la larve d'environ 2 mm (**Figure 21**). La croissance de la larve se divise en 4 stades larvaires pour aboutir à une nymphe d'environ 12 mm (Vacus, 2012). L'évolution de la larve se fait habituellement en 7 à 12 jours dans des conditions de température et d'alimentation favorables (Benard, 2015).



**Figure 21** : Stade larvaire du moustique (Vacus, 2012).

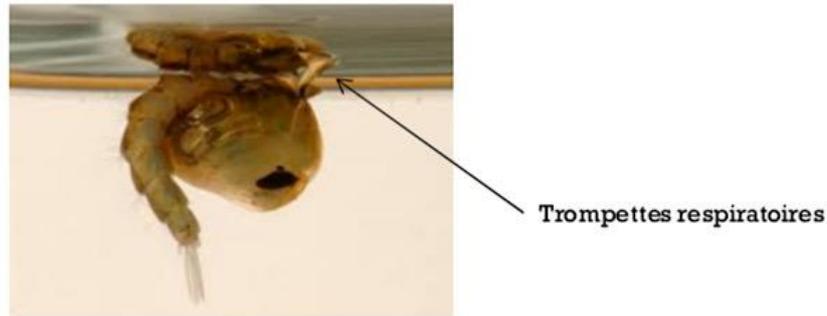
Les gîtes larvaires choisis par la femelle pondreuse peuvent être très différents les uns des autres. On distingue les gîtes naturels des gîtes artificiels, permanents ou temporaires, ombragés ou ensoleillés. Les larves vivent sous la surface de l'eau et respirent grâce à leur siphon respiratoire situé au bout de leur abdomen en contact avec l'air. Elles se nourrissent de substrat organique en plongeant en profondeur.

Au terme de ce stade larvaire, la larve se métamorphose en nymphe.

La nymphe (**Figure 22**), aquatique, est un stade de transition vers la phase adulte aérienne. Le stade nymphal dure environ 1 à 5 jours au cours duquel l'insecte subit de nombreux remaniements physiologiques et morphologiques, où la femelle devient hématophage.

Toujours sous la surface de l'eau, la nymphe respire par 2 trompettes respiratoires en contact avec l'air atmosphérique mais ne se nourrit pas.

A la fin de ce stade, en 15 minutes, le moustique adulte émerge du tégument de la nymphe (Vacus, 2012).



**Figure 22** : Stade nymphal du moustique (Vacus, 2012).

Le moustique adulte ou imago (**Figure 23**) est l'ultime phase d'évolution de ce vecteur. Il s'agit de la seule phase aérienne. La durée de vie de l'adulte est d'environ 2 à 3 semaines (Benard, 2015).



**Figure 23** : Imago adulte (Guerquin, 2015).

Le vecteur de la maladie est le moustique adulte femelle qui est hématophage c'est-à-dire qu'il se nourrit de sang, indispensable à la maturation des œufs. Un repas sanguin suffit pour une ponte. Les femelles se nourrissent également de sucs d'origine végétale tout comme l'espèce mâle. Les mâles ne sont pas vecteurs mais jouent un rôle sur le plan épidémiologique, car permettent de féconder la femelle (Vacus, 2012). Ce sont des espèces peu mobiles donc ayant une faible capacité de dispersion (Benard, 2015).

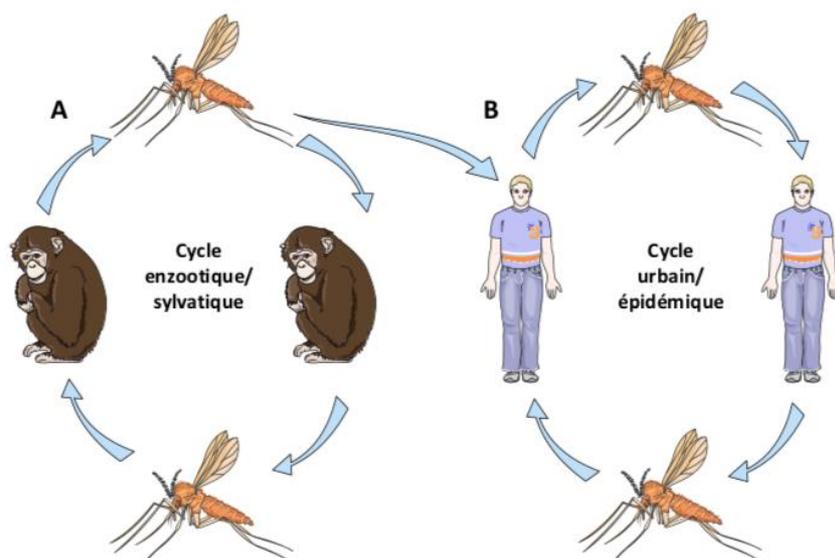
D'après ce cycle biologique, on a vu qu'un milieu humide est essentiel au développement de l'espèce vectrice, par conséquent, le pic de multiplication est observé lors de la saison des pluies (Malon, 2007).

### *1.2.3. Cycle de transmission*

Cet arbovirus décrit un cycle urbain ou épidémique c'est-à-dire à réservoir humain. L'Homme infecté présente une virémie suffisamment importante pour infecter un potentiel vecteur, donc entretenir le cycle de transmission, c'est la transmission dite horizontale, la plus importante (**Figure 24**) (Benard, 2015; Garcia and Lévêque, 2016).

Cependant il existe chez ce moustique une transmission verticale, par voie trans-ovarienne, dans laquelle la femelle transmet l'agent pathogène à ses descendants qui seront alors vecteurs (Benard, 2015).

Il existerait des cycles selvatiques du virus. Il s'agit d'un cycle impliquant un singe, au cours duquel le moustique vecteur s'infecte en piquant un singe porteur du virus puis le réinjecte en piquant un autre singe sain. Malgré quelques cas cliniques, ces souches ne semblent pas responsables d'épidémie chez l'Homme (**Figure 24**) (Benard, 2015; Devignot et al., 2010).



**Figure 24** : Cycle de transmission du virus de la dengue (Garcia and Lévêque, 2016).

A) Cycle selvatique

B) Cycle urbain à l'origine d'épidémies.

L'*Aedes* femelle, hématophage, s'infecte en absorbant le virus lors d'un repas sanguin sur une personne virémique. Avant d'être transmis, le virus va être répliqué au cours d'une période d'incubation extrinsèque d'une dizaine de jours. L'incubation est le temps compris entre l'ingestion du virus et sa migration vers les glandes salivaires. Elle dépend de la dose de virus ingérée, des conditions environnementales telles que la température, l'humidité et des conditions d'alimentation du vecteur (Benard, 2015; Furnon, 2018; Malon, 2007).

Suite à l'ingestion virale, le virus infecte le tractus digestif du moustique en particulier les cellules épithéliales de l'estomac où il va se répliquer. Suite à cette multiplication, les cellules du tissu adipeux sont envahies par les virus puis les cellules épithéliales des glandes salivaires où ils vont pouvoir se répliquer de nouveau.

Afin de pouvoir envahir l'épithélium digestif de l'*Aedes*, et ainsi l'infecter, la virémie de son premier repas sanguin doit être suffisante.

Post incubation et multiplication virale, le virus est libéré dans la salive de l'imago et transmis à l'hôte sain via un nouveau repas sanguin, grâce à ses pièces buccales (Benard, 2015).

L'*Aedes* est un moustique prudent et discret. En cas d'interruption de son repas sanguin, il peut s'envoler pour piquer un autre hôte. Cette réaction a pour conséquence un risque épidémiologique considérable car s'il est infecté, il est ainsi capable de contaminer plusieurs personnes jusqu'à ce que son repas sanguin soit suffisant.

En plus de cette transmission vectorielle, d'autres cas de transmissions non vectorielles ont été décrits : transmission sanguine (transfusion, accident d'exposition au sang,

transplantation d'organes), transmission materno-foetale et via le lait maternel et une transmission transmuqueuse (Rapp et al., 2013).

La capacité d'un vecteur à transmettre le virus dépend en partie de la compétence vectorielle de l'*Aedes*. La capacité vectorielle représente l'efficacité de transmission du virus dans des conditions naturelles.

Or, l'aptitude des facteurs intrinsèques, tels que les mécanismes moléculaires et génétiques, à transmettre le virus avec l'influence de facteurs extrinsèques qui sont des facteurs environnementaux, comme, la température ambiante, l'humidité, est, ce qu'on appelle la compétence vectorielle.

La transmission du pathogène dépend des trois acteurs, le pathogène, l'hôte invertébré (vecteur) et l'hôte vertébré (l'Homme). La compétence vectorielle prend également en compte la bio-écologie du vecteur c'est-à-dire la durée de vie, la densité, les préférences trophiques, qui pourrait influencer le contact de ces acteurs (Failloux and Hervé, 2013; Failloux et al., 1999).

### NOTION DE RESERVOIR

Le virus persiste tout au long de la vie du vecteur car, généralement, il ne s'exprime pas de façon symptomatique chez l'espèce invertébrée. De plus le DENV est un arbovirus ayant la particularité d'avoir un cycle strictement humain, « *Aedes*-Homme ». De ce fait, l'*Aedes* en plus d'être vecteur de la maladie, joue le rôle de réservoir viral.

Les primates sont également des réservoirs du virus, pour le cycle forestier principalement en Asie et en Afrique. Compte tenu de la forte virémie, de sa capacité de disséminer le virus, l'Homme est le véritable réservoir de la dengue, avec un impact épidémiologique majeur (Benard, 2015).

## 1.3. LA PATHOLOGIE

### 1.3.1. Clinique

Du fait de la répartition du vecteur dans les zones tropicales et sub-tropicales, la maladie et son expansion suivent cette même répartition. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique (Devignot et al., 2010).

La dengue, également appelée grippe des tropiques, évolue comme la grippe hivernale, spontanément vers la guérison, après une période de convalescence plus ou moins longue. Par conséquent, cette infection virale aiguë a longtemps été considérée comme bénigne. Cependant, des formes plus graves apparaissent, de plus en plus fréquemment, et touchent principalement les plus jeunes en zones hyperendémiques (Devignot et al., 2010).

On distingue un large éventail de formes cliniques de la maladie :

- la forme **asymptomatique**, une infection sans aucun symptôme apparent,
- la forme **symptomatique** dite « classique » (cf. *Phases cliniques*),
- la forme **sévère**, une forme rare où la dengue classique évolue en dengue hémorragique (DHF), en syndrome de choc de la dengue (DSS), voire, au décès, selon un certain nombre de facteurs de risque.

Au cours de l'épidémie, la souche et le sérotype du virus, le statut immunitaire, l'âge, la génétique du patient, ses pathologies associées, sont des facteurs de risque capables d'influer la clinique (Devignot et al., 2010; Gubler, 1998; Marianneau, 1998; Vedrunes, 2017).

On estime que le virus de la dengue conduit dans 50 à 90% des cas à une séroconversion asymptomatique ou à la fièvre dengue classique (Benard, 2015; Rapp et al., 2013).

Dans 2 à 10% des cas, la forme classique évolue vers la dengue sévère et en l'absence de traitement, 20% de ces cas de DS, avec choc profond, aboutissent au décès (Fagnoud et al., 2014).

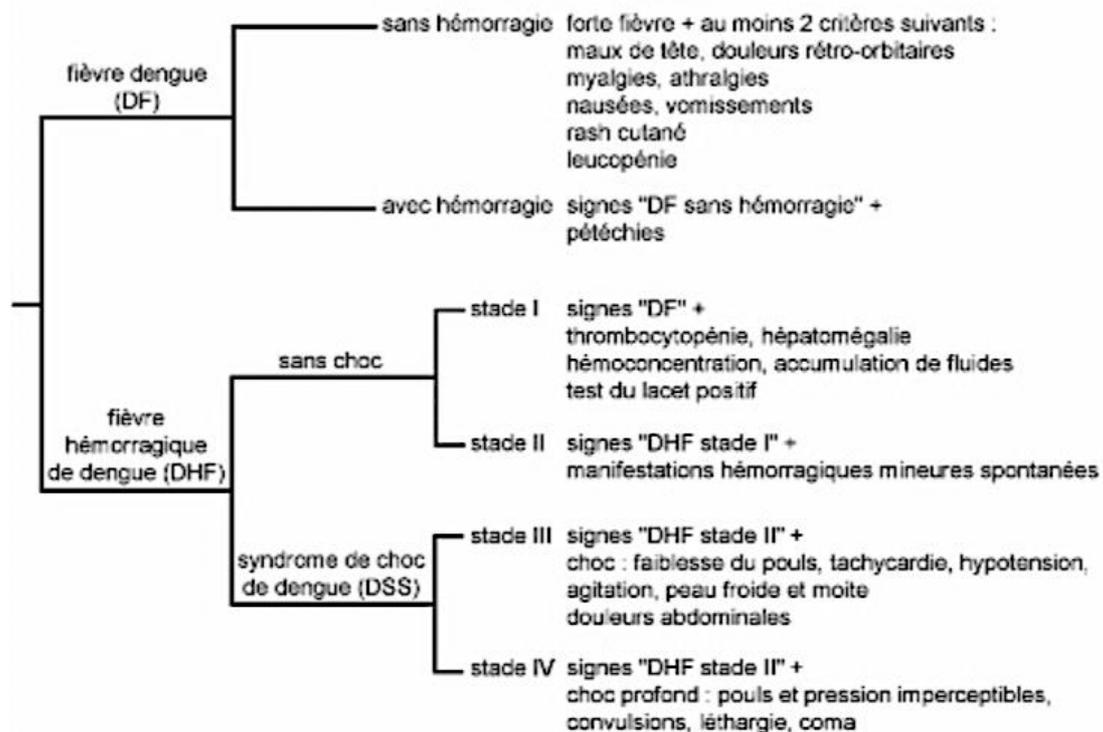
On observe une prévalence des formes hémorragiques et syndrome de choc plus importante chez les enfants et lors d'une seconde infection par le virus de la dengue de sérotypes différents (Courageot and Desprès, 2001; Fagnoud et al., 2014).

### a) Classification des cas de dengue

Actuellement il existe deux classifications des cas de dengue établies par l'OMS. La première classification (**Figure 25**) datant de 1997 (Devignot et al., 2010) est basée sur des données cliniques et biologiques. Elle permet d'identifier 2 formes et 4 stades de la maladie :

- la fièvre dengue (DF) qui est la forme « classique » la plus souvent observée
- la fièvre hémorragique de dengue (DHF)
  - o stade I et II qui correspondent à la DHF sans choc
  - o stade III et IV qui sont des DHF avec choc.

Le stade IV correspond au syndrome de choc de la dengue (DSS).

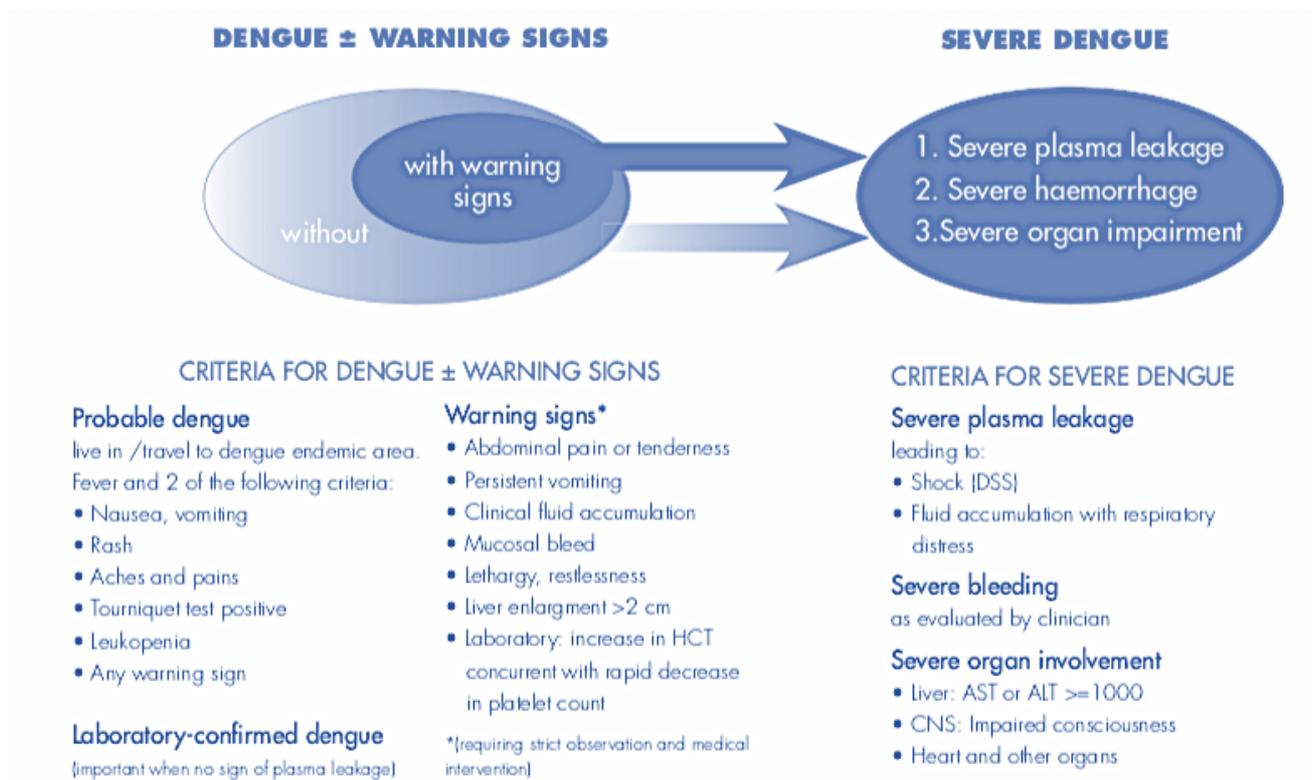


**Figure 25** : Classification des cas de dengue de l'OMS, 1997 (Devignot et al., 2010).

Les formes DHF/DSS sont définies par des critères non exclusifs :

- une forte fièvre > 39°C,
- des signes biologiques avec des manifestations hémorragiques (pétéchies, purpura, ecchymoses, méléna, test du lacet positif), une thrombocytopénie (plaquettes < 100 G/L),
- des signes de fuite plasmatique (épanchement pleural, ascite, augmentation de l'hématocrite (Hct) > 20%) (Devignot et al., 2010; Fragnoud et al., 2014).

Suite à des difficultés d'orientation diagnostique et de bonne stratification des patients, en 2009 une nouvelle classification (**Figure 26**) est proposée par l'OMS. Les cas sont répartis en 2 grands groupes, selon une gravité croissante : la dengue « classique » et la dengue sévère. La dengue classique regroupe la dengue probable et la dengue avec des signes alarmants, toutes deux pouvant évoluer vers la dengue sévère (Fragnoud et al., 2014).



**Figure 26** : Classification des différents cas de dengue selon l'OMS, 2009 (World Health Organization, 2009).

On suppose une dengue sévère suite à la mise en évidence d'au moins un des critères suivants (**Figure 26**) :

- une hémorragie sévère
- une fuite plasmatique sévère entraînant une détresse respiratoire ou un syndrome de choc
- une atteinte viscérale grave : hépatique, neurologique, cardiaque (Rapp et al., 2013; Vedrunes, 2017)...

Dans ces cas sévères, les atteintes viscérales sont probables, mais leur origine n'est pas bien établie. Ces formes atypiques pourraient être la conséquence directe de l'infection ou la conséquence des troubles métaboliques et hémodynamiques entraînés par le virus (Devignot et al., 2010).

### b) Phases cliniques

L'infection par le virus de la dengue chez l'Homme se caractérise par son polymorphisme clinique. Quelle que soit l'évolution de la maladie, l'infection par l'un des 4 sérotypes provoque un premier tableau clinique similaire avec des signes dits mineurs (Gubler, 1998).

Dans la forme « classique », après une période d'incubation généralement de 3 à 7 jours, l'infection est pauci-symptomatique (Rapp et al., 2013). Elle débute de façon brutale, puis évolue suivant 3 phases (Figure 27) : une phase fébrile, une phase critique et enfin la phase de convalescence (OMS, 2013; Vedrunes, 2017).

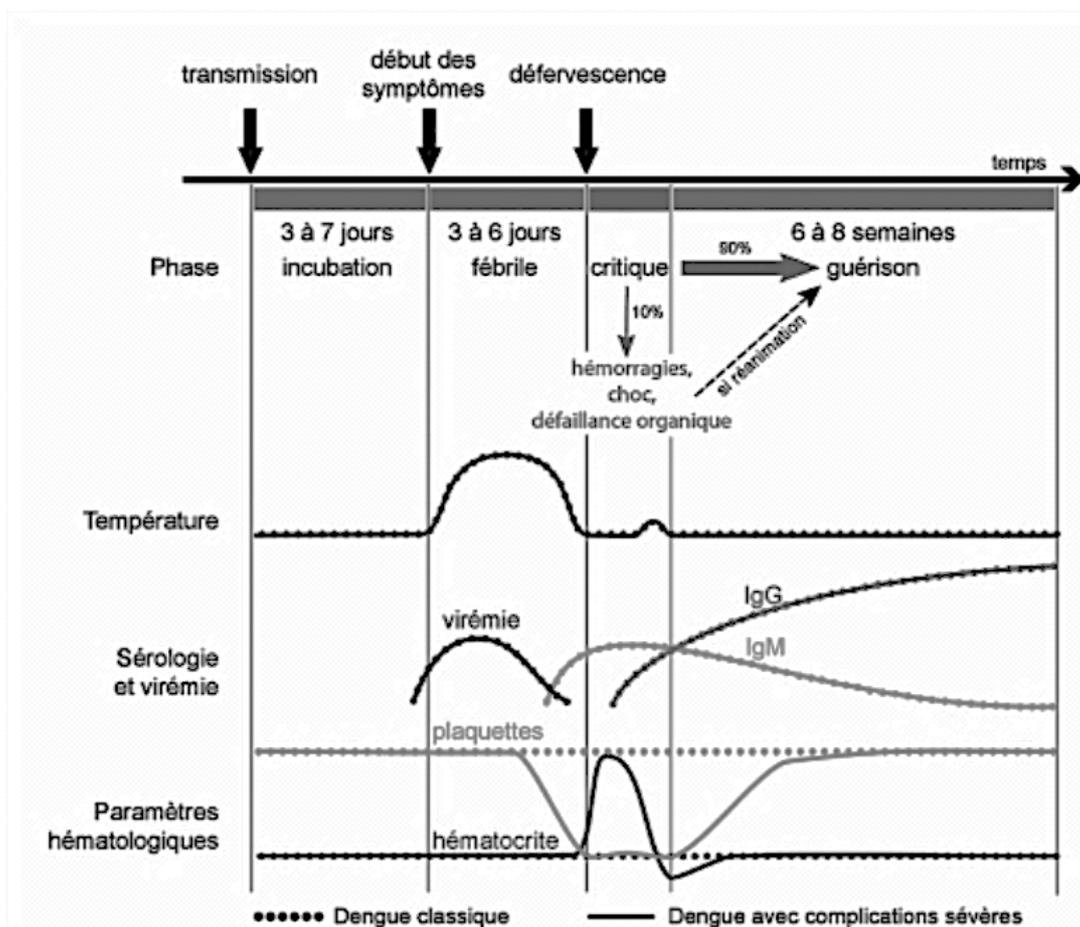


Figure 27 : Évolution de la dengue (Devignot et al., 2010).

#### PHASE FEBRILE

Après l'incubation, cette phase fébrile s'apparente à un syndrome pseudo-grippal et est quasiment inévitable.

L'épisode fébrile associé à une hyperthermie brutale > 38,5-39°C, des myalgies et arthralgies diffuses et intenses (« break-bone fever »), accompagnées d'un malaise général

avec une forte asthénie, frissons, céphalées frontales et rétro-orbitaires, des nausées/vomissements, diarrhées, de possibles éruptions cutanées avec des exanthèmes maculeux ou maculo-papuleux et parfois de possibles signes hémorragiques mineurs tels que pétéchie, purpura, épistaxis, gingivorragies (Devignot et al., 2010; Rapp et al., 2013)...

Aucun de ces symptômes ne permet de distinguer cliniquement la fièvre dengue d'une autre infection fébrile telle que la rougeole, la fièvre typhoïde, leptospirose... De plus les signes hémorragiques mineurs ont une valeur pronostique incertaine. D'après la classification de 2009, le test du lacet ou test du tourniquet positif augmente la probabilité diagnostique de la fièvre dengue. Il s'agit d'une méthode clinique de diagnostic (cf. 1.3.3 Diagnostic) (OMS, 2013; Rapp et al., 2013). A ce stade il est impossible de diagnostiquer une dengue sévère.

De plus, on observe des anomalies au niveau de la numération de la formule sanguine (NFS) (**Figure 27**), non significatives de la dengue mais responsables de certains symptômes.

Une bicytopenie est mise en évidence :

- une leucopénie liée à l'infection responsable de la fièvre, l'asthénie...
- une thrombocytopénie qui entraîne les manifestations hémorragiques mineures (OMS, 2013).

La forte fièvre peut entraîner une déshydratation, en particulier chez les jeunes enfants et par conséquent, responsable parfois de troubles neurologiques et de convulsions fébriles.

Les symptômes de la phase fébrile évoluent vers la phase critique entre 3 à 6 jours environ (Benard, 2015; Gubler, 1998).

### PHASE CRITIQUE

Il n'y a pas de symptôme pathognomonique pour la dengue sévère pendant la phase fébrile. Généralement une défervescence thermique, c'est-à-dire une transition entre la phase fébrile et une phase afebrile, est observée au bout de 4 à 5 jours de phase fébrile (Benard, 2015). La température chute à 37,5-38°C voire moins, ce qui coïncide avec le passage à la phase critique (**Figure 27**).

Deux remaniements physiopathologiques marquent le début de cette phase critique : une hyperperméabilité capillaire et des troubles de l'hémostase qui se manifestent, respectivement, par une hémococoncentration, et une thrombocytopénie (Courageot and Desprès, 2001; Kalayanarooj et al., 1997). La leucopénie mise en évidence précédemment est toujours présente.

L'hyperperméabilité capillaire déclenche une fuite plasmatique vers les compartiments extravasculaires (OMS, 1997).

La fuite de plasma est responsable d'une hémococoncentration notifiée par un taux d'hématocrite augmenté d'au moins 20% au-dessus des valeurs normales (Nle femme : 37-47%, Nle homme : 42-54%) et une hypoprotidémie (Marianneau, 1998).

Le degré d'hémoconcentration dépend de la gravité de la fuite plasmatique car, elle se caractérise par une augmentation du taux d'éléments figurés du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes) par rapport au volume sanguin total.

La période de fuite plasmatique cliniquement significative dure généralement de 24 à 48 heures. Elle est diagnostiquée par la présence d'épanchements séreux ou la présence d'ascites, d'œdèmes, détectables par radiographie pulmonaire ou échographie abdominale. Un remplissage vasculaire par un soluté de réhydratation hyper-osmolaire par voie veineuse, à volume approprié, permet de lutter plus ou moins contre la fuite plasmatique. Suite à ce traitement symptomatique la détection clinique des épanchements est plus pertinente (Gubler, 1998; OMS, 2013).

Outre la fuite plasmatique, la diminution rapide du nombre de plaquettes est responsable de manifestations hémorragiques mineures semblables à celles de la phase fébrile (pétéchies, purpura, épistaxis, gingivorragies, saignements vaginaux, saignements digestifs...)

Le degré de perte de plasma est variable. Une attention particulière sera portée à l'évolution de la maladie et l'apparition de signes d'alertes afin de repérer la progression de la phase critique vers une dengue sévère voire au DSS.

Les patients n'ayant pas présenté de signes alarmants, dont la perméabilité capillaire n'augmente pas après les 24-48 heures, verront leur état s'améliorer progressivement et évoluer vers la phase de convalescence (Marianneau, 1998; OMS, 2013).

#### PHASE DE CONVALESCENCE

La phase de convalescence est l'ultime phase de la dengue. Elle est inéluctable à la maladie, comme la phase fébrile.

Post phase critique, la phase de convalescence débute dans les 48 à 72 heures avec une réabsorption progressive de liquides à partir du milieu extravasculaire. L'état général du patient s'améliore, l'hémodynamique se stabilise, on observe une régression des symptômes (OMS, 1997, 2013).

Certains patients présentent une éruption pétéchiale érythémateuse caractéristique, avec de petites zones limitées rondes de peau normale, associée à un prurit généralisé. De plus à ce stade, des modifications de l'électrocardiogramme, une bradycardie sinusale ou arythmie sont courantes (OMS, 1997).

Au niveau de la NFS, on note une amélioration des constantes biologiques. Du fait de la réabsorption liquidienne, l'hématocrite diminue et revient à la normale voire un peu plus faible en raison de l'effet de dilution. En outre, la leucopénie s'efface généralement après la défervescence. Le retour à la normale du nombre de plaquettes se fait ultérieurement aux leucocytes (OMS, 2013).

Après la rémission des symptômes, une asthénie, des myalgies et arthralgies persistent encore quelques semaines, mais aucune séquelle permanente n'est connue suite à l'infection (Courageot and Desprès, 2001; Gubler, 1998).

## DENGUE SEVERE

La dengue sévère est diagnostiquée suite à des signes d'alertes mis en évidence au début de la phase critique. Elle est observable lors de premières infections par le virus de la dengue et lors d'infections secondaires ([Vedrunes, 2017](#)).

Les signes alarmants précèdent habituellement l'état sévère de la maladie.

L'hyperperméabilité capillaire diagnostiquée lors de la phase critique de dengue, s'accroît. A mesure que la perméabilité vasculaire de la dengue progresse, l'hypovolémie s'aggrave et peut entraîner un choc.

La **Figure 26** détaille les différents signes de gravité et critères de dengue sévère.

La DHF ou dengue sévère se définit par 3 critères :

- une fuite sévère de plasma pouvant entraîner un choc, une accumulation de liquide plasmatique avec ou sans détresse respiratoire
- une diathèse hémorragique
- des déficiences organiques importantes

La clinique observable lors de la forme sévère résulte d'une perméabilité capillaire et fuite plasmatique importante et continue pouvant aller jusqu'au choc hypovolémique ([Vedrunes, 2017](#)).

Des vomissements persistants, douleurs abdominales, l'apparition d'un œdème généralisé, une hypotension... sont des manifestations cliniques d'une extravasation plasmatique conséquente.

Outre la fuite plasmatique, des troubles de l'hémostase sont diagnostiqués. L'hémostase concourt à l'arrêt d'un saignement, donc des anomalies hémostatiques se traduisent par une propension aux manifestations hémorragiques majeures. L'hémostase primaire, première étape, correspond à l'activation plaquettaire. Suite à une lésion de l'endothélium vasculaire, l'agrégation plaquettaire se met en place.

L'hémostase secondaire ou coagulation a pour but de consolider le thrombus formé par les plaquettes. La coagulation correspond à une cascade de réactions enzymatiques faisant intervenir des facteurs de coagulation.

De ce fait, une hémostase anormale est généralement la conséquence d'une fragilité vasculaire, d'une thrombocytopénie et/ou de troubles de la coagulation ([Cambus, 2002](#)).

A ce stade, la bicytopenie mise en évidence lors de la phase fébrile s'aggrave avec une thrombopénie accrue (numération plaquettaire <50-100G/L) et une leucopénie qui se maintient ou qui est susceptible d'augmenter.

En plus des anomalies de la NFS, les patients présentent parfois un coagulogramme anormal suggérant une coagulation intraveineuse disséminée (CIVD) ([Gubler, 1998](#)). La CIVD est un processus d'activation pathologique de la coagulation. C'est un syndrome multi-thrombotique de la microcirculation qui induit des défaillances viscérales par ischémie.

De plus, par la consommation des facteurs de l'hémostase, suivies d'un excès de fibrinolyse réactionnelle, apparaissent des hémorragies telles que pétéchies, purpura, ecchymoses.

Par conséquent, les manifestations mineures de la première phase sont accentuées, et s'ajoutent des hémorragies gastro-intestinales assez franches, une hématurie, ménorragies, des saignements aux points de ponction veineuse, des ecchymoses se développent au niveau du tronc et des extrémités (Gubler, 1998).

La clinique révèle également souvent un débord hépatique de > 2 cm, on parle d'hépatomégalie. Dans les cas les plus sévères, au cours du bilan sanguin on retrouve une cytolyse hépatique avec augmentation des taux de transaminases, (Aspartate aminotransférase (ASAT)/ Alanine aminotransférase (ALAT) : 500 à 1000 U/L) et également des gamma-GT (GGT) (Gubler, 1998).

Des altérations du tissu hépatique caractérisées par des foyers de nécrose centrolobulaires et paracentraux avec des corps acidophiles appelés corps de Councilman sont observés. Ils seraient liés à la réplication virale ou à un effet délétère de la réponse immunitaire antivirale hépatique (Courageot and Desprès, 2001).

D'autres atteintes viscérales peuvent être diagnostiquées telles que des troubles de la conscience, des manifestations d'allure encéphalique, troubles myocardiques ou pulmonaires (Marianneau, 1998).

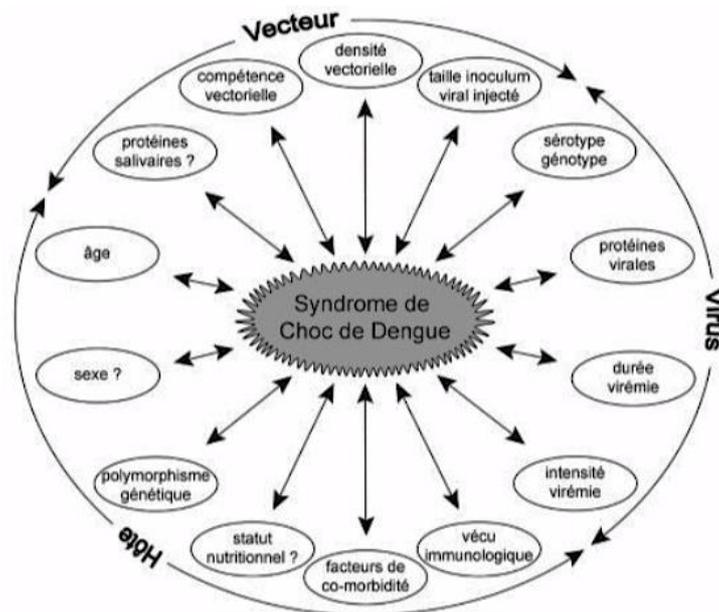
#### SYNDROME DE CHOC DE DENGUE.

Le syndrome de choc de dengue (DSS) est la complication la plus redoutée de l'infection et la plus observée en zone hyper-endémique. Sans prise en charge rapide et adaptée cette forme de dengue serait létale dans les 12-24 heures dans 15 à 50% des cas.

L'évolution clinique vers l'état de choc résulte d'une interaction multifactorielle (**Figure 28**) (Devignot et al., 2010).

On retrouve des facteurs liés :

- au vecteur (densité vectorielle, compétence vectorielle, taille de l'inoculum viral injecté),
- au virus (sérotypage, protéines virales, durée et intensité de la virémie)
- à l'hôte (statut immunologique, facteurs de comorbidité, âge, polymorphisme génétique...)



**Figure 28 :** Aspects multifactoriels sur DSS (Devignot et al., 2010).

Ce syndrome résulte d'une fuite plasmatique brutale, continue et intense, à un niveau critique. Comme un continuum physiologique, suite aux signes d'alerte de la DHF, l'hyperperméabilité capillaire s'accroît allant jusqu'au choc hypovolémique, voire même au stade ultime d'arrêt cardiovasculaire (Benard, 2015; Devignot et al., 2010; Marianneau, 1998; OMS, 2013).

L'hypovolémie se décrit comme un déficit de plasma sanguin dans le système circulatoire ; ayant pour conséquence des troubles circulatoires, une hypotension pouvant aller au choc hypovolémique ou collapsus cardio-vasculaire.

Face à cette hypovolémie, des mécanismes compensatoires sont mis en jeu par l'organisme, c'est la symptomatologie du choc. Il se produit alors, une tachycardie, une tachypnée au repos et une vasoconstriction périphérique responsable d'une moindre irrigation de la peau qui se manifeste par une froideur des extrémités, un pouls périphérique quasiment imperceptible (Devignot et al., 2010; OMS, 2013).

Le choc hypovolémique peut s'aggraver et entraîner une acidose métabolique confirmée par la mesure des gaz du sang ( $\text{pH} < 7,35$ ,  $[\text{HCO}_3^-] < 22 \text{ mmol/L}$ ,  $\text{paCO}_2 < 45 \text{ mm Hg}$ ). Cliniquement, la tachycardie et la vasoconstriction périphériques s'accroissent, les extrémités deviennent cyanosées et les membres marbrés. Afin de compenser l'acidose, on retrouve une hyperventilation compensatrice, dite dyspnée ample de Kussmaul (OMS, 2013).

Compte tenu des troubles circulatoires, le cerveau est moins irrigué et l'un des principaux signes cliniques est une altération de l'état mental. Le patient devient désorienté, anxieux et léthargique, alternant avec des moments d'agitation et convulsions, voire de coma. Occasionnellement, une encéphalite peut survenir en association avec des troubles métaboliques et électrolytiques ou des hémorragies intracrâniennes (OMS, 1997, 2013).

L'état de choc profond et / ou prolongé, qui associe hypoxie, acidose métabolique sévère, hypotension, thrombopénie, peut aboutir à une insuffisance multi-viscérale. Quelques minutes après l'état de choc hypotensif, il peut se transformer en collapsus cardiovasculaire allant souvent jusqu'à l'arrêt cardiaque (OMS, 2013). Une pression différentielle entre la pression systolique et diastolique  $\leq 20$  mm Hg peut indiquer un choc profond (Vedrunes, 2017).

### c) Patients à risque

Pour des raisons physiologiques ou immunitaires, certains patients sont considérés comme à risque, et nécessitent une surveillance plus rapprochée, on peut citer :

- les enfants < 2 ans ou personnes âgées (>75 ans), plus fragiles qu'un adulte sain
- les femmes enceintes (3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse) : un risque de prématurité ou de mort fœtale *in utero* est à noter. De plus, le risque hémorragique existe tant pour la mère que pour l'enfant à naître.
- patients immunodéprimés ou sous chimiothérapie
- patients avec des pathologies associées (diabète, asthme, drépanocytose, thrombocytopathies...) et/ou polymédiqués (insuline, anticoagulant, antiagrégant plaquettaire...)
- Patients avec un surdosage de paracétamol ou une prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- seconde infection par le DENV (Benard, 2015; CIRE Antilles-Guyane, 2013).

### 1.3.2. Physiopathologie et pathogénicité

La pathogénie se définit comme le ou les processus de déclenchement et de développement d'une pathologie. La mise en place de stratégies immunologiques de lutte contre le DENV tel qu'un vaccin, nécessite de comprendre cette pathogénicité virale.

Depuis une cinquantaine d'années, un certain nombre de recherches ont abouti à des hypothèses de pathogénèse de la DHF et DSS. Elles impliqueraient des facteurs de virulence et facteurs liés à l'hôte, entraînant des anomalies de l'hémostase et une perméabilité vasculaire accrue.

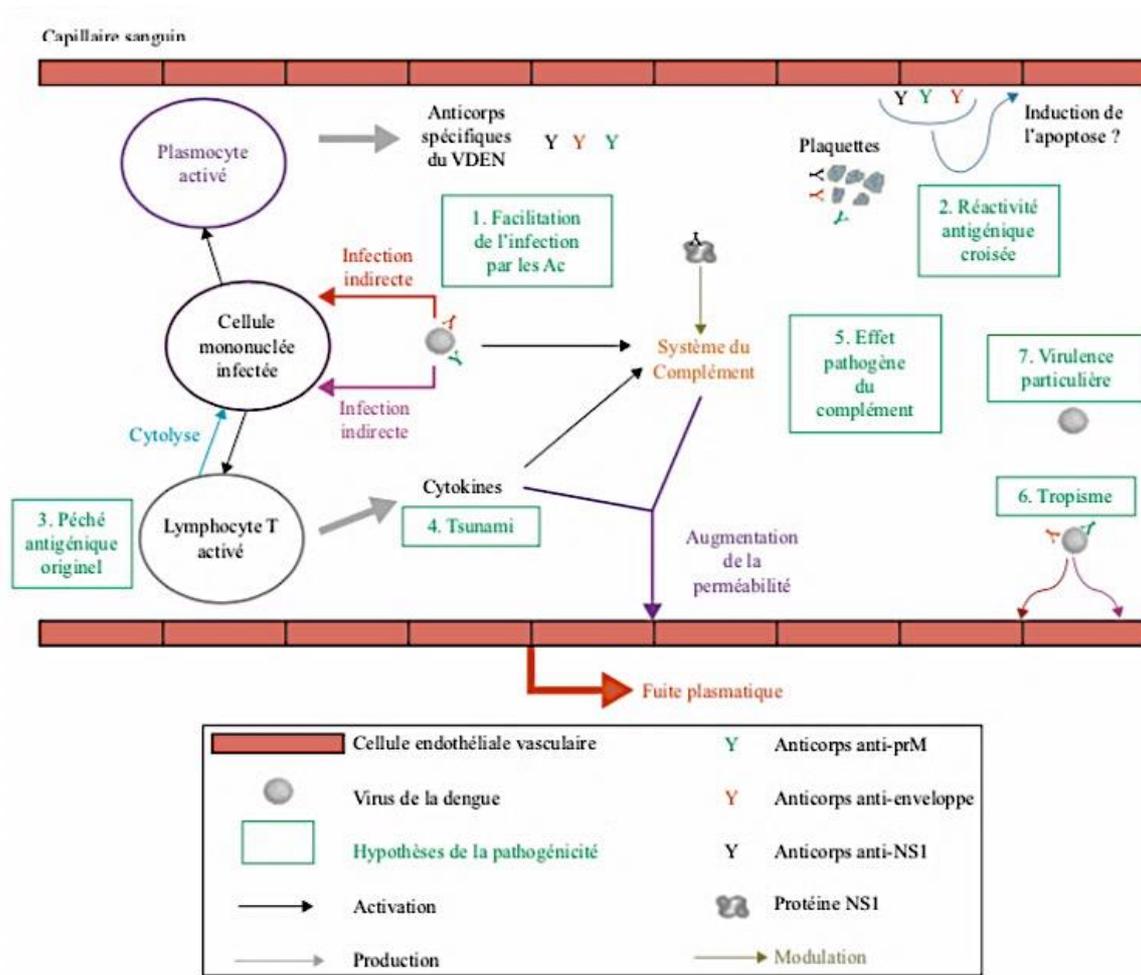
Ces différentes hypothèses de pathogénicité (**Figure 29**) mises en jeu lors de l'infection ainsi que les facteurs responsables de la dengue vont être décrits.

La clinique et la sévérité de l'infection varient en fonction de mécanismes liés à l'hôte tels que les réponses immunitaires, mais aussi en fonction des caractéristiques du virus, comme le tropisme cellulaire et la virulence virale.

Le système immunitaire est le système de défense de l'organisme. Il est constitué d'un ensemble d'éléments de reconnaissance et de défense, qui distingue le soi du non-soi.

La réponse immunitaire (RI) est l'activation des mécanismes de ce système de défense. On retrouve deux types de RI :

- la **RI innée** qui comprend les mécanismes de défense de l'organisme contre un agent pathogène de façon immédiate et non spécifique,
- la **RI adaptative** qui confère une protection plus tardive, spécifique, avec l'immunité humorale et l'immunité cellulaire.



**Figure 29** : Hypothèses de la pathogénicité du DENV (Fragnaud et al., 2014).

- (1) Facilitation de l'infection par les Ac
- (2) Réactivité antigénique croisée
- (3) Pêché antigénique originel
- (4) Tsunami de cytokines
- (5) Effet pathogène du complément
- (6) Tropisme pour les cellules endothéliales
- (7) Virulence particulière

Précédemment (*cf. Cycle de multiplication*) nous avons vu que les cellules permissives au DENV sont les cellules dendritiques, endothéliales, fibroblastes, macrophages, mastocytes, monocytes, kératinocytes (Uno and Ross, 2018).

L'infection des cellules cibles entraîne l'activation des lymphocytes T (Ly T) et des lymphocytes B (Ly B), qui interviennent, respectivement, dans l'immunité cellulaire et l'immunité humorale de la RI adaptative. Le phénomène de facilitation de l'infection par les Ac (**Figure 29- 1**) amplifie le nombre de cellules infectées et la charge virale par des Ac facilitants de faible affinité produits par les Ly B.

Les cellules endothéliales (CE) vasculaires des capillaires peuvent subir une apoptose par réaction croisée des Ac avec des protéines de ces cellules (**Figure 29- 2**).

Les Ly T activés participent normalement à la lyse des cellules infectées. En revanche, leur action est amoindrie et l'élimination des cellules infectées est peu efficace, c'est le pêché antigénique originel (**Figure 29- 3**).

Les Ly T activés libèrent une quantité importante de cytokines (**Figure 29- 4**) qui stimulent les autres lymphocytes et activent le complément.

Ce système du complément (**Figure 29- 5**) est également activé par les immunoglobulines (Ig) spécifiques du virus et son expression, modulée par la protéine NS1.

De plus, le virus aurait un rôle direct dans la pathogénicité, de par son tropisme cellulaire (**Figure 29- 6**) et sa virulence (**Figure 29- 7**) (Fragnaud et al., 2014).

### a) L'hôte

#### REPONSE ADAPTATIVE HUMORALE

A l'issue d'une infection, les cellules activées du SI deviennent des cellules mémoires : les Ly T mémoires et Ly B mémoires, ainsi que des Immunoglobuline de type G (IgG) spécifiques du sérotype infectant.

Au cours d'une réinfection par un même sérotype, ces cellules immunitaires dites mémoires sont présentes dans l'organisme. Les Ly B mémoires sont capables de sécréter des Ac de haute affinité, dirigés contre l'Ag, sans temps de latence. Ces cellules permettent alors une RI plus rapide et plus efficace contre l'agent pathogène, ce qui permet une meilleure prise en charge de l'infection par l'organisme (Vedrunes, 2017).

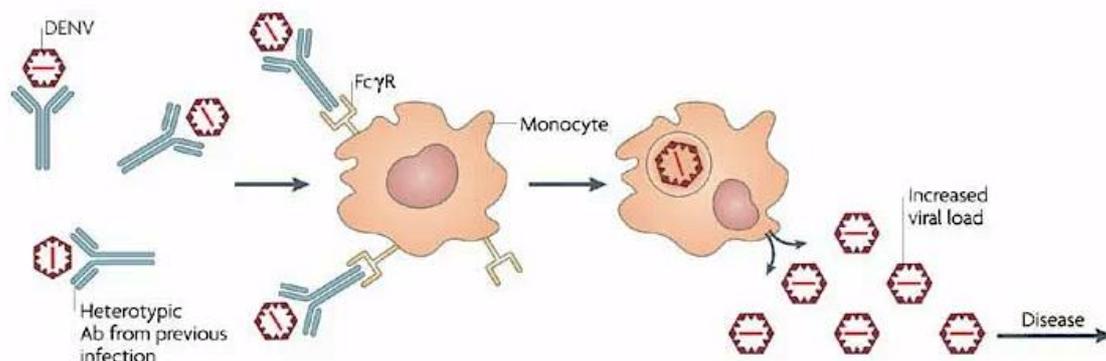
En revanche, lors d'une réinfection hétérotypique par le DENV, une gravité accrue de la maladie est observée. Vraisemblablement, les Ac neutralisants les Ag de la primo-infection, ne neutraliseraient pas le nouveau sérotype. Ainsi le risque de développer une forme sévère de dengue serait plus élevé (Vedrunes, 2017).

L'hypothèse pathogénique que nous allons détailler est généralement observée lors d'une seconde infection hétérotypique par le DENV et expliquerait ce risque de dengue sévère.

#### ▪ Facilitation de l'infection par les anticorps

Ce phénomène de facilitation de l'infection par les Ac (**Figure 30**), aussi appelé *antibody-dependent enhancement* (ADE), émane d'études menées dans les années 70 par Scott B Halstead.

Des données épidémiologiques ont conduit à l'hypothèse que lors d'une infection hétérotypique d'un individu pré-immunisé les symptômes de la maladie seraient exacerbés. L'ADE a été proposé comme mécanisme pathogène des DHF/DSS (Fragnaud et al., 2014; Goncalvez et al., 2007; Halstead et al., 2010).



**Figure 30** : Modèle de l'hypothèse de facilitation de l'infection par les anticorps (Benard, 2015).

Entrée du virus dans une cellule cible via un anticorps.

La primo-infection par le DENV donne lieu à une RI, et deux types d'Ac apparaissent : les Ac dits homologues neutralisants, qui induisent une protection à vie seulement contre ce sérotype primo-infectant, et des Ac hétérologues dirigés contre les 3 autres sérotypes du virus. L'immunité homotypique est permanente tandis que l'immunité hétérotypique ne dure que 2 à 3 mois (Goncalvez et al., 2007).

A l'inverse, la RI semble également être impliquée dans la pathogenèse de la forme sévère.

En effet, au cours d'une deuxième infection, ces Ac hétérologues, à réactivité croisée, diminuent et sont souvent présents à des taux non neutralisants dans l'organisme. Ce qui signifie que le nouveau sérotype infectieux n'est pas contrôlé.

Le virus et ces Ac forment un complexe. Le fragment constant Fc des Ig est reconnu par une cellule cible (souvent une cellule mononucléée) et se lie à son récepteur au Fc (FcR), ce qui faciliterait l'internalisation du virus dans la cellule via l'endocytose (**Figure 30**) conduisant à une réplication virale accrue. Cette facilitation d'infection a pour conséquence : une augmentation du nombre de cellules infectées donc augmentation de la charge virale et une virémie plus importante. La lyse de ces nouvelles cellules infectées produirait des médiateurs vasoactifs et procoagulants, entraînant une réaction inflammatoire inadaptée ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire (Fagnoud et al., 2014; Goncalvez et al., 2007; Vedrunes, 2017).

En 2007, des études ont permis de mettre en évidence l'ADE chez des singes perfusés avec un sérum immun humain contre la dengue. L'ADE a été démontré par une infection séquentielle avec différents sérotypes. Une partie des singes a été immunisée passivement. Puis tous les singes ont été infectés par le DENV et les titres viraux ont été mesurés. Les singes immunisés ont développé des titres viraux largement plus élevés que les singes infectés sans immunité préalable (Goncalvez et al., 2007; Vedrunes, 2017). Ce qui démontre le phénomène de facilitation d'infection par les Ac.

Un autre cas d'infection sévère : chez le nouveau-né. L'ADE est également retrouvé chez le nouveau-né. Les nourrissons peuvent contracter une dengue sévère dès la première infection par le virus. Dans ce cas, les Ac maternels, suite à une infection de la mère par le DENV, sont acquis par voie placentaire (Halstead et al., 2010).

#### ▪ Réaction antigénique croisée

Cette hypothèse pathogénique serait impliquée dans l'apparition de signes cliniques hémorragiques lors de l'infection. Il s'agit d'un désordre auto-immun.

Précédemment (*cf. Dengue sévère*), nous avons vu que des troubles de la coagulation entraînent des manifestations hémorragiques.

Dans la voie commune de la cascade de coagulation, le fibrinogène est converti en fibrine et aboutit à un thrombus.

Contrairement à la coagulation, la fibrinolyse résulte de la conversion du plasminogène en plasmine par l'activateur tissulaire du plasminogène ou l'urokinase. La plasmine digère la fibrine du thrombus en produits de dégradation de la fibrine (PDF) et D-dimères, et donc entraîne la désintégration du réseau de fibrine.

Physiologiquement, il existe un équilibre entre coagulation et fibrinolyse afin de prévenir les hémorragies et le phénomène de thrombose (Chuang et al., 2011).

D'après plusieurs études (Chuang et al., 2011, 2016; Huang et al., 1997), l'apparition de manifestations hémorragiques dans les cas de DS est corrélée à la présence d'auto-Ac induits par le virus qui réagissent de manière croisée avec le plasminogène et améliorent son activation (Chuang et al., 2011, 2016).

On suppose que le DENV induit un déséquilibre entre la coagulation et l'activation de la fibrinolyse.

Des chercheurs ont travaillé à partir de séra de souris immunisées avec le DENV et de patients séropositifs au DENV. L'infection par le DENV induit des auto-Ac dirigés contre les protéines du virus. Les séra à étudier ont été incubés en présence de plasminogène. Par rapport à des groupes témoins, l'analyse par méthode immuno-enzymatique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) et Western blot a révélé des niveaux élevés de liaison de ces Ac anti-DENV au plasminogène, qui démontre la réaction antigénique croisée avec le plasminogène (Chuang et al., 2011; Huang et al., 1997).

Ensuite, une activité sérine protéase qui améliore l'activation du plasminogène en plasmine avec ou sans urokinase a été démontrée (Chuang et al., 2011).

Des anticorps murins (Acm) ont été générés à partir de séra de souris séropositives au DENV. Après incubation des Acm-plasminogène, l'analyse SDS-PAGE a mis en évidence une augmentation de la quantité de plasminogène convertie en plasmine par rapport à un groupe témoin.

Ces résultats suggèrent que l'infection par le DENV peut induire des auto-Ac à réaction croisée qui facilitent l'activation du plasminogène, ce qui contribuerait à l'hyperfibrinolyse expliquant la symptomatologie hémorragique chez les patients atteints de DHF/DSS.

Dans ce cas, l'hyperfibrinolyse est mise en évidence par une augmentation des D-dimères et PDF (marqueurs de fibrinolyse) et temps de thrombine (TT) et un temps de céphaline avec activateur (TCA) prolongés (Chuang et al., 2011).

Il existerait une corrélation positive entre la présence d'Ac anti-NS1 dans le sérum de patients séropositifs et la symptomatologie hémorragique.

Plus tard, en 2016, des chercheurs ont analysé la réactivité antigénique croisée de ces Ac anti-NS1.

Des souris ont été immunisées avec la protéine NS1 dans le but d'obtenir une réponse Ac anti-NS1. Ces Ac anti-NS1 ont été incubés avec plusieurs facteurs de coagulation dont la thrombine et le plasminogène. Grâce à la méthode ELISA, une quantité significative d'Ac dirigés surtout contre le plasminogène mais aussi légèrement contre la thrombine, a été constatée.

De même que pour les auto-Ac, il a été mis en évidence que ces Ac anti-NS1, améliorent l'activation du plasminogène.

Ainsi cette étude suggère que les Ac anti-NS1, par réaction antigénique croisée avec le plasminogène peuvent contribuer à la pathogénie de la dengue sévère (Chuang et al., 2016).

Les Ac anti-NS1 auraient également une réaction croisée avec les plaquettes. Des Ac anti-NS1, en contact avec des plaquettes humaines et de souris ont provoqué une thrombocytopenie transitoire, responsable de manifestations hémorragiques. Donc, ces Ac anti-NS1, seraient aussi antiplaquettaires à réaction croisée responsables de la pathogénie (Martina et al., 2009).

En conclusion, ces études ont démontré que l'infection par le DENV induit des auto-Ac à réaction antigénique croisée avec le plasminogène qui améliore son activation. Il s'agit d'une hypothèse pathogénique permettant de comprendre le mécanisme hémorragique dans les cas de DS (Chuang et al., 2011).

### REPONSE ADAPTATIVE CELLULAIRE

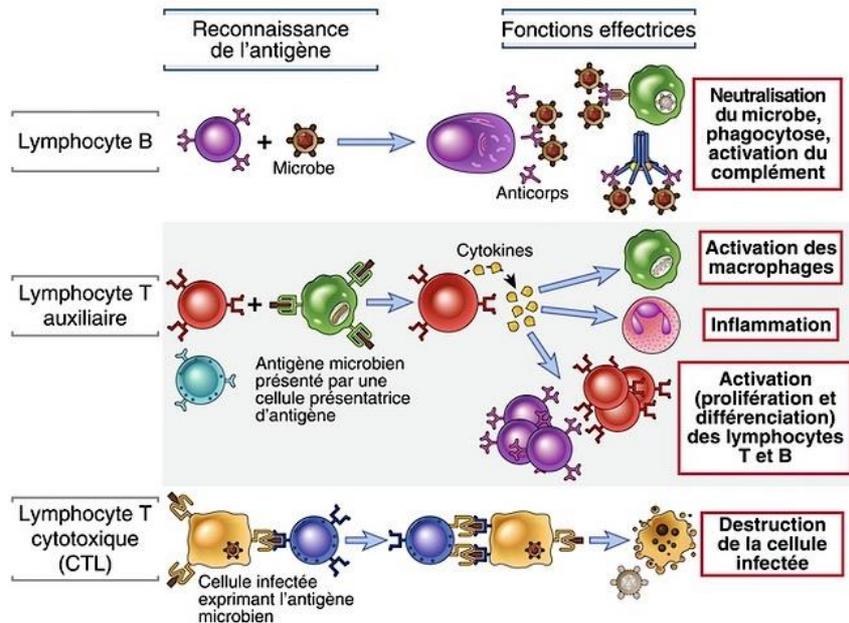
L'immunité à médiation cellulaire est une RI adaptative faisant intervenir les lymphocytes T. Ces cellules immunitaires sont capables de se lier aux cellules infectées via leurs récepteurs (Rc) et répondent aux Ag, associés à un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), à la surface des cellules présentatrices d'Ag (CPA). On distingue deux grandes familles de Ly T (**Figure 31**) :

- les lymphocytes T4,
- les lymphocytes T8.

Ces Ly T4 et T8 possèdent une protéine de surface, respectivement, CD4 et CD8.

Les Ly T sont activés par la liaison Ag/CMH-Ly T. Une fois activés, les Ly T4 se multiplient puis se différencient en Ly T auxiliaires (Ly Th) ou deviennent des Ly T mémoires. Les Ly Th libèrent des cytokines qui stimulent et activent les Ly T8 ainsi que les Ly B de la réponse adaptative humorale (**Figure 31**).

Les Ly T8 sont également sélectionnés et activés par la CPA. Une fois activés, apparaissent des Rc complémentaires aux cytokines. Ces cytokines stimulent leur multiplication et la différenciation en Ly T cytotoxiques (Ly Tc) qui lysent les cellules infectées, par le biais de perforines et de granzymes (**Figure 31**).



**Figure 31** : Les différentes classes de lymphocytes (Medecin Key, 2017).

#### ▪ Péché antigénique originel

Généralement, les Ly T activés, participent à la lyse des cellules infectées. Une mauvaise régulation des Ly T est centrée sur l'idée dite du « péché antigénique originel ». Ces cellules T produiraient des taux significatifs de cytokines pro-inflammatoires et perdraient leur activité cytolytique (Martina et al., 2009).

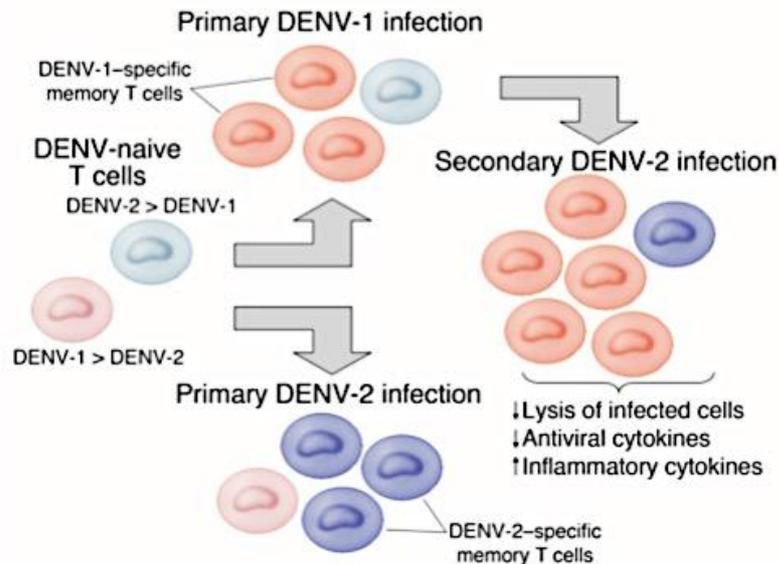
Bien que ces cellules puissent fournir une protection partielle, elles provoquent également une immunopathologie importante.

Les 4 sérotypes du DENV ont entre 60 et 80% d'homologie de séquence d'acides aminés, ce qui permet une reconnaissance croisée par les cellules T mémoires générées lors d'une réponse à une infection antérieure par un sérotype diff rent (Imrie et al., 2007).

Selon cette hypothèse du péché antigénique originel (**Figure 32**), lorsqu'une seconde séroconversion hétérologue par le DENV est rencontrée, du fait du seuil d'activation inférieur des cellules T naïves, les cellules T mémoires issues d'une primo-infection sont préférentiellement activées par le SI.

L'efficacité d'élimination virale des cellules T dépend de l'avidité intrinsèque de leur R<sub>c</sub> pour le CMH. On suppose que les Ly T à réactivité croisée de faible avidité pour le virus hétérologue ne sont pas protectrices. De ce fait, ces Ly T mémoires auraient une faible affinité pour le nouveau sérotype infectant, ayant pour conséquence un contrôle inefficace de ce dernier et une baisse de la clairance virale.

De plus, la libération de cytokines pro-inflammatoires par les Ly T (**Figure 32**) serait responsable de l'hyperperméabilité capillaire. En raison d'une activation prolongée des cellules T, une production accrue de cytokines pro-inflammatoires est observée (Elong Ngono et al., 2016; Martina et al., 2009; Vedrunes, 2017).



**Figure 32** : Modèle d'immunité hétérologue lors d'une réinfection par le DENV et sa pathogénicité (Rothman, 2004).

Parmi les cellules T naïves (couleurs pâles), certaines cellules ont une avidité plus élevée pour le DENV1 que le DENV2 (rouge : DENV1 > DENV2) et d'autres cellules avec une avidité plus élevée pour le DENV2 que le DENV1 (bleu : DENV2 > DENV1). Lors de la primo-infection, les cellules T avec une forte avidité pour le sérotype infectant sont préférentiellement activées et deviennent des cellules T mémoires (couleurs foncées). Lors d'une réinfection par le DENV2 subséquente à l'infection par le DENV1, les cellules T mémoires à forte avidité pour la primo-infection se développent plus que les cellules T naïves. Les cellules T mémoires spécifique du DENV1 ont une faible avidité pour le DENV2, par conséquent les mécanismes de clairance virale sont peu efficaces tandis que les réponses pro-inflammatoires sont stimulées.

Cependant, à ce jour cette hypothèse est encore très controversée. Un certain nombre d'études a montré, à l'aide de modèles murins, une implication des cellules T dans la protection contre le DENV. Les Ly T CD8 protégeraient la souris contre une réinfection hétérotypique.

L'étude d'A. Elong Ngonu publiée en 2016, a permis d'explorer *in vivo* le rôle des Ly T CD8 à réactivité croisée à l'aide de modèles murins transgéniques à HLA (*Human Leukocyte Antigens*) et une immunisation peptidique. Les résultats obtenus confirment les données précédentes, les Ly T CD8 à réactivité croisée réduisent la charge virale du DENV et contribuent à la protection contre le DENV (Elong Ngonu et al., 2016).

#### ▪ Tsunami de cytokines

Une fois activés, les Ly T auxiliaires se différencient en plusieurs sous-types, principalement les Ly Th1 et les Ly Th2. Précédemment on a vu que ces cellules T sont productrices de cytokines. Ils sont définis suivant la spécificité des cytokines qu'ils libèrent.

Les Ly Th1 produisent principalement des cytokines ou interleukines (IL) de type 2 (IL-2, IL-6, TNF, IFN- $\gamma$ ) pro-inflammatoires alors que les Ly Th2 produisent des interleukines anti-inflammatoires qui contrôlent la production d'Ac (IL-4, IL-10, IL-13) (Fagnoud et al., 2014). Il est intelligent de supposer des interactions synergiques entre ces deux types de cytokines.

On a vu que le SI active préférentiellement les cellules T mémoires lors d'une réinfection. Une libération significative de cytokine est observée. Ce phénomène est décrit comme un « tsunami de cytokines » (Fragnoud et al., 2014; Nielsen, 2009).

Cette production considérable de cytokines à un effet direct sur les CE vasculaires en augmentant la perméabilité capillaire responsable de fuites plasmatiques.

Fin des années 1990, une étude publiée par Chaturvedi (Chaturvedi et al., 1999), émet une hypothèse de déplacement (shift) de la réponse des cytokines de type Th1 vers les cytokines Th2 avec la sévérité de la maladie.

Le profil, des cytokines, mis en évidence dans les cas de DF et DHF/DSS illustre ce phénomène de déplacement.

En effet, des taux sériques plus élevés d'IFN- $\gamma$  et d'IL-2 sont retrouvés chez les patients atteints de DF par rapport aux cas plus sévères. Tandis que des taux sériques plus importants d'IL-4, IL-6 et IL-10 sont observés dans les cas de DHF comparé aux DF.

Un taux plus élevé de TNF- $\alpha$  est observé dans les cas de DHF par rapport à des témoins sains normaux.

Plus tard, une série d'études a confirmé ces résultats, montrant une corrélation directe entre le taux de cytokines Th2 et la sévérité de la maladie.

Le passage de la réponse de type Th1 à Th2 probablement impliqué dans la pathogenèse de la dengue serait lié en particulier à la présence d'un taux élevé d'IL-13 et d'IL-18, d'un facteur de croissance  $\beta$  transformant(TGF- $\beta$ ) (Chaturvedi et al., 1999).

Néanmoins, d'autres études remettent en question l'hypothèse du *shift* (Bozza et al., 2008; Martina et al., 2009).

En 2018 (Sehrawat et al., 2018), le rôle de l'IFN- $\gamma$  et du TNF- $\alpha$  dans la pathogénicité a été démontré, et leur niveau élevé en font de bons prédictors de sévérité.

Des échantillons de sang prélevés dans deux groupes de patients : un groupe atteint de DF et un groupe atteint de DS. Les niveaux médians d'IFN- $\gamma$  et de TNF- $\alpha$  ont été calculés dans chacun des deux groupes et se sont révélés significativement plus élevés dans le groupe DS.

Dans diverses études, les taux élevés de cytokines TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-13, IL-7 ont été associés à une dengue sévère (Sehrawat et al., 2018).

Une corrélation positive entre le taux de TNF- $\alpha$  et une thrombocytopénie, ainsi qu'une surproduction de cytokines fréquemment retrouvée dans les cas hémorragiques, suggèrent le rôle probable de ce médiateur dans la pathogénicité, responsable de l'hyperperméabilité vasculaire.

Le TNF- $\alpha$  est également en corrélation avec l'apoptose des CE induite par l'activation de certaines cellules T.

Ce TNF- $\alpha$  a un effet indirect sur la coagulation et la fibrinolyse car il stimule la production de l'IL-6 intervenant dans les anomalies de coagulation et de fibrinolyse.

De même que l'IL-10 qui est en relation avec une thrombocytopénie peut moduler l'activation de la coagulation (Dong et al., 2007; Martina et al., 2009).

La plupart des études mettent en avant des taux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires de type Th1 dans les cas sévères que dans les cas classiques.

Toutes les cytokines Th2 sont également toujours retrouvées à des niveaux plus élevés chez les patients atteints de DS que chez les patients atteints de dengue classique.

Finalement, les résultats de toutes ces études convergent vers une augmentation des taux de cytokines au cours d'une dengue classique ou d'une DS (Fagnoud et al., 2014).

Des résultats divergents sur les niveaux de cytokines entre les études réalisées reflètent la difficulté à doser correctement ces médiateurs. Les cytokines sont des facteurs solubles à demi-vie courte. De plus, le moment et les conditions d'échantillonnage lors de l'infection, la conservation et la technique de dosage ont un impact sur les résultats (Fagnoud et al., 2014; Martina et al., 2009).

### REPONSE IMMUNITAIRE INNEE

A l'inverse de la réponse immunitaire adaptative, la RI innée est la première ligne de défense induite par l'organisme contre un agent pathogène.

Il s'agit d'un système immunitaire non spécifique capable de discriminer le soi du non soi. Cette RI innée est activée le temps que l'immunité adaptative se développe. Plusieurs types de mécanismes de défense non spécifiques sont mis en place face à la reconnaissance du non-soi :

- la **barrière physique** : la peau est le premier système de défense de l'organisme, elle prévient l'entrée de corps étrangers. Les muqueuses constituent également une barrière physique, avec en plus un film de mucus qui permet d'évacuer les possibles pathogènes.
- les **cellules phagocytaires** : il existe plusieurs types de cellules phagocytaires : les granulocytes neutrophiles, les monocytes, les macrophages, les granulocytes éosinophiles, les cellules dendritiques. Ces leucocytes reconnaissent les microorganismes grâce à des Rc de surface et permettent la phagocytose. Les agents infectieux sont internalisés dans une vacuole digestive qui fusionne avec un lysosome et ainsi, par l'action d'enzymes digestives ou de formes toxiques d'oxygène, dégradent le microorganisme pathogène.
- le **système du complément** : c'est un ensemble de protéines agissant en cascade, qui complète l'action des Ac. Les différentes réactions protéolytiques vont mener à la destruction des microorganismes pathogènes via 3 voies biochimiques d'activation :
  - o la voie classique,
  - o la voie alterne,
  - o la voie des lectines liant les résidus mannoses des membranes bactériennes.
- la **réaction inflammatoire** : elle est induite par des cellules de l'organisme (mastocytes, macrophages, cellules dendritiques, histiocytes) qui libèrent des médiateurs chimiques. Ces facteurs chimiques (prostaglandines, histamine, leucotriènes, sérotonine) sont responsables des signes cliniques inflammatoires : la chaleur, douleurs, rougeurs, œdèmes.
- le **système lymphatique** : les leucocytes patrouillent principalement dans le liquide interstitiel. Les capillaires lymphatiques drainent du liquide interstitiel alors appelé la

lymphe. Cette lymphe traverse de nombreux ganglions lymphatiques sur son parcours sanguin, ainsi les agents pathogènes rencontrent les leucocytes.

▪ **Effet pathogène du complément**

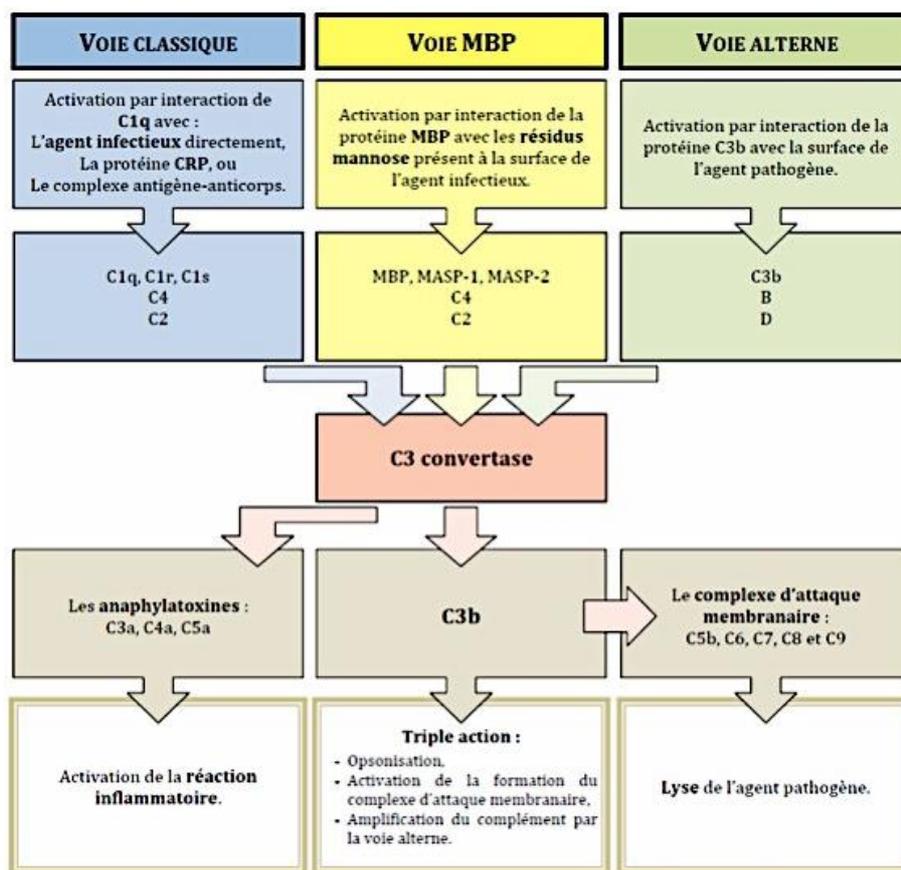
Précédemment, on a vu que le système du complément est activé par 3 voies biochimiques : la voie classique, la voie des lectines et la voie alterne (**Figure 33**).

Le but du complément est de détruire une cellule infectée par un pathogène, par activation de la réaction inflammatoire et facilitation de la phagocytose.

Ces 3 voies convergent vers une des principales protéines zymogènes du complément : la C3 convertase. Suivant la voie d'activation, on retrouve deux types de C3 convertase :

- C3 convertase classique issue de la voie classique et de la voie des lectines
- C3 convertase alterne issue de la voie alterne.

Ces deux complexes moléculaires ont une même activité enzymatique de clivage.



**Figure 33** : Schéma représentant l'action des voies d'activation du complément (Simon, 2009).

A partir de la **voie classique** (**Figure 33**), l'activation du complément est initiée par la fixation d'une première protéine, C1q à une immunoglobuline. C1q est associé à deux sérines estérases : C1r et C1s. Cette fixation entraîne une auto-activation de ces sérines protéases. C1s activée clive le composant C4 du complément en C4a et C4b. C4b se fixe alors au composant C2 qui va à son tour être clivé par C1s en C2a et C2b. C2a reste attaché à C4b formant alors la C3 convertase classique (C4b2a). Cette C3 convertase a la capacité de cliver la protéine C3 en C3a et C3b. Les fragments C4a, C2b et C3a sont libérés dans le plasma. Nous verrons le devenir de C3b ultérieurement.

L'activation du complément par la **voie des lectines (Figure 33)** est plus ou moins similaire à celle de la voie classique. L'activation est initiée par une protéine structurale proche de C1q, une MBL (Mannan Binding Lectin) associée des sérines estérases, MASP 1, 2 et 3 (Mannan Associated Serin Protease).

La protéine MBL se fixe à un résidu mannose à la surface du pathogène. Une fois activées, les MASP ont la capacité de cliver les protéines C4 et C2 du complément et ainsi participent à la formation d'une C3 convertase similaire à celle de la voie classique.

La **voie alterne (Figure 33)** est activée par la fixation d'un fragment C3b issu de la voie classique à la surface du pathogène et qui s'associe à un complexe B. Cette association active une sérine estérase, le facteur D, qui va cliver le complexe B en deux fragments, Ba et Bb. Le fragment Bb reste fixé à C3b, on obtient le complexe C3bBb correspondant à la C3 convertase alterne. Le fragment Ba est libéré dans le plasma.

La C3 convertase classique ou alterne clive C3 en C3a et C3b. Le fragment C3b se fixe à un complexe C3 convertase formant alors un nouveau complexe, appelé C5 convertase. Suivant la voie d'activation on retrouve une C5 convertase classique (C4b2a3b) et une C5 convertase alterne (C3bBb3b).

Cette C5 convertase permettra la formation du complexe d'attaque membranaire.

De la même façon que la C3 convertase, la C5 convertase clive la protéine C5 en C5a et C5b. C5b forme un complexe en s'associant à C6, C7 et C8, qui s'insère dans la double couche lipidique de l'agent pathogène. C9 est ensuite recruté par le complexe, c'est le complexe d'attaque membranaire. En se polymérisant ce complexe entraîne la formation d'un pore transmembranaire permettant la lyse osmotique de la cellule cible.

Le fragment C3b permet d'amplifier l'activation du complément par la voie alterne, la formation du complexe d'attaque membranaire et a une action d'opsonisation du pathogène en se fixant à sa surface (**Figure 33**).

Les fragments C3a, C4a, C5a libérés dans le plasma sont de petites protéines, des anaphylatoxines, médiateurs de l'inflammation (**Figure 33**). Elles ont pour effet :

- d'augmenter la perméabilité vasculaire,
- de favoriser le recrutement des phagocytes,
- d'activer les mastocytes qui libèrent histamine et TNF- $\alpha$  ([Simon, 2009](#)).

Le système du complément, normalement aboutissant à la lyse d'une cellule infectée aurait un effet pathogène lors d'une infection par le virus de la dengue.

Tout d'abord, diverses études se sont intéressées aux taux sériques des composants du complément chez des patients atteints de DF et de DHF. Une hypothèse est mise sur une activité élevée du complément.

Au moment de la défervescence et de l'apparition de fuites plasmatiques, des chercheurs ont constaté des niveaux élevés de fragments C3a et C5a dans le plasma. Ces anaphylatoxines étant des médiateurs de l'inflammation, par conséquent, elles sont en partie responsables de certains signes cliniques, en particulier les fuites plasmatiques. Elles

stimulent également la production de TNF- $\alpha$  qui joue un rôle dans la pathogénicité (*cf* : *Tsunami de cytokines*) (Martina et al., 2009).

Dans une autre étude, des chercheurs ont également mesuré les taux plasmatiques de ces anaphylatoxines C3a et C5a chez des patients séropositifs. Les mesures de ces médiateurs confirment l'étude précédente, C3a et C5a sont retrouvées à des niveaux trois fois plus élevés dans les cas de DHF que de DF (Nascimento et al., 2009).

En outre, la protéine NS1 pourrait activer la cascade du complément (Avirutnan et al., 2006; Nascimento et al., 2009). Lors de la multiplication virale (*cf*. *Cycle de multiplication*), on a vu que NS1 est libérée par la cellule cible, en même temps que les virions néosynthétisés, par exocytose. Au début de l'infection, des concentrations équivalentes de NS1 ont été mesurées dans le plasma de patients atteints de DF et de DHF. Seulement, au cours de la phase fébrile, ces concentrations ont significativement augmenté dans les cas de DHF. Cette forme NS1 soluble (sNS1) en phase fluide peut activer directement le complément (Avirutnan et al., 2006).

En plus de cette activité élevée du complément, une consommation accrue du composant C3 a été démontrée chez les patients atteints de DHF.

Lors de cette étude, les taux de C3 ont été mesurés en phase aigüe chez des patients atteints de DF et DHF. Dans les cas de DF les niveaux de C3 étaient quasiment identiques aux sujets sains. En revanche, dans les cas de DHF, on observe des niveaux de C3 significativement inférieurs à ceux des DF mais également inférieur à ceux du groupe de contrôle sain. Dans le groupe DHF, pendant la phase de convalescence, une augmentation significative de C3 confirme l'hypothèse de consommation accrue du composant en phase aigüe (Nascimento et al., 2009).

Cette consommation accrue du composant C3 aurait pour conséquence une moindre efficacité du complément et donc un contrôle de l'infection moins efficace.

La formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) est corrélée positivement à la gravité de la maladie. D'après certaines analyses, ce complexe pourrait déclencher des réactions cellulaires ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la symptomatologie (Avirutnan et al., 2006).

De ce fait, l'activation du complément et son importante activité l'impliqueraient dans la pathogénicité du DENV (Martina et al., 2009).

## **b) Le virus**

### TROPISME DU VIRUS

On a vu précédemment avec la facilitation de l'infection par les Ac et la réaction antigénique croisée que la gravité de l'infection est liée à la charge virale.

A la piqûre, le DENV est injecté dans la circulation sanguine, et déborde dans l'épiderme et le derme, entraînant une infection des cellules dendritiques épidermiques aussi appelées cellules de Langerhans, et les kératinocytes. Des monocytes et des macrophages

deviennent des cibles virales suite à la migration des cellules infectées dans les ganglions lymphatiques. De ce fait, l'infection est amplifiée et le virus est disséminé via la lymphe (Martina et al., 2009). Le DENV infecte principalement les cellules de la lignée myéloïde. Cependant, du fait du passage lymphatique du virus et probablement d'une propagation hémotogène, en plus des cellules du système immunitaire, l'infection d'autres cellules a été observée : des hépatocytes, des CE, des cellules pulmonaires et spléniques (Vedrunes, 2017).

Des études décrivent la présence du virus dans un certain nombre d'organes, toutefois, le virus n'a pu être isolé que du foie et des cellules circulantes. Ceci peut indiquer que les tissus des organes atteints contenaient principalement un virus dégradé ou un virus associé à des Ac empêchant l'infection des cellules *in vitro*.

Le foie est fréquemment affecté pendant l'infection, le DENV est retrouvé dans une proportion importante dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer. Selon certains rapports, il existerait une corrélation entre des taux élevés d'enzymes hépatiques (ASAT/ALAT) et des tendances hémorragiques. Ces atteintes hépatiques entraîneraient une diminution de la fonction hépatique, telle qu'une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation ayant pour conséquence des coagulopathies.

Des cas d'hépatite associés à une apoptose ou une nécrose sont survenus au cours de la maladie. Malgré cela, seule une petite inflammation est observée au niveau du foie, qui s'expliquerait par une prévalence plus élevée de l'apoptose par rapport à la nécrose (Martina et al., 2009).

Des études ont montré que le derme est le principal site affecté par le virus, bien que son Ag ne soit pas détecté dans les CE mais dans les cellules infiltrées autour de la microvascularisation. Malgré cela, la présence d'Ag du DENV dans l'endothélium vasculaire de poumons a été démontrée. La détection d'Ag ou d'ARN viral dans les CE ne prouvent pas une réplication virale intracellulaire active. La machinerie d'internalisation de la CE n'est pas phagocytaire et donc la présence d'ARN viral dans la cellule serait due à un mécanisme de pinocytose.

D'après ces études *in vitro*, le DENV pourrait se répliquer dans les CE et à ce niveau, l'infection entraînerait des anomalies plutôt fonctionnelles que morphologiques. Le tropisme du DENV pour les CE reste donc controversé (Jessie et al., 2004; Martina et al., 2009).

Il convient de noter qu'une apoptose sélective des CE microvasculaires des tissus pulmonaires et hépatiques ont été diagnostiqués dans des cas de DHF/DSS. Cette apoptose expliquerait la symptomatologie de fuite plasmatique profonde mise en évidence dans les cas sévères (Martina et al., 2009). La protéine NS1 qui se lie sélectivement aux CE pulmonaires et hépatiques favoriserait la perméabilité vasculaire par la reconnaissance de NS1 par des Ac anti-NS1 à réaction croisée (Avirutnan et al., 2007).

Ce tropisme du DENV pour les cellules hépatiques, pulmonaires et endothéliales joue un rôle dans la pathogenèse en amplifiant les autres phénomènes de pathogenèses supposés précédemment.

## VIRULENCE

La virulence représente la vitesse d'envahissement du pathogène, c'est l'intensité du pouvoir pathogène du virus.

Le DENV est constitué de 4 sérotypes (*cf. Structure du virus*), chacun d'entre eux est capable de causer une dengue plus ou moins sévère.

Les sérotypes du DENV sont classés selon différents génotypes. Ces différences génotypiques ont été associées à des différences de virulence.

Des analyses épidémiologiques, suite à la première épidémie de DHF en 1981 en Amérique ont supposé une virulence plus importante du DENV-2, ou encore que ce sérotype aurait pu devenir plus virulent lors de la transmission vecteur - hôte pendant l'épidémie. Une observation similaire a été faite lors d'une épidémie en 1992 en Australie.

De plus, l'intervalle de temps entre l'infection primaire et une infection secondaire pourrait jouer un rôle dans le développement d'une forme sévère. Plus l'intervalle est long, plus le risque de développer une forme grave est élevé. Les épidémies à incidence élevée de cas sévères étaient liées à une réinfection hétérotypique.

L'âge du patient peut également influencer sur la gravité de la maladie. La capacité à infecter différents types de cellules ou différents degrés de gravité peuvent varier suivant le sérotype ou la souche géographique du DENV.

Ainsi, les facteurs viraux et de l'hôte doivent être pris en compte dans l'étude de la virulence ([Martina et al., 2009](#)).

### *1.3.3. Diagnostic*

Du fait des multiples manifestations cliniques et de la probabilité de cas sévères, l'absence de traitement antiviral et de vaccin efficace commercialisé, le diagnostic virologique et biologique de la dengue doivent être fiables et posés assez rapidement.

Tout **diagnostic biologique** débute par le suivi de la cinétique de marqueurs biologiques. Suivant la pathologie, certains marqueurs seront plus remarquables que d'autres. Ces paramètres biologiques renforcent la suspicion de dengue et permettent également d'évaluer la gravité de l'infection.

L'hémogramme est le principal examen biologique de diagnostic et de suivi, il doit être confronté à la chronologie clinique. Il permet de mettre en évidence :

- une thrombopénie progressive, maximale entre J4 et J7. Une thrombopénie sévère (<100 G/L) en phase fébrile ou qui s'aggrave brutalement est considérée comme un signe d'alerte. La sévérité de la thrombopénie témoigne également de la gravité potentielle de l'infection,
- une lymphopénie précoce, souvent profonde et brutale, persiste pendant 3 à 5 jours,
- une augmentation de l'hématocrite est un marqueur d'hémoconcentration, induit par une fuite plasmatique observée entre J3 et J8. Une augmentation de 20% suggère une hypovolémie due à l'hyperperméabilité vasculaire et aux fuites plasmatiques ([Najioullah et al., 2012](#); [Rapp et al., 2013](#); [World Health Organization, 2009](#)).

En plus de l'hémogramme, un bilan hépatique souvent anormal fait ressortir une cytolyse hépatique (ASAT > ALAT), qui peut être un signe de gravité et entraîner une atteinte hépatique (ASAT ou ALAT ≥ 1000 UI/L).

Des anomalies de l'hémostase sont fréquentes avec une élévation isolée du temps de céphaline activé (TCA). Généralement le taux de prothrombine (TP) est normal, sauf en cas de CIVD où il est diminué ou au contraire en cas d'insuffisance hépatocellulaire, il est allongé. En cas de CIVD, on remarque une augmentation des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine (Rapp et al., 2013).

Un test clinique diagnostique également pratiqué est le test du tourniquet ou test du lacet qui met en évidence une fragilité capillaire donc une tendance hémorragique du patient.

Le principe du test est de gonfler un brassard de tensiomètre entre la pression systolique et la pression diastolique pendant 5 minutes. L'apparition de 10 pétéchies ou plus par pouce carré révèle un test positif. Dans les cas sévères de dengue le test donne 20 pétéchies ou plus.

Dans le but de confirmer l'infection par le DENV et dans un contexte épidémiologique, deux méthodes de **diagnostic virologique** (Rapp et al., 2013) sont envisageables :

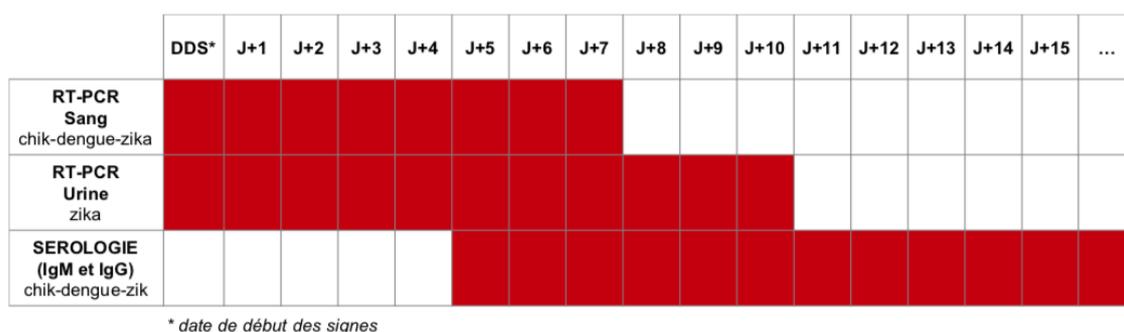
- le diagnostic direct,
- le diagnostic indirect.

Ces différentes méthodes de diagnostic confirment l'infection par le DENV par détection du virus, du génome viral, des Ag viraux, des Ac anti-DENV (IgM, IgG). Après le début de la maladie, le virus est détectable pendant 4 à 5 jours.

La stratégie de diagnostic sera différente suivant le stade de la maladie, les signes cliniques apparents, la zone géographique de contamination et/ou de résidence du patient et la situation épidémiologique (Rapp et al., 2013; Vedrune, 2017; World Health Organization, 2009).

D'après le début d'apparition des signes cliniques, les méthodes de diagnostic utilisées ne seront pas les mêmes (**Figure 34**) :

- jusqu'à 7 jours après apparition des symptômes, les méthodes directes sont indiquées,
- de J5 à J7, les méthodes directes et indirectes sont réalisées,
- après J7, seul le diagnostic direct (la sérologie), est pratiquée (Franke et al., 2017).



\* date de début des signes

**Figure 34** : Schématisation du choix de la méthode de diagnostic biologique de la Dengue, du Chikungunya et du Zika (Franke et al., 2017).

## DIAGNOSTIC DIRECT

Le **diagnostic direct** se compose de 3 techniques différentes réservées au stade précoce de l'infection.

Le génome viral peut être détecté, dans les échantillons biologiques, par des techniques de biologie moléculaire de référence et ainsi permettent d'identifier le sérotype en cause. Les tests de réaction en chaîne de transcriptase polymérase-inverse ou, *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) et RT-PCR en temps réel, se sont développées depuis les années 90. Cette méthode permet d'identifier le DENV et son sérotype responsable de l'infection par rapport à son poids moléculaire.

Les tests de détection du génome viral impliquent 3 étapes de base :

- l'extraction et la purification de l'ARN par des kits commerciaux à base de silice (billes ou silicone),
- l'amplification,
- la détection et la caractérisation du produit amplifié.

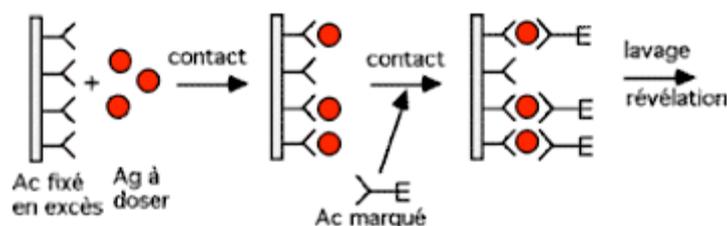
Les produits d'amplification sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose puis sont visualisés sous forme de bande de poids moléculaires différents en utilisant un colorant au bromure d'éthidium. Ainsi les sérotypes de la dengue sont identifiés par la taille de leurs bandes.

La RT-PCR en temps réel suit le même principe que la RT-PCR mais les manipulations ont été simplifiées de façon à n'avoir qu'une seule étape et qu'un seul tube par échantillon, avec un moindre risque de contamination croisée lors de la manipulation. Ces manipulations se font soit en simplex (c'est-à-dire la détection d'un seul sérotype) ou multiplex (identification des 4 sérotypes), les études utilisent directement des amorces spécifiques ou des sondes spécifiques des 4 sérotypes dans le même tube d'échantillonnage.

Des tests ELISA ou immuno-chromatographiques peuvent détecter les Ag viraux, tels que l'Ag NS1 et l'Ag enveloppe/membrane (E/M). L'Ag viral NS1 est une protéine spécifique du DENV présent à forte concentration dans le sang durant les 7 premiers jours de l'infection. Les tests ELISA mis au point ont démontré que des concentrations élevées de ces Ag sous forme de complexes immuns pouvaient être détectées en cas de primo-infection ou réinfection. Afin d'établir un diagnostic précoce, des tests se sont portés surtout sur la détection de NS1.

Les premiers tests utilisaient des Ac polyclonaux et/ou monoclonaux anti-NS1 spécifique d'un sérotype. La détection de l'Ag viral se fait par visualisation d'une réaction Ag-Ac grâce à une réaction colorée produite par l'action d'une enzyme préalablement fixée à l'Ac sur un substrat chromogène ou fluorogène (**Figure 35**).

Sur ce principe, des kits commerciaux mettant en évidence l'Ag NS1 ont été développés (Platelia™ Dengue Ag NS1 kit, Pan-E Dengue Early Elisa kit) ([Benard, 2015](#); [Najioullah et al., 2012](#); [World Health Organization, 2009](#)).



**Figure 35** : Détection d'un Ag par méthode ELISA, exemple du test Platelia™ Dengue Ag NS1 kit (Benard, 2015).

Au départ, les cupules d'une microplaque sont sensibilisées par des Ac anti-NS1 en excès. Les échantillons et le témoin sont incubés, dans les cupules, simultanément avec les Ac monoclonaux anti-NS1 couplés à une enzyme, ici la peroxydase. Si l'Ag NS1 est présent dans l'échantillon, un complexe Acm anti-NS1/Ag NS1/Acm-peroxydase se forme dans la cupule et sera révélé par mesure densitométrique après l'addition du substrat coloré de l'enzyme.

Des tests immuno-chromatographiques ont également été développés sous forme de bandelettes ou de cassettes, cependant leurs performances restent inférieures aux tests précédents : Dengue NS1 Antigen Strip, Dengue Duo Cassette et SD Dengue Duo (Benard, 2015; Najjoullah et al., 2012).

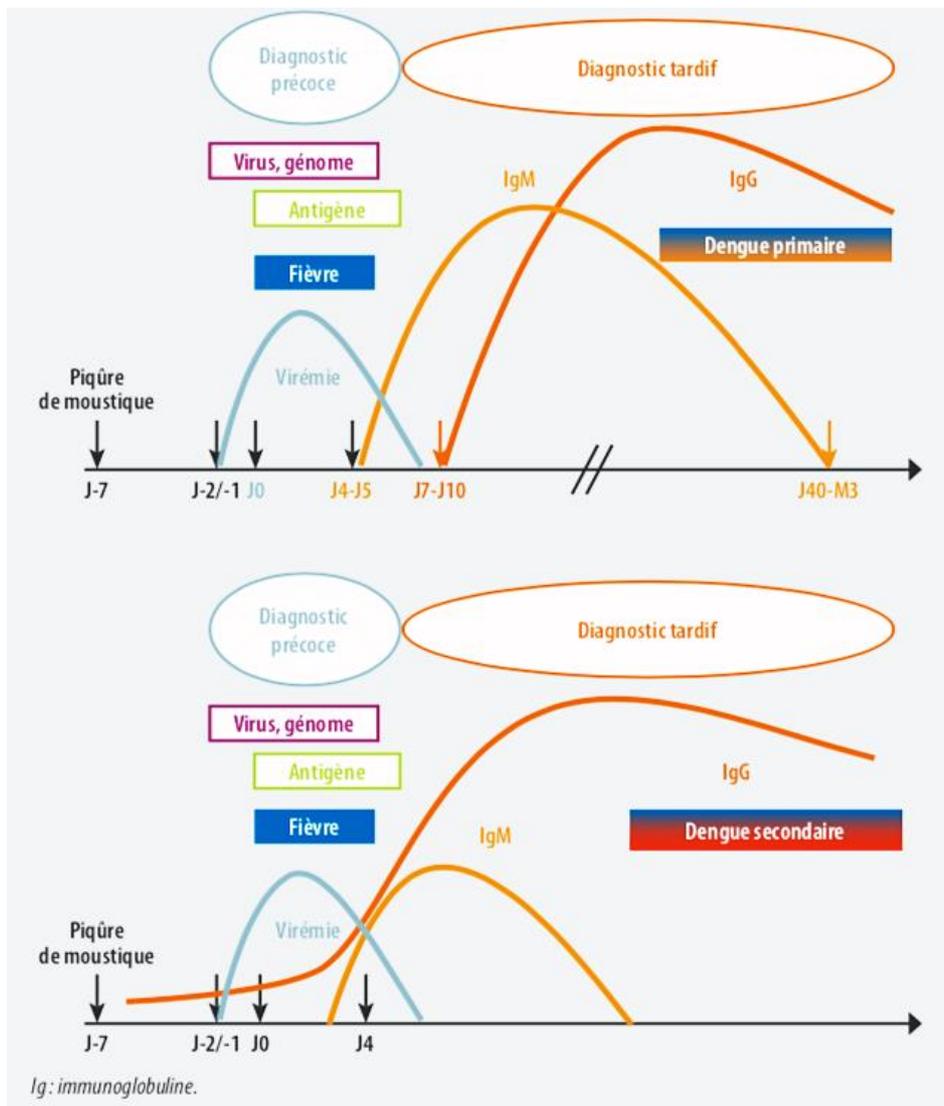
Enfin, le virus peut être isolé par culture, seulement cette technique est généralement moins utilisée car est réservée aux laboratoires de sécurité biologique de niveau 3 comme le Centre National de Référence des Arbovirus (Rapp et al., 2013).

#### DIAGNOSTIC INDIRECT

Le **diagnostic indirect** correspond à une sérologie qui repose sur la détection d'Ac anti-DENV à partir de J5.

Auparavant les techniques sérologiques utilisées étaient les réactions d'inhibition de l'hémagglutination, de fixation du complément et les techniques de séroneutralisation. Aujourd'hui, ces techniques ont été remplacées par les techniques de type ELISA et les méthodes immuno-chromatographiques grâce à la commercialisation de kits (Benard, 2015; Najjoullah et al., 2012).

La cinétique des Ac dirigés contre le DENV est différente selon qu'il s'agit d'une primo-infection ou réinfection.



**Figure 36 :** Cinétique du virus et des anticorps lors d’une infection primaire et secondaire par le DENV (Rapp et al., 2013).

Au cours d’une primo-infection (**Figure 36**), les premiers isotopes d’immunoglobulines à apparaître sont les IgM, 4 à 5 jours après l’apparition des signes cliniques. Le développement de ces Ac neutralisants coïncide généralement avec la défervescence et la diminution de la virémie. Un pic de concentration élevée d’IgM est observé en 2 semaines puis elles diminuent mais persistent plusieurs mois post infection (voire jusqu’à 6 mois). Leur détection permet d’affirmer une contamination récente, datant de moins de 6 mois.

De plus, les IgG apparaissent progressivement au bout de 7 à 10 jours et atteignent leur concentration maximale en 2 à 3 semaines. Des taux modérés, voire faibles, de ces IgG persistent plusieurs années (Benard, 2015; Najjioullah et al., 2012; Rapp et al., 2013; World Health Organization, 2009).

En revanche, au cours d’une seconde infection hétérologue (**Figure 36**), à cause de l’immunité acquise, le taux d’Ac augmente rapidement dès la phase aiguë de la maladie. La cinétique des IgM suit celle de la primo-infection cependant leurs concentrations sont plus faibles voire même indétectables dans 30% des cas, rendant difficile le diagnostic d’infection récente. Quant aux IgG, ils apparaissent plus précocement et leur taux augmente

progressivement en 2 semaines. Des concentrations élevées d'IgG se maintiennent pendant 30 à 40 jours (Benard, 2015; World Health Organization, 2009).

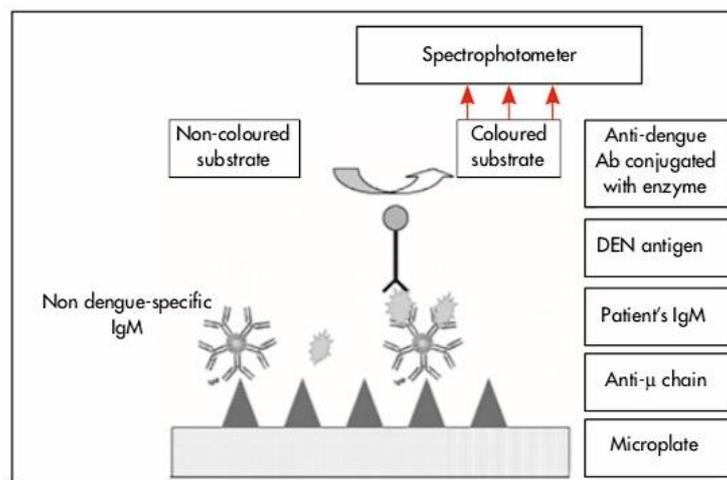
Pour doser ces immunoglobulines, IgM et IgG, deux types de méthodes ELISA ont été développés :

- ELISA de type immuno-capture (**Figure 37**),
- ELISA indirect (**Figure 38**).

Cependant, dans tous les cas, le principe de ces tests reste similaire.

Pour détecter et doser les IgM, on utilise la méthode d'immuno-capture MAC-ELISA (IgM antibody capture ELISA) (**Figure 37**).

Au départ, des Ac spécifiques de la chaîne  $\mu$  (spécifiques aux IgM humaines) sont déposés dans les puits d'une microplaque. Le sérum des patients à diagnostiquer, est incubé dans ces puits au contact des Ac anti- $\mu$ . Quand ils sont présents, les IgM se fixent à ces Ac anti- $\mu$ . Ensuite, des Ag du DENV des 4 sérotypes sont incubés à leur tour, se fixant sur les IgM potentiellement présents dans le sérum. Préalablement, ces Ag de la dengue sont liés à des Ac mono ou polyclonaux anti-DENV conjugués à une enzyme qui transformera un substrat non coloré en produit coloré. Ainsi le complexe formé par la présence d'IgM, Ac anti- $\mu$ /IgM/Ag-Acm-enzyme, sera révélé par colorimétrie et la densité permettant de doser ces IgM sera mesurée par spectroscopie (Benard, 2015; World Health Organization, 2009).



**Figure 37** : Principe du test ELISA (World Health Organization, 2009).

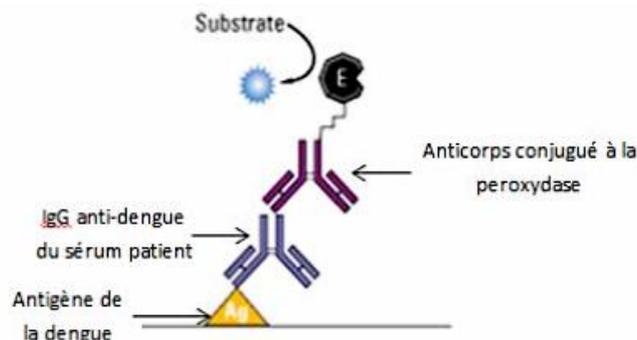
Cette méthode MAC-ELISA a une bonne sensibilité et spécificité, mais seulement pour les prélèvements datant d'au moins 5 jours après le début de la symptomatologie.

La réactivité croisée avec d'autres Flavivirus reste possible, par conséquent, ces limites doivent être prises en compte lors du diagnostic dans les régions où co-circulent ces agents pathogènes (Benard, 2015; Najioullah et al., 2012; World Health Organization, 2009).

En revanche, pour la détection des IgG, on utilise la méthode ELISA indirecte (**Figure 38**) plus sensible que l'immuno-capture car détecte les IgG à concentration plus faible.

Suivant le même principe que précédemment, l'Ag du DENV est fixé à la surface d'une cupule d'une microplaque. Les échantillons de sérum à tester, dont la concentration en IgG est par définition inconnue, sont incubés au contact des Ag, ainsi les complexes Ag-Ac IgG

se forment sur la microplaque. Des Ac secondaires couplés à une enzyme (peroxydase) sont additionnés à la réaction et se lient potentiellement aux IgG que l'on cherche à détecter et à doser. L'ajout d'un substrat, s'il est converti par l'enzyme, émet un produit coloré, permettant de quantifier par spectrométrie le taux d'IgG présent dans le sérum.



**Figure 38** : Schématisation de la détection d'IgG par la méthode ELISA indirecte (Benard, 2015).

Afin de distinguer une primo-infection d'une infection secondaire le rapport IgM/IgG peut être calculé. A cette fin, les tests ELISA de capture d'IgM et d'IgG sont les plus courants (World Health Organization, 2009).

Comme pour la détection antigénique, des kits de diagnostic sérologique sont commercialisés (Figure 39).

Nom commercial	Ig détectées	Principe du test	Publications	S/spé (%)	Échantillons (positif/négatif)
PanBio Dengue Duo	IgM/IgG	EIA C ou I	Vaughn <i>et al.</i> , 1999 Cuzzubbo <i>et al.</i> , 2000 Groen <i>et al.</i> , 2000	99/92 95/100 94/97	78/26 20/40 90/42
Dengue Duo Rapid Strip Test PanBio	IgM/IgG	Immunochromatographie	Palmer <i>et al.</i> , 1999 Wu <i>et al.</i> , 2000 Cuzzubbo <i>et al.</i> , 2001	98/100 98/97 90/86	80/20 94/70 82/107
MRL Diagnostic Dengue	IgM/IgG	EIA C/EIA I	Palmer <i>et al.</i> , 1999 Groen <i>et al.</i> , 2000	98/100 98/90	80/20 90/42
Progen Biotechnik	IgM/IgG	IFA indirect	Groen <i>et al.</i> , 2000	74/88	90/42
IgM and IgG dipstick kits Integrated Diagnostics	IgM/IgG	Elisa indirect	Wu <i>et al.</i> , 2000 Groen <i>et al.</i> , 2000	93/94 97/92	94/70 90/42
Genelabs Diagnostics	IgM/IgG	Blot C/blot I	Groen <i>et al.</i> , 2000	93/94	90/42
Dengue Blot IgM™ Diagnostic Biotechnology Ltd	IgM	Immunoblot	Kuno <i>et al.</i> , 1998	80/95	65/54
Dengue IgM and IgG Dot Blot kits Venture Technologies	IgM/IgG	Immunoblot	Cuzzubbo <i>et al.</i> , 2000	100/97	20/40

NR : non renseigné ; S : sensibilité ; spé : spécificité ; C : capture ; I : indirect.

**Figure 39** : Exemple de kits de diagnostic sérologique commercialisés (Najioullah *et al.*, 2012).

## 2. ÉPIDEMIOLOGIE

### 2.1. ÉVOLUTION EPIDEMIOLOGIQUE

Plusieurs notions sont à définir. Premièrement, on parle d'**endémie** lorsque la maladie est persistante dans une zone géographique, c'est-à-dire ayant une incidence et une prévalence stable. Suivant des facteurs extrinsèques (environnementaux) et intrinsèques, une **épidémie** peut se développer. L'épidémie se définit comme une augmentation rapide de l'incidence de la maladie à une période donnée et en un lieu donné. Par la suite, cette épidémie peut s'étendre à plusieurs larges zones géographiques et au niveau international, on parle de **pandémie**.

#### 2.1.1. Dans le monde

La dengue a longtemps été limitée à l'Asie du Sud-Est, région marquée par les épidémies de 440 000 cas en Chine en 1980 et en Thaïlande de 200 000 cas en 1987. Au cours des dernières décennies, la dengue tend à gagner de nouvelles zones géographiques, du fait de l'augmentation des échanges de biens et de personnes. Précédemment, la distribution des moustiques vecteurs a été élargie, et la pathologie suit par conséquent la même répartition.

La pathologie n'a cessé de s'étendre, atteignant l'Océan Indien, le Pacifique (32 800 cas à Tahiti, Moorea et Polynésie française en 2001), les Antilles françaises (2003, 2006-2008 et 2009-2010) et l'Amérique latine. En 1981, les premiers cas de dengue hémorragique sont apparus à Cuba et dans la Caraïbe.

Aujourd'hui elle est considérée comme une maladie réémergente. Il s'agit de l'arbovirose la plus répandue dans le monde et qui progresse le plus rapidement (**Figure 40**).

Actuellement, tous les continents sont concernés et on note une intensification des épidémies en zones urbaines et une extension aux zones rurales.

Selon les estimations de l'OMS, 3,9 milliards d'individus, dans 128 pays, sont exposés à l'infection par le DENV. Chaque année dans le monde, on compterait 390 millions de cas de dengue, dont 96 millions présentant des manifestations cliniques dont un demi-million de cas considérés comme sévères, dont une très forte proportion d'enfants.

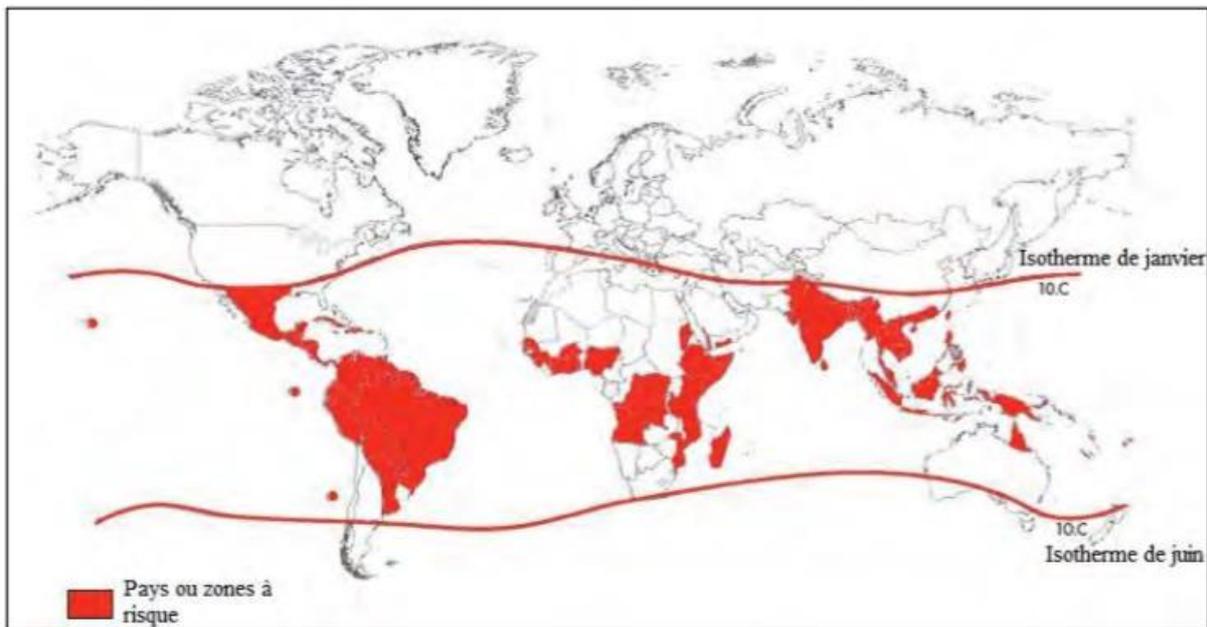
La seconde guerre mondiale a entraîné des changements démographiques et écologiques importants qui ont favorisé la transmission et la propagation de la dengue dans le monde, y compris une mobilité accrue de personne dans les zones endémiques. Le transport de marchandises, l'expansion économique et l'urbanisation continue ont facilité le mouvement et la reproduction des vecteurs adultes et la propagation des virus.

D'abord limitée à l'Asie du Sud-Est, l'infection s'est étendue au Pacifique occidental, ces deux régions sont donc les plus touchées, puis à l'Afrique, l'Amérique, les Antilles françaises, la Méditerranée orientale. Actuellement la dengue est endémique dans plus de 100 pays ([Institut Pasteur, 2016](#); [InVS, 2012a](#); [OMS, 2020a](#)).

A travers le globe, on distingue schématiquement deux modes épidémiologiques :

- des zones endémiques (Asie du Sud-Est) où circulent en permanence les 4 sérotypes. Ces zones présentent des cas de dengue sporadiques avec des périodes épidémiques, le plus souvent en saison pluvieuse,
- des zones épidémiques (Amérique tropicale, la Caraïbe) où les épidémies sont plus franches. Généralement, l'épidémie est déclenchée par la circulation d'un nouveau sérotype (ou d'un sérotype déjà connu après une période assez longue), contre lequel la population n'est pas immunisée. Ces épidémies sont corrélées aux périodes cycloniques et inondations.

On parle d'hyper-endémicité quand une épidémie est causée simultanément par plusieurs sérotypes (Benard, 2015; Malon, 2007).



**Figure 40** : Zones du monde à risque de dengue (World Health Organization, 2009).

### ASIE ET PACIFIQUE

Dans cette région du globe, 17 pays sont endémiques ou hyper-endémiques : Birmanie, Cambodge, Indonésie, Laos, Malaisie, Philippines, Singapour, Thaïlande, Timor Leste, Vietnam... (InVS, 2012b).

Environ 1,8 milliards de personnes, soit plus de 70% de la population à risques de dengue dans le monde, vivent dans les pays d'Asie du Sud-Est et de la région Pacifique occidentale. Cette région concentre 75% de la charge mondiale de morbidité due à la dengue.

Les épidémies se développent suivant la saisonnalité, préférentiellement en saison humide, pluvieuse.

La région du sud-est asiatique se divise en deux zones :

- une zone tropicale (Indonésie, Malaisie, Timor et Singapour) où un pic de transmission survient généralement d'octobre à avril. En Indonésie le pic le plus haut est relevé au mois de janvier,
- une zone subtropicale (Cambodge, Birmanie, Laos, Thaïlande, Philippines et Vietnam) avec un pic de transmission entre mai et septembre.

Depuis 2000, de nouvelles zones d'Asie du Sud-Est sont désormais touchées par des épidémies de dengue, et ces dernières sont en hausse dans les zones déjà endémiques. En 2003, des cas de dengues ont été identifiés dans 8 pays : le Bangladesh, l'Inde, l'Indonésie, les Maldives, le Myanmar, le Sri Lanka, la Thaïlande et le Timor-Leste ([World Health Organization, 2009](#)).

Le seul pays du Sud-Est asiatique n'ayant pas rapporté de cas autochtone est la République populaire démocratique de Corée ([World Health Organization, 2009](#)).

La dengue est un problème de santé publique majeur dans la région du Pacifique occidental. Depuis la dernière pandémie majeure en 1998, des épidémies ont largement eu dans la région. Le Cambodge, la Malaisie, les Philippines et le Vietnam sont les 4 pays avec le plus grand nombre de cas et de mort en Asie.

L'incidence annuelle varie suivant le pays et l'année. Historiquement, les cas ont été principalement observés autour des zones urbaines et péri-urbaines où la densité populationnelle facilite les transmissions.

Cependant, les récentes épidémies telle qu'au Cambodge en 2007 suggèrent qu'elles apparaissent désormais en zones rurales ([World Health Organization, 2009](#)).

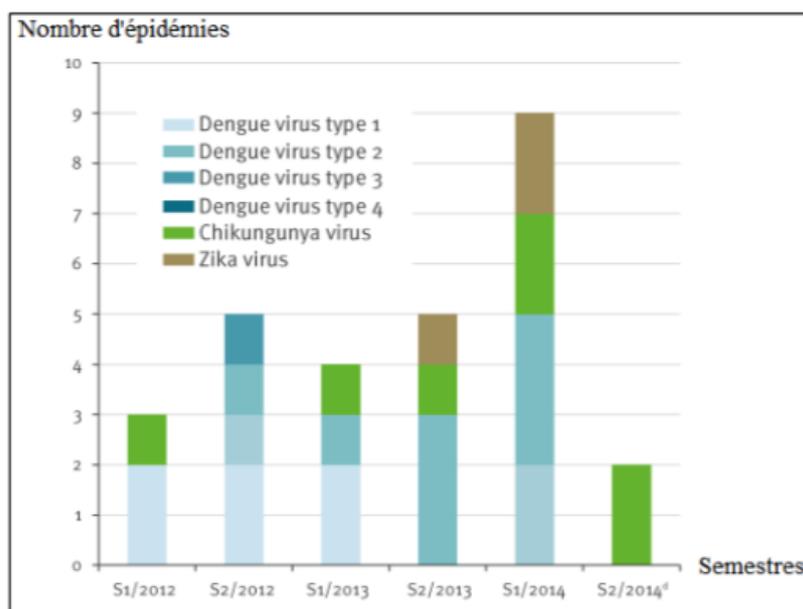
Contrairement aux autres zones où plusieurs sérotypes circulent simultanément, dans le **Pacifique sud**, on observe généralement la circulation d'un stéréotype prédominant. Tous les 5 à 10 ans, surviennent de nouveaux cycles épidémiques, liés à la réintroduction d'un nouveau sérotype.

La dernière grande épidémie remonte à l'an 2000. A partir de fin 2006, une recrudescence a été observée, notamment en Polynésie, aux îles Cook, en Nouvelle-Calédonie, au Tonga et à Palau.

En 2003 la Nouvelle-Calédonie a enregistré la présence d'une épidémie de sérotype 1, puis en 2008-2009 une de sérotype 4 et depuis septembre 2009, les cas surviennent de façon sporadique.

En **Polynésie française**, des épidémies ont été rapportées en 2001 (stéréotype 1, 33 800 cas estimés, 633 formes sévères et 8 décès), 2006-2007 (stéréotype 1, 4 500 cas notifiés, 29 formes sévères) et 2009 (stéréotype 4, 24 500 cas estimés, 3 formes sévères, aucun décès). Depuis, les cas de dengue surviennent également sporadiquement.

En 2002-2003, une importante épidémie de sérotype 1 a affecté l'archipel de Wallis-et-Futuna avec 3 000 cas identifiés. Depuis 2004, des cas sporadiques sont signalés (**Figure 41**) ([Vedrunes, 2017](#)).



**Figure 41** : Incidence des épidémies des arboviroses (Dengue, Chikungunya et Zika) de janvier 2012 à septembre 2014 dans le Pacifique (Vedrune, 2017).

En 2004, une première épidémie de dengue est rapportée au Bhoutan et en novembre 2006, deux ans plus tard, le Népal a également signalé pour la première fois la présence de cas autochtone.

En 2013, des cas se sont produits en Chine dans la province de Yunnan. La même année, à Singapour et au Laos, une augmentation du nombre de cas a été notifiée après plusieurs années sans épidémie (OMS, 2020a).

En 2014, les tendances indiquent une augmentation du nombre de cas en Chine, dans les îles Cook, à Fidji, en Malaisie et à Vanuatu, le virus du type 3 (DEN 3) touchant les pays insulaires du Pacifique après une absence de 10 ans. La dengue a également été signalée au Japon après une absence de plus de 70 ans.

En 2015, New Delhi (Inde) a connu la pire flambée de son histoire depuis 2006 avec plus de 15 000 cas signalés. Dans le Pacifique, les Îles Fidji, Tonga et la Polynésie française ont continué d'enregistrer des cas.

L'année 2016 est marquée par d'importantes flambées de dengue. La région du Pacifique a déclaré plus de 375 000 cas suspects de dengue, dont 176 411 notifiés aux Philippines et 100 028 en Malaisie, ce qui représente une charge similaire à celle de l'année précédente pour les 2 pays. L'île de Salomon a enregistré une flambée de cas de dengue avec plus de 7000 cas suspects (OMS, 2020a).

En 2017 la Région du Pacifique occidental a notifié des flambées de dengue dans plusieurs États Membres de cette région ainsi que la circulation des sérotypes DENV-1 et DENV-2. Le nombre de cas de dengue enregistrés dans le monde a atteint son maximum en 2019. Toutes les Régions ont été touchées et pour la première fois, la transmission de la dengue a été enregistrée en Afghanistan.

De nombreux cas ont été notifiés au Bangladesh (101 000), en Malaisie (131 000), au Viet Nam (320 000) et aux Philippines (420 000).

Heureusement, du fait de l'amélioration de la surveillance et de la prise en charge (PEC), la létalité est en diminution.

Cependant, les conséquences sur les systèmes de santé ainsi que les répercussions sociales et économiques font de la dengue, un problème de santé publique majeur.

## AFRIQUE

Contrairement à l'Asie et à l'Amérique, les données sur la circulation virale sont faibles dans les pays africains membres de l'OMS. Tous les pays du continent ne notifient pas officiellement à l'OMS les cas de dengue.

Cette situation est liée au manque de moyens diagnostics, aux difficultés de diagnostic différentiel avec d'autres arboviroses fébriles au tableau clinique similaire, telle que le Chikungunya. De ce fait, il existe des rapports d'épidémies incomplets. Les connaissances actuelles sur l'épidémiologie reposent donc sur les données de la littérature, les études de séroprévalence, sur le suivi de certaines populations spécifiques comme les militaires ou encore sur les cas importés en provenance d'Afrique ([InVS, 2012c](#); [World Health Organization, 2009](#)).

En 2007, le Gabon connaît une épidémie de dengue de sérotype 2 concomitante à une épidémie de Chikungunya. Les mêmes épisodes sont rapportés en 2010.

A Abidjan et ses environs, une épidémie de dengue concomitante d'une épidémie de fièvre jaune est survenue en 2008.

Jusqu'alors exempt d'épidémie, le Cap-Vert connaît en octobre 2009, une importante épidémie de dengue de stéréotype 3 ; plus de 21 000 cas y ont été enregistrés. Simultanément, le Sénégal rapportait 55 cas de dengue du même stéréotype. C'est la première fois que ce sérotype était isolé au Sénégal. 3 cas importés sont identifiés par le réseau de surveillance national des laboratoires en Ile-de-France.

Au Soudan, les premières épidémies sont rapportées en 1984-1986. Puis en 2009, 66 cas suspects sont enregistrés, et au moins 100 en 2010.

En 2010, une épidémie de stéréotype 3 a été rapportée aux Comores. Ce pays n'avait plus déclaré d'épidémie depuis 1993.

2 cas diagnostiqués positifs chez des touristes italiens ont été importés d'Égypte suite à un séjour sur la côte de la Mer Rouge. Il s'agit de la première indication de la circulation du virus dans cette région depuis les années 40.

Au Kenya, en 2011, des épidémies faisant au moins 5 000 cas suspects ont été confirmés dans plusieurs villes. Les précédentes épidémies remontaient aux années 80 ([InVS, 2012c](#)).

Les cas importés diagnostiqués chez des voyageurs de retour d'Afrique démontrent l'existence d'une circulation virale dans certains pays, en particulier en Afrique de l'Est (en Tanzanie, Érythrée aux Comores), en Afrique de l'Ouest (en Côte d'Ivoire, au Mali, au Sénégal, au Burkina Faso, au Bénin et au Cameroun), et en Afrique du Nord (en Égypte) ([Vedrines, 2017](#)).

En 2016, dans la Région africaine, le Burkina Faso a notifié une flambée localisée de dengue, avec 1061 cas probables.

Selon l’OMS, en 2019, des cas continuent d’être identifiés en Bénin, au Soudan, en Tanzanie et à La Réunion. 19 cas suspects et 11 confirmés, dont 2 décès entre mai et octobre sont survenus au Bénin. Au Soudan, les autorités sanitaires notifient 1720 cas dont 17 décès en novembre. En Tanzanie, 6 917 cas confirmés, dont 13 décès sont rapportés par les autorités sanitaires d’août à octobre. Enfin, à La Réunion, 18 066 cas confirmés et 14 décès sont notifiés en novembre 2019 ([Hengy, 2019](#)).

## AMERIQUE

Suite à des campagnes d’éradication d’*Ae. Aegypti*, dans les années 60 et début des années 70, la transmission de la dengue avait été interrompue.

Toutefois, la croissance démographique, l’urbanisation non contrôlée, les catastrophes naturelles et la paupérisation des populations touchées par la maladie ont abouti à des ré-infestations de moustiques. De plus, les mesures de surveillance et de contrôle vectoriel qui n’ont pas été maintenues semblent également en cause. La dengue s’y est alors propagée avec des épidémies cycliques survenant tous les 3-5 ans, notamment dans les Caraïbes, en Amérique centrale et du Sud.

Le plus grand foyer est apparu en 2002 avec plus de 1 million de cas signalés. Les 4 stéréotypes du virus circulent sur le continent américain augmentant le risque de survenue de formes graves ([Vedrunes, 2017](#); [World Health Organization, 2009](#)).

Depuis 2000, la Caraïbe a été confrontée à 4 ou 5 épidémies de dengue, dont une de grande ampleur en Martinique et en Guadeloupe, en 2010. Ces épidémies seront présentées ultérieurement (*cf. Zoom sur les Antilles*)

Plus récemment, en 2013 des cas ont été notifiés en Floride. La dengue a continué de sévir dans plusieurs pays d’Amérique latine, notamment au Mexique, Costa Rica et au Honduras. En 2015, l’île d’Hawaï (États-Unis d’Amérique) a été touchée par une flambée, avec 181 cas signalés, et la transmission se poursuit en 2016.

L’année 2016 est marquée par d’importantes flambées de dengue. L’Amérique latine a notifié plus de 2,38 millions de cas, dont 1,5 millions au Brésil, soit environ 3 fois plus qu’en 2014. 1032 décès dus à la dengue dans la région ont également été recensés ([OMS, 2020a](#)).

En 2017, une baisse considérable des cas de dengue est enregistrée en Amérique, passant à 584 263 cas en 2017, soit une baisse de 73%. La même année, le Panama, le Pérou et Aruba sont les seuls à avoir enregistrés une augmentation du nombre de cas.

Une baisse du nombre de cas de dengue est constatée au cours de la période qui suit la flambée de maladies dues au virus du Zika, cependant, on ignore encore quels en sont exactement les facteurs ([OMS, 2020a](#)).

Le 19 novembre 2019, l’Organisation panaméricaine de la santé (OPS) a recensé 2 848 381 cas suspects et confirmés de dengue, 1256 décès. Le Brésil a signalé 73% des cas (2 070 170 cas), soit un nombre de cas multiplié par près de 10 par rapport à la même période en 2018 avec 231 481 cas. Au Brésil, les 4 sérotypes du DENV circulent ([Hengy, 2019](#)).

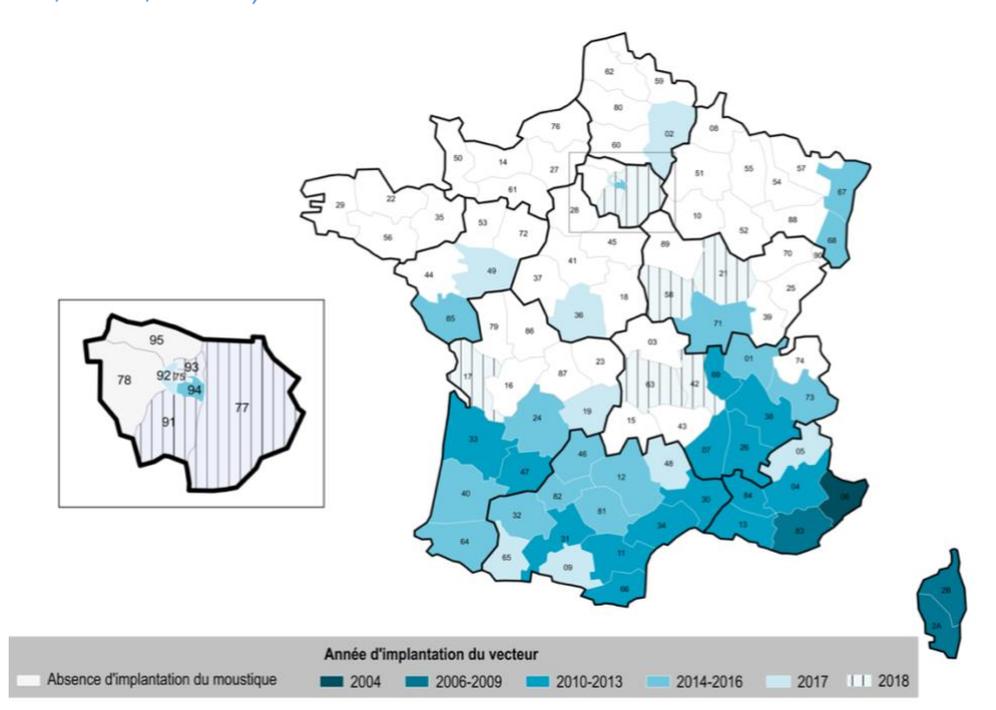
Selon l’OPS, l’Amérique latine affronte une nouvelle épidémie. Au 6 mars 2020, depuis le début de l’année, 569 400 cas ont été rapportés dont 118 morts. Cette épidémie qui a commencé en 2019, est considérée comme la plus grande épidémie du sous-continent.

Partout, la hausse est considérable, avec 3,1 millions de cas comptabilisés dont 25 000 classés comme sévères et 1534 morts, soit 30% plus élevée qu'en 2005. Au Mexique, on observe entre janvier et février 2020 une augmentation du nombre de cas de 104% (1455 cas) par rapport à 2019 (711 cas). Au Pérou, l'alerte sanitaire est également décrétée, on dénombre 15 décès. En Argentine, près de 800 personnes sont touchées et 3 décédées (Montoya, 2020).

## EUROPE

Précédemment (cf. *Description du vecteur*), on a vu que la répartition du vecteur se faisait préférentiellement dans les zones tropicales et subtropicales du globe. Cependant une menace existe désormais en Europe. Depuis 2004, le moustique *Ae. albopictus* s'est progressivement disséminé du sud de la France métropolitaine vers le nord (**Figure 42**). Désormais, il s'est implanté en France métropolitaine (30 départements en mai 2016). De par la présence de ce vecteur, le risque épidémique à partir de cas importés est devenu réel. De ce fait, le ministère chargé de la santé a développé, depuis 2006, un dispositif de lutte contre la dengue.

En 2010, une première transmission de cas autochtones a été rapportée en France et en Croatie, ainsi que des cas importés dans 3 autres pays européens (Giron et al., 2015; Inserm, 2017; OMS, 2020a).



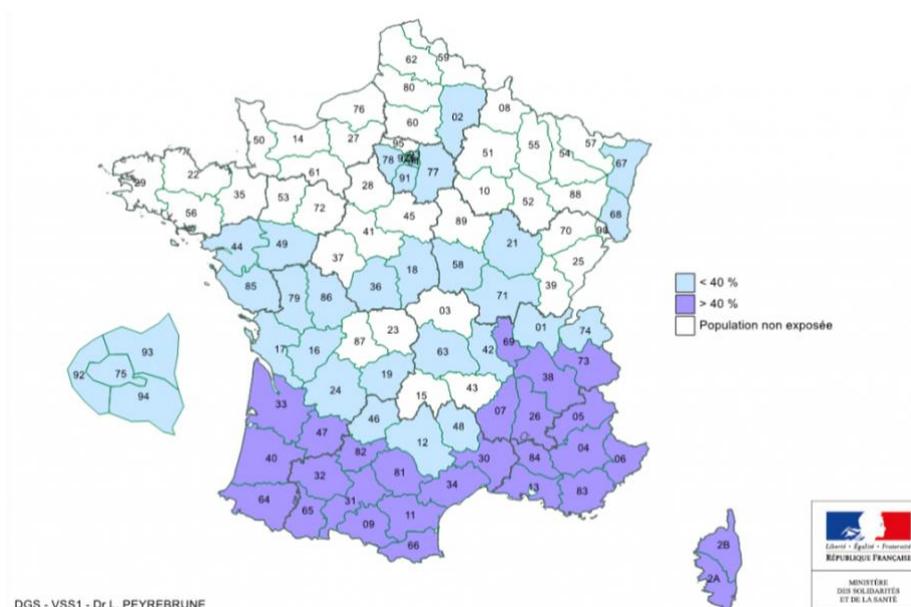
**Figure 42** : Évolution de l'implantation du vecteur de la dengue en France métropolitaine par département et année (Santé Publique France, 2020a).

En 2012, sur l'archipel de Madère au Portugal, une flambée de dengue a été signalée, avec 18 cas confirmés et 191 cas probables au 10 octobre 2012. Plus de 2000 cas, dont plusieurs importés, ont été notifiés au Portugal et dans 10 autres pays européens.

Les autorités de santé publique portugaises mettent alors en place des mesures de lutte anti-vectorielles locales, dans le but de limiter l'exportation des vecteurs infectés hors des îles de Madère et d'impacter la population (OMS, 2012; Vedrunes, 2017).

Entre août et septembre 2015, 7 cas autochtones du même sérotype (DENV-1) ont été identifiés dans la périphérie de Nîmes.

En 2019, la majorité des cas rapportés en France métropolitaine sont des cas importés avec 657 cas recensés de mai à novembre, dont 14% avaient séjournés sur l'île de la Réunion. Au 1er janvier 2020, le sud métropolitain est largement colonisé par le moustique tigre (**Figure 43**). Selon les départements, on observe un pourcentage de population exposée différent.



**Figure 43** : Pourcentage de la population exposée au moustique tigre en France métropolitaine au 1<sup>er</sup> janvier 2020 (Peyrebrune, 2020).

Du 1er mai au 18 septembre 2020, 370 cas de dengue ont été confirmés en France métropolitaine. De plus, depuis fin août 2020, plusieurs cas autochtones sont identifiés :

- un cas probable dans le Gard,
- un foyer dans un quartier Niçois (Santé Publique France, 2020b).

Le risque d'apparition de nouveaux foyers épidémiques en France est donc réel, d'autant que 60 à 85% des cas sont asymptomatiques.

Des cas autochtones sont désormais observés quasiment chaque année dans plusieurs pays européens.

### 2.1.2. Zoom sur les Antilles

Dans les Départements Français d'Amérique (DFA), les épidémies surviennent généralement lors d'un changement du principal sérotype circulant, et quand les populations non immunisées (touristes, nouveaux immigrants, habitats n'ayant jamais été exposés au sérotype circulant) sont exposées à ce nouveau sérotype. Depuis 2009, la maladie sévit sur un mode épidémique dans les DOM-TOM.

Les DFA ont adopté un Programme de Surveillance, d'Alerte et de Gestion des Épidémies (PSAGE) de dengue (**Figure 44, 45**). Ce programme a pour rôle de graduer des stratégies

de surveillance et des actions de gestion en fonction du risque épidémique. D'autre part, il vise à organiser et répartir le rôle de chacun des intervenants dans la surveillance et la lutte contre l'infection. La phase de l'épidémie est évaluée suivant le nombre de cas cliniquement évocateurs de dengue vus en consultation de médecine générale de ville, recueillis auprès de médecins sentinelles puis extrapolées au territoire considéré. Ce dispositif de surveillance permet d'étudier la durée, l'ampleur, la dynamique et la sévérité de l'épidémie ainsi que la répartition des sérotypes circulants y compris en période inter-épidémique (Benard, 2015; Carvalho et al., 2015; Rosine et al., 2011).

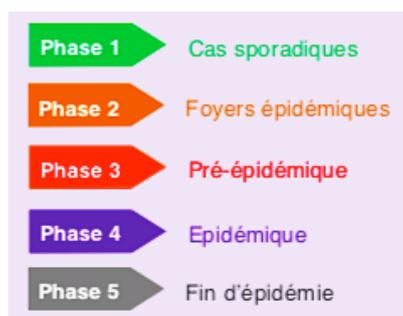


Figure 44 : Différentes phase évolutives du PSAGE (Carvalho et al., 2015).

Phases du Psage dengue			
Phases actuelles	Nouvelles dénominations des Phases	Interprétation épidémiologique	Objectifs
Phase 1	Phase de transmission sporadique	Circulation de cas sporadiques	Contenir l'extention
Phase 2 – niveau 1	Phase de foyers isolés	Foyer(s) isolé(s), limité(s) dans l'espace, distants géographiquement	Limiter l'extention
Phase 2 – niveau 2	Phase de recrudescence saisonnière	Foyer important ou foyers multiples dispersés sur le territoire et/ou recrudescence saisonnière	Limiter l'extention
Phase 3	Phase de pré-alerte épidémique	Franchissement des niveaux maximums attendus (cf. critère épidémique de pré-alerte)	Se préparer à la phase épidémique, mobiliser
Phase 4 – niveau 1	Phase d'alerte épidémique de niveau I	Epidémie confirmée (cf. critère épidémique d'alerte)	Limiter les effets de l'épidémie
Phase 4 – niveau 2	Phase d'alerte épidémique de niveau II	Epidémie avec fréquence élevée de formes sévères	
Phase 5	Fin de l'épidémie	Critère de fin d'épidémie	Faire le bilan de l'épidémie

Figure 45 : Description du PSAGE de dengue (Carvalho et al., 2015).

Les données épidémiologiques produites par le Cire Antilles-Guyane (Cellule inter-régionale d'épidémiologie Antilles-Guyane) montrent que la dengue est endémo-épidémique dans les DFA. Depuis 2000, ces territoires ont été confrontés à 4 ou 5 épidémies de dengue, dont une de grande ampleur en Martinique et en Guadeloupe, en 2010. Les 4 sérotypes du DENV ont circulé, en particulier les DENV2 et DENV4 lors des dernières épidémies. DENV3 a peu circulé.

L'épidémie qui sévit actuellement aux Antilles, pourrait aussi largement se développer.

En Martinique, 5 épidémies sont survenues depuis 2000. Globalement, les épidémies surviennent tous les 2 à 3 ans et durent 6 à 10 mois, avec une recrudescence au cours de la saison des pluies. Le taux d'hospitalisation a varié de 0,9 (2001-2002) à 1,9% (2007-2008). Avec 0,06% (2013-2014) et 1,2% (2007-2008) de formes sévères dont 37 à 51% d'enfants hospitalisés. La dengue a entraîné lors des épidémies entre 3 (2013-2014) et 18 décès (2010), dont 6 enfants de moins de 15 ans.

En Guadeloupe, depuis 2005, 4 épidémies ont été recensées. Les caractéristiques sont assez similaires à celles de la Martinique, avec des taux d'hospitalisation variant entre 0,7 et 1,5%. 21 à 65% des cas hospitalisés sont des enfants. Les formes graves ont varié entre 0,2% en 2009-2010 et 0,4% en 2005-2006. Les décès observés ont été au nombre de 1 (2005-2006) à 9 (2013-2014) dont 3 enfants (2007-2008).

En Guyane, depuis 2005, 4 épidémies ont également été recensées. Les épidémies surviennent tous les 2-3 ans, avec cependant une saisonnalité moins marquée qu'en Martinique et en Guadeloupe. Le taux d'hospitalisation a varié entre 1,2% (2009-2010) à 5,3% (2012-2013), dont 36% d'enfants en 2012-2013. Le pourcentage de forme sévère était de 0,5% (2009-2010) à 6,4% (2012-2013). Enfin, le nombre de décès enregistré a varié entre 1 (2009-2010) et 6 (2013-2014) dont 3 enfants en 2005-2006 ([Haut Conseil de la Santé Publique, 2016](#)).

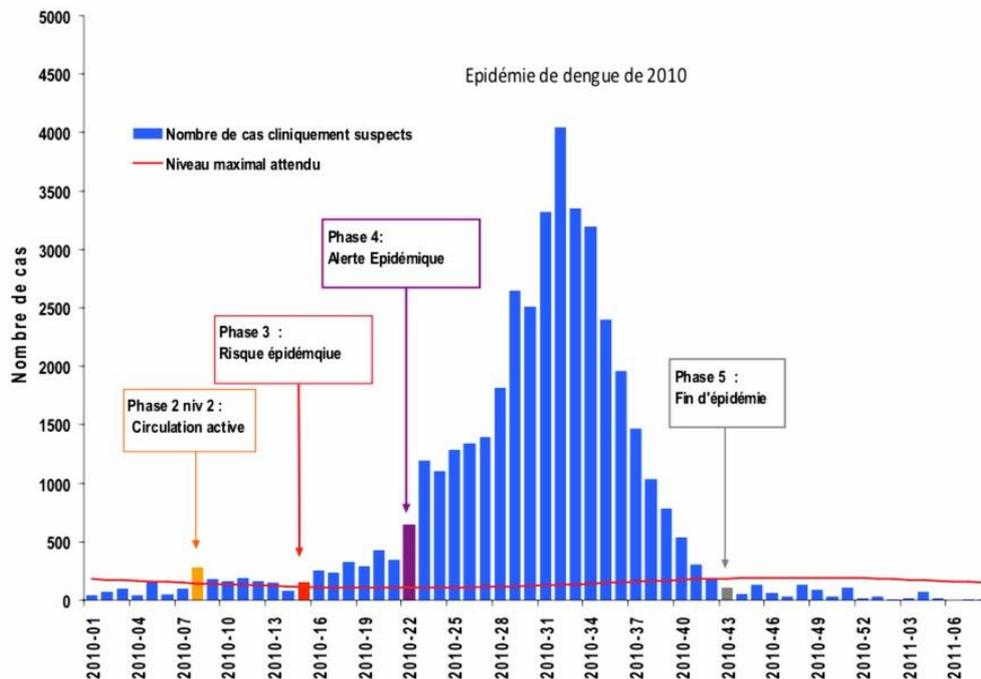
Entre août 2007 et janvier 2008, une épidémie de dengue est survenue aux Antilles faisant un nombre estimé de 18 000 cas cliniques en Martinique et 19 000 en Guadeloupe, avec un sérotype 2 prédominant.

L'importante épidémie que la Martinique et la Guadeloupe ont connue en 2010 confirme le passage en situation d'hyper-endémicité voire d'hyper-sévérité de dengue dans ces régions.

#### ÉPIDÉMIE DE 2010 – MARTINIQUE.

Les épidémies de dengue en Martinique ont habituellement une saisonnalité de juillet à décembre. Or, en 2010 (**Figure 46**), dès février, la circulation active du virus de la dengue a débuté. Ce début précoce d'épidémie a constitué une situation inhabituelle, coïncidant avec une période de pluviométrie basse et des températures élevées. Cette épidémie s'est développée progressivement. Fin février, le niveau de vigilance PSAGE est révélé, la Martinique est placée en phase 2, phase de circulation virale active. Dès le 13 avril, la phase de risque épidémique, phase 3 est déclenchée. Le nombre de cas hebdomadaire estimé a progressé de façon plus importante et régulière. Un point épidémiologique annonçait probablement, une épidémie de grande ampleur, recommandant de s'y préparer. La dynamique (**Figure 46**) s'est ensuite modifiée avec une intensification à partir de juin. L'alerte épidémique est déclenchée le 4 juin 2010, avec un nombre de cas de dengue en médecine de ville estimé à 650 par semaine. De début juin à mi-août, les indicateurs épidémiologiques ont progressé rapidement, passant de 650 cas clinique à 4100 cas, au moment du pic épidémique mi-août. Puis jusqu'à fin octobre, le nombre de cas a régulièrement décliné jusqu'à la fin de l'épidémie, le 30 octobre 2010.

Au total, le nombre de personnes infectées et ayant eu recours à un médecin généraliste est estimé à 40 000 (soit 10% de la population générale), sur une épidémie de 36 semaines (Rosine et al., 2011).



**Figure 46 :** Dynamique de l'épidémie de dengue de 2010 en Martinique (Rosine et al., 2011).

Au cours de l'épidémie, 1621 identifications de virus ont été réalisées par le laboratoire de virologie du CHU de Fort de France. Le virus DENV-1 a circulé de façon majoritaire (67%) durant toute l'épidémie, le DENV-4 représentant 33%.

Les chiffres à retenir	
Date de début de l'épidémie :	22 février 2010 (semaine 2010-08)
Pic épidémique :	semaine 2010-32 (mi-août)
Date de fin de l'épidémie :	30 octobre 2010 (semaine 2010-43)
Durée de l'épidémie :	36 semaines
Nbre total estimé de cas cliniques ayant consulté un MG :	40 000
Nbre maximal de cas cliniques/semaine :	4100 (semaine 2010-32)
Nbre de cas hospitalisés au cours de l'épidémie :	636
Taux d'hospitalisation :	1,6%
Taux de sévérité :	0,2%
Nbre de décès au cours de l'épidémie :	17 décès

**Figure 47 :** Résumé des chiffres épidémiques de 2010, en Martinique (Rosine et al., 2011).

La même année, plusieurs îles de la Caraïbe et pays d'Amérique centrale (Guadeloupe, Porto-Rico, République Dominicaine, Iles Cayman, Salvador, Costa-Rica) ont été confrontés à des épidémies ou des recrudescences de cas de dengue. Ces épidémies ont également débuté à une période inhabituelle de l'année. Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'ampleur de ces épidémies, telle que les fortes températures qui ont pu avoir une

influence sur le vecteur, une augmentation de leur taux de reproduction, le virus ainsi que les comportements humains.

Ces conditions climatiques, associées à la circulation du sérotype 1, qui avait peu circulé en Martinique au cours des dix dernières années, pourraient expliquer en partie l'ampleur et la durée de cette épidémie (Rosine et al., 2011).

### ÉPIDÉMIE DE 2010 – GUADELOUPE.

Une circulation active inhabituelle et intense du virus de la dengue a été observée fin 2009 et début 2010 en Guadeloupe.

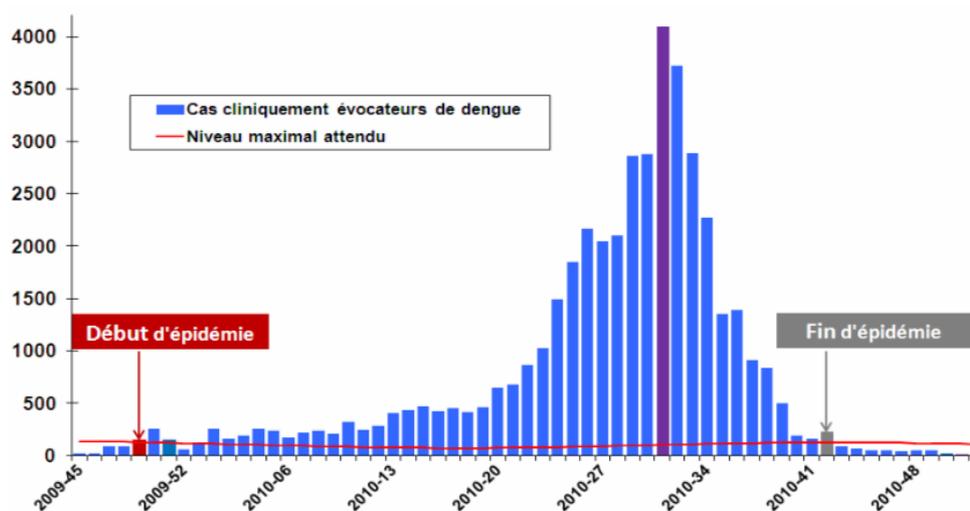
Le début de l'épidémie est survenu au cours de la première semaine de décembre. La dynamique de cette épidémie se caractérise en 3 phases de progressions différentes (**Figure 48**).

La première phase, de fin 2009 à mi-mai 2010, soit une durée de 25 semaines, montre une relative stabilité avec une progression lente. La circulation virale est maintenue à un niveau élevé et s'intensifie de façon très lente au cours du temps.

En parallèle, une hétérogénéité des zones touchées par l'épidémie avec plusieurs communes indemnes est observée.

Au cours de la dernière semaine de mai et première de juin, une importante et brutale augmentation du nombre de cas cliniquement évocateurs et biologiquement confirmés de dengue justifie le début de la phase d'intensification rapide. Lors de cette seconde phase, une généralisation de l'épidémie à l'ensemble du territoire est observée. Le pic épidémique est atteint à la première semaine du mois d'août, fin de la deuxième phase qui aura duré 10 semaines.

Ces deux phases s'accompagnent d'une augmentation du taux de positivité hebdomadaire qui atteint et dépasse les 60% au cours des 2 semaines qui précèdent la survenue du pic et est maximal au cours de la semaine qui suit.



**Figure 48** : Dynamique de l'épidémie de dengue de 2010 en Guadeloupe (Rosine et al., 2011).

La troisième phase, phase de décroissance épidémique débute la deuxième semaine d'août et s'étend à l'avant-dernière semaine d'octobre 2010, date de fin d'épidémie. De même qu'en Martinique, de manière inhabituelle, l'épidémie est survenue très tôt dans la saison et a été exceptionnellement longue, 47 semaines au total (Rosine et al., 2011).

Les chiffres à retenir	
Date de début de l'épidémie :	semaine 2009-49
Pic épidémique :	semaine 2010-31
Date de fin de l'épidémie :	semaine 2010-42
Durée de l'épidémie :	47 semaines
Nbre de cas cliniques estimés au cours de l'épidémie :	43 800
Nbre maximal de cas cliniques/semaine :	4 100
Nbre de cas hospitalisés au cours de l'épidémie :	411
Taux de sévérité :	0,3%
Nbre de décès au cours de l'épidémie :	6

**Figure 49** : Résumé des chiffres épidémiologiques de 2010, en Guadeloupe (Rosine et al., 2011).

### ÉPIDÉMIE DE 2013-2014 – MARTINIQUE

Par la suite, jusqu'à mi-mai 2012, des cas isolés ont été recensés avec apparition de foyers qui ont été maîtrisés.

D'après les données du réseau de médecins sentinelles, de septembre à octobre 2012, une légère augmentation du nombre de cas cliniquement évocateurs de dengue a été observée. Cependant, l'ensemble des cas confirmés sur cette période restait en deçà des valeurs maximales attendues pour la saison.

Les sérotypes mis en évidence étaient DENV2 (86% de la totalité des sérotypes) DENV1 (7%) et DENV4 (7%).

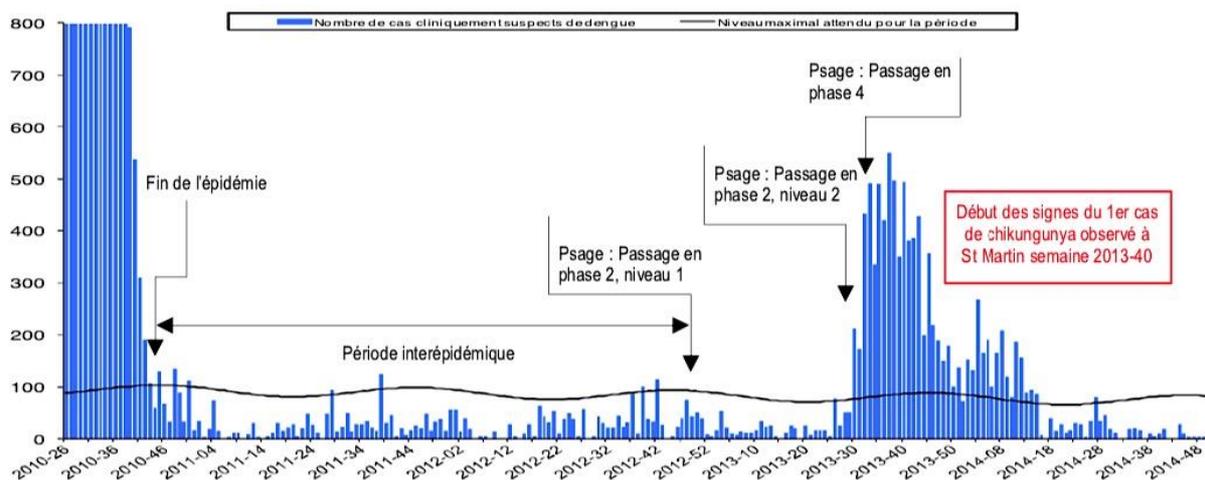
La situation épidémiologique en Martinique a évolué (**Figure 50**). Du fait de la persistance de foyers de dengue, le Comité d'Experts des Maladies Infectieuses Émergentes (CEMIE) a statué sur un changement de phase. Le 4 décembre 2012, passage en phase 2 niveau 1 du PSAGE Dengue, correspondant à la présence de cas non plus sporadiques mais regroupés en foyers isolés.

Jusqu'en février 2013, les indicateurs épidémiologiques de la dengue sont restés stables et en-dessous des valeurs maximales attendues. La transmission est revenue à un mode sporadique. Le CEMIE a donc statué sur un retour en phase 1 du PSAGE.

La survenue de nouveaux foyers de dengue en juillet 2013, déclenche le passage en phase 2, niveau 2 du PSAGE : circulation active du virus.

Un mois plus tard, la circulation virale s'est intensifiée et s'est généralisée à l'ensemble du département. Cette évolution correspond à la phase 3 du PSAGE : risque épidémique, le 3 août 2013.

Le 14 août, la Martinique passe en phase 4, niveau 1 : épidémie. Cependant, la date de début d'épidémie est fixée au 22 juillet, date à laquelle les indicateurs commencent à dépasser les valeurs maximales (Carvalho et al., 2015).



**Figure 50 :** Évolution épidémiologique de la dengue de janvier 2012 à décembre 2014 en Martinique (Carvalho et al., 2015).

Parmi les sérotypages effectués, une prédominance du sérotype 2 a été observée pendant l'année 2013. Il est important de noter que depuis 2010, ce sont les sérotypes 2 et 4 qui avaient circulé de façon majoritaire et en plus faible proportion DENV1.

Concernant la sévérité, sur la durée totale de l'épidémie, 128 cas probables ou confirmés hospitalisés ont été dénombrés dont 6 classés comme sévères ; trois décès ont été recensés dont 2 indirectement liés à la dengue.

En conclusion, cette épidémie a été déclarée en juillet 2013, son pic épidémique a été franchi entre mi-septembre et début octobre 2013 et aura durée 39 semaines. Il est probable que celle-ci ait été inhabituellement longue, du fait de l'émergence du chikungunya au moment de la décroissance épidémique. En termes d'ampleur et de sévérité, elle a été inférieure à celle de 2010, aucun caractère de sévérité inhabituel n'a été notifié (Carvalho et al., 2015).

### ÉPIDÉMIE DE 2013-2014 – GUADELOUPE

La situation épidémiologique de la Guadeloupe (**Figure 51**) est restée particulièrement calme suite à l'épidémie de 2010. En effet, le nombre de cas cliniquement évocateurs n'a dépassé qu'une seule fois le niveau maximal attendu pour la saison, à la mi-mai 2012. Toutefois, les 4 sérotypes ont circulé durant cette période.

Le début d'année 2013 confirme l'émergence de foyers isolés et le 17 janvier, la Guadeloupe passe à la phase 2, niveau 1 du PSAGE : phase de foyers isolés.

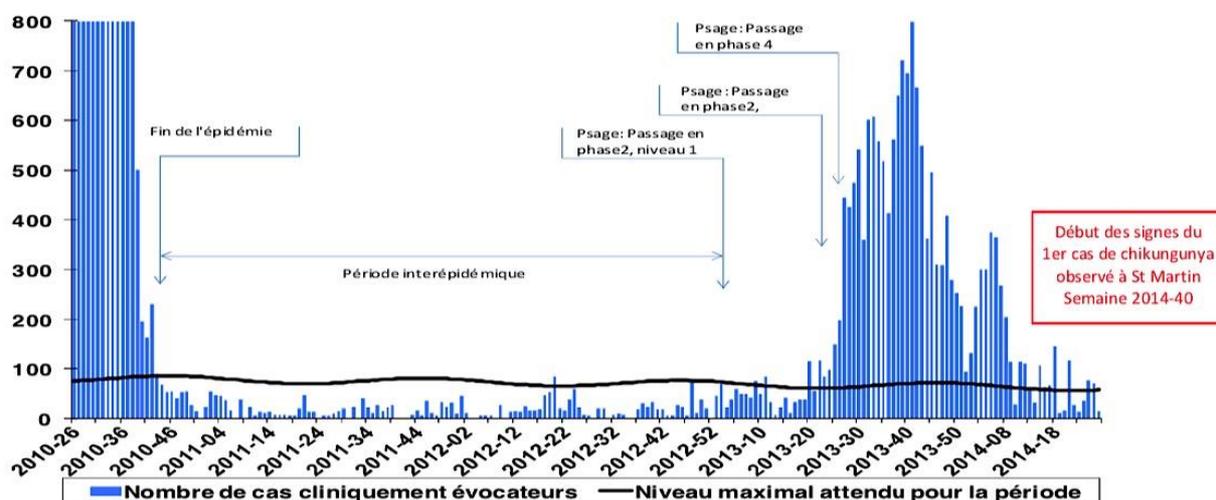
Mi-mai le nombre de cas évocateur ainsi que les cas biologiquement probables ou confirmés augmentent et dépassent les valeurs seuils mais restent toujours isolés.

C'est à partir de mi-juin qu'on observe une augmentation plus diffuse des cas. La situation épidémiologique devient plus caractéristique d'une recrudescence saisonnière, et décrit la phase 2, niveau 2 du PSAGE. L'épidémie progresse lentement. Si les 4 sérotypes sont mis en évidence, DENV1 majoritaire jusqu'à mi-mai s'atténue et DENV4 devient majoritaire à partir de juin 2013.

Le processus s'accélère début juillet avec plus qu'un doublement du nombre de cas. La Guadeloupe est déclarée en épidémie de dengue : phase 4, niveau 1 du PSAGE. Une

augmentation régulière s'installe pour 14 semaines et le pic épidémique est atteint lors de la 2<sup>ème</sup> semaine d'octobre avec 800 cas estimés.

Suite au pic, la décroissance s'est étalée sur 11 semaines, jusqu'à fin 2013. Seulement, début janvier 2014, un rebond de l'épidémie est mis en évidence, sur une durée de 9 semaines avec un pic à 375 cas hebdomadaires à la fin du mois de janvier 2014 (Carvalho et al., 2015).



**Figure 51 :** Évolution épidémiologique de la dengue de juin 2010 à juin 2014 en Guadeloupe (Carvalho et al., 2015).

Pendant la période inter-épidémique, à plusieurs reprises, les 4 sérotypes ont été mis en évidence. Jusqu'au mois de juin 2013, aucun sérotipe ne prédomine véritablement même si globalement DENV1 reste majoritaire. C'est à partir de juin, que DENV4 s'impose et donne naissance à cette nouvelle épidémie de 2013.

Cette épidémie aura duré relativement longtemps, 40 semaines. Cette durée est proche de celle de l'épidémie « historique » de 2010, avec toutefois une dynamique différente. En effet, contrairement à 2010, ce n'est pas l'installation de l'épidémie mais bien sa décroissance qui s'est prolongée dans le temps, notamment avec le rebond début 2014. En termes d'ampleur, cette épidémie est comparable à celles de 2005-2006 et 2007-2008 survenues en Guadeloupe.

Concernant la sévérité (nombre de cas hospitalisés classés sévères rapportés au nombre total de cas cliniques estimés), le taux de cette dernière épidémie est supérieur de 50% à celui de 2010. De même, le nombre de décès recensés en milieu hospitalier est plus élevé en 2013 (120% d'augmentation par rapport à 2010) (Carvalho et al., 2015).

### ÉPIDÉMIE DE 2013-2014 – GUYANE

A partir de septembre 2012, la Guyane française connaît une nouvelle épidémie de dengue, après deux années relativement calmes.

Du début de l'épidémie jusqu'à mi-juin le nombre de cas cliniquement évocateurs était relativement modéré, il oscillait entre 59 et 252 par semaine. L'activité s'est intensifiée à partir de mi-juin avec des valeurs allant de 287 à 751 cas hebdomadaires.

Le nombre de personnes infectées par le DENV et ayant consulté un médecin lors de cette épidémie est estimé à 13 240, soit 5,7% de la population guyanaise.

En termes d'incidence, il s'agit de la 3<sup>ème</sup> épidémie la plus importante depuis la mise en place du dispositif de surveillance coordonné par le Cire Antilles-Guyane.

Pour comparaison, 16 200 cas cliniquement évocateurs avaient été estimés en 2006, 13 900 cas en 2009 et 9 220 cas en 2010.

Au niveau de la répartition géographique, l'évolution de l'épidémie est en lien avec sa dynamique géographique.

L'épidémie s'est limitée, pour les communes du littoral au secteur de Kourou de fin septembre à fin janvier. Les secteurs de l'Oyapock, du Maroni, de l'Ouest et de l'île de Cayenne ont été concernés de mi-janvier à début février avec une hausse rapide du nombre de cas pour l'île de Cayenne et l'Ouest.

L'épidémie aura duré 1 an et 6 semaines, de septembre à mi-octobre. Elle atteint son acmé en avril (semaine 17-2013) avec 751 cas cliniquement évocateurs estimés pour l'ensemble du territoire ([Carvalho et al., 2015](#)).

### ÉPIDÉMIE DE 2020

En janvier 2020, les autorités sanitaires de la région Antilles-Guyane ont déclaré une épidémie de dengue en Guadeloupe, à Saint-Martin et ont émis un risque d'épidémie en Martinique.

En février, le centre européen de prévention et de contrôle des maladies a signalé une augmentation du nombre de cas sur ces mêmes îles, ainsi qu'en Guyane française.

La répartition des cas présumés de dengue en Guadeloupe, montre une plus forte incidence fin 2019 – début 2020 par rapport aux années précédentes (**Figure 52**).

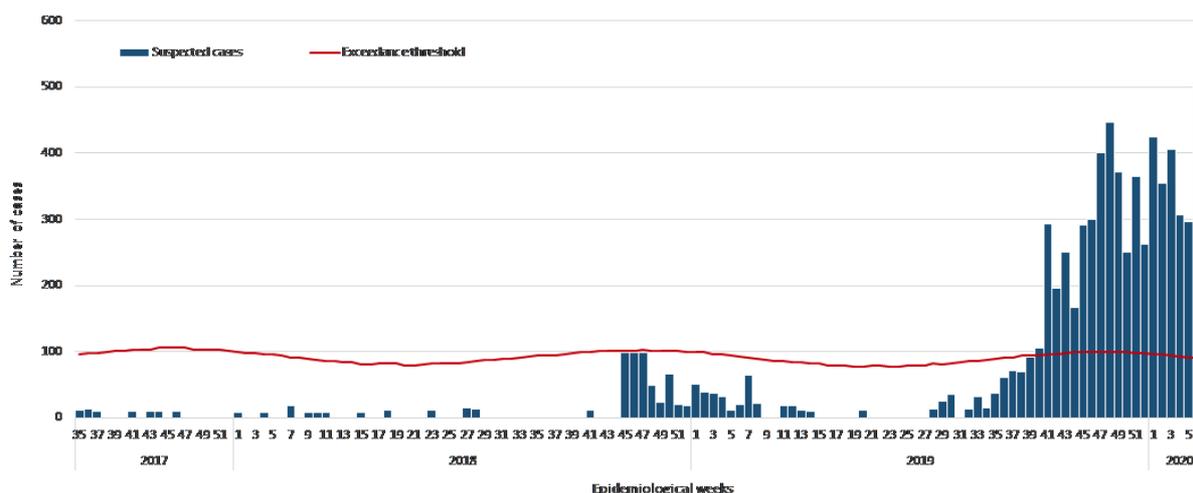
D'octobre 2019 à février 2020, 5840 cas de dengue sans aucun cas sévère ni décès ont été recensés. 1200 cas ont été confirmés par le test de détection de l'Ag NS1 et/ou par RT-PCR. 43% du nombre total a été signalé depuis janvier 2020.

Entre 2005 et 2020, 3 sérotypes ont circulé en Guadeloupe :

- DENV4 en 2005,
- DENV2 en 2006 et 2007,
- DENV1 en 2008 et 2010.

En 2019, les analyses de laboratoire ont mis en évidence le sérotype 2 comme étant prédominant, qui de fait circule actuellement et a été signalé dans toutes les zones touchées.

La plus récente et importante épidémie date de 2013 avec 12 706 cas présumés dont 8 décès ([OMS, 2020b](#)).

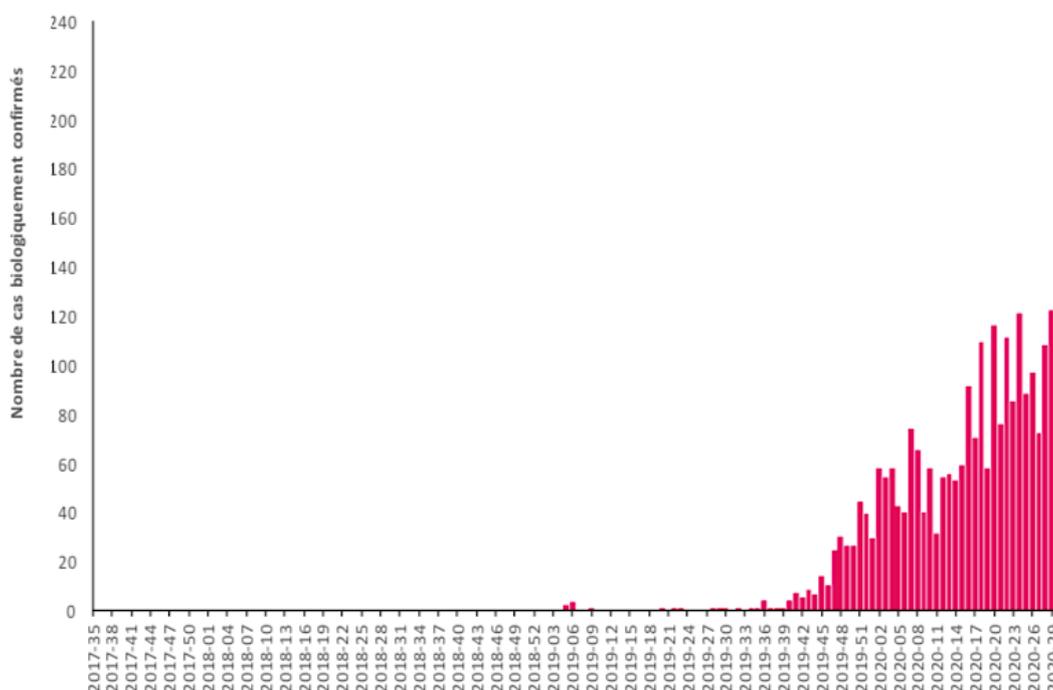


**Figure 52** : Répartition des cas présumés de dengue par weeks semaine, en Guadeloupe, d'août 2017 à février 2020 (OMS, 2020b).

En Martinique, 2470 cas présumés de dengue et 575 confirmés par test de détection de l'Ag NS1 et/ou par RT-PCR ont été signalés de juillet 2019 à février 2020 ; dont 2 cas sévères et un décès. Depuis janvier 2020, 47% des cas présumés ont été signalés (**Figure 53**). Au 10 juillet, un point épidémiologique de Santé Publique France est publié et fait état d'une circulation active du virus dans la Caraïbe.

345 cas évocateurs ont été recensés en une semaine, l'un des chiffres les plus élevés depuis le début de l'épidémie.

En semaines 30 et 31-2020, les nombres hebdomadaires de cas sont bien supérieurs aux valeurs saisonnières attendues pour cette période. Le nombre cumulé de cas évocateurs de dengue depuis novembre 2019 est de 8380 cas.

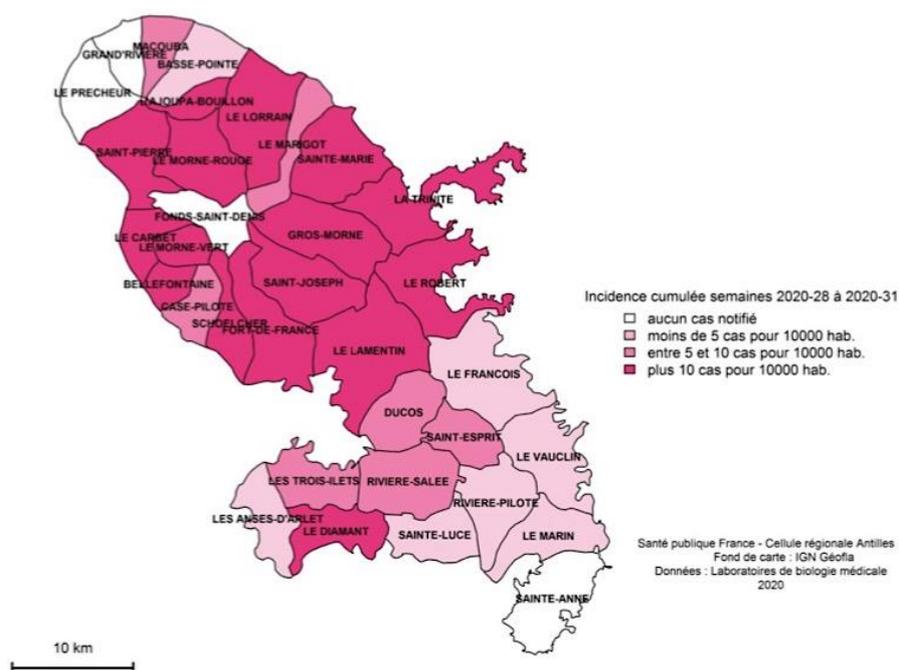


**Figure 53** : Nombre hebdomadaire de cas biologiquement confirmés par NS1 ou RT-PCR en Martinique (2017-35 à 2020-31) (Santé Publique France, 2020c).

Les indicateurs de surveillance épidémiologique de la dengue témoignent d'une intensification de la circulation virale. Début septembre 2020, les territoires français restent en épidémie confirmée de dengue. La Martinique est alors placée en phase 4, niveau 1 du PSAGE.

D'après les résultats des analyses de laboratoire, les sérotypes 2 et 3 sont prédominants et actuellement en circulation.

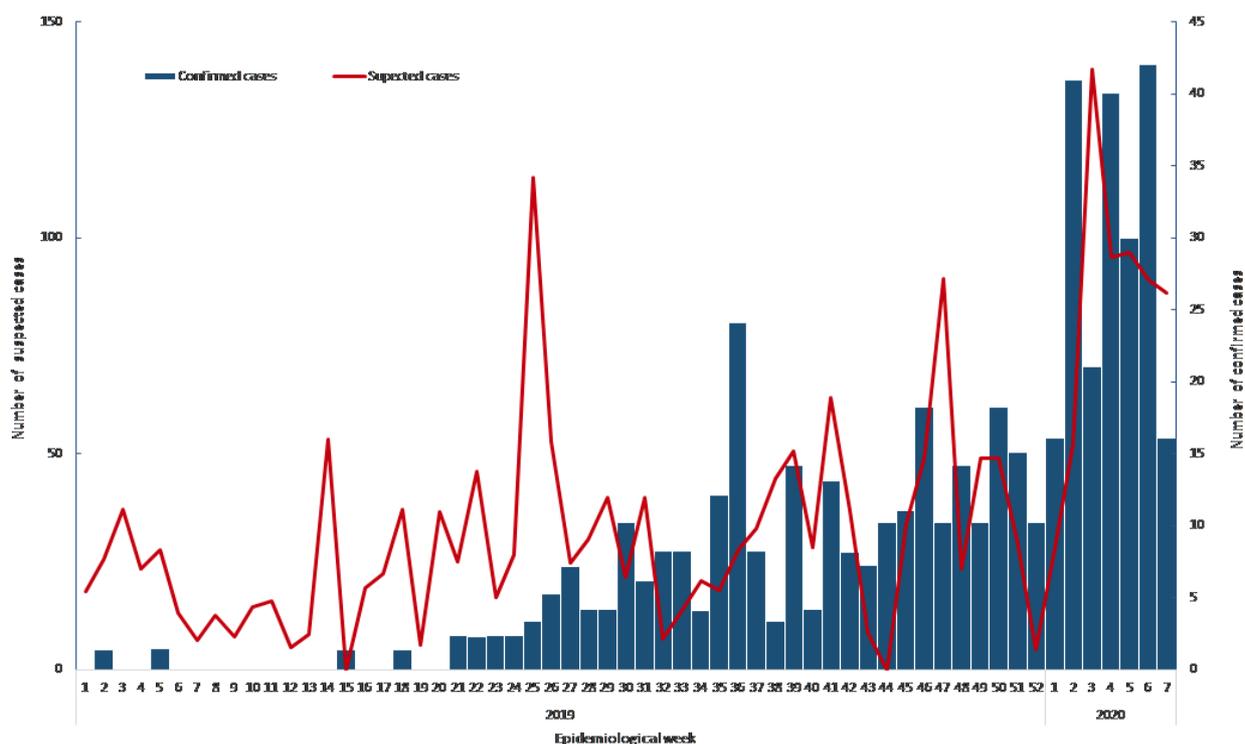
La répartition spatiale des cas biologiquement confirmés montre une circulation virale active sur l'ensemble du territoire (**Figure 54**). Cependant, le centre et le nord de l'île semblent plus impactés par l'épidémie avec une incidence de 10 cas pour 10 000 habitants (OMS, 2020b; Pinel-Fereol, 2020; Santé Publique France, 2020c).



**Figure 54** : Incidence cumulée des cas biologiquement confirmés en Martinique des semaines 24 à 27-2020 (Santé Publique France, 2020c).

En Guyane française, un total de 487 cas confirmés de dengue, sans aucun cas sévère ni décès, ont été notifiés. Les 2 communes les plus touchées étaient Kourou avec 225 cas confirmés et Maripasoula avec 55 cas. Les analyses de laboratoire ont identifié les sérotypes 1 et 2 comme étant les principaux virus circulants en 2019 et 2020. Jusqu'en mars 2020, DENV2 représentait 63% des cas (**Figure 55**).

Chaque année, des cas de dengue ont été signalés, à l'exception de 2017 et 2018. L'épidémie la plus importante et la plus récente date également de 2013 avec 13 240 cas présumés dont 6 décès (OMS, 2020b).



**Figure 55** : Répartition des cas présumés de dengue par semaine, en Guyane française, de 2019 à février 2020 (OMS, 2020b).

A Saint-Martin, de janvier à février 2020, un total de 530 cas présumés de dengue dont un cas sévère et un décès ont été signalés. A Saint-Barthélemy, 100 cas présumés de dengue ont été recensés, dont 20 confirmés par le test de détection de l'Ag NS1 et/ou RT-PCR de décembre 2019 à février 2020.

Sur ces 2 îles Saint-Martin et Saint-Barthélemy, respectivement, les analyses de laboratoire indiquent que les sérotypes 1 et 3 et les sérotypes 1 et 2 sont actuellement en circulation ; avec DENV1 prédominant à Saint-Martin.

Plusieurs sérotypes ont dominé les épidémies. De 2002 à 2005, DENV2 était le seul sérotype circulant à Saint-Martin ; entre 2006 et 2010 DENV2 et DENV1 prédominaient avec une co-circulation des deux autres sérotypes. En 2013 et 2014, DENV4 était prédominant. Lors de l'épidémie de 2009/2010 à Saint-Barthélemy, DENV1 a été mis en évidence. La flambée épidémique de 2013 à 2014, ayant recensé 970 cas et un décès, était due au sérotype 4 prédominant et le sérotype 2 en co-circulation (OMS, 2020b).

Finalement, en 2020, la dengue touche encore de nombreux pays, et une augmentation des cas signalés est observée dans un certain nombre : au Bangladesh, au Brésil, en Équateur, en Inde, Indonésie, aux Maldives, en Mauritanie, à Mayotte, au Népal, à Singapour, à Sri Lanka, au Soudan, en Thaïlande et au Yémen.

On constate une intensification des épidémies de dengue au niveau mondial. L'extension géographique du DENV se poursuit au sein des pays endémiques mais également vers des régions encore indemnes. Une co-circulation de plusieurs sérotypes lors d'une même épidémie est de plus en plus fréquente. Le nombre de formes sévères augmente.

Il est démontré que les principaux facteurs prédisposant à la survenue des flambées épidémiques sont :

- l'urbanisation non contrôlée et l'explosion démographique entraînant des concentrations extrêmes d'hôtes humains réceptifs,
- le développement des voyages internationaux et du commerce facilitant la propagation du DENV,
- le réchauffement et les changements climatiques qui pourraient contribuer à l'expansion des limites géographiques d'*Ae. aegypti*,
- la forte densité des gîtes larvaires de moustiques et la remarquable capacité du vecteur à s'adapter rapidement aux différents lieux, climats tropicaux et subtropicaux,
- l'essoufflement des programmes de lutte anti-vectorielle et le comportement hautement anthropophile du vecteur, sa capacité à pondre des œufs résistants à la dessiccation et sa tendance à développer une résistance aux pesticides.

Ces notions épidémiologiques justifient l'intérêt d'actions préventives telles que la lutte anti-vectorielle mais également une campagne de vaccination anti-DENV.

### 3. PRISE EN CHARGE DE LA DENGUE

L'amélioration de la prise en charge (PEC) de la pathologie a permis de faire reculer le taux de létalité des cas les plus graves à 1%, qui auparavant pouvait atteindre les 20%. Cependant, il n'existe aucun traitement antiviral spécifique contre le DENV, le traitement est avant tout symptomatique.

Les campagnes anti-vectorielles sont l'un des moyens de prévention de la transmission du virus. Seulement, les options de lutte contre les moustiques vecteurs, sont coûteuses et limitées (Benard, 2015; Gubler, 1998; World Health Organization, 2016).

La vaccination a prouvé sa capacité de lutte contre une maladie infectieuse. Un vaccin sûr et efficace serait nécessaire dans le cadre d'une stratégie globale de prévention et de contrôle. Afin de protéger les populations exposées au DENV, les autorités de santé publique ont alors fait appel au développement d'un vaccin (Vedrunes, 2017).

Dans cette partie, nous verrons d'une part, la prise en charge symptomatique de l'infection, et d'autre part, le vaccin avec ses caractéristiques, son développement, la complexité de mise au point, l'efficacité et l'innocuité. Les moyens de lutte anti-vectorielle seront également détaillés.

#### 3.1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

L'OMS a mis au point des recommandations de PEC clinique (Figure 56). Il s'agit d'une démarche étape par étape permettant une PEC correcte des patients séropositifs.

Dans l'intention de mettre en place des mesures de santé publiques appropriées, les cas présumés, probables et confirmés de dengue dans les pays endémiques, doivent être notifiés précocement.

Étape I – Évaluation globale	
I.1	Antécédents, dont symptômes, passé médical et antécédents familiaux
I.2	Examen physique, incluant une évaluation physique et mentale complète
I.3	Investigations, y compris les analyses de laboratoire de routine et les tests spécifiques de dépistage en laboratoire de la dengue
Étape II – Diagnostic, évaluation de la phase de la maladie et de sa gravité	
Étape III – Prise en charge	
III.1	Notification de la maladie
III.2	Décisions en matière de prise en charge. En fonction des manifestations cliniques et d'autres circonstances, les malades peuvent (1) : <ul style="list-style-type: none"><li>- être renvoyés chez eux (groupe A)</li><li>- être orientés vers une prise en charge hospitalière (groupe B)</li><li>- nécessiter un traitement d'urgence et un transfert immédiat vers un établissement de soins spécialisé (groupe C).</li></ul>

Figure 56 : Démarche pour la PEC de la dengue (OMS, 2013).

Suivant les manifestations cliniques et les autres données recensées lors des étapes I et II, les patients seront pris en charge différemment, ils peuvent :

- être renvoyés chez eux,
- être hospitalisés,
- nécessiter de soins d'urgence ([OMS, 2013](#); [Vedrunes, 2017](#)).

Le traitement d'une dengue classique DF, relève d'une PEC symptomatique, ambulatoire. L'hospitalisation de ces cas n'est pas indiquée, seule une surveillance clinique est recommandée ainsi qu'un diagnostic différentiel afin d'éliminer un paludisme, une grippe, une primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou d'une autre arbovirose, ou une infection bactérienne (leptospirose, méningite, septicémie).

Par conséquent, la fièvre ainsi que les symptômes algiques sont traités par du paracétamol en respectant la posologie habituelle de 15 mg/kg/prise espacées de 6 heures sans dépasser la posologie maximale de 60 mg/kg/j chez l'enfant et 4g/j chez l'adulte ([VIDAL](#)).

Il est essentiel de contrer la déshydratation des patients ainsi qu'une perte en sel due à la fièvre et aux vomissements. Des mesures hygiéno-diététiques et/ou des solutés de réhydratation par voie orale sont prescrits. Une réhydratation avec de l'eau pure aura pour effet un déséquilibre hydro-électrolytique associé à une hyponatrémie. Un apport liquidien suffisant devrait se traduire par des mictions régulières de 4 à 6 fois par jour minimum. Ces patients atteints de DF sont avisés de consulter immédiatement en l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'apparition de signes d'alerte au moment de la défervescence tel que :

- détérioration de l'état général,
- douleurs abdominales,
- vomissements persistants,
- léthargie ou agitation,
- saignements, absence de diurèse de plus de 4 à 6 heures ([Benard, 2015](#); [Carvalho et al., 2015](#); [Vedrunes, 2017](#); [World Health Organization, 2009](#)).

Les formes sévères DHF relèvent quant à elles, d'une hospitalisation en Unité de Soins Intensifs (USI) pour une PEC symptomatique, sans délai.

Du fait des complications décrites précédemment (*cf. Clinique*), il est essentiel de maintenir ou corriger l'équilibre hémodynamique du patient. Afin de lutter contre les fuites plasmatiques, la PEC repose sur un traitement consistant principalement à assurer un remplissage intravasculaire par des solutions de réhydratation cristalloïdes ou colloïdales, à volume approprié.

En cas de choc hypotensif, DSS, une réanimation liquidienne doit être immédiate et rapide, par l'administration préférablement de solutions colloïdales plutôt que cristalloïdes. Il est souhaitable de mesurer l'hématocrite avant et après le remplissage vasculaire.

Ces perfusions doivent être continues pendant 24 à 48 heures et se font sous étroite surveillance afin d'évaluer la réponse du patient et éviter l'apparition d'œdème pulmonaire. Afin de prévenir une surcharge liquidienne, il est important de reconnaître le moment où diminuer ou arrêter le remplissage. Les objectifs de cette réanimation comprennent

l'amélioration de la circulation générale et l'amélioration de la perfusion des organes. Chez ces patients plusieurs paramètres sont à suivre :

- les signes vitaux,
- la NFS,
- l'hématocrite,
- la diurèse (volume et fréquence),
- la glycémie,
- les fonctions organiques : hépatique, rénale, cardiaque.

Concernant la PEC des manifestations hémorragiques, la transfusion sanguine peut être vitale. Des culots globulaires sont administrés dès qu'un saignement grave est suspecté ou reconnu. En revanche, la transfusion doit être effectuée avec précaution du fait du risque de surcharge hydrique.

En cas de DF ou de DHF/DSS, en raison du risque hémorragique, la prise d'AINS (Anti-inflammatoire non stéroïdien) de type ibuprofène ou la prise d'acide acétylsalicylique (Aspirine) sont strictement interdites. D'autre part, lors d'infections virales aiguës chez l'enfant, l'aspirine est contre-indiquée en raison du risque de syndrome de Reye.

Les atteintes organiques reposent également sur des traitements symptomatiques spécialisés ([Benard, 2015](#); [Vedrunes, 2017](#); [World Health Organization, 2009](#)).

## **3.2. PREVENTION : LE VACCIN, UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE.**

### *3.2.1. Principe de la vaccination*

Le vaccin est un médicament majeur de santé publique mais dont le principe est assez contradictoire. D'après l'OMS, « la vaccination consiste à immuniser une personne contre une maladie infectieuse, généralement en lui administrant un vaccin. Les vaccins, qui stimulent le système immunitaire, prémunissent la personne d'une infection ou d'une maladie ».

Le vaccin est composé de l'agent antigénique, infectieux, inactivé ou vivant atténué, ou des produits ou dérivés de micro-organismes qui stimulent les défenses naturelles de l'organisme. Cette réaction immunitaire dite primaire, donne lieu à une mise en mémoire de l'Ag inoculé. Ce qui permet une activation du système immunitaire plus rapide, plus forte et généralement plus efficace en cas d'éventuelle future infection. Par conséquent, l'immunisation grâce à la vaccination permet à l'organisme de se défendre contre une agression avant un contact réel avec le pathogène. Cette protection immunitaire persiste plusieurs années dans l'organisme, parfois des rappels de vaccinations sont nécessaires afin de l'entretenir.

Cette pratique médicale, au sein d'une population le nécessitant, permet le contrôle voire l'élimination de pathologies contagieuses ([OMS](#); [Vedrunes, 2017](#)).

En France, il existe un calendrier vaccinal. Seuls les vaccins contre la Diphtérie, le Tétanos et la Poliomyélite (DTPolio) étaient obligatoires. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, huit

vaccinations, auparavant recommandées, sont devenues obligatoires : contre la coqueluche, *Haemophilus influenzae* de type b, la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), les infections à pneumocoque et à méningocoque de sérogroupe C ([Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019](#)).

En cas de voyage à l'étranger, il convient aux voyageurs de s'informer, auprès de leur pharmacien ou du ministère de la santé, des recommandations vaccinales. Suivant les destinations et les modalités de séjour le calendrier vaccinal doit être mis à jour. Certains vaccins sont spécifiques à certaines destinations, notamment en cas de séjour « aventurier », dans des zones rurales ou forestières, dans des régions dont l'hygiène reste précaire.

Par exemple, les vaccins contre la fièvre typhoïde, la rage, la leptospirose ou l'encéphalite japonaise, sont recommandés dans certains pays. Généralement, dans les pays à niveau sanitaire peu élevé, la vaccination contre l'hépatite A est recommandée ([Ministère des Solidarités et de la Santé, 2019](#)).

Depuis quelques années, des vaccins vivants atténués contre certains *Flavivirus* tels que YFV, JEV ont été commercialisés. Ce qui a permis d'envisager qu'un vaccin contre le DENV, convenablement atténué, pourrait être efficace.

Seulement, des difficultés de développement et de mise au point de ce vaccin sont rencontrées, notamment dues à l'existence des 4 sérotypes. D'après les mécanismes de pathogénicité développés précédemment (*cf. Physiopathologie et pathogénicité*), le risque du vaccin serait d'entraîner des formes sévères de dengue dues à l'immunisation antérieure probable des individus.

En plus des 4 sérotypes, d'autres défis se sont ajoutés au développement tels que le manque de modèles animaux, ainsi que l'inquiétude et les divergences en terme de vaccination ([Thomas and Yoon, 2019](#); [Vedrunes, 2017](#)).

Aujourd'hui, la prévention de la dengue repose sur une lutte anti-vectorielle difficile et coûteuse. Le développement de vaccins, en particulier pour protéger les personnes exposées, est urgent. La vaccination recèle un potentiel important dans la lutte contre la pathologie ([World Health Organization, 2013](#)).

### *3.2.2. Recherches et découvertes vers des preuves d'un concept clinique*

Le vaccin est un médicament particulier de par son mécanisme d'action, son processus de fabrication, ses indications d'utilisation et l'impact sur son utilisation. Sa mise sur le marché est précédée d'années de recherches, de développement et d'études. Tout changement dans le procédé de fabrication, de son excipient, d'un adjuvant, peut entraîner des modifications du produit final, de sa stabilité voire même de son efficacité.

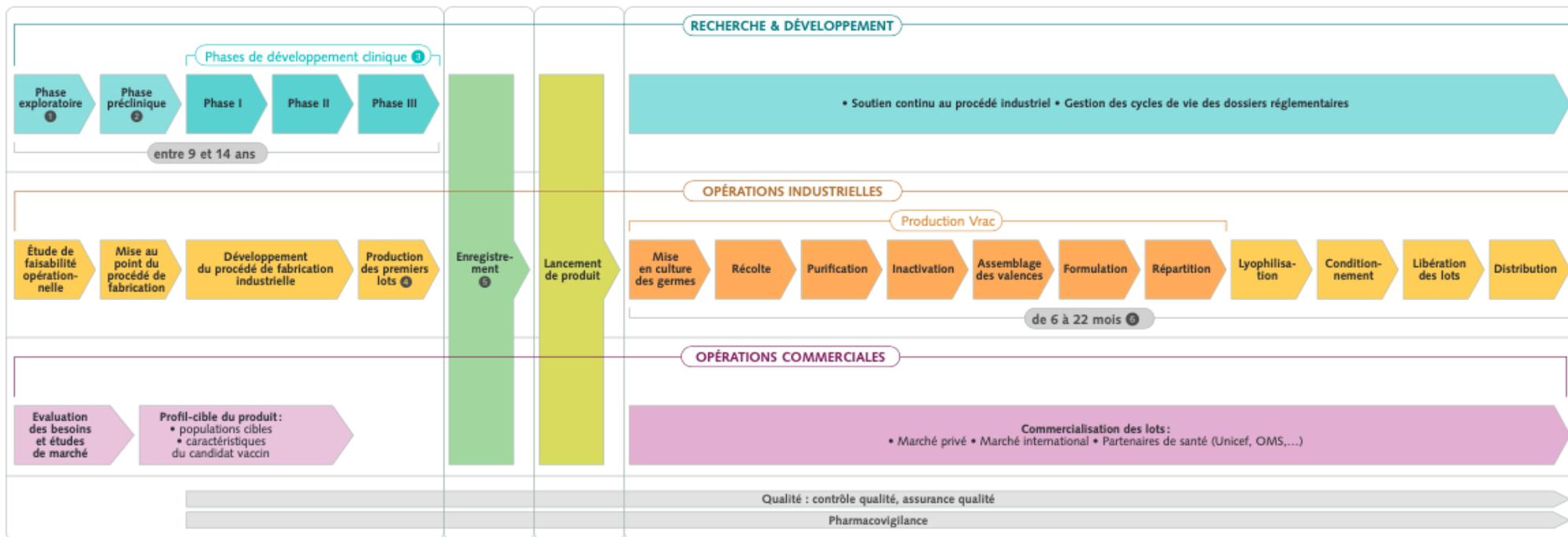
D'une façon générale, la fabrication d'un vaccin, de son développement jusqu'à sa commercialisation, se déroule sur plusieurs années (**Figure 57**), en moyenne 12 ans, et comprend principalement trois étapes :

- la recherche et le développement (9 à 14 ans),
- les opérations industrielles avec la production,
- les opérations commerciales ([Beauduffe, 2016](#)).

Durée moyenne de développement d'un vaccin: **12 ans**

Investissement moyen global pour le développement d'un vaccin: **plus d'1/2 Milliard d'€**

**70 %** du temps de production d'un vaccin consacré au contrôle qualité



**Commentaires**

① **Phase exploratoire :** 2 à 4 ans

Identification des antigènes pour la sélection de candidats vaccins qui poursuivront le processus.

② **Phase préclinique :** entre 1 et 2 ans

Évaluation des antigènes sur l'animal et sélection du meilleur candidat vaccin.

③ **Phases de développement clinique :** de 6 à 8 ans

Tests du candidat vaccin chez l'homme.  
Phase I : test d'innocuité sur 10 à 100 sujets.  
Phase II : réponse immunitaire sur 100 à 3 000 sujets.  
Phase III : étude d'efficacité, de tolérance à grande échelle et de consistance sur 3 000 à 40 000 sujets.

④ Les premiers lots sont des lots cliniques et lots industriels de conformité.

⑤ **Enregistrement :** phase de synthèse de 12 à 18 mois

Toutes les données collectées au cours des étapes précédentes sont regroupées dans un dossier

et soumises aux autorités de santé afin d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché.

⑥ Les germes infectieux sont cultivés, récoltés puis purifiés. À l'issue de la formulation, de la lyophilisation (qui stabilise les vaccins les plus fragiles) et de la répartition

principalement en flacons et en seringues, les vaccins sont conditionnés. Au terme du processus de fabrication, la chaîne du froid doit rester maintenue tout au long

des étapes, de l'expédition jusqu'à l'administration du vaccin aux patients.

**Figure 57 :** Le cycle de développement d'un vaccin (Beauduffe, 2016).

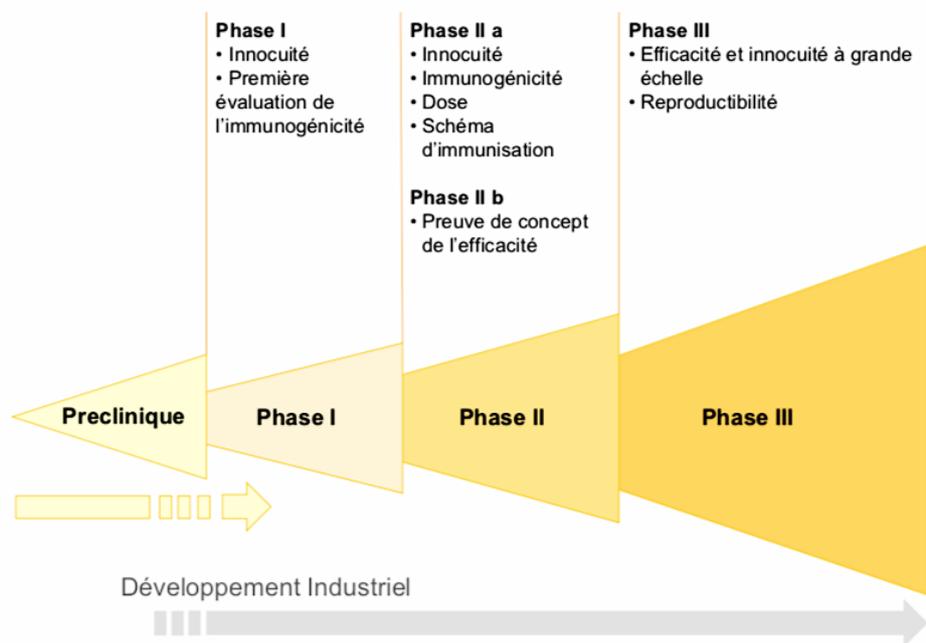
## RECHERCHES ET DEVELOPPEMENT

Lors de cette première étape de fabrication du vaccin, l'objectif est d'abord de comprendre la pathologie et sa pathogénicité. Des recherches principalement immunologiques se portent sur l'identification d'Ag pour la sélection de candidats vaccins qui poursuivront le processus. C'est une **phase exploratoire**, qui dure 2 à 4 ans.

Une fois les candidats vaccins sélectionnés, une **phase préclinique** se met en place (**Figure 58**). Elle permet une évaluation des différents Ag, en laboratoire puis sur l'animal, dans le but de sélectionner le meilleur candidat vaccin. Les doses optimales de protection sans entraîner de toxicité sont déterminées, l'efficacité du candidat vaccin à stimuler les défenses immunitaires est vérifiée et ainsi que son innocuité aux doses injectées.

Par la suite, les essais cliniques peuvent être débutés chez l'Homme. C'est la **phase de développement clinique** (**Figure 58**), qui se subdivise en 3 phases :

- la **phase I**, 10 à 100 sujets reçoivent le candidat vaccin, elle permet de tester l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité de ce dernier,
- la **phase II** comprend 100 à 3 000 sujets et permet de juger leur RI. Les doses et le schéma d'immunisation à laquelle cette vaccination sera recommandée sont évalués. Cette phase est une preuve de concept de l'efficacité,
- la **phase III** étudie l'efficacité, la tolérance vaccinale et la reproductibilité des lots à grande échelle, car elle compte entre 3 000 et 40 000 sujets. Il s'agit de la plus longue phase, entre 6 et 8 ans, car le vaccin est à évaluer dans le temps, en gérant les éventuels effets indésirables (EI) (Beauduffe, 2016; Guy, 2016; Ministère des Solidarités et de la Santé, 2017).



**Figure 58** : Schématisation des étapes de recherche et de développement d'un candidat vaccin (Guy, 2016).

## OPERATIONS INDUSTRIELLES ET COMMERCIALES

Suite à ces étapes de recherches et de développement, des premiers lots sont produits. Toutes les données collectées pendant ces précédentes étapes sont regroupées dans un dossier et soumises aux autorités de santé afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). C'est une phase de synthèse de 12 à 18 mois : l'enregistrement du produit final. Ainsi, la production des vaccins peut être lancée. Au terme du processus de production, les vaccins sont distribués, tout en respectant la chaîne du froid.

### a. RECHERCHES ET DEVELOPPEMENT DU VACCIN CONTRE LA DENGUE

Un regain d'intérêt pour un vaccin contre la dengue a été déclenché chez les chercheurs, les organismes de financement et les fabricants, par la propagation mondiale continue et incontrôlée de la maladie. Le coût de la dengue pour le secteur public mais également pour la population, et la rentabilité d'un vaccin sont des arguments supplémentaires pour l'avancée des recherches ([World Health Organization, 2009](#)).

La mise sur le marché d'un vaccin contre la dengue aurait pour première cible les populations de zone endémique comme l'Amérique latine, centrale et les États-Unis, les Caraïbes et l'Asie. Dans cette optique, Sanofi Pasteur s'est engagé depuis plusieurs années dans un programme de développement d'un vaccin contre la dengue, qui pourrait prochainement voir le jour ([Guy et al., 2010a](#)).

Le développement du vaccin est parti de l'isolement et l'identification, en 1944, du sérotype DENV-1 à Hawaï et du DENV-2 en Nouvelle-Guinée par Sabin et Schelsinger, respectivement. Puis W. Hammom isole et identifie les sérotypes DENV-3 et DENV-4 en 1956. En 1944-1945, le premier vaccin vivant atténué monovalent contre le DENV-1 est développé par Sabin et Schelsinger.

Les hypothèses de pathogénicités ainsi que la co-circulation des 4 sérotypes du virus étayaient la nécessité de développer un vaccin tétravalent (TV) qui stimule des réponses immunitaires équilibrées protégeant des 4 sérotypes.

Entre 1970 et 1980, un premier vaccin vivant atténué TV, composé des 4 sérotypes monovalents est conçu par le Professeur N. Bhamarapravati du Center for Vaccine Development (CVD) de l'Université Mahidol en Thaïlande, en partenariat avec l'OMS et le Special Program for Research and Training in Tropical Disease (TDR).

Pour ce premier candidat vaccin, une réponse immunitaire équilibrée n'a pas été obtenue malgré la modulation des concentrations virales. Trop réactogène et peu prometteur au niveau du rendement industriel, son développement a été interrompu au début des années 2000 ([Guy et al., 2010a](#); [Khetarpal and Khanna, 2016](#); [Vedrunes, 2017](#)).

Les vaccins en cours de développement sont de 4 types : vivants atténués, chimériques vivants atténués, inactivés ou sous-unitaire et les vaccins à base d'acides nucléiques. Les vaccins vivants atténués sont capables d'entraîner une légère infection naturelle et donc d'induire des réponses immunitaires humorales et cellulaires durables. Seulement, quelques paramètres sont à mentionner :

- pour que les symptômes soient minimes, et que la virémie soit faible, les virus doivent être suffisamment atténués et la réplication virale réduite,

- la transmission du virus par les moustiques doit être réduite ou éliminée,
- les virus doivent se répliquer correctement en culture cellulaire et être convenablement immunogènes pour fournir une immunité durable à des doses les plus faibles possible,
- une RI équilibrée aux 4 virus de la dengue est indispensable,
- la base génétique de l'atténuation doit être connue et doit être stable ([World Health Organization, 2009](#)).

Idéalement, le candidat vaccin devrait être efficace contre toutes les formes de dengue, allant de la forme fébrile aux formes graves, DHF et DSS.

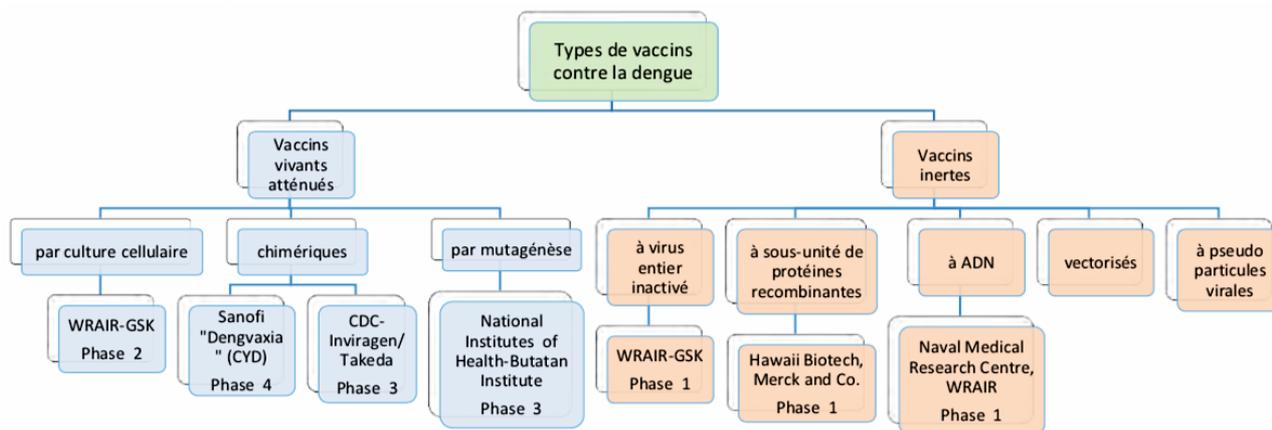
Plusieurs défis s'imposent en termes de mise en œuvre. On a vu précédemment la nécessité de développer non seulement un immunogène, mais quatre immunogènes, qui induiront une RI protectrice large et robuste simultanément contre les 4 sérotypes. Quel que soit le statut immunitaire antérieur de l'individu, les titres neutralisants des 4 virus doivent être atteints, tout en évitant : les interférences virales, d'exacerber le risque potentiel de développer DHF/DSS, par des RI incomplètes ou biaisées. D'où la nécessité d'une formulation TV équilibrée avec immunogénicité et réactogénicité durables.

Un deuxième défi est l'absence d'un corrélât de protection bien défini. Les Ac neutralisants ont été suggérés par de nombreuses études comme étant un mécanisme d'immunité protectrice. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires pour comprendre les mécanismes de protection immunitaire dans le but d'établir des corrélats de protection et démontrer que les candidats vaccins induisent une immunité protectrice.

L'absence de modèle animal idéal pour les études de vaccination pose un autre défi. Pour évaluer les vaccins, les souris et les primates non humains sont utilisés mais ne reflètent pas fidèlement l'issue de la dengue, ni la RI chez l'Homme. Initialement, les souris sont utilisées pour évaluer la capacité des futurs vaccins à induire une immunité protectrice. Mais les résultats ne sont pas toujours prédictifs de ceux obtenus chez d'autres espèces animales. C'est-à-dire qu'un vaccin potentiellement efficace chez l'espèce murine peut ne pas être aussi efficace chez l'Homme. Quant aux primates non humains, ils ne présentent pas de signes cliniques mais une virémie. Dans tous les cas, avant d'être testés chez l'Homme, les vaccins doivent être évalués sur ces modèles animaux même si une discordance inattendue entre les résultats précliniques et cliniques peut être observée.

Le risque potentiel d'entraîner une dengue sévère est également un défi pour le développement du vaccin. Il s'agit du potentiel de renforcement immunitaire, y compris le renforcement dépendant des Ac. L'immunité secondaire induite par une primo-infection protège l'individu uniquement contre le sérotype infectant, c'est une immunité homotypique. Précédemment, les possibilités de manifester une forme grave suite à une primo-infection ont été démontrées. Ainsi, il existe théoriquement le risque qu'un vaccin puisse éventuellement provoquer une DHF/DSS chez les receveurs si une immunité n'était pas établie contre les 4 sérotypes. Le risque de renforcement immunitaire par le vaccin doit être évalué par un suivi prolongé des sujets vaccinés ([Guzman and Harris, 2015](#); [World Health Organization, 2009](#)).

Les recherches se sont poursuivies et malgré les défis de fabrication d'un vaccin idéal, depuis plusieurs années le développement de candidats vaccins a progressé. Actuellement, plusieurs vaccins vivants atténués sont à des stades avancés de développement, et un déjà commercialisé, Dengvaxia®. Les vaccins inactivés ou inertes, ne sont qu'en phase I de développement. L'organigramme ci-dessous (**Figure 59**) présente une classification des approches actuelles pour le développement d'un vaccin (Khetarpal and Khanna, 2016; Vedrunes, 2017).



**Figure 59** : Classification des candidats vaccin et leur phase de développement (Vedrunes, 2017).

Les parties suivantes, porteront principalement sur l'unique vaccin commercialisé à ce jour par Sanofi Pasteur : Dengvaxia®.

### **b. CONSTRUCTION D'UN CANDIDAT VACCIN**

Les recherches ont abouti à Dengvaxia®, un candidat vaccin vivant atténué TV chimérique recombinant (CYD-TDV), avec comme squelette, le vaccin homologué de la fièvre jaune 17D (YF 17D).

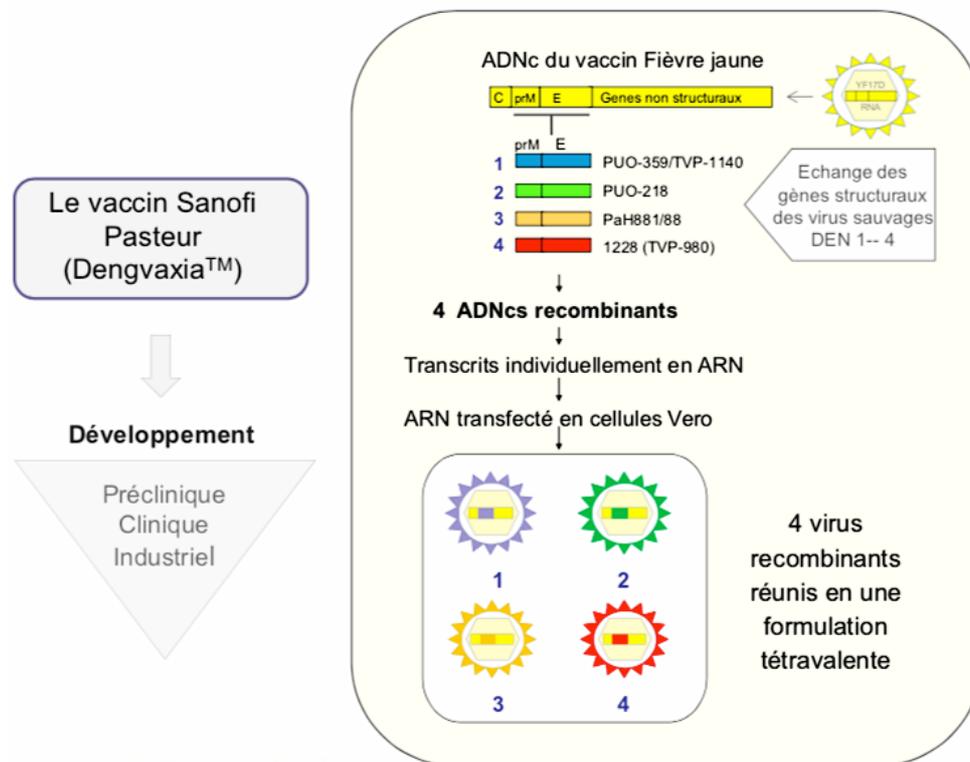
Il se compose de 4 virus chimériques monovalents obtenus séparément via la technique de l'ADN recombinant (**Figure 60**). Ils ont été construits, par technologie ChimeriVax, en substituant uniquement les gènes structuraux codant les protéines prM et E de la souche vaccinale 17D de la fièvre jaune par les gènes correspondants de 4 virus de la dengue de type sauvage. Les souches vaccinales recombinantes expriment les Ag structuraux du virus de la dengue à leur surface, cibles des réponses neutralisantes. La machinerie de réplication virale est celle du YFV car leurs gènes non structuraux sont conservés.

Ces virus sauvages recombinés sont issus de différentes souches, selon le sérotype :

- PUO-359/TVP-1140 thaïlandaise pour le sérotype 1,
- PUO-218 thaïlandaise pour le sérotype 2,
- PaH881/88 thaïlandaise pour le sérotype 3,
- 1228 (TVP-980) indonésienne pour le sérotype 4.

Les 4 virus chimériques recombinants sont cultivés sur cellules Vero, puis combinés en une seule formulation contenant environ 5 log10 de 50% de la dose infectieuse de la culture cellulaire (DICC50) des virus vaccinaux atténués, de chacun des 4 sérotypes (Guy et al., 2010a; Thomas and Yoon, 2019; Vedrunes, 2017).

Parallèlement au développement, avant le début de l'évaluation de l'efficacité, le développement industriel a été débuté afin que le vaccin puisse être disponible, en limitant le risque d'approvisionnement. Ainsi la campagne de vaccination contre la dengue dans les zones les plus exposées, pourrait être initiée immédiatement, en cas de résultats favorables en termes d'efficacité (Vedrunes, 2017).



**Figure 60** : Construction du virus contre la dengue, Dengvaxia® de Sanofi Pasteur (Guy, 2016).

Dengvaxia® de Sanofi Pasteur, seul vaccin autorisé aujourd'hui, est homologué depuis décembre 2015 après un premier essai de phase II monocentrique en Thaïlande (étude CYD23), suivi de 2 essais d'efficacité multicentrique de phase III en Asie (étude CYD14) et en Amérique latine (étude CYD15). Ces études seront détaillées ultérieurement. CYD-TDV est désormais agréé dans 20 pays endémiques. Cependant, la vaccination a été mise en place seulement dans 2 pays, limitée aux programmes de santé publique infranationaux, au Brésil et aux Philippines.

Deux autres vaccins sont aujourd'hui en cours de développement clinique, évalués dans le cadre d'essais de phase III (**Figure 59**). Des rapports en termes d'innocuité, d'immunogénicité et d'efficacité sont encore attendus.

Le candidat de Takeda, TAK-003 a été construit à partir du squelette DENV-2 avec des chimères DENV-DENV (DENV-2/-2, DENV-2, DENV-2/-3 et DENV-2/-4). Il est en cours d'évaluation dans un essai de phase III multi-pays en Asie et en Amérique latine.

Le second, TetraVax-DV, du National Institutes of Health des Etats-Unis et de l'Instituto Butantan au Brésil, vaccin vivant atténué par mutagenèse DENV-DENV (DENV-1, DENV-4/-2, DENV-3 et DENV-4), est également en phase III d'évaluation, uniquement au Brésil (Thomas and Yoon, 2019).

Dans le but de garantir l'efficacité, l'innocuité et la qualité de ces vaccins vivants atténués TV, en 2012, l'OMS a publié des recommandations sur la réglementation des vaccins.

L'expérience de Sanofi Pasteur avec Dengvaxia® a, et continuera d'avoir un impact sur les prochains efforts de développement de potentiels candidats vaccins contre le DENV, ainsi que sur le développement de produits prophylactiques et thérapeutiques. L'innocuité à court terme, mais également à distance de la vaccination ou de l'administration de l'ensemble de ces médicaments devra être évaluée.

La preuve d'un corrélat de protection reste, dans tous les cas, d'un intérêt significatif et d'une priorité pour le développement du vaccin anti-DENV. Les profils immunitaires suite à une infection naturelle « prévenue » ou interrompue par l'une des thérapeutiques seront intéressants à étudier, de même que l'efficacité et la durabilité de la thérapeutique dans différents groupes de receveurs (Thomas and Yoon, 2019).

### 3.2.3. Développement préclinique du vaccin

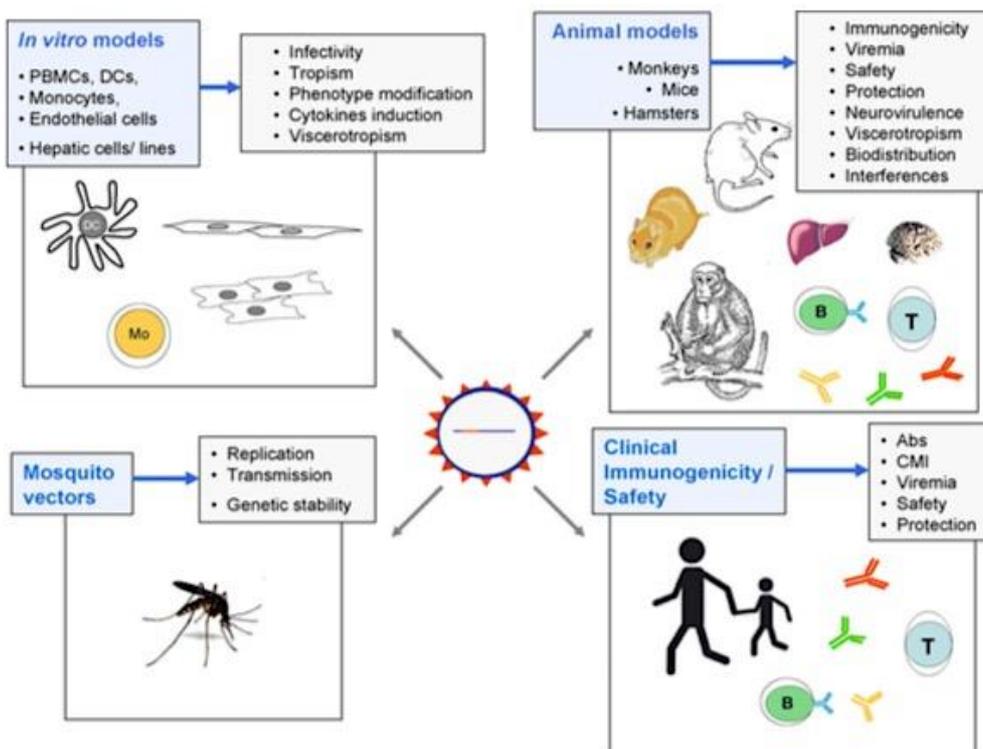
En théorie, une RI tétravalente protégerait contre tous les types de dengue fébrile et diminuerait ou éliminerait le risque d'ADE, considérée comme l'une des hypothèses pathogéniques prédisposant aux formes sévères.

Avant de débiter les essais cliniques de phase I, II et III du programme de développement d'un vaccin, tous ces candidats doivent être évalués pour la sécurité et l'immunogénicité lors d'études précliniques. De telles évaluations d'un produit comme Dengvaxia® (**Figure 61**), peuvent être menées, *in vitro*, sur des cellules primaires ou transformées, y compris des cellules humaines ; et en parallèle *in vivo* sur des modèles animaux (souris, hamsters, primates non humains). De plus, avant les études cliniques, la transmission par les moustiques vecteurs est également étudiée.

Ces essais précliniques, réalisés sur différents animaux, devraient informer du pouvoir immunogène, c'est-à-dire du potentiel d'efficacité et suggérer des preuves d'innocuité et de tolérance du candidat. La caractérisation du produit à chaque étape de la fabrication, les preuves de concept, d'immunogénicité, la toxicologie si l'ARN l'exige, la sécurité chez les animaux, doivent être incluses dans ces études.

L'absence de modèle animal qui imite les manifestations protéiformes de la dengue rend difficile l'évaluation de l'efficacité des candidats vaccins et la mise en évidence *in vivo* d'un corrélat de protection. De ce fait, la propriété protectrice du candidat vaccin sera finalement évaluée par sa capacité de protection chez l'Homme contre l'infection fébrile.

Cependant, pour ces études précliniques d'immunogénicité, de sécurité et de toxicologie, les deux modèles animaux cités précédemment, ont été et sont toujours utilisés : des souris consanguines et des primates non humains dont les singes Rhesus (*Macaca mulatta*) et Cynomolgus (*Macaca fascicularis*). Ces primates sont reconnus par l'OMS comme de bons modèles d'étude du neurotropisme et viscérotropisme des vaccins YF 17D et peuvent fournir de précieuses informations sur l'immunogénicité et la virémie induites par les candidats vaccins contre le DENV (Guy et al., 2010b; World Health Organization, 2013).



**Figure 61** : Modèles d'évaluations précliniques et cliniques des vaccins candidats contre le DENV (Guy et al., 2010b).

**a. DEVELOPPEMENT ET CARACTERISATION DU PRODUIT**

Il est essentiel que les processus de production de vaccins soient normalisés et contrôlés afin de garantir une fabrication équivalente suggérant une innocuité et une efficacité potentielle chez l'Homme.

Au cours du développement d'un vaccin contre un virus à ARN, il est important d'aborder la stabilité génétique et phénotypique.

Chaque souche vaccinale de la formulation tétravalente doit être caractérisée afin de définir les marqueurs génétiques critiques de l'atténuation et les marqueurs phénotypiques qui suggèrent que le virus vaccinal est resté stable après le passage en culture cellulaire. De plus, chacun d'entre eux doit être évalué, *in vitro* et *in vivo*, afin de définir si la base génétique de l'atténuation est suffisamment stable pour réduire le risque de réversion à la virulence lors de la fabrication et de la réplication chez un patient vacciné. Les marqueurs phénotypiques ont un rôle à jouer dans la surveillance épidémiologique. Ils peuvent être utiles post-vaccination, pour différencier les souches vaccinales des souches virales sauvages, mais également pour détecter des événements de réversion.

Pour qualifier les chimères candidats atténués, la séquence nucléotidique consensus du génome entier du candidat vaccin est comparée à celle du virus parent. Ceci est indispensable pour documenter les possibles mutations du génome du virus vaccinal pouvant être en corrélation avec le phénotype atténué. Les phénotypes *in vitro* des virus vaccinaux doivent être répertoriés, ils pourraient être utiles comme indicateurs de la stabilité des mutations qui différencient le virus vaccinal de son parent virulent. Ces marqueurs phénotypiques comprennent la taille de plaques virales sur culture cellulaire, l'efficacité de la réplication chez les moustiques vecteurs, la neurovirulence chez la souris, l'induction de la virémie chez les primates non humains, détaillés ci-dessous (World Health Organization, 2013).

Le génome du vaccin YF 17D a été démontré, *in vitro* et *in vivo*, comme remarquablement stable par rapport à la plupart des autres virus à ARN. Cette stabilité génomique peut être attribuée au faible taux d'erreur de l'ARN polymérase du virus YF 17D. Cette même enzyme est impliquée dans la réplication des CYD, de ce fait, une bonne stabilité des génomes des souches vaccinales CYD 1-4, obtenue par technologie ChimeriVax, était attendue.

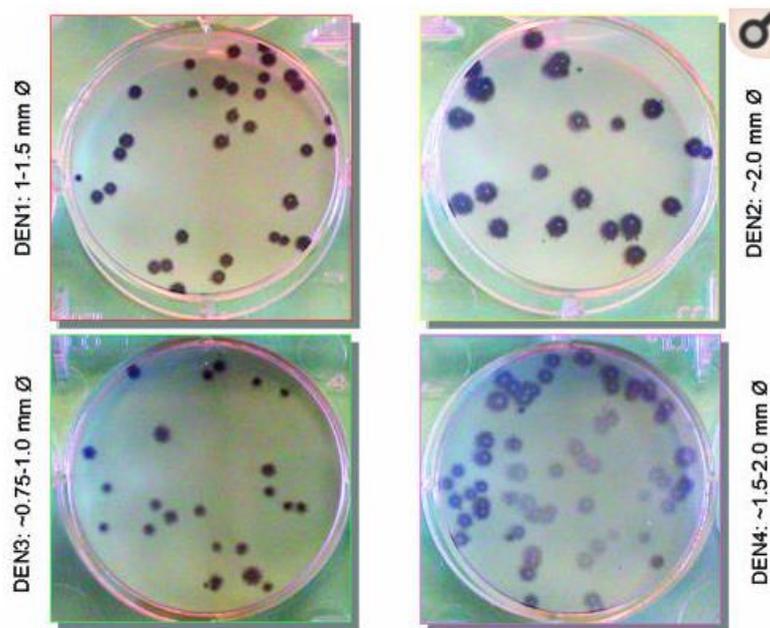
Pour surveiller leur stabilité génétique, le séquençage complet de chacun des 4 génomes CYD a été établi à différents stades du processus de production de lots de vaccins. Les 4 sérotypes du vaccin présentaient une haute stabilité génomique en culture cellulaire.

Globalement, seule neuf mutations ponctuelles dans tous les sérotypes du DENV ont été identifiées lors du processus de fabrication des lots de souches vaccinales ; cinq n'ont été détectées qu'à des passages cellulaires tardifs, trois dans une population mixte avec la séquence d'origine et une mutation silencieuse. De plus, toutes ces variations, à l'exception d'une dans le gène codant la protéine E, étaient situées dans les régions non structurales du génome, reflétant certainement l'adaptation virale aux cellules Vero. Ces variations non silencieuses présentes lors des premières étapes de fabrication ont ensuite été conservées de façon stable tout au long du processus.

Les séquençages des virus vaccinés isolés de patients suite à la vaccination n'ont présenté aucune mutation par rapport aux séquences d'origine, à l'exception d'une mutation silencieuse sur le sérotype 4 ([Guirakhoo et al., 2004](#); [Guy et al., 2010b](#); [World Health Organization, 2013](#)).

Il existe des tests permettant de caractériser et quantifier des Ac neutralisants contre le DENV. Il s'agit de tests PRNT (Plaque Reduction Neutralisation Test), tests de séroneutralisation par réduction de plaques de lyse. Ainsi, le pouvoir neutralisant d'un sérum et/ou d'un vaccin peut être évalué.

Le principe de base du PRNT permet une interaction virus-Ac sur une microplaque, puis mesure les effets des Ac sur l'infectiosité virale en plaquant le mélange sur des cellules sensibles aux virus, ici les cellules Vero. Ces dernières sont recouvertes d'un milieu semi-solide (agar-agar ou carboxyméthylcellulose) qui limite la propagation du virus dans la culture cellulaire. Chaque virus qui déclenche une infection productive produit une plaque, zone d'infection localisée. La concentration virale exprimée en Unité Formant des Plaques (PFU) correspond à la plus petite quantité d'une suspension virale capable de former une plaque sur des cultures en couche monocellulaire. Ces plaques sont comptées et comparées à la concentration initiale du virus afin de déterminer la réduction, en pourcentage, de l'infectiosité virale totale. La concentration de sérum nécessaire pour réduire de 50% le nombre de plaques (PRNT<sub>50</sub>) par rapport au virus seul donne la mesure de la quantité d'Ac nécessaires et de leur efficacité. Les titres de neutralisation du sérum sont exprimés en Unité Internationale (UI) ([Roehrig et al., 2008](#)).



**Figure 62** : Morphologie des plaques des lots de vaccins ChimeriVax DEN1-4 (Guirakhoo et al., 2004).

Bien que le séquençage du génome viral ait une importance dans l'évaluation de la stabilité génétique, il donne peu d'informations sur les conséquences biologiques potentielles d'une mutation particulière. Cependant, une modification du phénotype mise en évidence par des plaques vaccinales sur culture cellulaire Vero, comme décrit précédemment, peut révéler une mutation affectant l'efficacité du sérum, la croissance ou encore la transmission du virus. Tout au long de la production de lots de vaccins, la cohérence du phénotype de la plaque a été mesurée en utilisant un test de phénotype de taille de plaque. Comme le montre la **Figure 62**, seule la souche vaccinale DEN3 a produit des tailles de plaques hétérogènes. Le séquençage de ces plaques a révélé une mutation qui n'avait pas été identifiée par séquençage consensuel. Cependant, pour les CYD 1 à 4, le phénotype de la taille des plaques a été estimé stable à toutes les étapes de la production de lots. En outre, cette stabilité phénotypique a été évaluée sur des modèles animaux (Guirakhoo et al., 2004; Guy et al., 2010b).

#### **b. IMMUNOGENICITE ET EFFICACITE PROTECTRICE**

L'immunogénicité des chimères est étudiée *in vitro*. Parmi les premières cellules à rencontrer un inoculum viral, on peut citer les cellules dendritiques de la peau. Ces cellules sont également les CPA les plus efficaces impliquées dans la RI primaire à l'infection/la vaccination. Pendant plusieurs années, les scientifiques ont étudié les interactions DENV-cellules dendritiques humaines ainsi que les conséquences immunologiques d'une telle infection avec les chimères CYD par rapport à leurs parents.

L'infectiosité des CYD 1-4 dans les cellules dendritiques humaines dérivées de monocytes a été mesurée (**Figure 61**). De plus, les conséquences immunologiques de l'infection ont été approfondies en termes d'activation et de maturation cellulaire, et également, la sécrétion de cytokines pro et anti-inflammatoires, de chimiokines et d'IFN de type 1 impliquées dans l'initiation de la RI adaptative.

Il a été conclu que les souches CYD1-4 induisent une maturation des cellules dendritiques et une réponse contrôlée, associée à une production modérée de cytokines inflammatoires et d'une expression cohérente des IFN de type 1, première étape d'une réponse spécifique efficace contre les 4 sérotypes du DENV (Guy et al., 2010a, 2010b).

L'efficacité protectrice peut être étudiée *in vivo*. L'évaluation des RI innées et adaptatives chez les animaux livre la preuve que le vaccin anti-DENV s'est répliqué chez l'hôte (**Figure 61**). La souris a été un modèle utile pour évaluer les divers éléments de la RI au virus. Bien qu'il n'y ait pas de corrélation immunitaire spécifique de protection, les Ac dirigés contre la protéine virale E neutralisent le virus. De plus, ces Ac ont démontré une protection des animaux lorsqu'ils sont induits activement par des vaccins expérimentaux ou lorsqu'ils sont administrés passivement avant la provocation. Sur la base des données recensées, généralement, il est admis que la protection chez l'Homme nécessiterait une réponse en Ac neutralisants spécifiques au sérotype. Néanmoins, pour aucun des 4 sérotypes, une corrélation n'a été établie entre le titre d'Ac neutralisants dans le sérum et une protection. Ce dosage d'Ac neutralisants peut être déterminé, par exemple, dans un essai *in vitro* à l'aide du test PRNT, présenté précédemment.

Alors que l'activité protectrice du candidat ne sera finalement évaluée que par sa capacité de protection chez l'Homme, l'effet protecteur chez un modèle animal fournit des informations utiles concernant la puissance du vaccin (World Health Organization, 2013).

L'immunogénicité et l'efficacité protectrice de 4 formulations tétravalentes se différenciant par les doses de chaque sérotype ont été évaluées chez des primates non humains, des singes *Cynomolgus*.

Vingt-quatre singes mâles et femelles ont été répartis en 4 groupes de traitement (6 singes/groupe). Chacun d'entre eux a reçu une dose unique sous-cutanée (SC) de 0,5 mL de chacune des 4 formulations tétravalentes étudiées : 5,5,5,5 [groupe 1], 3,5,5,3 [groupe 2], 5,5,5,3 [groupe 3] et 3,3,3,3 [groupe 4]  $\log_{10}$  TCID<sub>50</sub> (Dose infectieuse médiane en culture tissulaire), respectivement, des virus ChimeriVax-DEN1, 2, 3 et 4.

Résultats, la totalité des singes inclus dans l'étude sont devenus virémiques (**Figure 63**). A concentration égale d'une formulation, à dose élevée, ou à faible dose, tous les singes étaient séropositifs contre les 4 sérotypes viraux. Le seuil de détection de la virémie est  $\leq 1,7 \log_{10}$  PFU/ml.

Chez les singes inoculés avec la formulation à forte dose [groupe 1], la virémie est apparue dès le jour 2, et au jour 3 les 6 singes étaient virémiques. Dans le groupe 4, formulation à faible dose, la virémie a été retardée au jour 3. A partir du jour 6, tous les singes de ce groupe étaient virémiques. Dans les groupes 2 et 3 où les doses de DENV1 et/ou DENV4 ont été réduites, la virémie a été observée durant toute la période de collecte de sérum, du jour 2 au jour 11 (Guirakhoo et al., 2004).

Groupe	Dose (log <sub>10</sub> PFU)	N ° virémique / n ° total	Virémie <sup>¶</sup>			
			Pic moyen (log <sub>10</sub> PFU / ml)		Durée moyenne (jours)	
			Total	Sérotype	Total	Sérotype
1	5,5,5,5	6/6	2.6	D1 = 1,2 (1,5) <sup>b</sup>	4,0	D1 = 1,5 (1,8) <sup>b</sup>
				D2 = 1,1 (1,6) <sup>b</sup>		D2 = 0,8 (1,2) <sup>b</sup>
				D3 = 2,3		D3 = 2,3
				D4 = 1,9		D4 = 3,7
2	3,5,5,3	6/6	2.4	D1 = 0	2,5	D1 = 0
				D2 = 1,5 (2,3) <sup>b</sup>		D2 = 1,3 (2) <sup>b</sup>
				D3 = 1,8 (2,6) <sup>b</sup>		D3 = 3 (4,5) <sup>b</sup>
				D4 = 0,9 (2,7) <sup>b</sup>		D4 = 1,5 (4,5) <sup>b</sup>
3	5,5,5,3	6/6	2.1	D1 = 1,2 (1,8) <sup>b</sup>	3.0	D1 = 1,5 (2,2) <sup>b</sup>
				D2 = 1,4 (1,7) <sup>b</sup>		D2 = 2 (2,4) <sup>b</sup>
				D3 = 1,8 (2,6) <sup>b</sup>		D3 = 2,2 (2,6) <sup>b</sup>
				D4 = 1,4 (2,1) <sup>b</sup>		D4 = 2,3 (2,8) <sup>b</sup>
4	3,3,3,3	6/6	2,5	D1 = 1,2 (1,9) <sup>b</sup>	5.5	D1 = 2 (3) <sup>b</sup>
				D2 = 1,9		D2 = 3,8
				D3 = 1,6 (2) <sup>b</sup>		D3 = 3,5 (4,2) <sup>b</sup>
				D4 = 2,5		D4 = 5,3

**Figure 63** : Virémie totale et spécifique du sérotype chez des singes *Cynomolgus* immunisés avec une dose de formulation tétravalente du vaccin ChimeriVax DEN1-4 (Guirakhoo et al., 2004).

Indépendamment, la réponse en Ac neutralisants a été analysée grâce aux tests PRNT<sub>50</sub>. Pré-immunisation, les sérums étaient dépourvus de réponse en Ac neutralisants (PRNT<sub>50</sub> < 10) contre les 4 sérotypes du DENV. Comme le montre la **figure 64**, le taux d'Ac neutralisants mesuré un mois post-vaccination apparaît très hétérogène au sein d'un même groupe de singes entre les 4 sérotypes mais également si l'on compare les taux entre chaque singe pour un même sérotype.

Pour illustrer ces analyses, dans le groupe 1, tous les singes ont développé une réponse immunitaire mesurable. Le taux d'Ac spécifiques au DENV variait de 40 à 320 pour le sérotype 1, de 80 à 5120 pour DENV2, de 40 à 1280 pour DENV3 et de 640 à > 2560 pour DENV4. Les singes du groupe 4 sont également devenus séropositifs au DENV avec des niveaux disparates d'Ac neutralisants.

En revanche, dans les groupes 2 et 3 où les doses des formulations tétravalentes ont été ajustées, tous les singes ne se sont pas séro-convertis à tous les sérotypes. Par exemple, dans le groupe 2, trois singes (F212117F, F20977F et F21534M) ont développé une faible réponse sérologique avec des niveaux d'Ac < 10 (**Figure 64**).

Ces résultats démontrent une production asymétrique d'Ac neutralisants pour chacun des 4 virus administrés sous forme tétravalente (Guirakhoo et al., 2004; Vedrunes, 2017).

Formulation	Monkey	PRNT <sub>50</sub> against:			
		DEN1	DEN2	DEN3	DEN4
5,5,5,5 (group 1)	F20967F	320	5,120	1,280	>2,560
	F21343M	40	80	40	640
	F21786F	160	1,280	320	1,280
	F213114F	40	160	320	640
	F21339M	160	1,280	320	>2,560
	F21386F	160	1,280	320	640
GMT <sup>b</sup>		113	718	285	1,140
3,3,3,3 (group 4)	F209108F	160	160	160	>2,560
	F21311M	40	40	160	1,280
	F18172F	320	20	320	640
	F20788F	80	320	2,560	640
	F21522M	80	80	80	1,280
	F21570F	20	10	2,560	>2,560
GMT		80	56	403	1,280
3,5,5,3 (group 2)	F21501M	80	1,280	640	640
	F212117F	320	<10	10	<10
	F21355M	40	80	2,560	>1,280
	F20977F	10	2,560	320	<10
	F21534M	40	40	320	<10
	F21565F	640	>10,240	640	>1,280
GMT		80	218	320	31
5,5,5,3 (group 3)	F21342M	320	320	10,240	1,280
	F212105F	80	20	1,280	160
	F21544M	160	<10	320	<10
	F21784F	2,560	160	5,120	>1,280
	F21149M	10	40	<10	<10
	F21384F	80	40	640	320
GMT		142	34	489	66

**Figure 64** : Réponse en Ac neutralisants (PRNT<sub>50</sub>) 1 mois post-vaccination avec une des 4 formulations tétravalentes (Guirakhoo et al., 2004).

Dans le but d'évaluer l'immunité protectrice des 4 formulations tétravalentes, ces mêmes singes *Cynomolgus* ont été inclus dans une nouvelle étude 6 mois après l'immunisation. 22 des 24 singes des groupes d'origine ont été randomisés dans quatre nouveaux groupes, et chacun d'entre eux a été inoculé d'un sérotype hétérologue sauvage virulent. L'absence de virémie détectable prouve que l'ensemble des singes précédemment vaccinés a été protégé à l'exception de 2 animaux, l'un dans le groupe inoculé par le sérotype 1 et l'autre par le sérotype 4. Tandis que des animaux témoins sont devenus virémiques. Par conséquent, ces résultats ne sont pas complètement satisfaisants car certains singes ont développé une virémie, donc n'avaient pas de protection immunitaire correcte et durable face à une souche sauvage. De plus, dans le groupe inoculé par un sérotype 4, les singes n'ont pas développé de niveaux significativement élevés d'Ac neutralisants par rapport à ceux du groupe témoin non immunisés.

Cependant, majoritairement, les taux d'Ac neutralisants après l'injection à 6 mois étaient significativement plus élevés que les précédents ou que dans les groupes témoins, indiquant une mémoire immunitaire fournie par les cellules B et T ayant des récepteurs d'Ag de haute affinité chez les singes vaccinés (Guirakhoo et al., 2004).

Plusieurs études ont démontré une interférence entre les sérotypes. Cette dernière pourrait avoir au moins deux origines : une infectiosité plus élevée d'un ou plusieurs sérotypes,

éventuellement responsable d'une compétition au niveau de la réplication et/ou d'une compétition immunitaire liée à l'immuno-dominance de certains épitopes T et/ou B.

Des paramètres permettant d'atténuer les interférences ont été identifiés :

- l'adaptation des formulations en diminuant la dose du sérotype 4 immuno-dominant,
- l'établissement d'une pré-immunité hétérologue aux *flavivirus* avant une immunisation tétravalente ultérieure,
- l'administration simultanée de deux vaccins bivalents complémentaires sur des sites anatomiques séparés drainés par différents ganglions lymphatiques,
- l'administration d'un rappel à 1 an (Guy et al., 2010b).

En effet, des études ont permis de mettre en avant une hiérarchie des sérotypes en fonction de leur capacité à stimuler la RI humorale : CYD4 > CYD1 > CYD3/2.

L'immuno-dominance du CYD4 pourrait principalement être liée à ses taux plus élevés de réplication, comme en témoigne sa prédominance en cas de virémie. Cependant, l'immunogénicité intrinsèque pourrait aussi être impliquée car le CYD3, qui induit également une virémie en administration monovalente, n'induit pas de niveau élevé d'Ac neutralisants. D'autre part, en l'absence de virémie, CYD1 induit tout de même des taux constamment élevés d'Ac neutralisants.

Dans une autre étude sur la même espèce, une interférence entre les sérotypes chimériques administrés sous forme tétravalente à concentrations égales (TV-5555), a été évaluée. Il a été démontré que le DENV4 et, dans une moindre mesure, le DENV1, avaient une réponse prédominante en Ac neutralisants après la vaccination. Une première injection d'une formulation modifiée avec un sérotype 4 réduit [5, 5, 5, 3] a induit une réponse séroneutralisante CYD1 prédominante et une réponse anti-CYD4 très faible. Un mois plus tard, l'injection d'une deuxième dose vaccinale a induit une réponse dominante du CYD4 sur les sérotypes 2 et 3. Ces résultats suggèrent que le sérotype 4 pourrait être intrinsèquement immunodominant chez les singes *Cynomolgus*.

Diverses expériences ont mis en exergue le rôle de certains paramètres dans les interférences entre sérotypes chez l'animal. Une pré-immunité hétérologue contre un ou plusieurs sérotypes de dengue ou un autre *flavivirus* avant la vaccination peut représenter une situation similaire à celle rencontrées dans les zones endémiques à la dengue où le contact avec au moins un sérotype au début de la vie est plus fréquent, ou encore dans les zones où la vaccination contre la fièvre jaune est systématique. Par conséquent, le fait qu'une telle pré-immunité induise une RI plus forte et plus large post-vaccination tétravalente peut prédire l'induction d'une meilleure RI après une ou deux immunisations dans ces zones.

De plus, l'administration de deux vaccins bivalents complémentaires (CYD1, 4 et CYD2, 3) sur des sites anatomiques distincts a induit une réponse détectable et significative contre les 4 sérotypes chez tous les singes. Les titres séroneutralisants étaient répartis uniformément entre les sérotypes. Avec, en termes de virémie, un sérotype 4 toujours prédominant.

L'administration d'un rappel à un an a été étudiée. Une augmentation considérable de titres neutralisant de tous les sérotypes a été observée dans tous les groupes tests après le rappel vaccinal à un an ; induisant des RI significatives contre tous les sérotypes chez presque tous les animaux. Et aucune virémie n'a été détectée après ce rappel.

Bien que l'interférence entre sérotypes soit cohérente et reproductible avec les formulations, certains paramètres (le statut pré-immun, inoculation d'une dose de rappel, l'administration à des sites anatomiques différents) ont pu moduler la RI finale et ainsi induire des réponses significatives contre les 4 sérotypes chez les singes immunisés ([Charnay et al., 2009](#); [Thomas and Yoon, 2019](#)).

Rappelons que ces paramètres sont observés sur des singes, et donc pourraient être différents chez l'Homme.

### c. TOXICITE ET SECURITE

Des lignes directrices de l'OMS sur l'évaluation non clinique des vaccins, fournissent les directives générales sur l'évaluation de la sécurité non clinique et la conception des études précliniques applicables aux vaccins contre la dengue ([World Health Organization, 2005](#)). La toxicité est généralement juxtaposée aux conséquences indésirables de l'administration d'un médicament liées à son effet direct dépendant de la dose chez l'animal. Ainsi les études de toxicité impliquent l'analyse de tous les organes vitaux et également, des tissus adjacents et distants du site d'administration ; en vue de détecter les effets toxiques directs imprévus d'un médicament pour plusieurs doses, y compris des doses suffisamment importantes dépassant la dose cliniquement pertinente prévue. Pour les vaccins vivants, l'attention se porte sur la démonstration de l'innocuité préclinique en conséquence de la réplication du virus vaccinal.

Ces études ont pour but de démontrer que le candidat vaccin est moins « virulent » chez l'hôte animal que les virus de type sauvage semblables et qu'il ne présente aucun tropisme tissulaire néfaste, ni la capacité d'entraîner une RI inappropriée.

Comme précédemment, aucun modèle animal ne reproduit correctement la pathologie humaine, cependant, les souris et les primates non humains sont capables de fournir des informations utiles en termes de toxicité et de sécurité.

Ces études doivent refléter au mieux l'utilisation envisagée du vaccin, telle que, la voie et la fréquence d'administration, comme proposé dans les directives de l'OMS ([Guy et al., 2010b](#); [World Health Organization, 2013](#)).

L'implication du système nerveux central dans les cas de dengues fébriles et DFH a été diagnostiquée comme secondaire à une vascularite. La rareté des atteintes encéphaliques suggère que le virus ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et n'infecte pas les cellules neuronales. En revanche, les virus vaccinaux étant génétiquement modifiés par rapport aux virus parents de type sauvage, il est recommandé de s'assurer que les candidats n'ont pas acquis involontairement un phénotype neurotrope lors du processus de fabrication.

A ce jour, le modèle le mieux établi de neurovirulence vaccinale est le primate non humain, historiquement utilisé pour évaluer de nouveaux candidats vaccins contre la fièvre jaune et des vaccins antipoliomyélite vivants. Les modèles murins restent tout de même utilisés pour évaluer le potentiel d'un candidat vaccin à provoquer une infection par rapport à son virus parent sauvage.

Chez la souris, les titres viraux peuvent être évalués dans le sang, le cerveau, le foie, les poumons, la rate, les ganglions lymphatiques et d'autres tissus à divers moments post-infection. La souris AG129, déficiente en récepteur d'IFN, permet la réplication de tous les sérotypes du virus. Cette souris AG129 semble adaptée aux études de sécurité, seulement, l'interprétation des résultats doit prendre en compte le fait qu'elles ne possèdent pas une RI innée intacte. Pour cette même raison, ces souris ne sont pas adaptées aux études classiques de toxicologie. D'autres souches de souris consanguines, dont les gènes ont été supprimés, sont à l'étude comme futurs modèles d'infection au DENV ([World Health Organization, 2013](#)).

L'innocuité et la neurovirulence du candidat TV chez le singe ont été évaluées. La potentielle neurovirulence et la toxicité aiguë du vaccin candidat ont été comparées à celles du YF 17D.

Vingt-deux singes ont été divisés en deux groupes équivalents. Le test de neurovirulence réalisé chez le singe consiste à inoculer dans le lobe frontal du cortex cérébral la formulation vaccinale tétravalente constituée d'environ 5 log<sub>10</sub> UFP de chaque souche ChimeriVax-DENV1-4 ou le vaccin connu contre la fièvre jaune YF 17D.

L'ensemble des singes ayant reçu l'inoculum contre la dengue sont devenus virémiques. Pour le groupe inoculé avec YF 17D, 10 des 11 singes sont devenus virémiques. La durée moyenne de virémie est différente selon le vaccin : 5,5 jours pour ChimeriVax-DENV, significativement plus longue que celle du YF 17D de 2,1 jours. Néanmoins, sur la base des exigences de l'OMS pour le vaccin YF 17D, les titres de virémie des deux vaccins sont restés dans les limites acceptables, quels que soient le groupe et les singes ([World Health Organization, 1998](#)).

L'ensemble des singes a subi une séroconversion après l'inoculation intracérébrale du vaccin TV, et aucune réactivité croisée avec le virus YF 17D n'a été détectée. Les titres sérologiques contre les 4 sérotypes ne variaient pas significativement au sein du groupe.

Suite à l'inoculation, aucun signe clinique lié au vaccin, ni modification de la prise alimentaire ou de poids corporel, ni de changement sérique ou des paramètres hématologiques n'ont été observés. Aucun des deux vaccins n'a induit de constatation pathologique majeure. Aucun résultat histopathologique dans les tissus non neuronaux n'a été signalé. Le seul signe clinique possible lié au test était limité à la dilatation des pupilles.

Dans les tissus nerveux, une faible neurovirulence du vaccin TV ChimeriVax-DENV a été mise en évidence. Dans les deux groupes, les lésions liées au vaccin, diagnostiquées dans les méninges et dans le cerveau ou la moelle épinière des singes étaient limitées à une inflammation légère à modérée. Ces lésions ont été retrouvées chez 10 des 11 singes vaccinés avec YF 17D, et chez 6 des 11 singes traités avec ChimeriVax-DENV. De surcroît, les lésions nerveuses observées dans le groupe ChimeriVax-DENV étaient

significativement moins sévères que celles du groupe vacciné avec YF 17D (Guirakhoo et al., 2004).

Enfin, la transmission des souches vaccinales par les moustiques vecteurs est également étudiée. Comme démontré précédemment, aucun des candidats vaccins vivants atténués étudiés à ce jour n'induit de virémie suffisamment importante chez les patients vaccinés, pour infecter un moustique hématophage. De plus, si un moustique se retrouve infecté, les virus ne se reproduisent pas suffisamment pour permettre une transmission vectorielle ultérieure. Comme mesures d'atténuation et d'innocuité, en utilisant des souches parentales témoins, les chercheurs doivent justifier que les futurs vaccins aient une capacité réduite à infecter, se répliquer et à se disséminer chez les vecteurs, notamment *Ae. aegypti*, qui ont été infectés dans un laboratoire contrôlé (World Health Organization, 2013).

Pour conclure, ces études non cliniques ont démontré que le futur vaccin TV est génétiquement et phénotypiquement stable, non hépatotropique, moins neurovirulent que le vaccin YF 17D et n'infeste pas les moustiques lors de la piqûre (Vedrune, 2017).

Cette technologie ChimeriVax offre une bonne probabilité de développement d'un vaccin contre le DENV. Les caractéristiques du vaccin comprennent le potentiel de formulation à dose unique, le potentiel réduit d'interférence entre les souches individuelles dans une formulation tétravalente, l'immunité durable, une réactogénicité absente ou minimale et le faible coût de fabrication. Sur la base des données recensées, la ou les formulations tétravalentes idéales pour l'Homme peuvent contenir chacun des 4 sérotypes du virus ChimeriVax-DEN à doses égales (par exemple 5, 5, 5, 5 ou 4, 4, 4, 4 log<sub>10</sub> PFU) et pourraient être administrées deux fois, à intervalles de 6 mois, afin de garantir une séroconversion efficace (Guirakhoo et al., 2004).

Une fois ces évaluations *in vitro* et *in vivo* satisfaisantes, les évaluations cliniques de phase I, II puis III peuvent être entreprises. Toutefois, ces études précliniques peuvent se poursuivre parallèlement aux phases cliniques de développement.

#### 3.2.4. Développement clinique du vaccin

Le développement clinique d'un vaccin se déroule suivant 3 phases, mentionnées précédemment (cf. 3.2.2. Recherche et découvertes vers des preuves d'un concept clinique), auxquelles s'ajoute une phase 4 post-commercialisation.

Les essais cliniques permettent d'évaluer l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité du candidat vaccin chez l'Homme. De plus, des essais de phase IIb qui étendent et prolongent ceux de phase II dans des populations à risques pourraient donner des informations préliminaires d'efficacité du vaccin dans la population cible.

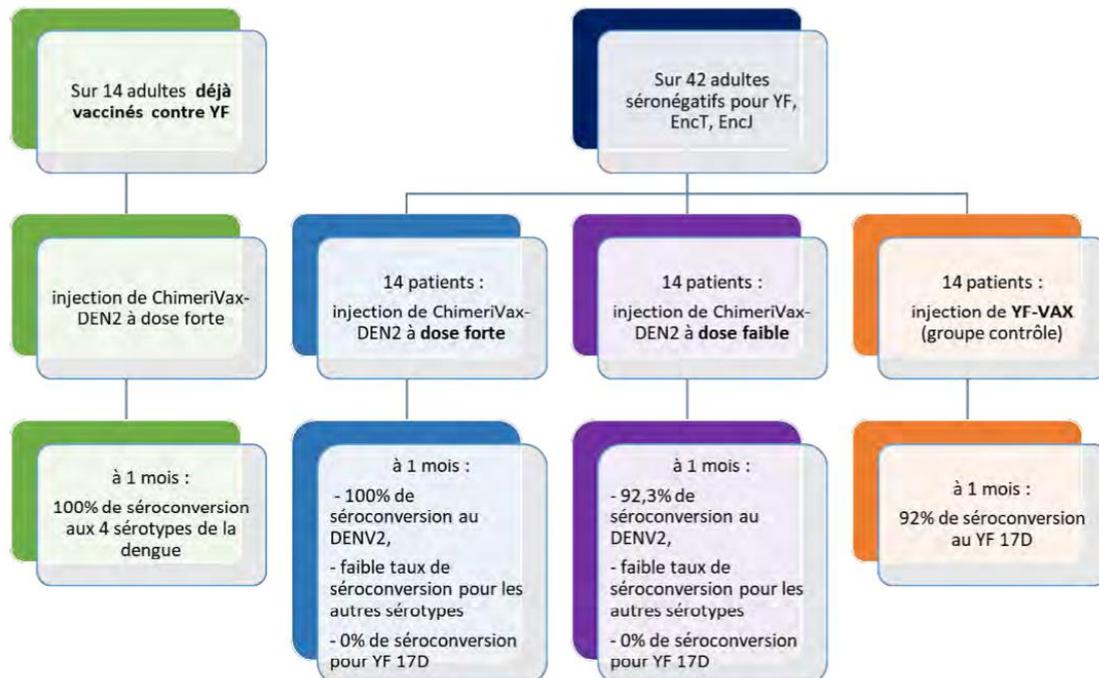
##### a) Études de phase I

Tout d'abord, plusieurs études de phase I ont été menées. À ce stade, les essais sont réalisés principalement sur un nombre limité de sujets. L'objectif étant d'évaluer la tolérance du vaccin ainsi que les potentiels effets indésirables (EI) et d'obtenir des informations préliminaires sur son pouvoir immunogène chez l'Homme.

## ÉTUDE D'UN VACCIN MONOVALENT

Un essai de phase I randomisé en double aveugle pour évaluer un vaccin monovalent contre le sérotype 2, ChimeriVax-DEN2, par rapport à YF-VAX (YF 17D), a été lancé sur des adultes en zones non endémiques (**Figure 65**).

Quarante-deux sujets sains de 18 à 49 ans, sans immunité préalable au YFV, JEV, TBEV ont reçu une dose élevée de ChimeriVax-DEN2 (5 log<sub>10</sub> UFP), une dose faible (3 log<sub>10</sub> UFP) ou une dose de YF-VAX. Dans une étude ouverte, 14 sujets précédemment vaccinés contre YFV ont reçu une dose élevée du candidat vaccin dans le but de déterminer l'effet d'une séropositivité antérieure au YFV sur ChimeriVax-DEN2 (Guirakhoo et al., 2006).



**Figure 65** : Vue d'ensemble des résultats de l'étude de ChimeriVax-DEN2 (Vedrune, 2017).

Un mois post-vaccination, l'immunogénicité a été évaluée sur la base de la réponse en Ac neutralisants représentée par le taux de séroconversion au DENV2 sauvage (souche 16681) ou au YFV, par PRNT<sub>50</sub>. Les deux doses de ChimeriVax-DEN2 ont démontré des niveaux élevés d'Ac neutralisants contre la souche homologue DENV2. 100% et 92,3% des sujets initialement séronégatifs inoculés respectivement avec 5,0 et 3,0log<sub>10</sub> UFP de ChimeriVax-DEN2 ont été séroconvertis. Parmi les sujets témoins inoculés avec YF-VAX, 92% de séroconversion au YF 17D a été observé. Aucun des sujets séronégatifs au YFV, vaccinés avec ChimeriVax-DEN2 n'a été séroconvertis au YF 17D. Chez ces mêmes sujets, les réactivités croisées avec les sérotypes hétérologues DENV1, 3 et 4 étaient limitées, de faibles taux de séroconversion ont été constatés. En revanche, dans l'étude ouverte, le taux d'Ac neutralisants à réactivité croisée contre les 3 autres sérotypes hétérologues a augmenté. La totalité des sujets immunisés contre YFV et vaccinés avec ChimeriVax-DEN2 ont été séroconvertis aux 4 sérotypes du DENV, et étonnamment les taux d'Ac neutralisants contre ces sérotypes ont persisté après 1 an.

Les Ac neutralisants à réactivité croisée les plus élevés et les plus faibles étaient dirigés respectivement contre DENV1 et DENV4.

Suite à l'injection du vaccin monovalent, le profil des EI était d'intensité légère à modérée et similaire à celui observé avec YF-VAX.

Cette étude a démontré que le profil d'innocuité et d'immunogénicité du vaccin monovalent est cohérent avec celui du YF-VAX. De plus la pré-immunité au YFV n'interfère pas avec l'immunisation ChimeriVax-DEN2. Toutefois une réponse en Ac neutralisants croisée contre les 4 sérotypes du DENV durable est induite.

ChimeriVax-DEN2 s'est révélé sûr et immunogène. Dès lors, une formulation tétravalente de vaccin contre le DENV sur des adultes sains peut être testée (Guirakhoo et al., 2006).

#### ÉTUDE D'UNE FORMULATION TETRAVALENTE EN ZONE NON ENDEMIQUE

Sanofi Pasteur a développé une formulation tétravalente (TDV) qui a fait l'objet d'une étude. L'innocuité et l'immunogénicité du TDV ont été évaluées chez 66 adultes sains de 18 à 45 ans randomisés en 2 groupes. Pour l'inclusion à l'étude, l'infection ou la vaccination par un *Flavivirus* ou une résidence de 12 semaines dans une zone de forte endémicité de dengue ont été exclues.

Au total, 33 sujets étaient inscrits dans chaque groupe :

- le groupe 1 a reçu 3 doses de TDV à 0, 4 et 12-15 mois,
- le groupe 2 a reçu un placebo de NaCl à 0 mois puis 2 doses de TDV à 4 et 12-15 mois.

Chaque dose de 0,5mL de TDV, contenait 5 log<sub>10</sub> de DICC<sub>50</sub> de chaque sérotype du DENV et a été administrée en SC, tout comme le placebo.

Au cours de cette étude, les Ac neutralisants dirigés contre les 4 sérotypes ont été mesurés pré- et post-vaccination. Les paramètres biologiques ainsi que la virémie ont été mesurés et les EI enregistrés.

Les résultats ont montré une RI accrue avec les injections successives. 100% des sujets ont été séroconvertis contre les 4 sérotypes après avoir reçu 3 doses à 0, 4 et 12-15 mois et presque tous après 2 doses administrées entre 8 et 11 mois d'intervalle. Cependant, de faibles niveaux de virémie pour le sérotype 4 ont été détectés.

Dans l'ensemble, aucun événement indésirable grave n'a été signalé. Les manifestations systémiques les plus répandues étaient des céphalées, des myalgies ou des maux de tête. L'évaluation globale de l'innocuité des doses successives a montré qu'une première dose de TDV n'augmentait pas la réactogénicité des deux doses suivantes.

En conclusion, le TDV de Sanofi Pasteur a été bien toléré et a induit une RI complète contre les 4 sérotypes après 3 injections du vaccin. Des études dans des populations immunitaires au *Flavivirus*, ou chez un plus grand nombre (en particulier les enfants) sont encore nécessaires (Khetarpal and Khanna, 2016; Morrison et al., 2010).

### ÉTUDE D'UNE FORMULATION TETRAVALENTE EN ZONE ENDEMIQUE

Dans une étude de phase I randomisée, contrôlée avec l'observateur aveugle, réalisée aux Philippines, des groupes de sujets de 2 à 5 ans, de 6 à 11 ans, de 12 à 17 ans et de 18 à 45 ans ont reçu :

- soit 3 injections du TDV à 0, 3-5 et 12 mois (TDV – TDV – TDV),
- soit une injection de vaccin typhoïde au mois 0 puis 2 injections du TDV à 3-5 et 12 mois (TyVi – TDV – TDV).

Ces deux groupes ont été suivis pour l'innocuité et l'immunogénicité. La sécurité biologique et la virémie du virus vaccinal ont également été évaluées.

Après 3 injections de TDV, tous les vaccinés présentaient un taux de séroconversion important (> 88%) pour les sérotypes 1 à 4 du DENV :

- 91%, 100%, 96%, 100%, respectivement, chez les 2 à 5 ans,
- 88%, 96% 96%, 92% chez les 6 à 11 ans,
- 88%, 83%, 92%, 96% chez les adolescents de 12 à 17 ans,
- 100% pour tous les sérotypes chez l'adulte.

Une réponse similaire a été observée pour le groupe TyVi – TDV – TDV après les 2 injections de TVD.

Aucun EI grave lié au vaccin n'a été signalé. Comme événements néfastes, seules des douleurs au site d'injection, des céphalées, de la fièvre, malaises, myalgies et asthénie d'intensité légère à modérée dans la plupart des cas et transitoires, ont été recensés. De plus, suite aux vaccinations successives, la réactogénicité n'a pas augmenté et n'était pas plus élevée chez les enfants que chez les sujets plus âgés. Dans les 2 groupes, le taux de virémie est resté faible après chaque dose TDV.

Le profil d'innocuité de la formulation tétravalente dans une zone endémique était conforme aux études antérieures en zones naïves de *Flavivirus*. Ces résultats ont ouverts la voie à des essais d'efficacité et d'innocuité à plus grande échelle, les études de phase II ([Capeding et al., 2011](#); [Khetarpal and Khanna, 2016](#)).

#### ***b) Études de phase II***

Ces études de phase II permettent de recueillir des données de sécurité, d'innocuité, d'efficacité du candidat vaccin dans la population cible. Les essais sont réalisés sur un plus grand nombre de sujets. Ainsi la dose optimale, le calendrier vaccinal et le profil de sécurité peuvent être définis.

Des essais de phase IIb sont des essais étendus afin de prouver un concept d'efficacité.

### ÉTUDES SUR DES ADULTES POUR TESTER DIFFÉRENTES FORMULATIONS

Le vaccin CYD-TDV a démontré son immunogénicité, son efficacité et sa bonne tolérance lors des essais de phase I.

Cette étude américaine de phase II multicentrique randomisée, en double aveugle, a été réalisée afin d'évaluer diverses formulations tétravalentes du candidat vaccin chez des adultes sains :

- CYD-TDV 5555 (5 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> des sérotypes 1 à 4),
- CYD-TDV 5553 (5 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> des sérotypes 1 à 3 et 3 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> du sérotype 4),
- CYD-TDV 4444 (4 log<sub>10</sub> DICC<sub>50</sub> des sérotypes 1 à 4).

Au total, 260 sujets ont reçu 3 doses administrées à 6 mois d'intervalle. L'immunogénicité a été évaluée par PRNT.

Après vaccination complète, les taux de séropositivité pour les sérotypes 1 à 3 étaient les plus élevés avec CYD-TDV 5553 et les plus faibles avec CYD-TDV 4444. Le taux de séropositivité pour le sérotype 4 était similaire avec les formulations 5555 et 4444 mais beaucoup plus faible avec CYD-TDV 5553. Après la 2<sup>ème</sup> injection, la formulation 5555 a entraîné une RI supérieure au sérotype 4 par rapport au CYD-TDV 5553 avec respectivement, des taux de séropositivité de 89,7% et 58,3%.

Les résultats d'innocuité et réactogénicité étaient similaires pour les 3 formulations. Cependant, le pourcentage de sujets déclarant des réactions au site d'injection était inférieur avec la formulation 4444 que dans les deux autres formulations. Aucun des EI graves recensés n'était lié à la vaccination.

Par conséquent, le développement de la formulation CYD-TDV 5555 s'est poursuivi dans les études suivantes ([Dayan et al., 2013](#); [Khetarpal and Khanna, 2016](#)).

### ÉTUDE SUR DES ENFANTS EN ZONE ENDEMIQUE ASIATIQUE

Une nouvelle étude randomisée et contrôlée de phase IIb a été menée en Thaïlande sur 4002 enfants de 4 à 11 ans. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du CYD-TDV contre une dengue virologiquement confirmée (VCD), survenant 1 mois ou plus post-vaccination complète, indépendamment de la gravité ou du sérotype.

Les sujets ont été assignés au hasard pour recevoir 3 injections (0, 6 et 12 mois) du candidat vaccin (2669 sujets), d'un vaccin de contrôle (contre la rage) ou d'un placebo (1333 sujets). Deux cohortes ont constitué le groupe contrôle : l'une recevant une première injection du vaccin contre la rage inactivée (Verorab, Sanofi-Pasteur) puis 2 injections de placebo (NaCl) et l'autre 3 injections de placebo.

Toute maladie fébrile aiguë a été étudiée. 134 cas de VCD ont été diagnostiqués au cours de l'étude dont 4 sujets témoins ont présenté 2 épisodes.

En intention de traiter, l'efficacité était évaluée à 34,9%. En per protocole, l'efficacité globale du CYD-TDV s'est avérée être plus faible, 30,2%. Une analyse spécifique aux sérotypes a révélé une hétérogénéité suggérant que l'efficacité différait selon le sérotype (per protocole):

- 55,6% pour DENV-1,
- 9,2% pour DENV-2,
- 75,3% pour DENV-3,
- 100% pour DENV -4.

Dans cette étude, plusieurs raisons peuvent expliquer l'efficacité particulièrement basse de CYD-TDV contre le sérotype 2 (9,2%) :

- en raison de mutations sur la glycoprotéine E, le génotype du DENV2 circulant en Thaïlande avait une inadéquation antigénique avec la souche du virus vaccinal,
- au cours des essais, le PRNT, utilisé pour déterminer les titres d'Ac neutralisants a été effectué sur des cellules Vero qui n'ont pas les Rc Fcy sur la surface de la cellule. Comme le phénomène ADE peut jouer un rôle important *in vivo* en utilisant ces Rc, ce dosage peut ne pas prédire réellement l'efficacité du vaccin,
- étant donné que le vaccin contenait de nombreux épitopes à effet croisé, il est possible qu'intervienne le potentiel de neutralisation des Ac *in vivo* conduisant à une faible efficacité.

Au cours de l'étude, peu d'EI n'a été signalé : 12% d'EI dans le groupe vacciné contre 13% dans le groupe placebo. En revanche, aucune manifestation indésirable grave liée au vaccin n'a été signalée dans le groupe vacciné avec CYD-TDV, et un unique cas est survenu dans le groupe témoin placebo. Les EI étaient principalement des troubles médicaux liés à l'âge. Dans l'ensemble, les EI dans chaque groupe étaient semblables et de proportion similaire. L'absence d'EI graves liées au vaccin ou de tout autre signal de sécurité au cours des 2 ans de suivi actif de plus de 2600 sujets est remarquable.

La surveillance active a mis en avant 2266 épisodes fébriles, dont 2263 ont été testés par RT-PCR et ELISA Ag NS1. Quel que soit le sérotype, lorsque tous les épisodes ont été considérés, les caractéristiques cliniques des épisodes de dengue étaient semblables. De même, pour le sérotype 2 contre lequel le vaccin n'a pas montré d'efficacité, ces caractéristiques cliniques étaient semblables dans les 2 groupes. 5 cas de dengue (3 du groupe vacciné et 2 du groupe témoin) ont été classés comme dengue sévère. Après au moins une injection, l'incidence de dengue sévère était de 0,058% dans le groupe vacciné et de 0,078% dans le groupe témoin. Le manque d'efficacité observé contre DENV2 devrait être approfondi.

Ces données démontrent qu'un vaccin sûr contre le DENV est possible. Ces résultats ont des implications importantes pour le développement du CYD-TDV basé sur la technologie du vaccin recombinant. Des études de phase III à plus grande échelle fourniront des données indispensables pour la mise sur le marché de ce dernier ([Khetarpal and Khanna, 2016](#); [Sabchareon et al., 2012](#)).

## ÉTUDES SUR DES ENFANTS EN ZONE ENDEMIQUE AMERICAINE LATINE

Une seconde étude de phase II en zone endémique a été réalisée. Il s'agit d'une étude randomisée contrôlée sur des enfants et adolescents sains de 9 à 16 ans en Colombie, au Honduras, au Mexique et à Porto Rico. Les sujets ont reçu à 0, 6 et 12 mois :

- soit 3 injections de CYD-TDV,
- soit 2 injections d'un placebo ( NaCl 0,9%) puis 1 injection d'un vaccin de contrôle (tétanos, diphtérie, coqueluche acellulaire).

Au début de l'étude, les taux d'Ac neutralisants pour le CYD-TDV et le groupe témoin, pour les 4 sérotypes, étaient similaires. Après chaque dose de CYD-TDV, les titres d'Ac neutralisants mesuré par PRNT<sub>50</sub> ont augmenté pour les 4 sérotypes.

Selon le statut immunitaire contre le *Flavivirus* le taux d'Ac neutralisants différait. Comparativement aux sujets séronégatifs, les sujets vaccinés séropositifs contre le *Flavivirus* avant l'immunisation avaient des titres d'Ac plus élevés lors de l'immunisation.

Initialement, pour l'ensemble des sujets, le taux de séropositivité contre la dengue était de 64,1%, 69,3%, 69,6% et 62,6% pour les sérotypes 1 à 4, respectivement. Post vaccination complète, 100%, 98,6% et 93,4% des sujets étaient séropositifs pour au moins 2, au moins 3 ou les 4 sérotypes, respectivement. Aucune modification appréciable des taux de séropositivité n'a été observée dans le groupe témoin.

Comparativement aux sujets séronégatifs, les vaccinés séropositifs contre le *Flavivirus* avant l'immunisation avaient des titres d'Ac plus élevés lors de l'immunisation :

- 77,9% pour les séronégatifs,
- 97,6% pour les séropositifs.

Le taux de VCD pour les 4 sérotypes du DENV était plus faible chez les vaccinés que chez les témoins.

De plus, une diminution du nombre d'EI après chaque vaccination successive a été observée.

Le candidat vaccin TV avait un profil d'innocuité favorable et à entraîner des RI contre les 4 sérotypes chez les 9-16 ans en Amérique latine.

Le contraste entre cette étude et la précédente menée en Thaïlande a été attribué à la différence épidémiologique et aux souches virales circulantes différentes. Ces résultats soutiennent la poursuite des études de développement ([Khetarpal and Khanna, 2016](#); [Villar et al., 2013](#)).

### **c) Études de phase III**

Dans le cadre de la phase III, Dengvaxia® a fait l'objet de deux études pivots randomisées, CYD14 et CYD15. Le promoteur, Sanofi Pasteur, a conçu ces études, effectué les tests d'échantillons et analysé les données. Ces deux essais cliniques jumeaux ont été lancés en parallèle en Asie-Pacifique et en Amérique latine, afin d'évaluer l'efficacité clinique d'un calendrier vaccinal de 3 doses administrées à six mois d'intervalle (0, 6 et 12 mois) contre une VCD, ainsi que l'innocuité de ce vaccin (**Figure 66**). Ces études étaient contrôlées contre un placebo, une solution de NaCl à 0,9%.

L'étude CYD14 (**Figure 66**), a été menée en 2014 dans 5 pays asiatiques (Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande et Vietnam) auprès de 10 275 sujets sains, âgés de 2 à 14 ans lors de la première injection.

L'étude CYD15 (**Figure 66**) a pour sa part été réalisée en 2015 dans 5 pays d'Amérique latine (Brésil, Colombie, Mexique, Honduras et Porto Rico), et comptait 20 869 sujets sains, âgés de 9 à 16 ans lors de la première injection.

Dans chacune des études, les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 2:1 en un groupe recevant le CYD-TDV et un recevant le placebo ([Sanofi Pasteur, 2019](#); [Villar et al., 2015](#); [World Health Organization, 2016](#)).

	CYD14	CYD15
<b>Region:</b>	Asia Pacific	Latin America
<b>Countries:</b>	The Philippines, Thailand, Indonesia, Malaysia, and Vietnam	Brazil, Colombia, Honduras, Mexico, and Puerto Rico
<b>Age of individuals:</b>	2 to 14 years	9 to 16 years
<b># centers</b>	11	22
<b>Sample size</b>	10,275 individuals randomized 2:1 Dengvaxia: N= 6851 Placebo (0.9% NaCl): N= 3424 Subset for immunogenicity and reactogenicity evaluation: <b>2000 individuals (~20%)</b>	20,869 individuals randomized 2:1 Dengvaxia: N= 13,920 Placebo (0.9% NaCl): N= 6949 Subset for immunogenicity and reactogenicity evaluation: <b>2000 individuals (~10%)</b>

**Figure 66** : Études de phase III CYD14 et CYD15 randomisées ([Sanofi Pasteur, 2019](#)).

Le protocole prévoyait une surveillance visant à détecter une dengue symptomatique, indépendamment de la gravité ou de l'hospitalisation, dès l'inclusion à l'étude et au cours des 13 mois suivant la dernière injection, c'est-à-dire 25 mois après la première dose (M0-25), appelée phase active. Puis à partir du 25<sup>ème</sup> mois, la surveillance visait à détecter les hospitalisations pour dengue sévère, appelée phase hospitalière ou suivi à long terme.

Le critère d'évaluation principal était de démontrer une efficacité significative de Dengvaxia® de 28 jours à 13 mois après vaccination complète, pour prévenir la survenue de cas de dengues symptomatiques, quels que soient la gravité et le sérotype impliqué (**Figure 67**).

L'efficacité a également été évaluée en fonction des tranches d'âge, du statut sérologique au moment de l'inclusion dans l'étude et de l'endémicité du pays ou non.

De plus, l'efficacité du vaccin contre une forme sévère a été estimée, ainsi que le nombre d'hospitalisations pour dengue ([Sanofi Pasteur, 2019](#); [Vannice et al., 2018](#); [Villar et al., 2015](#); [World Health Organization, 2016](#)).

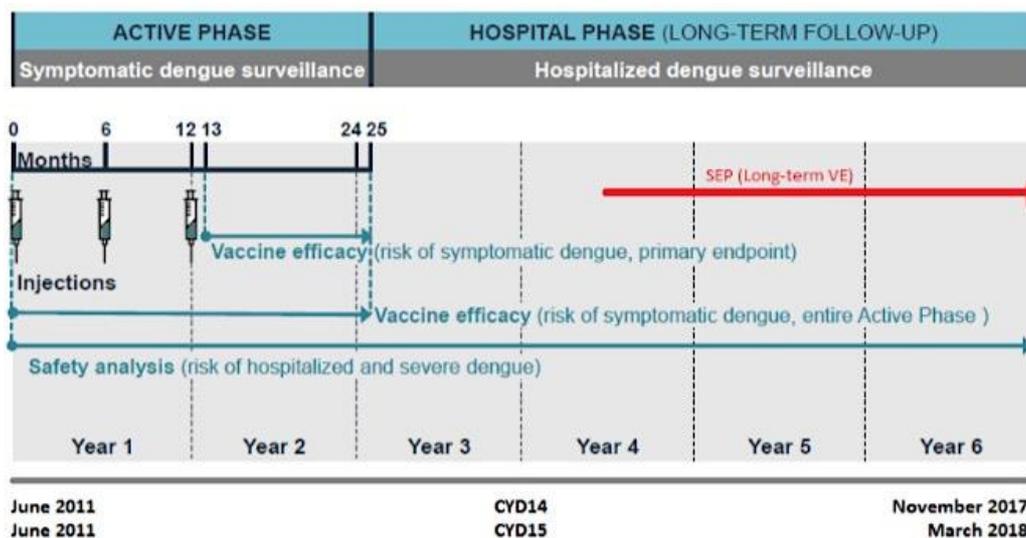


Figure 67 : Calendrier vaccinal des études CYD14 et CYD15 (Sanofi Pasteur, 2019).

Les cas de dengue ont été définis comme suit :

- un épisode fébrile aigu avec une température  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  au moins 2 jours consécutifs,
- une confirmation virologique par dépistage par RT-PCR et/ou test ELISA.

Toutefois, on retrouve des critères d'exclusion, tels qu'une maladie aiguë fébrile, une vaccination de moins de 4 semaines avant l'inclusion, une immunodéficience acquise ou congénitale.

La vaccination induit la production d'Ac neutralisants contre les 4 sérotypes du DENV mesurés par le test PRNT<sub>50</sub>. Une réponse des Ly T contre les Ag structuraux des virus de la dengue, ainsi que contre les Ag non structuraux du virus vaccinal de la fièvre jaune est induite post-vaccination.

Suite à une évaluation de l'état sérologique lors de l'inclusion dans l'étude, les sujets avec un résultat de PRNT<sub>50</sub> > 10 contre un ou plusieurs sérotypes étaient considérés comme séropositifs dès le début de l'étude, résultats interprétés comme preuve d'une pré-exposition à au moins un des 4 sérotypes. Dans CYD14 environ les deux tiers des participants étaient immunisés contre la dengue contre au moins 1 sérotype. Dans CYD15, environ 80% étaient initialement séropositifs (Sanofi Pasteur, 2019; Vedrune, 2017; Villar et al., 2015; World Health Organization, 2016).

### RESULTATS DES ETUDES CYD14 ET CYD15

Les analyses d'efficacité ci-dessous sont présentées :

- en **per protocole** (critère d'évaluation principal) c'est-à-dire incluant tous les sujets ayant reçu les 3 doses de vaccins, donc au cours des 13 mois suivant la dernière vaccination (M12 à M25),
- en **intention de traiter**, c'est-à-dire incluant les sujets ayant reçu au moins une injection, donc tout au long de la phase active, c'est-à-dire au cours des 25 mois suivant la première vaccination (M0 à M25).

### Étude CYD14

Dans l'analyse per protocole (**Figure 68**), le critère principal a été atteint avec une efficacité globale du candidat vaccin de 56,5% et de 54,8% en intention de traiter (**Figure 69**). Ainsi le vaccin a été jugé modérément efficace.

Bien que l'efficacité se soit améliorée par rapport à celle de la phase II, l'efficacité per protocole pour le sérotype 2 reste faible et statistiquement insuffisante : 35% (IC à 95% : -9,2 ; 61,0). Elle est de 50% (IC à 95% : 24,6 ; 66,8) pour le DENV1, 78,4% (IC à 95% : 52,9 ; 90,8) pour DENV3 et 75,3% (IC à 95% : 54,5 ; 87,0) pour DENV4.

De plus, chez les sujets antérieurement séropositifs au début de l'étude, l'efficacité était supérieure (74% (IC à 95% : 53,2 ; 86,3)) à celle des sujets séronégatifs (35,5% (IC à 95% : -26,8 ; 66,7)) (Capeding et al., 2014; Sanofi Pasteur, 2019; Thorrington, 2019a; Vedrunes, 2017; World Health Organization, 2016).

### Étude CYD15

Lors de l'analyse per protocole (**Figure 68**), l'efficacité globale du vaccin a atteint 60,8%. Et l'analyse en intention de traite (**Figure 69**) a révélé une efficacité de 64,7%.

Suivant le sérotype, l'efficacité du vaccin per protocole était variable : 50,3% (IC 95% : 29,1 ; 65,2), 42,3% (IC 95% : 14,0 ; 61,1), 74% (IC 95% : 61,9 ; 82,4) et 77,7% (IC 95% : 60,2 ; 88,0) pour DENV- 1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4, respectivement.

De même que l'étude CYD14, l'efficacité du vaccin s'est révélée plus élevée chez les sujets séropositifs : 83,7% (IC 95% : 62,2 ; 93,7), que chez les sujets séronégatifs : 43,2% (IC 95% : -61,6 ; 80,0).

Ces analyses ont permis d'avoir des résultats significatifs pour chaque sérotype, et de se rassurer quant à l'efficacité contre le DENV2 même si l'on peut observer une différence d'efficacité entre tous les sérotypes (Sanofi Pasteur, 2019; Thorrington, 2019a; Vedrunes, 2017; Villar et al., 2015; World Health Organization, 2016).

Malgré les différences d'âge à la vaccination et de contexte épidémiologique les estimations d'efficacité vaccinale étaient comparables dans ces 2 études.

Lors des 2 études, en cas de maladie fébrile, en plus des tests faits selon le lieu de prise en charge, 2 échantillons de sang doivent être prélevés afin de confirmer la dengue :

- l'un obtenu dans les 5 jours, suivant l'apparition de la fièvre, en phase aiguë, afin de rechercher à la fois la présence du virus par RT-PCR quantitative et d'effectuer un test de recherche de l'Ag NS1,
- l'autre, 7 à 14 jours après, en phase de convalescence pour mettre en évidence des IgM et IgG.

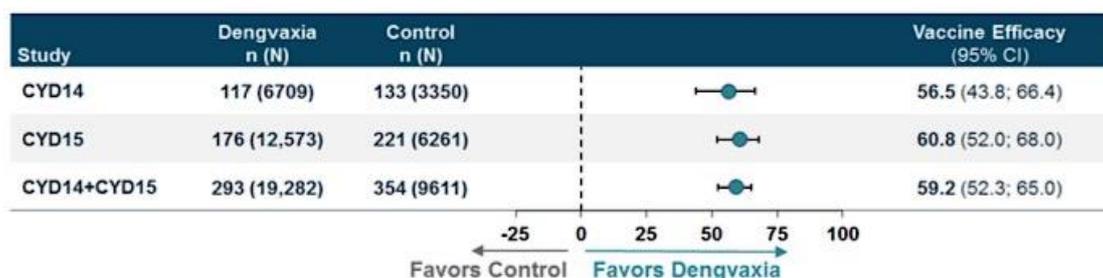
### CYD14 et CYD15 combinées

L'estimation globale combinée des deux études pivots CYD14 et CYD15 (sujets de 2 à 16 ans), tous sérotypes confondus, de l'efficacité du candidat vaccin contre la dengue, de M13 à M25 (**Figure 68**) était de 59,2% et de 60,3% 25 mois suivant la première injection (**Figure 69**) (Sanofi Pasteur, 2019).

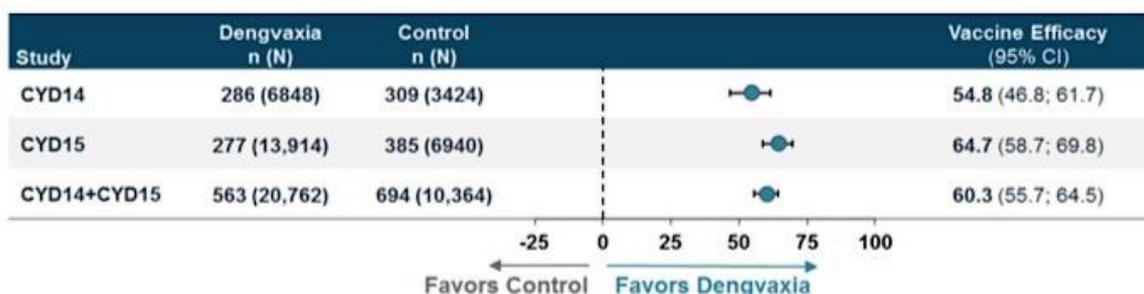
Dans ces deux études, l'efficacité per protocole du vaccin était moindre contre le DENV1 et 2 que contre DENV3 et 4 :

- DENV1 : 50,2 (IC 95% : 35,6 ; 61,5),
- DENV2 : 39,6 (IC 95% : 18,7 ; 55,2),
- DENV3 : 74,9 (IC 95% : 65,1 ; 82,0),
- DENV4 : 76,6 (IC 95% : 65,0 ; 84,4) (World Health Organization, 2016).

De plus l'estimation de l'efficacité du vaccin selon le statut sérologique des sujets à l'inclusion suit celles des deux études séparées. Une efficacité supérieure chez les sujets séropositifs par rapport aux séronégatifs a été observée, atteignant 78,2% (IC 95% : 65,4 ; 86,3) contre 38,1% (IC 95% : -3,4 ; 62,9) (Vannice et al., 2018; World Health Organization, 2016).



**Figure 68** : Efficacité vaccinale contre la dengue confirmée chez les sujets de 2 à 16 ans, après 3 injections (M13-15) (Sanofi Pasteur, 2019).



**Figure 69** : Efficacité vaccinale contre la dengue confirmée chez les sujets de 2 à 16 ans, dès la première injection (M0-25) (Sanofi Pasteur, 2019).

L'efficacité du candidat vaccin contre n'importe quel sérotype de la dengue était généralement cohérente dans les deux types d'analyse, per protocole et en intention de traiter, dans les études individuelles et analyses regroupées.

Cependant l'efficacité a également été étudiée en incluant l'âge des sujets. Elle s'est révélée plus faible dans le groupe le plus jeune, âgé de 2 à 5 ans de l'étude CYD14 que dans les groupes les plus âgés de 12 à 14 ans et 12 à 16 ans des études CYD14 et CYD15, respectivement :

- 2 à 5 ans de l'étude CYD14 : 33,7% (IC 95% : 11,7 ; 50,0),
- 12 à 14 ans de l'étude CYD14 : 74,4% (IC 95% : 59,2 ; 84,3),
- 12 à 16 ans de l'étude CYD15 : 67,6% (IC 95% : 59,3 ; 74,3) (World Health Organization, 2016).

Ces analyses ci-dessus incluent toutes les tranches d'âge y compris les sujets de < 9 ans, pour lesquels le vaccin n'est actuellement pas indiqué. Une méta-analyse post-hoc a été limitée aux participants de  $\geq 9$  ans de CYD14 et 15 (**Figure 70**). Et l'estimation groupée de l'efficacité obtenue est de 65,6% (IC 95% : 60,7 ; 69,9). Le vaccin a été jugé moins efficace (44,6%) chez les vaccinés de < 9 ans.

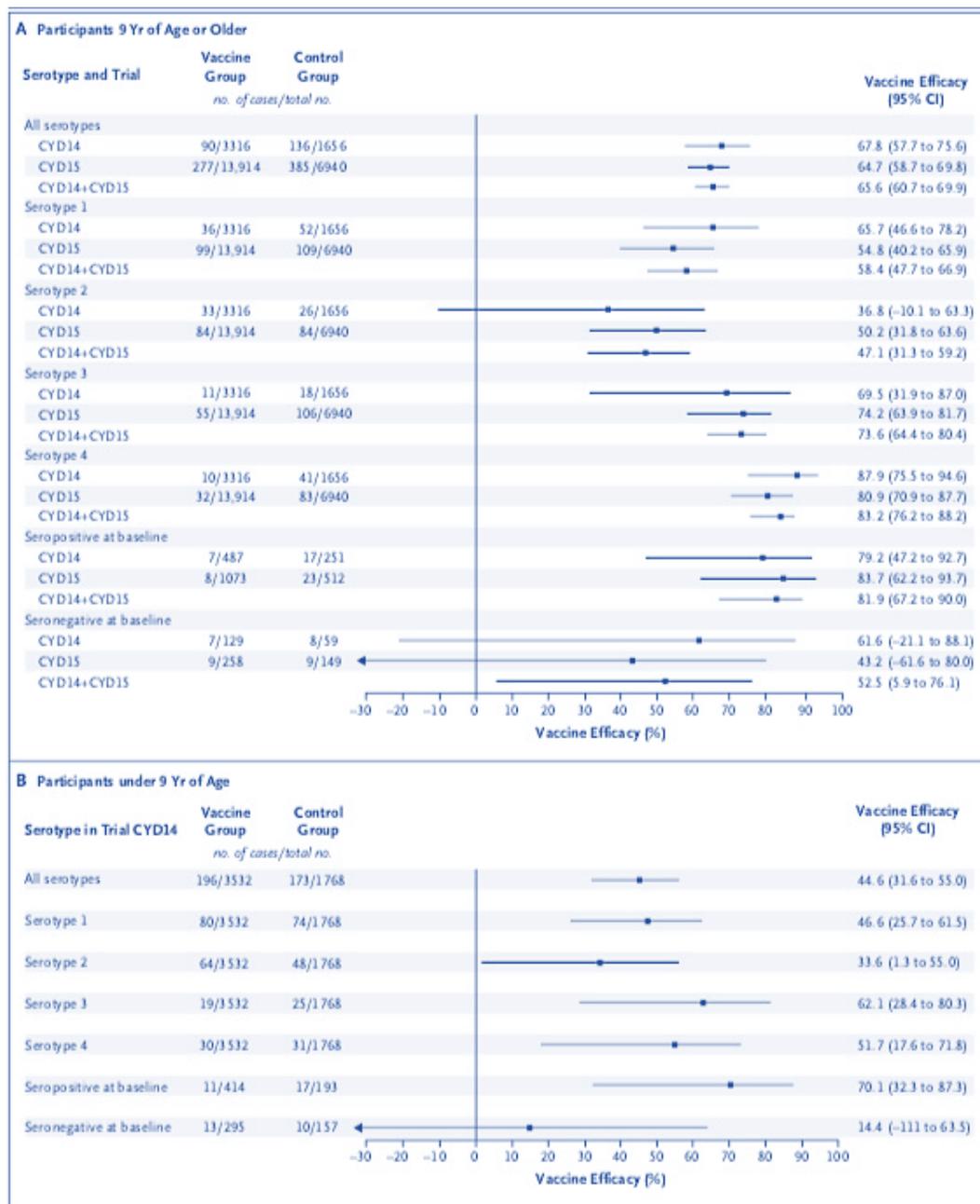
De plus, une hétérogénéité de l'efficacité (M0-25) selon le sérotype du DENV (**Figure 70A**) similaire à celle des études séparées est observée chez les 9-16 ans (CYD14 + 15) :

- DENV1 : 58,4 (IC 95% : 47,7 ; 66,9),
- DENV2 : 47,1 (IC 95% : 31,3 ; 59,2),
- DENV3 : 73,6 (IC 95% : 64,4 ; 80,4),
- DENV4 : 83,2 (IC 95% : 76,2 ; 88,2).

Suivant le statut sérologique initial des sujets, tous sérotypes confondus l'efficacité dans les 25 mois suivant la première injection obtenue chez les sujets de  $\geq 9$  ans (CYD14 + 15) était de :

- 81,9% (IC 95% : 67,2 ; 90) chez les séropositifs,
- 52,5% (IC 95% : 5,9 ; 76,1) chez les séronégatifs (**Figure 70A**).

Cette stratification par tranche d'âge dans les études a conduit à l'indication de l'âge à partir de 9 ans ([Hadinegoro et al., 2015](#); [Vannice et al., 2018](#); [Vedrunes, 2017](#)).



**Figure 70** : Efficacité vaccinale selon la tranche d'âge, le sérotype, et le sérostatut (Hadinegoro et al., 2015).

Pour expliquer les résultats de ces observations en termes d'âge et de séropositivité, l'hypothèse serait que la vaccination pourrait s'apparenter à une infection naturelle silencieuse chez les enfants séronégatifs, en proportion importante parmi les groupes les plus jeunes, qui permettrait un mécanisme d'ADE lors d'un contact ultérieur avec un virus sauvage de la dengue entraînant une forme sévère.

Ces informations, associées aux résultats par tranches d'âge, expliquent que le vaccin soit indiqué à partir de 9 ans, en zone endémique (Vedrunes, 2017; World Health Organization, 2016).

Selon le pays et son endémicité, l'efficacité du vaccin variait, allant de 31,3% (IC 95% : 1,3 ; 51,9) au Mexique à 79% (IC 95% : 52,3 ; 91,5) en Malaisie.

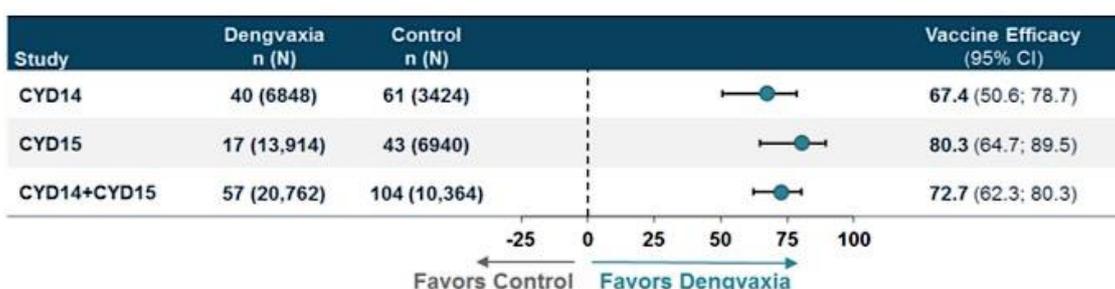
Vraisemblablement, cette variabilité reflète deux facteurs influant la performance du vaccin :

- une séropositivité initiale,
- les sérotypes en circulation ([World Health Organization, 2016](#)).

L'efficacité vaccinale a également été démontrée dans les deux études contre les cas de VCD hospitalisés (HVCD) (**Figure 71**) et les VCD cliniquement sévères (SVCD) (**Figure 72**), dû à l'un des 4 sérotypes pendant la phase active (M0-25).

Les estimations suivent celles des analyses précédentes. L'efficacité vaccinale en cas d'HVCD (**Figure 71**) a été estimée à :

- 67,4% pour les sujets de 2 à 14 ans (CYD14),
- 80,3% pour les sujets de 9 à 16 ans (CYD15) ([Sanofi Pasteur, 2019](#)).



**Figure 71** : Efficacité vaccinale contre les HVCD chez les sujets de 2 à 16 ans de M0 à 25 ([Sanofi Pasteur, 2019](#)).

Chacune des études a montré une réduction considérable des cas de SVCD. Malgré le faible nombre de patients déclarant des cas cliniques sévères, l'efficacité vaccinale observée (**Figure 72**) était de :

- 70% chez les 2-14 ans (CYD14),
- 95,5% chez les 9-16 ans (CYD15) ([Sanofi Pasteur, 2019](#)).



**Figure 72** : Efficacité vaccinale contre les SVCD chez les sujets de 2 à 16 ans de M0 à 25 ([Sanofi Pasteur, 2019](#)).

En plus de l'efficacité, les analyses de suivi décrivent la tolérance du candidat vaccin et l'innocuité à long terme, tel que recommandé par l'OMS.

L'objectif est d'évaluer la survenue d'EI graves tout au long de l'étude, chez la totalité des sujets. Par conséquent, tous les EI graves survenus ont été documentés, évalués et signalés au comité d'éthique et aux autorités réglementaires.

Les réactions indésirables locales et systémiques observées post-vaccination par le candidat CYD-TDV sont comparables à celles d'autres vaccins vivants atténués.

Pour l'étude asiatique CYD14, 647 manifestations indésirables graves ont été enregistrées :

- 402 dans le groupe vacciné,
- 245 dans le groupe placebo.

Dans chacun des 2 groupes, 1% des sujets ont présenté des EI graves dans les 28 jours suivant la dose 3. Ces événements étaient compatibles avec des troubles médicaux liés à l'âge et étaient principalement des infections et des blessures. Aucune hypersensibilité immédiate ou réaction allergique et aucune maladie viscérotrope ou neurotrope n'ont été signalées ([Capeding et al., 2014](#)).

Au cours de l'étude CYD15, les taux de manifestations indésirables graves étaient similaires (0,6%) dans les deux groupes (vaccinés et témoins). Au cours des 28 jours suivant la dernière injection, aucun décès n'est survenu. Cependant pendant toute la période d'étude, 12 décès, non liés au vaccin, ont été signalés.

Quatre EI graves, sans séquelle, ont été jugés liés au vaccin par les chercheurs :

- dans le groupe vaccinal, sans virus détectable dans les échantillons :
  - o une crise d'asthme modérée après la première dose,
  - o une crise d'urticaire allergique après une deuxième injection,
  - o une polyneuropathie périphérique aigüe associée à une méningite virale,
- dans le groupe témoin :
  - o un trouble visuel transitoire après la première injection.

De plus, Sanofi Pasteur a jugé une crise non spécifiée après une première injection, sans virus vaccinal détectable comme un EI grave.

De même que dans l'étude CYD14, aucune réaction anaphylactique sévère liée au vaccin, aucune maladie viscérotrope ou neurotrope n'a été signalée ([Villar et al., 2015](#)).

Le but de ces analyses de suivi étant de vérifier que la RI à la vaccination ne confère pas une prédisposition aux formes graves et qu'avec le temps, le risque de développer une forme grave n'augmente pas, en raison du déclin du taux d'Ac neutralisants chez les patients dont l'immunité n'a pas été renforcée naturellement.

Pour ce faire, lors de la 3<sup>ème</sup> année d'études, après la période de surveillance de l'efficacité de 25 mois, l'incidence d'HVCD a été évaluée. L'étude asiatique CYD14 a démontré une incidence annuelle d'HVCD de 0,4% dans le groupe vacciné et dans le groupe témoin et l'étude américaine CYD15, quant à elle a prouvé une incidence annuelle de 0,1% dans le groupe vacciné et 0,2% pour les témoins.

Dans la tranche d'âge de 2-5 ans, l'incidence annuelle de l'hospitalisation du groupe vacciné (1%) était 10 fois supérieure à celle du groupe témoin (0,1%), preuve d'un mécanisme d'aggravation de la pathologie par la vaccination. Ce résultat appuie les résultats précédemment obtenus par stratification par âge, et par conséquent l'indication du vaccin à partir de 9 ans ([Hadinegoro et al., 2015](#)).

Le risque d'hospitalisations ou de cas sévères au cours des études est présenté à travers les calculs de risque relatif (RR). Le RR mesure le risque d'HVCD ou de SVCD, post-vaccination par rapport au groupe témoin. Un RR < 1 indique un effet favorable de Dengvaxia®.

Le risque d'HVCD ou de SVCD chez les sujets de 2 à 16 ans sont présentés à travers les calculs de RR au cours de la phase active (années 1 à 2) et pour un suivi à long terme, au cours de la phase hospitalière (années 3 à 5).

Pour les 2 études, une analyse prédéfinie par groupes d'âge (**Figure 77**) a été réalisée au cours de l'année 3 et a démontré une augmentation du nombre de cas graves et hospitalisés chez les sujets vaccinés de 2 à 5 ans. Inversement, aucun excès de cas d'hospitalisation n'a été observé dans le groupe vacciné par rapport aux témoins chez les sujets de 6-14 ans de CYD14 et de 9-16 ans de CYD15 ([Hadinegoro et al., 2015](#); [Sanofi Pasteur, 2019](#)).

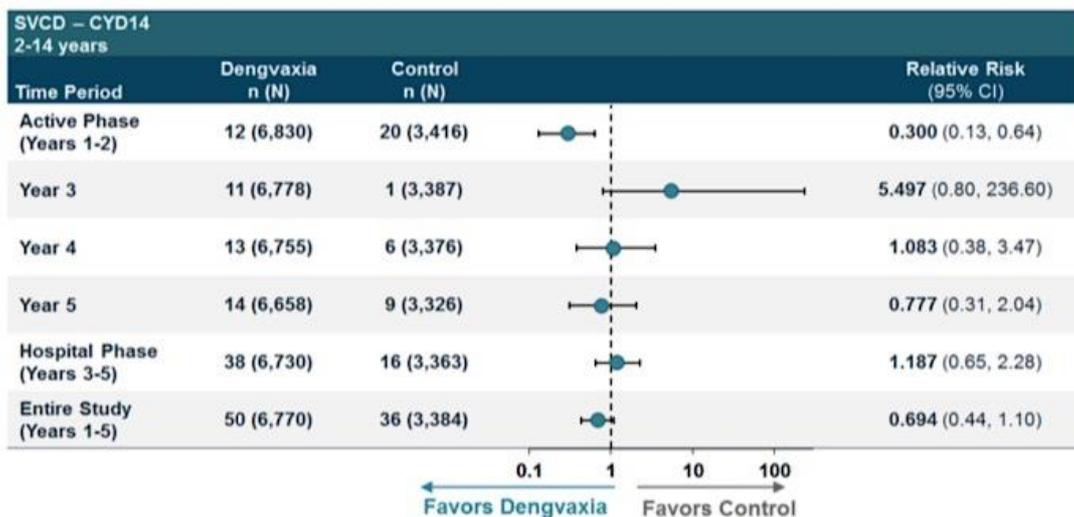
L'étude **CYD14** a révélé :

- un risque d'HVCD (**Figure 73**) et de SVCD (**Figure 74**), pour l'ensemble de l'étude (année 1 à 5), plus faible chez les sujets vaccinés par rapport aux témoins avec un RR <1:
  - o  $RR_{HVCD} = 0,673$ ,
  - o  $RR_{SVCD} = 0,694$ ,
- selon la tranche d'âge (**Figure 77**), le RR de l'hospitalisation s'est révélé plus élevé chez les plus jeunes au cours de la 3<sup>ème</sup> année, bien que le nombre de cas soit faible :
  - o 2-5 ans : RR = 7,45,
  - o 6-11 ans : RR = 0,63,
  - o 12-14 ans : RR = 0,25 ([Hadinegoro et al., 2015](#); [Sanofi Pasteur, 2019](#)).



**Figure 73** : RR de cas d'HVCD par année et pendant la phase hospitalière et l'ensemble de l'étude CYD14 ([Sanofi Pasteur, 2019](#)).

Le risque d'HVCD était plus faible chez les vaccinés par rapport aux témoins (RR <1) pendant la phase active (années 1 à 2), il a augmenté pendant la phase hospitalière (RR légèrement >1).

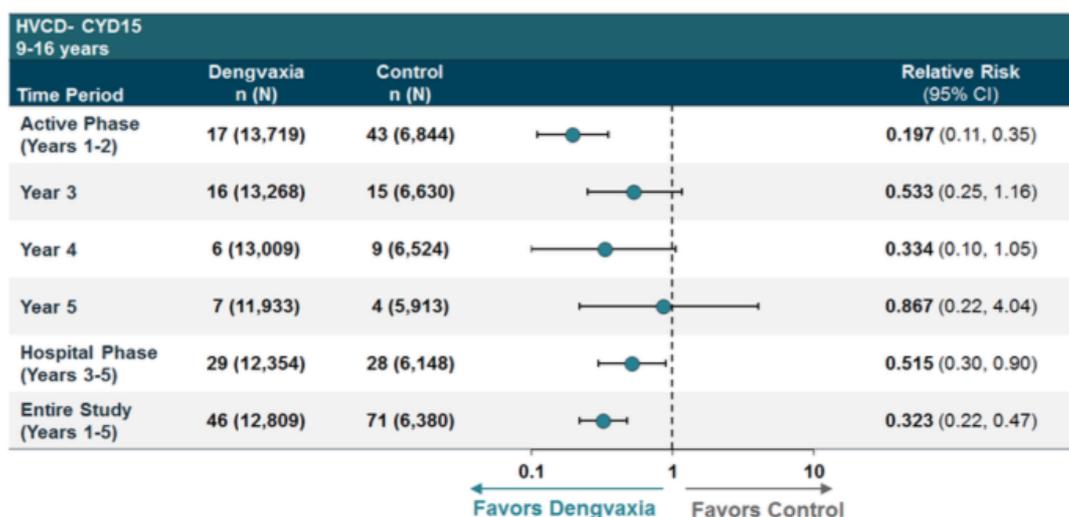


**Figure 74** : RR de cas de SVCD par année et pendant la phase hospitalière et l'ensemble de l'étude CYD14 (Sanofi Pasteur, 2019).

Pendant la phase active, le risque de SVCD était plus faible dans le groupe vacciné par rapport aux témoins lors de la phase active avec un RR <1 comparativement à la phase hospitalière notamment l'année 3 où le RR était >1.

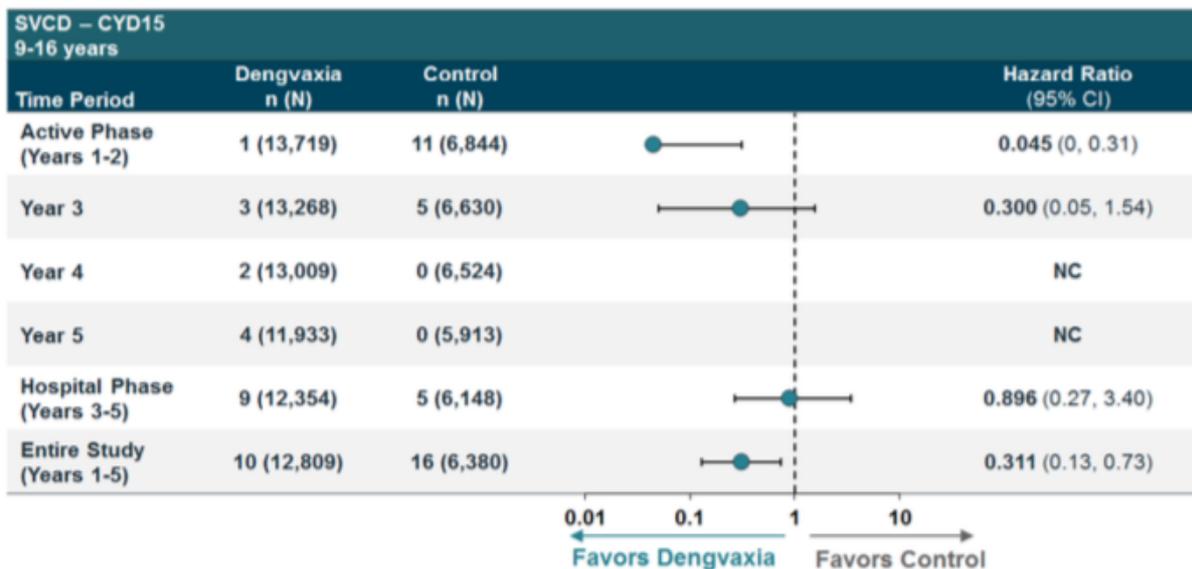
L'étude **CYD15** a prouvé :

- un risque d'HVCD (**Figure 75**) et de SVCD (**figure 76**) plus faible chez les sujets vaccinés par rapport aux témoins pendant les phases active et hospitalière avec RR <1 :
  - o  $RR_{HVCD} = 0,323$ ,
  - o  $RR_{SVCD} = 0,311$ ,
- aucune tendance selon la tranche d'âge (**Figure 77**) n'a été prouvée avec un RR de l'hospitalisation < 1 lors de l'année 3 :
  - o 9-11 ans : RR = 0,55,
  - o 12-16 ans : RR = 0,50 (Hadinegoro et al., 2015; Sanofi Pasteur, 2019).



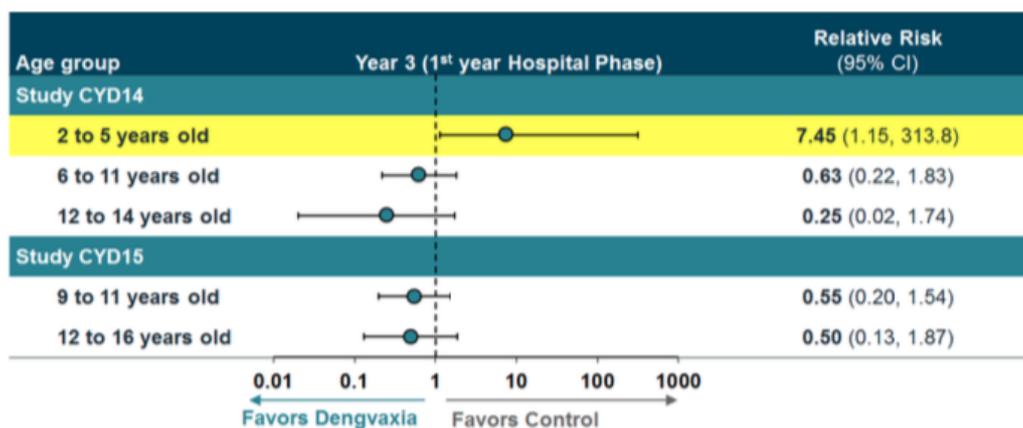
**Figure 75** : RR de cas d'HVCD par année et pendant la phase hospitalière et l'ensemble de l'étude CYD15 (Sanofi Pasteur, 2019).

Pendant la phase active et la phase hospitalière entière, le risque d'HVCD était plus faible chez les sujets vaccinés que chez les témoins (RR <1).



**Figure 76** : RR de cas de SVCD par année et pendant la phase hospitalière et l'ensemble de l'étude CYD15 (Sanofi Pasteur, 2019).

Pendant la phase active et l'année 3, le risque de SVCD était plus faible chez les sujets vaccinés que chez les témoins (RR <1).



**Figure 77** : RR des cas grave et d'hospitalisation par tranche d'âge lors de l'année 3 chez les sujets de 2 à 16 ans (CYD14 et 15) (Sanofi Pasteur, 2019).

La vaccination a réduit considérablement l'incidence de la VCD et a montré des profils de sécurité et de réactogénicité acceptables, résultats cohérents avec les études antérieures de phase II.

### 3.2.5. Discussion

Suite à ces études de développement précliniques et cliniques, Dengvaxia® a été homologué en décembre 2015. En juillet 2016, l'OMS a rendu sa position sur l'utilisation de ce vaccin, sur la base des recommandations fournies par le groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) en avril 2016. Ces recommandations s'appuyaient sur les observations et résultats des études pivots CYD14 et CYD15 :

- l'efficacité variait en fonction de l'âge, du sérotype, de la séroprévalence initiale lors de la vaccination,

- les hospitalisations et les cas sévères ont été réduits chez les plus de 9 ans, contre un risque accru de 2 à 5 ans,
- aucune augmentation du risque n'a été observée chez les 9 ans et plus.

Par conséquent, l'homologation a été demandée avec une indication à partir de 9 ans. De plus, une hypothèse pour l'augmentation des cas sévères au cours du suivi à long terme chez les plus jeunes était que la vaccination s'apparentait à une infection naturelle primaire silencieuse chez les enfants séronégatifs pouvant entraîner une forme grave. Toutefois, le SAGE a reconnu qu'un risque accru de dengue grave et d'hospitalisation était une possibilité théorique également dans les groupes plus âgés. Il a alors été recommandé aux pays intéressés par l'introduction du vaccin d'envisager son utilisation uniquement dans les zones avec une séroprévalence > 70%, et dans la tranche d'âge cible afin d'optimiser le rapport coût/efficacité et l'impact de la vaccination sur la santé publique.

Il s'agit d'une recommandation conditionnelle sur l'utilisation du vaccin dans les zones endémiques, telles que définies par une séroprévalence considérable. Bien qu'aucune preuve de risque accru de dengue chez les sujets séronégatifs âgés de 9 ans et plus ne ressortait des données disponibles, l'OMS a mentionné la possibilité d'une faible efficacité et d'un risque élevé de DHF chez les personnes séronégatives. De ce fait, le SAGE a considéré comme prioritaire la poursuite des recherches sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin chez les patients séronégatifs. Le laboratoire a utilisé un nouveau test, développé par l'Université de Pittsburgh, destiné à déduire le statut sérologique de pré-vaccination. Ce nouveau test identifie les Ac contre la protéine NS1 permettant de distinguer une infection antérieure d'une vaccination. Ce test a été appliqué à des échantillons prélevés 13 mois post-vaccination. Rétrospectivement, il a permis de classer les participants à l'étude parmi ceux qui étaient susceptibles d'avoir été séropositifs ou non au moment de la réception de la première vaccination. En novembre 2017, Sanofi-Pasteur a annoncé les résultats d'études complémentaires menées pour décrire le rapport bénéfice/risque chez les sujets séronégatifs. Ces tests ont permis d'apprécier l'efficacité et l'innocuité à long terme du vaccin par statut sérologique avant la vaccination ([World Health Organization, 2017, 2018](#)).

Une estimation de l'impact des programmes de vaccination par Dengvaxia® a été menée grâce à des modèles mathématiques. Ces modèles reposaient sur 2 hypothèses :

- CYD-TDV mime une primo-infection naturelle asymptomatique, entraînant une protection croisée temporaire contre tous les sérotypes ;
- à long terme, modifie la probabilité de DF et DHF, suivant l'exposition au virus au moment de la vaccination.

En supposant que la couverture vaccinale à l'âge de 9 ans soit de 80%, le modèle de vaccination a prouvé que le déploiement du vaccin entraînerait une baisse globale de la maladie dans les zones à transmission modérée à forte. Dans les zones à forte transmission une baisse de 10 à 30% du nombre de cas de DF et d'hospitalisation est évaluée sur une période de 30 ans.

Suite aux études de développement clinique, le rapport coût/efficacité de Dengvaxia® a été évalué. Les coûts liés à l'acquisition du produit et à la vaccination étaient inconnus, les analyses ont donc été présentées sous forme de coût par personne entièrement vaccinée. L'année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) est la mesure habituellement utilisée en santé

publique afin de tenir compte de la perte de valeur d'une année en bonne santé, sans maladie ni handicap dans la population.

En comparant les coûts liés au vaccin par rapport aux coûts de référence d'autre stratégie de prévention et d'autres vaccins utilisés, une DALY évitée a été estimée à 2000\$ US, dans certains pays d'endémie.

Dans le contexte où la séroprévalence est comprise entre 50 et 90% à l'âge de 9 ans, la vaccination présente un bon rapport coût/efficacité. Toutefois, ces résultats reposent sur des indicateurs régionaux et ne peuvent se substituer aux analyses spécifiques aux pays ([World Health Organization, 2016](#)).

Comme pour tout nouveau vaccin, plusieurs interrogations ressortent, telles que les évènements indésirables consécutifs à la vaccination, la durée de protection induite par le médicament et son efficacité lors de programmes de santé publique. Les réponses seront issues d'études post-homologation et par des données de systèmes nationaux de surveillance ([Wichmann et al., 2017](#)).

### 3.2.6. Description du vaccin Dengvaxia®



**Figure 78 :** Dengvaxia® ([Franceinfo, 2019](#)).

Dengvaxia® est donc, un vaccin vivant atténué prophylactique, dit TV car composé des 4 sérotypes du DENV.

Disponible en flacon mono-dose ou multi-doses (5 doses), le vaccin se présente sous forme de produit stérile et lyophilisé à reconstituer avant l'injection. Le diluant servant à la reconstitution dépend de la présentation du vaccin. Pour la forme mono-dose, une solution stérile de NaCl à 0,4% en seringue pré-remplie sera utilisée, et une solution de NaCl à 0,9% en flacon pour la forme multi-dose ([Vedrunes, 2017](#); [World Health Organization, 2016](#)).

Cette poudre pour suspension contient environ 4,5-6 log<sub>10</sub> DIC<sub>50</sub> des virus vaccinaux vivants atténués de chacun des sérotypes ([Thomas and Yoon, 2019](#); [Vedrunes, 2017](#)).

Le schéma vaccinal recommandé est fixé à 3 doses de 0,5mL injectées après reconstitution en SC, à 6 mois d'intervalle (0, 6 et 12 mois). Selon l'homologation, le vaccin est indiqué en prévention des 4 sérotypes du DENV chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ou de 9 à 60 ans vivants en zones d'endémie de dengue ([Vedrunes, 2017](#); [World Health Organization, 2016](#)).

Ce vaccin ne contient ni adjuvant, ni conservateur, ce qui lui confère des conditions particulières de conservation. La durée de conservation du CYD-TDV non reconstitué est fixée à 36 mois à une température comprise entre 2 et 8°C. Une fois reconstitué, le produit doit être conservé à ces mêmes températures et à l'abri de la lumière. Selon la politique de l'OMS relative aux flacons multi-doses, toute dose ouverte ou reconstituée non utilisée doit être jetée en fin de séance de vaccination ou dans les 6 heures ([Vedrunes, 2017](#); [World Health Organization, 2016](#)).

Chez les personnes présentant un état fébrile modéré à sévère ou une maladie aiguë, la vaccination doit être retardée.

De plus, une contre-indication à la vaccination est mentionnée pour certains sujets :

- en cas d'antécédents de réactions allergiques graves à l'un des composants du vaccin contre la dengue, ou après une précédente administration du vaccin contre la dengue ou d'un vaccin contenant les mêmes composants,
- personnes atteintes d'un déficit immunitaire congénital ou acquis compromettant l'immunité à médiation cellulaire,
- personnes présentant une infection à VIH symptomatique, ou asymptomatique accompagnée de signes d'altération de la fonction immunitaire,
- femmes enceintes ou allaitantes ([Vedrunes, 2017](#); [World Health Organization, 2016](#)).

### 3.3. FAITS D'ACTUALITE

Dengvaxia®, premier vaccin contre le DENV autorisé au monde, nourrissait de nombreux espoirs. Lancé fin 2015 par Sanofi Pasteur, le vaccin a été présenté comme un outil de prévention efficace.

Le Mexique, les Philippines et le Brésil accordent rapidement l'autorisation de mise sur le marché. Depuis, environ 2,9 millions de doses ont été distribuées dans le monde principalement aux Philippines et au Brésil. Au cours des programmes de vaccination, 1,6 millions de doses ont été utilisées aux Philippines et 600 000 au Brésil.

Au 7 décembre 2018, environ 2992 événements indésirables spontanés ont été rapportés, dont 553 considérés comme graves. Les EI les plus fréquents tels que la fièvre, les céphalées, les myalgies, les vomissements et les étourdissements, étaient cohérents avec ceux mis en avant lors du développement clinique ([Sanofi Pasteur, 2019](#)).

Une information fait la une du journal Le Monde. Suite à plusieurs décès post-administration du vaccin Dengvaxia®, en décembre 2017, l'Etat philippin suspend la campagne de vaccination à grande échelle lancée en 2016. Quatorze décès sont recensés, sont-ils liés au vaccin ? L'Etat réclame au laboratoire le remboursement de l'intégralité des sommes investies dans le programme de vaccination, soit 60 millions d'euros et des compensations. En parallèle des poursuites judiciaires, l'autorité sanitaire philippine, Food and Drug Administration (FDA), annonce en février 2019 l'interdiction définitive de vendre, distribuer et importer Dengvaxia® sur le territoire, suite à une omission du laboratoire, qui n'aurait pas

soumis les documents post-approbation requis pour valider les certificats d'enregistrement du vaccin.

Suite au scandale philippin, le Brésil restreint l'utilisation de Dengvaxia®, en accord avec l'OMS et le laboratoire.

Seulement commercialisé dans 11 pays, l'affaire aurait pu mettre un terme à la commercialisation de ce vaccin.

En avril 2018, l'OMS appelle à tester les patients individuellement avant d'administrer la première dose de vaccin, afin de s'assurer qu'ils aient été exposés plus tôt au virus.

Le numéro un français de la pharmacie rejette les accusations, et rappelle que Dengvaxia® apporte un effet protecteur persistant contre la dengue aux individus déjà infectés par le passé, et dans certains cas, en particulier chez les sujets n'ayant jamais été infectés, séronégatifs, le vaccin pourrait aggraver la pathologie. Ainsi Sanofi à renouveler ses recommandations (*cf. 3.2.5 Discussion*).

Début 2018, Dengvaxia® n'est toujours pas autorisé dans les départements et collectivités d'outre-mer français, davantage exposés. Impossible de vacciner les populations martiniquaise, guadeloupéenne, guyanaise, réunionnaise... C'est en octobre 2018 que Sanofi annonce avoir obtenu un avis positif du comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), en vue d'une mise sur le marché en Europe, et par conséquent, dans les DOM-TOM. L'indication du vaccin reste la même, « les personnes âgées de 9 à 45 ans ayant déjà été infectées par le virus et vivant dans des zones d'endémie » ; cela pourrait concerner les Antilles, la Polynésie française, l'île de la Réunion... « L'autorisation de mise sur le marché de la commission européenne est attendue en décembre 2018 », précise Sanofi ([Franceinfo, 2018, 2019](#); [Le Monde, 2018](#); [Sanofi Pasteur, 2018](#)).

Les autorités sanitaires européennes, autorisent le 19 décembre 2018 la commercialisation en Europe de Dengvaxia® élaboré par Sanofi Pasteur. Il peut désormais être vendu dans les territoires d'outre-mer de climat tropical ([Les Echos, 2018](#); [Sanofi Pasteur, 2018](#)).

Concernant les recommandations de vaccination dans les territoires français : la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié les recommandations suivantes :

- La Réunion : la commission technique des vaccinations ne recommande pas l'utilisation de Dengvaxia® pour les personnes qui vivent ou se rendent à La Réunion, quel que soit leur statut sérologique (recommandation de janvier 2019) ([Thorrington, 2019a](#)),
- territoires français d'Amérique et à Mayotte : la HAS ne recommande pas l'utilisation de Dengvaxia® :
  - o pour les personnes qui vivent dans les territoires français d'Amérique (excepté pour celles apportant une preuve documentée d'une infection confirmée),
  - o pour les personnes qui se rendent dans les territoires français d'Amérique ou à Mayotte ([Thorrington, 2019b](#)).

La HAS considère que la vaccination par Dengvaxia® peut être proposée uniquement aux personnes vivant dans les territoires français d'Amérique et apportant la preuve documentée d'une infection antérieure par le DENV.

La HAS indique que ces positions pourront être révisées en fonction de l'évolution de l'épidémiologie de la dengue dans ces différents territoires d'une part, et de la disponibilité d'un test diagnostique plus spécifique d'autre part.

Cependant à ce jour, le vaccin n'est pas disponible en France, des discussions sont actuellement en cours afin de définir les délais et modalités de mise à disposition.

La vaccination contre la dengue doit s'inscrire dans une stratégie globale de lutte comprenant des activités efficaces et soutenues de lutte anti-vectorielle (*cf. 3.4 Moyens de lutte anti-vectorielle*), la prestation de soins cliniques pour les patients atteints de dengue et une surveillance solide de la pathologie.

Il est recommandé aux pays de disposer d'un système fonctionnel de pharmacovigilance capable d'assurer un suivi et la PEC des manifestations indésirables post-vaccinales ([World Health Organization, 2016](#)).

### 3.4. MOYENS DE LUTTE ANTI-VECTORIELLE

Avant l'arrivée du vaccin, la prévention et la diminution de la transmission de la dengue reposait essentiellement et repose encore sur la lutte anti-vectorielle. Le but étant de contrôler la prolifération des moustiques vecteurs, leur densité et longévité, et également de limiter le contact Homme-moustiques. Il s'agit d'une prévention non immunologique.

Il convient à chacun de se protéger, on parle de prévention individuelle impliquant des moyens de protection physique et/ou des répulsifs chimiques ou naturels. De plus, du fait du large éventail d'habitats des vecteurs, une gestion environnementale, via des campagnes anti-vectorielles, s'avère nécessaire.

#### 3.4.1. Prévention individuelle

Le rôle du pharmacien d'officine est d'informer, de conseiller tout individu exposé ou susceptible de l'être sur les moyens de protection décrit **Figure 79**.

<b>Moyens les plus efficaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moustiquaire imprégnée d'insecticide pour un berceau ou une poussette pour un enfant avant l'âge de la marche</li> <li>• Moustiquaire imprégnée d'insecticide</li> <li>• Moustiquaires grillagées aux fenêtres et portes</li> <li>• Répulsifs cutanés</li> </ul>
<b>Moyens de bonne efficacité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vêtements imprégnés d'insecticide</li> <li>• Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)</li> </ul>
<b>Moyens d'efficacité relative</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raquettes électriques</li> <li>• Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides (disponibles dans le commerce)</li> <li>• Climatisation</li> <li>• Ventilation</li> <li>• Serpentin fumigène (extérieur)</li> <li>• Moustiquaire non imprégnée d'insecticide</li> </ul>
<b>Moyens inefficaces à ne pas utiliser</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• les bracelets anti-insectes pour se protéger des moustiques et des tiques</li> <li>• les huiles essentielles dont la durée d'efficacité, généralement inférieure à 20 minutes, est insuffisante</li> <li>• les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1, l'homéopathie, les rubans, papiers et autocollants gluants sans insecticide</li> </ul>

**Figure 79** : Différents moyens de prévention disponibles contre la dengue, selon leur efficacité (Camus and Chidiac, 2019).

Dans un premier temps, une protection physique est conseillée. Il convient à la population exposée de se protéger par le port de vêtements adéquats (longs, couvrants, amples, épais, de couleur claire) lorsque les moustiques sont les plus actifs. Le but étant de minimiser les parties du corps exposées, offrant une certaine protection contre les piqûres.

Il s'agit de vecteurs à activité diurne, cependant l'utilisation de moustiquaires offre une bonne protection, par exemple, en cas de sieste, pour les nourrissons... Pour les enfants avant l'âge de la marche la moustiquaire sur les berceaux ou les poussettes reste la méthode la plus efficace.

A ces barrières physiques, s'ajoutent les répulsifs. Les vêtements ainsi que les moustiquaires peuvent être imprégnés par spray ou trempage dans une solution insecticide disponible en pharmacie.

L'utilisation de répulsifs cutanés est aujourd'hui un moyen de lutte plutôt efficace en termes de prévention individuelle. Ils peuvent être de deux types : chimiques ou naturels. Les produits chimiques sont désormais une stratégie essentielle afin de limiter la piqûre de moustique et lutter contre la transmission du virus. Généralement ces produits modifient la perception olfactive des arthropodes vis-à-vis de leur hôte, donc les éloignent, sans les tuer. Ils s'appliquent sur la peau, sur les zones non couvertes, pendant la période d'activité maximum des vecteurs de la dengue, donc au cours de la journée.

La durée de protection est propre à chaque substance active, peut varier de 4 à 8h et dépend de la présence de co-formulant et des conditions d'utilisation (transpiration, température et humidité ambiante).

Les produits s'éliminent facilement à l'eau donc l'application des répulsifs doit être renouvelée après une baignade, dans la limite du nombre d'applications indiquées.

Précédemment (*cf. Description du vecteur*) on a décrit des moustiques vivants dans les zones tropicales et subtropicales, sous-entendu, plutôt ensoleillées. De ce fait, l'application de répulsifs doit toujours se faire après celle de crème solaire, dans un délai minimum de 20 minutes, pour limiter la diminution d'efficacité de la protection solaire.

Des précautions sont à prendre quant à l'utilisation des répulsifs. Une application sur les muqueuses ou sur des lésions cutanées étendues est proscrite, ils ne doivent ni être ingérés ni pulvérisés directement sur le visage. Il convient d'éviter leur application sur les mains des enfants.

Certains d'entre eux sont contre-indiqués chez la femme enceinte et chez l'enfant. Chez la femme allaitante, leur utilisation reste possible, toutefois l'application au niveau des seins est à éviter et il convient de veiller au lavage des mains avant la tétée.

Les produits répulsifs plus naturels sont aussi disponibles, seulement, ils ont une efficacité moindre. Des huiles essentielles ou des extraits de plantes telles que le géranjol, la citronnelle ou l'eucalyptus citronné sont couramment utilisées. Cependant ces substances sont photosensibilisantes et fortement allergisantes donc susceptibles de provoquer des irritations cutanées. De plus leur durée d'efficacité inférieure à 20 minutes s'avère insuffisante en termes de protection ([Camus and Chidiac, 2019](#); [Duvalet et al., 2010](#); [Vedrunes, 2017](#); [World Health Organization, 2009](#)).

Les répulsifs dit chimiques (**Figure 80**) sont généralement composés de DEET (N, N-diéthyl-3-méthylbenzamide), d'IR3535 (ester éthylique d'acide 3- [N- acétyl-N-butyl] -aminopropionique), d'icaridine (acide 1-pipéridinecarboxylique, 2- (2-hydroxyéthyl)) -1-méthylpropylester) ou de citriodiol (p-méthane-3,8-diol). Leur utilisation doit être strictement conforme aux recommandations de l'étiquette.

Les conditions d'utilisation dans les AMM ont pour objectif la prévention de maladies vectorielles : elles prennent en compte les risques de toxicité individuels et environnementaux liés aux substances actives.

Nombre maximal d'application(s) quotidienne(s)						
Substance active et concentration		À partir de 6 mois et tant que l'enfant ne marche pas	Dès que l'enfant marche et jusqu'à 24 mois	> 24 mois à 12 ans	> 12 ans	Femmes enceintes
DEET <sup>2,3</sup> (N1,N-diéthyl-m-toluamide)	10 à 20%		Posologie en fonction des indications de l'AMM	Posologie en fonction des indications de l'AMM	Posologie en fonction des indications de l'AMM	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle  Posologie en fonction des indications de l'AMM
	30 à 50%			Posologie en fonction des indications de l'AMM	Posologie en fonction des indications de l'AMM	Utilisable uniquement si risque de maladie vectorielle  Posologie en fonction des indications de l'AMM
IR3535 <sup>4</sup> (N-acétyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20%	1*	2*	2*	3*	3*
	25 à 35%			2*	3*	
KBR3023 <sup>5</sup> (Carboxiate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl) pipéridine-1 / Icaridine)	20%			2*	3*	3*
	25%			2*	3*	
PMDRBO <sup>5</sup> (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy-α,α,4-triméthylcyclohexaneméthanol	19 à 20%	1*	2*	2*	3*	
	25%	1*	2*	2*	3*	

<sup>1</sup> Disponible sur <http://www.medicine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>

<sup>2</sup> En cas d'exposition aux anophèles vecteurs des *Plasmodium*, agents du paludisme, la concentration minimale efficace de DEET est de 30%.

<sup>3</sup> Le DEET a fait l'objet d'une évaluation au niveau européen et cette substance a été autorisée au 1<sup>er</sup> août 2012, avec une restriction d'usage émise chez l'enfant de moins de 2 ans. Cependant, en cas de risque élevé de transmission d'une maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte, en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximum admis et les conditions pratiques d'usage chez l'enfant. Les produits à base de DEET ont été évalués et font l'objet d'une autorisation de mise sur le marché.

<sup>4</sup> La substance IR3535 a été autorisée au plan européen au 1<sup>er</sup> novembre 2015 et les produits qui en contiennent doivent désormais demander une AMM. Les produits à base d'IR3535 sont en cours d'évaluation.

<sup>5</sup> Les substances icaridine et PMDRBO sont en cours d'évaluation au niveau européen.

\* Sauf si le produit dispose d'une AMM. Dans ce cas, ce sont les indications qui figurent dans l'AMM qui s'imposent

**Figure 80** : Substance active et mode d'utilisation des répulsifs pour la protection contre la dengue (Camus and Chidiac, 2019).

Tous les répulsifs, quelle que soit leur concentration peuvent être appliqués à partir de 12 ans. En revanche avant, la substance active, sa concentration et le mode d'utilisation varient.

Aucun répulsif ne doit être appliqué chez un nourrisson de moins de 3 mois. Cependant certains sont recommandés chez la femme enceinte et l'enfant (**Figure 80**) :

- chez l'enfant de 6 mois jusqu'à la marche, seul l'IR3535 à une concentration de 20% et le citriodiol (ou p-methane-3,8-diol) jusqu'à 25%,
- chez l'enfant de la marche jusqu'à 24 mois, s'ajoute aux précédents le DEET à une concentration de 10 à 20%,

- chez l'enfant de 2 à 12 ans, le citriodiol et le KBR3020 à une concentration de 20 à 25% et l'IR3535 jusqu'à une concentration de 35% et le DEET jusqu'à 50%,
- chez la femme enceinte, le DEET à 30%, l'IR3535 et KBR3020 à 20%.

D'autres moyens de protection, d'efficacité relative sont disponibles. Pour un usage intérieur, des diffuseurs électriques ou des aérosols utilisant un insecticide comme les pyréthriinoïdes seraient indispensables en zones infestées et à risques sanitaires. Ces dispositifs restent toxiques pour les voies respiratoires.

Pour un usage extérieur, les spirales anti-moustiques sont un dispositif performant, en particulier, celles contenant la d-alléthrine comme principe actif. Les lampes électriques à UV dont le principe est d'attirer les moustiques pour qu'ils viennent se brûler, peuvent aussi être utilisées. Les bougies à la citronnelle ou les huiles essentielles de géranium parfois utilisées n'ont pas prouvé d'efficacité. Les raquettes électriques, la climatisation et la ventilation sont encore d'autres moyens plus ou moins efficaces ([Vermillard, 2009](#); [World Health Organization, 2009](#)).

En revanche, d'autres produits se sont révélés inefficaces en termes de prévention et sont déconseillés par le Haut Conseil de Santé Publique français :

- les bracelets anti-moustiques,
- les appareils sonores à ultrasons, la vitamine B1 ou encore l'homéopathie,
- les autocollants sans insecticide ([Camus and Chidiac, 2019](#)).

### 3.4.2. La gestion environnementale

Aujourd'hui, la prévention de la dengue pourrait reposer sur une protection contre les *Ae. aegypti* et *albopictus* en association avec une stratégie vaccinale. Ces moustiques ont été décrits comme vivant dans des gîtes à la fois naturels et artificiels, à proximité des habitations rurales et urbaines (*cf. Description du vecteur*).

Dans les zones à risques, la surveillance et l'entretien péri et intra-domiciliaire contre ces gîtes sont indispensables.

Les activités de contrôle de la transmission ciblent, non seulement, les moustiques dans leurs habitats mais également, au sein d'autres structures où le contact avec le vecteur est possible comme les écoles, les hôpitaux, les lieux de travail.

La gestion environnementale du risque de dengue vise à modifier l'environnement dans le but de prévenir ou de minimiser la propagation du vecteur et le contact avec l'Homme ([World Health Organization, 2009](#)).

Les méthodes de lutte anti-vectorielle, recommandées principalement par l'OMS, comprennent l'élimination ou la gestion des habitats larvaires, par lutte chimique avec l'utilisation de larvicides et d'adulticides et une lutte biologique basée sur l'introduction d'organismes, suivie d'une surveillance.

## GESTION DES HABITATS

La gestion des habitats artificiels des moustiques est un pilier de la lutte anti-vectorielle. Il s'agit d'une lutte mécanique visant à contrôler, supprimer, modifier les contenants facultatifs susceptibles de devenir un habitat larvaire. L'objectif principal est de limiter les eaux stagnantes, lieux de ponte des moustiques. Le traitement, la destruction exhaustive des gîtes d'une zone infestée sont essentiels car un seul gîte est capable d'entretenir la transmission virale. Or, certains habitats larvaires tels que les creux d'arbre, les aisselles des feuilles sont difficilement accessibles.

La gestion environnementale est définie par des modifications de l'environnement c'est-à-dire des transformations physiques permettant de réduire les habitats larvaires, telles que l'installation d'un approvisionnement fiable en eau courante y compris les raccordements des ménages. Mais également des changements temporaires dans l'environnement, impliquant le nettoyage fréquent des réservoirs de stockage d'eau, des vases et soucoupes à fleurs, des gouttières, la protection des pneus entreposés en cas de précipitation ainsi que l'élimination des plantes types broméliacées qui collectent l'eau, à proximité des habitations. Concernant les conteneurs de stockage d'eau, ils peuvent être conçus avec un couvercle étanche ou des grilles hermétiques afin d'empêcher les moustiques de pénétrer.

Le contrôle des stades immatures dans tous les habitats d'une communauté n'est pas rentable. Certains habitats artificiels produisent plus de moustiques que d'autres. Par conséquent, les efforts de lutte devraient cibler les plus importants au niveau épidémiologique, donc les plus productifs.

De telles stratégies ciblées nécessitent des attitudes et des habitudes de la population concernant les conteneurs. Par conséquent, ces opérations de gestion de l'environnement ont été complétées par des campagnes médiatiques d'appel à la lutte communautaire. La population est encouragée à éliminer les potentiels gîtes larvaires de leurs habitations (soucoupes, déchets, vieux pneus...). La collecte des déchets est renforcée et un plan de contrôle des tronçons de ravine est lancé ([Vedrunes, 2017](#); [Vermillard, 2009](#); [World Health Organization, 2009](#)).

Ainsi plusieurs mesures et comportements doivent être adoptés par la population, d'une façon générale (**Figure 81**) il est indispensable d'éliminer les eaux stagnantes :

- vider une fois par semaine les soucoupes, vases...,
- nettoyer les gouttières et vérifier le bon écoulement de l'eau pour éviter la stagnation de l'eau de pluie,
- recouvrir les fûts et les citernes,
- débarrasser les déchets (boîtes de conserve, contenants plastiques, pneus usagés) ou les mettre à l'abri des précipitations ([Vermillard, 2009](#)).



Figure 81 : Support de campagne anti-vectorielle (ARS Nouvelle-Aquitaine, 2019).

### LUTTE CHIMIQUE

La lutte chimique reste largement développée, en outre, sauf en cas d'urgence, elle devrait être complémentaire à la gestion environnementale, et limitée aux conteneurs, réservoirs, qui ne peuvent être gérés autrement. Elle se subdivise avec d'un côté les larvicides et de l'autre les adulticides.

#### **Les larvicides**

En principe, les moustiques pondent leurs œufs dans des conteneurs de stockage d'eau, de ce fait les larvicides devraient avoir une faible toxicité pour les autres espèces, et ne devraient pas modifier le goût, l'odeur ou la couleur de l'eau. Il est difficile d'appliquer ces produits dans des gîtes larvaires naturels, par exemple, dans les trous d'arbres, à l'aisselle des feuilles ou dans les puits profonds, habitats communs aux deux vecteurs de la dengue. De plus, une limitation majeure à leur utilisation est la difficulté d'accès aux habitats larvaires intérieurs comme les récipients de stockage d'eau, les vases de plantes, les soucoupes. Les larvicides ont plusieurs mécanismes d'action, ce sont des poisons gastriques, poisons de contact ou encore agissent par asphyxie. Le nombre de cycles de traitement chimique et sa durée, dépendent des espèces de moustiques, de la saisonnalité de la transmission, des types d'habitats larvaires à traiter et du larvicide.

La toxicité des principes actifs suivants a été évaluée par le Programme International sur la Sécurité Chimique (IPCS) afin de déterminer leur innocuité à des doses efficaces pour une activité larvicide dans l'eau potable : méthoprène, pyriproxifène et téméphos et ceux de *Bacillus thuringiensis serovar israelensis* (Bti).

Toutefois, dans la formulation finale, la sécurité des principes actifs varie et nécessite une étude approfondie. Les recommandations de l'OMS en termes d'eau potable fournissent des indications quant à l'utilisation des insecticides dans l'eau de boisson.

Lors du traitement de l'eau potable, des précautions sont à prendre afin d'éviter un dosage toxique pour l'Homme.

La **Figure 82** répertorie les larvicides pouvant être appliqués sur des récipients d'eau non potable. Les insecticides organophosphorés (téméphos et méthoprène) peuvent être utilisés pour le traitement de l'eau potable à des doses allant jusqu'à 1mg/L, le pyriproxifène à des doses allant jusqu'à 0,01 mg/L et Bti à 1–5 mg/L. Le Bti est une toxine extraite d'une bactérie vivant naturellement dans les marais. Inoffensive pour l'Homme et les animaux vertébrés, il s'agit d'un larvicide relativement efficace sous certaines conditions de pH (Vedrunes, 2017; Vermillard, 2009; World Health Organization, 2009).

Insecticide	Formulation <sup>b</sup>	Dosage <sup>c</sup>	WHO hazard classification of active ingredient <sup>d</sup>
<b>Organophosphates</b>			
Pirimiphos-methyl	EC	1	III
Temephos	EC, GR	1	U
<b>Insect growth regulators</b>			
Diflubenzuron	DT, GR, WP	0.02–0.25	U
rs-methoprene <sup>e</sup>	EC	1	U
Novaluron	EC	0.01–0.05	NA
Pyriproxifen <sup>e</sup>	GR	0.01	U
<b>Biopesticides</b>			
Bacillus thuringiensis israelensis <sup>e</sup>	WG	1–5 mg/L	U
Spinosad	DT, GR, SC	0.1-0.5	U

<sup>a</sup> WHO recommendations on the use of pesticides in public health are valid only if linked to WHO specifications for their quality control. WHO specifications for public health pesticides are available at <http://www.who.int/whopes/quality/en/>. Label instructions must always be followed when using insecticides.

<sup>b</sup> DT = tablet for direct application; GR = granule; EC = emulsifiable concentrate; WG = water-dispersible granule; WP = wettable powder; SC = suspension concentrate.

<sup>c</sup> mg/L of active ingredient for control of container-breeding mosquitoes.

<sup>d</sup> Class II = moderately hazardous; Class III = slightly hazardous; Class U = unlikely to pose an acute hazard in normal use; NA = not available.

<sup>e</sup> Can be used at recommended dosages in potable water.

**Figure 82** : Formulation recommandées pour lutter contre les larves de moustiques dans les habitats en conteneur, selon l'OMS (World Health Organization, 2009).

### Les adulticides

Ces insecticides ciblent principalement les vecteurs adultes et ont pour but de contrôler la densité des moustiques, leur longévité et de limiter le contact avec la population. Ils sont appliqués en pulvérisation spatiale pour le traitement de grands espaces, ou en traitement des surfaces résiduelles.

En plus des effets adulticides, ce traitement de surface aurait également des effets larvicides ; les récipients utilisés pour stocker l'eau potable, lieux de ponte des moustiques, ne doivent pas être traités par ces produits.

En situation d'urgence, le traitement par pulvérisation spatiale est recommandé, dans le but d'endiguer une épidémie en cours ou de prévenir une épidémie naissante. L'objectif de cette lutte est d'éliminer rapidement et massivement les vecteurs adultes.

Toute méthode de contrôle du nombre d'imago infectieux, même sur une courte durée, réduirait la transmission du DENV pendant cette même période. Or, à long terme, il reste difficile de savoir si l'impact transitoire des pulvérisations est épidémiologiquement significatif.

Sachant que la couverture totale peut rarement être obtenue lors d'une application au sol, la pulvérisation spatiale se concentre sur les zones de rassemblement de la population (hôpitaux, écoles, logements de haute densité), les zones où les vecteurs sont abondants et où des cas de dengue ont été signalés. Afin d'assurer une couverture adéquate, les équipements et insecticides à utiliser, les ressources humaines et financières à mettre en place, doivent être planifiés. Une surveillance entomologique et épidémiologique continue doit être menée pour déterminer une stratégie de lutte efficace et un calendrier de traitement approprié.

Idéalement, les opérations de démoustication par traitement spatial, devraient être effectuées tous les 2 à 3 jours pendant 10 jours. Afin de limiter l'impact environnemental, tout en garantissant l'efficacité des protocoles, les pulvérisations d'adulticides sont proscrites en cas de pluie et de vent supérieur à 20km/h.

Les insecticides qui conviennent à la pulvérisation pour une utilisation comme adulticides sont répertoriés **Figure 83**. Dans un premier temps, le fénitrothion était l'adulticide le plus régulièrement utilisé. Les formulations développées sont généralement à base d'huile, qui empêcherait l'évaporation des gouttelettes de brouillard du produit. Néanmoins, des formulations à base d'eau associée à des substances qui empêchent une évaporation rapide sont disponibles (Vermillard, 2009; World Health Organization, 2009).

Insecticide	Chemical	Dosage of active ingredient (g/ha)		WHO hazard classification of active ingredient
		Cold aerosols	Thermal fogs <sup>b</sup>	
Fenitrothion	Organophosphate	250–300	250–300	II
Malathion	Organophosphate	112–600	500–600	III
Pirimiphos-methyl	Organophosphate	230–330	180–200	III
Bioresmethrin	Pyrethroid	5	10	U
Cyfluthrin	Pyrethroid	1–2	1–2	II
Cypermethrin	Pyrethroid	1–3	–	II
Cyphenothrin	Pyrethroid	2–5	5–10	II
d,d-trans-Cyphenothrin	Pyrethroid	1–2	2.5–5	NA
Deltamethrin	Pyrethroid	0.5–1.0	0.5 – 1.0	II
D-Phenothrin	Pyrethroid	5–20	–	U
Etofenprox	Pyrethroid	10–20	10–20	U
λ-Cyhalothrin	Pyrethroid	1.0	1.0	II
Permethrin	Pyrethroid	5	10	II
Resmethrin	Pyrethroid	2–4	4	III

<sup>a</sup> Adapted from: *Pesticides and their application for the control of vectors and pests of public health importance* (6). Label instructions must always be followed when using insecticides.

<sup>b</sup> The strength of the finished formulation when applied depends on the performance of the spraying equipment used.

<sup>c</sup> Class II = moderately hazardous; class III = slightly hazardous; class U = unlikely to pose an acute hazard in normal use; NA = not available.

**Figure 83** : Adulticides sélectionnés pour la lutte chimique contre les vecteurs de la dengue (World Health Organization, 2009).

## LUTTE BIOLOGIQUE

Le contrôle biologique repose sur l'introduction d'organismes qui concurrencent ou réduisent la population des espèces cibles. Seules certaines espèces de poissons larvivores et de copépodes prédateurs (Copepoda : Cyclopoidea), petits crustacés d'eau douce, ont prouvé leur efficacité contre les *Aedes* de la dengue. Ils s'attaquent, parasitent uniquement les stades immatures des moustiques.

Cette lutte biologique devrait être utilisée en priorité car elle évite la contamination chimique de l'environnement. Cependant certaines limites opérationnelles s'imposent à cette méthode, telles que son coût, la tâche d'élever les organismes à grande échelle, leurs difficultés d'utilisation.

Un programme de contrôle anti-vectoriel utilisant ces copépodes et en limitant les déchets, a réussi à éliminer *Ae. aegypti* dans plusieurs communes du nord du Vietnam et empêcher la transmission de la dengue depuis plusieurs années. Aujourd'hui, aucun autre pays n'a reproduit ces succès ([World Health Organization, 2009](#)).

L'OMS a publié en 2003 un document d'information sur l'utilisation de poisson pour la lutte contre les moustiques ([World Health Organization, 2003](#)).

Actuellement une nouvelle approche de lutte biologique anti-vectorielle est étudiée. L'adaptation de la bactérie endosymbiotique *Wolbachia* de la drosophile à *Ae. aegypti* aurait à la fois pour effet de raccourcir la durée de vie du moustique et des effets de blocage de la transmission directe du DENV ([Guzman and Harris, 2015](#)).

## SURVEILLANCE CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET ENTOMOLOGIQUE

La surveillance de la transmission virale de la dengue est indispensable à la prévention. Trois types de surveillance sont mis en place :

- la **surveillance clinique** qui repose sur le réseau Sentinelle de médecins, ils alertent les autorités de santé publique en cas de recrudescence de cas,
- la **surveillance biologique** qui identifie les virus de la dengue,
- la **surveillance entomologique** qui permet de donner l'alerte en cas d'épidémie selon l'évolution spatio-temporelle en terme de densité vectorielle, également indispensable à la détection de nouvelles infestations. En outre, elle permettrait d'évaluer l'impact des campagnes et actions de lutte anti-vectorielle menées par les collectivités.

La surveillance de la dengue passe par 3 éléments. La dengue, et le chikungunya, sont des **maladies à déclaration obligatoire** (DO) sur l'ensemble du territoire métropolitain. Les cas confirmés sont signalés immédiatement à la plateforme régionale de veille et d'urgence sanitaire placée au sein de l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Dans les départements d'outre-mer, il existe des dispositifs de surveillance et de signalement spécifiques à leur contexte épidémiologique, assuré par les ARS et les Cellules interrégionales d'épidémiologie (Cire).

Un **réseau de laboratoires volontaires** fournit les résultats de diagnostics de dengue à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

Dans les départements où *Aedes* est largement implanté, et pendant sa période d'activité de mai à novembre, **un dispositif régional de surveillance est renforcé**. Les cas suspects

ayant séjournés dans des zones infestées dans les 15 jours précédents le début des symptômes, font l'objet d'un signalement accéléré à l'ARS

Ce signalement déclenche si besoin des moyens de lutte anti-vectorielle en prévention d'une transmission locale à partir des cas importés ([Institut de veille sanitaire, 2019](#); [Vedrunes, 2017](#)).

## CONCLUSION

La dengue est une priorité de santé publique dans les pays tropicaux et subtropicaux d'Asie et d'Amérique latine. L'OMS reconnaît que dans les pays à forte séroprévalence, un vaccin pourrait avoir d'importants avantages.

Le vaccin de Sanofi Pasteur, Dengvaxia®, est l'aboutissement de plus de vingt ans d'innovations scientifiques et de collaborations, et de 25 études cliniques dans 15 pays à travers le monde. Ce vaccin aurait le potentiel de réduire significativement le poids de la dengue. A l'horizon 2020, l'OMS avait fixé comme but de réduire de 50% la mortalité et de 25% la morbidité de la dengue dans les pays endémiques ([Sanofi Pasteur, 2015](#)).

Cependant, Dengvaxia® est loin d'être le vaccin idéal envisagé. Sa moindre efficacité selon le sérotype, la séroprévalence initiale et/ou l'âge du patient, impliquent des recommandations conditionnelles d'utilisation émises par l'OMS (*cf.* 3.25. *Discussion*). Jusqu'à ce qu'un examen complet ait été réalisé, l'OMS recommande la vaccination uniquement chez les patients ayant un antécédent de dengue documenté, soit par un test de diagnostic ou par des antécédents médicaux documentés de dengue.

L'important besoin d'un vaccin tétravalent efficace, la compréhension des mécanismes immunitaires en jeu lors de l'infection et l'absence de modèle animal adéquat demeurent parmi les principaux obstacles au développement d'un vaccin efficient ([Khetarpal and Khanna, 2016](#)).

Une faible efficacité de Dengvaxia® chez les patients naïfs de la dengue a été enregistrée lors des études de phase III. Cela peut être dû à plusieurs raisons. Il est construit à partir du squelette du virus de la fièvre jaune et ne possède donc pas les épitopes critiques de la région non structurale reconnue par les cellules T, qui auraient joué un rôle essentiel dans la protection contre le virus. Des études impliquent également des Ac dirigés contre la protéine NS1 essentiels pour assurer la protection. L'observation, d'une aggravation de la pathologie, a indiqué que ce vaccin produit un taux important d'Ac non neutralisants à réaction croisée.

Les candidats vaccins actuels portent tous les épitopes à réactivité croisée, conduisent à la production d'un grand nombre d'Ac à réactivité croisée par rapport aux Ac spécifiques au sérotype. Une telle réponse déséquilibrée avec une prédominance de ces Ac à réactivité croisée peut provoquer le phénomène d'ADE, réduisant ainsi l'efficacité du vaccin contre le DENV.

Ainsi, la clé d'un vaccin efficace contre la dengue pourrait être, non seulement la production d'Ac neutralisants du DENV, mais également d'Ac neutralisants spécifiques du sérotype ([Khetarpal and Khanna, 2016](#)).

Un tel vaccin permettrait une campagne plus large notamment sur des nourrissons, dans une population séronégative, en zone non endémique ou encore pour les voyageurs. Et de cette façon, il permettrait d'endiguer plus intensivement la propagation du virus.

Néanmoins, la fabrication de ce vaccin jugé relativement efficace, reste déjà une belle réussite. De ce fait, Dengvaxia® a déjà été autorisé dans 16 pays. En décembre 2015, il est enregistré au Mexique, puis en Argentine, Bolivie, Brésil, Cambodge, Costa Rica, Salvador, Guatemala, Indonésie, Malaisie, Paraguay, Pérou, Philippines, Singapour, Thaïlande et enfin Venezuela.

L'introduction du vaccin contre la dengue doit s'inscrire dans une stratégie globale de lutte contre la pathologie, comprenant des activités efficaces et soutenues de lutte anti-vectorielle. Elle devra également s'accompagner d'une stratégie ciblée de communication. Les décisions relatives à cette introduction doivent reposer sur une évaluation de la situation au niveau de chaque pays, en tenant notamment compte des priorités locales, de l'épidémiologie nationale de la dengue, de l'impact et du rapport coût/efficacité escompté selon les contributions de chaque pays, de l'accessibilité financière et de l'incidence budgétaire.

Lors de l'introduction du vaccin, il est recommandé aux pays de disposer d'un système de pharmacovigilance capable, au minimum, d'assurer le suivi et la PEC des manifestations indésirables post-vaccinale ([Khetarpal and Khanna, 2016](#)).

Une autre possibilité de lutte contre la dengue serait un médicament antiviral. Des efforts considérables sont en cours pour développer des composés antiviraux qui cibleraient les facteurs viraux ou l'hôte. Néanmoins, à l'heure actuelle aucun médicament antiviral contre la dengue n'a été approuvé et aucune commercialisation n'est envisageable.

# BIBLIOGRAPHIE

ARS . Moustique tigre « *Aedes albopictus* » et lutte anti-vectorielle. [en ligne]. Nouvelle Aquitaine, ARS Nouvelle aquitaine, 2019. Disponible sur : <https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/moustique-tigre-aedes-albopictus-et-lutte-anti-vectorielle>

Avirutnan, P., Punyadee, N., Noisakran, S., Komoltri, C., Thiemmecca, S., Auethavornanan, K., Jairungsri, A., Kanlaya, R., Tangthawornchaikul, N., Puttikhunt, C., et al. Vascular Leakage in Severe Dengue Virus Infections: A Potential Role for the Nonstructural Viral Protein NS1 and Complement. [en ligne]. *J Infect Dis*, 2006, 193 (8), pp. 1078-1088. Disponible sur : <https://academic.oup.com/jid/article/193/8/1078/974561>

Avirutnan, P., Zhang, L., Punyadee, N., Manuyakorn, A., Puttikhunt, C., Kasinrerak, W., Malasit, P., Atkinson, J.P., and Diamond, M.S. (2007). Secreted NS1 of Dengue Virus Attaches to the Surface of Cells via Interactions with Heparan Sulfate and Chondroitin Sulfate E. [en ligne]. *PLoS Pathog*, 2011, 3 (11), pp. 1708-1812. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2092380/>

Beauduffe, E. Politique vaccinale en pédiatrie : rôle du pharmacien et vaccination à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie. Rouen : Université de médecine et de pharmacie, 2016, 185 p.

Benard, C. Problématique diagnostique d'infection par un virus dengue en zone endémo-épidémique (Guadeloupe) et élaboration de contrôles internes de la qualité pour les tests AgNS1 et IgM. Thèse de doctorat en pharmacie. Bordeaux : Université de Bordeaux 2, 2015, 152 p.

Bozza, F.A., Cruz, O.G., Zagne, S.M., Azeredo, E.L., Nogueira, R.M., Assis, E.F., Bozza, P.T., and Kubelka, C.F. Multiplex cytokine profile from dengue patients: MIP-1beta and IFN-gamma as predictive factors for severity. [en ligne]. *BMC Infect Dis*, 2008, 8, 86 p. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2474613/>

Bressanelli, S., and Lescar, J. Les enzymes de réplication/transcription des Flaviviridae. [en ligne]. *Virologie*, 2013 17 (1), pp.17-30. Disponible sur : [http://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/les\\_enzymes\\_de\\_replication\\_transcription\\_des\\_flaviviridae\\_295571/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/les_enzymes_de_replication_transcription_des_flaviviridae_295571/article.phtml?tab=texte)

Brown, J.E., McBride, C.S., Johnson, P., Ritchie, S., Paupy, C., Bossin, H., Lutomiah, J., Fernandez-Salas, I., Ponlawat, A., Cornel, A.J., et al. Worldwide patterns of genetic differentiation imply multiple 'domestications' of *Aedes aegypti*, a major vector of human diseases. [en ligne]. *Proc Biol Sci.*, 2011, 278 (1717), pp. 2446-2454. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3125627/>

Brown, J.E., Evans, B.R., Zheng, W., Obas, V., Barrera-Martinez, L., Egizi, A., Zhao, H., Caccone, A., and Powell, J.R. Human impacts have shaped historical and recent evolution in *Aedes aegypti*, the dengue and yellow fever mosquito. [en ligne]. *Evolution ; international journal of organic evolution*, 2014, 68 (2), pp. 514-525. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3946797/>

Cambus, D.J. Physiologie de l'hémostase. Module cardiovasculaire PCEM II, 2002, 5 p.

Camus, D., and Chidiac, C. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Recommandations sanitaires 2019 pour les voyageurs. *Santé publique France*, 2019, 83 p.

Capeding, M.R., Tran, N.H., Hadinegoro, S.R.S., Ismail, H.I.H.J.M., Chotpitayasunondh, T., Chua, M.N., Luong, C.Q., Rusmil, K., Wirawan, D.N., Nallusamy, R., et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2014, 384 (9951), pp. 1358-1365.

Capeding, R.Z., Luna, I.A., Bomasang, E., Lupisan, S., Lang, J., Forrat, R., Wartel, A., and Crevat, D. Live-attenuated, tetravalent dengue vaccine in children, adolescents and adults in a dengue endemic country: Randomized controlled phase I trial in the Philippines. *Vaccine*. Elsevier, 2011, 29 (22), pp. 3863-3872.

Carvalho, L., Ardillon, V., Prince, C., Djossou, F., Flamand, C., Rousset, D., Matheus, S., Enfissi, A., Eltgès, F., Noël, H., et al. Bilan des épidémies de dengue aux Antilles-Guyane de 2012 à 2014. *BVS. Cire Antilles - Guyane*, 2015, (2-3), 29 p.

Charnay, C., Burdin, N., Guy, B., Lang, J., Aguirre, M., Mantel, N., Ramirez, L., Dumas, R., Pontvianne, J., Gulia, S., et al. Evaluation of Interferences between Dengue Vaccine Serotypes in a Monkey Model. [en ligne]. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, 80 (2), pp. 302-311. Disponible sur : <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2009.80.302>

Chaturvedi, U.C., Raghupathy, R., Pacsa, A.S., Elbishbishi, E.A., Agarwal, R., Nagar, R., Misra, A., Kapoor, S., Mukerjee, R., Mathur, A., et al. Shift from a Th1-type response to Th2-type in dengue haemorrhagic fever. *Current Science*, 1999, 76 (1), pp. 63-69.

Chuang, Y.-C., Lei, H.-Y., Lin, Y.-S., Liu, H.-S., Wu, H.-L., and Yeh, T.-M. Dengue Virus-Induced Autoantibodies Bind to Plasminogen and Enhance Its Activation. [en ligne]. *The Journal of Immunology*, 2011, 187 (12), pp. 6483-6490. Disponible sur : <https://www.jimmunol.org/content/187/12/6483>

Chuang, Y.-C., Lin, J., Lin, Y.-S., Wang, S., and Yeh, T.-M. Dengue Virus Nonstructural Protein 1-Induced Antibodies Cross-React with Human Plasminogen and Enhance Its Activation. [en ligne]. *The Journal of Immunology*, 2016, 196 (3), pp. 1218-1226. Disponible sur : <https://www.jimmunol.org/content/196/3/1218>

Courageot, M.-P., and Desprès, P. La pathogénicité du virus de la dengue et la mort cellulaire par apoptose. [en ligne]. *Virologie*, 2001, 5 (6), pp. 397-407. Disponible sur : [http://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/la\\_pathogenicite\\_du\\_virus\\_de\\_la\\_dengue\\_et\\_la\\_mort\\_cellulaire\\_par\\_apoptose\\_260026/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/la_pathogenicite_du_virus_de_la_dengue_et_la_mort_cellulaire_par_apoptose_260026/article.phtml?tab=texte)

Dayan, G.H., Thakur, M., Boaz, M., and Johnson, C. Safety and immunogenicity of three tetravalent dengue vaccine formulations in healthy adults in the USA. [en ligne]. *Vaccine*, 2013, 31 (44), pp. 5047-5054. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13012000>

Devignot, S., Toulou, H., and Couissinier-Paris, P. (2010). Le syndrome de choc de dengue : vers un décryptage de la physiopathologie. *IMTSSA, Institut de Recherche Biomédicales des Armées, Antenne de Marseille*, 2010, 3 (70), pp. 88-301.

Dong, T., Moran, E., Vinh Chau, N., Simmons, C., Luhn, K., Peng, Y., Wills, B., Phuong Dung, N., Thi Thu Thao, L., Hien, T.T., et al. High Pro-Inflammatory Cytokine Secretion and Loss of High Avidity Cross-Reactive Cytotoxic T-Cells during the Course of Secondary Dengue Virus Infection. [en ligne]. *PLoS One*, 2007, 2 (12), 12 p. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2092391/>

Duvalet, G., Boulanger, N., Chandre, F., and Colin De Verdière, N. Protection personnelle antivectorielle. *Société de médecine des voyages. Société française de parasitologie*, 2010, 36 p.

Elong Ngono, A., Chen, H.-W., Tang, W.W., Joo, Y., King, K., Weiskopf, D., Sidney, J., Sette, A., and Shrestha, S. Protective Role of Cross-Reactive CD8 T Cells Against Dengue Virus Infection. [en ligne]. *EBioMedicine*, 2016 13, pp. 284-293. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5264312/>

Failloux, A.-B., and Hervé, J.-P. Chapitre 1 : Bio-écologie et compétence vectorielle d'*Aedes aegypti*. In *La Dengue Dans Les Départements Français d'Amérique : Comment Optimiser La Lutte Contre Cette Maladie*. [en ligne]. *Marseille : IRD Éditions*, 2013, pp. 3-15. Disponible sur : <https://books.openedition.org/irdeditions/2705#authors>

Failloux, A.-B., Vazeille-Falcoz, M., Mousson, L., and Rodhain, F. Contrôle génétique de la compétence vectorielle des moustiques du genre *Aedes*. *Unité d'écologie des système vectoriels*. Institut Pasteur, 1999, 8 p.

Fagnoud, R., Paranhos-Baccalà, G., and Bedin, F. Dengue sévère : des hypothèses de la pathogénicité aux outils de pronostic. [en ligne]. *Virologie*, 2014, 18 (2), pp. 59-74. Disponible sur : [http://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/dengue\\_severe\\_des\\_hypotheses\\_de\\_la\\_pathogenicite\\_aux\\_outils\\_de\\_pronostic\\_301489/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/dengue_severe_des_hypotheses_de_la_pathogenicite_aux_outils_de_pronostic_301489/article.phtml?tab=texte)

Franceinfo. Dengvaxia: le vaccin controversé de Sanofi contre la dengue. 2018. Disponible sur : <https://la1ere.francetvinfo.fr/dengvaxia-vaccin-controverse-sanofi-contre-dengue-566397.html>

Franceinfo. Vaccin contre la dengue : les Philippines poursuivent en justice six responsables de Sanofi. 2019. Disponible sur : [https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/vaccin-contre-la-dengue-les-philippines-poursuivent-en-justice-six-responsables-de-sanofi\\_3213199.html](https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/vaccin-contre-la-dengue-les-philippines-poursuivent-en-justice-six-responsables-de-sanofi_3213199.html)

Franke, F., Deniau, J., Heuzé, G., Nengbi, V., Aboukais, S., Andrieu-Semmel, M., Leparco-Goffart, I., Paty, M.-C., Septfons, A., and Noël, H. Dispositif de surveillance du chikungunya, de la dengue et du zika mis en œuvre du 1er mai au 30 novembre 2017 en France métropolitaine. *BVS, CIRE Provence - Alpes - Côte d'Azur / Corse*, 2017, 21 p.

Furnon, W. La protéine non-structurale NS1 du virus West Nile : étude fonctionnelle et cible potentielle de nouvelles molécules antivirales. Thèse de doctorat, virologie. Université de Lyon, 2018, 304 p.

Garcia, M., and Lévêque, N. Arbovirus. [en ligne]. 2016, 15 p. Disponible sur : [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS\\_ARBOVIRUS.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_ARBOVIRUS.pdf)

Giron, S., Rizzi, J., Leparco-Goffart, I., and Septfons, A. BEH : Dengue et chikungunya en France métropolitaine, une surveillance nécessaire. In *VS*, 2015, (13 - 14), 25 p.

Goncalvez, A.P., Engle, R.E., St. Claire, M., Purcell, R.H., and Lai, C.-J. Monoclonal antibody-mediated enhancement of dengue virus infection in vitro and in vivo and strategies for prevention. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 (22), pp. 9422-9427.

Gubler, D.J. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev*, 1998, 11 (3), pp. 480-496.

Guerquin, V. Le chikungunya est une menace pour la population mondiale. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lorraine, 2015, 81 p.

Guirakhoo, F., Pugachev, K., Zhang, Z., Myers, G., Levenbook, I., Draper, K., Lang, J., Ocran, S., Mitchell, F., Parsons, M., et al. Safety and Efficacy of Chimeric Yellow Fever-Dengue Virus Tetravalent Vaccine Formulations in Nonhuman Primates. [en ligne]. *Journal of Virology*, 2004 78 (9), pp. 4761-4775. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC387722/>

Guirakhoo, F., Kitchener, S., Morrison, D., Forrat, R., McCarthy, K., Nichols, R., Yoksan, S., Duan, X., Ermak, T.H., Kanesa-Thanan, N., et al. Live Attenuated Chimeric Yellow Fever Dengue Type 2 (ChimeriVax™-DEN2) Vaccine: Phase I Clinical Trial for Safety and Immunogenicity: Effect of Yellow Fever Pre-immunity in Induction of Cross Neutralizing Antibody Responses to All. [en ligne]. *Human Vaccines*, 2006, 2 (2), pp. 60-67. Disponible sur : <https://doi.org/10.4161/hv.2.2.2555>

Guy, B. De la recherche à l'enregistrement : développement d'un vaccin contre la dengue. Lyon : *Sanofi Pasteur*, 2016

Guy, B., Saville, M., and Lang, J. Développement d'un vaccin tétravalent contre la dengue. [en ligne]. *Virologie Sanofi Pasteur*, 2010 a, 14 (5), pp. 311-321. Disponible sur : [http://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/developpement\\_d\\_un\\_vaccin\\_tetravalent\\_contre\\_la\\_dengue\\_286382/article.phtml?t=ab=texte](http://www.jle.com/fr/revues/vir/e-docs/developpement_d_un_vaccin_tetravalent_contre_la_dengue_286382/article.phtml?t=ab=texte)

Guy, B., Guirakhoo, F., Barban, V., Higgs, S., Monath, T.P., and Lang, J. Preclinical and clinical development of YFV 17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses. [en ligne]. *Vaccine*, 2010 b, 28 (3), pp. 632-649. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X09014455>

Guzman, M.G., and Harris, E. Dengue. [en ligne]. *The Lancet*, 2015, 385 (9966), pp. 453-465. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614605729>

Hadinegoro, S.R., Arredondo-García, J.L., Capeding, M.R., Deseda, C., Chotpitayasunondh, T., Dietze, R., Hj Muhammad Ismail, H.I., Reynales, H., Limkittikul, K., Rivera-Medina, D.M., et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. [en ligne]. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 12 p. Disponible sur : [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506223?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506223?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov)

Halstead, S.B., Mahalingam, P.S., Marovich, M.A., Ubol, S., and Mosser, P.D.M. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes. [en ligne]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10 (10), pp. 712-722. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057165/>

Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à un accès précoce avant l'AMM du vaccin contre la dengue dans les Territoires français d'Amérique (TFA). *Haut conseil de la santé publique*, 2016, 11 p.

Hengy, C. Situation épidémiologique des foyers de Dengue et de Chikungunya dans le monde. [en ligne]. 2019 Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/news/14762-situation-epidemiologique-des-foyers-de-dengue-et-de-chikungunya-dans-le-monde>

Huang, Y.H., Chang, B.I., LEI, H.Y., LIU, H.S., LIU†, C.C., WU, H.L., and YEH, T.M. Antibodies against dengue virus E protein peptide bind to human plasminogen and inhibit plasmin activity. [en ligne]. *Clin Exp Immunol*, 1997, 110 (1), pp. 35-40. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1904795/>

Imrie, A., Meeks, J., Gurary, A., Sukhbataar, M., Kitsutani, P., Effler, P., and Zhao, Z. Differential Functional Avidity of Dengue Virus-Specific T-Cell Clones for Variant Peptides Representing Heterologous and Previously Encountered Serotypes. [en ligne]. *J Virol*, 2007, 81 (18), pp. 10081-10091. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2045385/>

Inserm. Dengue - Une maladie virale transmise par les moustiques en pleine expansion. [en ligne]. 2007. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dengue>

InVS. Dengue. [en ligne]. *Santé Publique France*, 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue/notre-action/#tabs>

Institut Pasteur. Dengue. [en ligne]. 2016. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/dengue>

InVS. Bilan épidémiologique de la dengue dans le monde 2011-2012. 2012a, 3p.

InVS. Bilan épidémiologique de dengue en Asie du Sud-Est. 2012b, 7p.

InVS. Bilan épidémiologique - Dengue Afrique - Moyen Orient - Juin 2012. [en ligne]. *Santé Publique France*, 4, 2012c. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue/documents/bulletin-national/bilan-epidemiologique-dengue-afrique-moyen-orient-juin-2012>

Jessie, K., Fong, M.Y., Devi, S., Lam, S.K., and Wong, K.T. Localization of Dengue Virus in Naturally Infected Human Tissues, by Immunohistochemistry and In Situ Hybridization. [en ligne]. *J Infect Dis*, 2004, 189 (8), pp. 1411-1418. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jid/article/189/8/1411/819981>

Kalayanarooj, S., Vaughn, D.W., Nimmannitya, S., Green, S., Suntayakorn, S., Kunentrasai, N., Viramitrachai, W., Ratanachu-ek, S., Kiatpolpoj, S., Innis, B.L., et al. Early Clinical and Laboratory Indicators of Acute Dengue Illness. [en ligne]. *J Infect Dis*, 1997, 176 (2), pp 313-321. Disponible sur : <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/514047>

Khetarpal, N., and Khanna, I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. [en ligne]. *J Immunol Res*, 2016, 14 p. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4971387/>

Klema, V.J., Padmanabhan, R., and Choi, K.H. Flaviviral Replication Complex: Coordination between RNA Synthesis and 5'-RNA Capping. [en ligne]. *Viruses*, 2015, 7 (8), pp. 4640-4656. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4576198/>

Kraemer, M.U., Sinka, M.E., Duda, K.A., Mylne, A.Q., Shearer, F.M., Barker, C.M., Moore, C.G., Carvalho, R.G., Coelho, G.E., Van Bortel, W., et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. [en ligne]. *ELife*, 2015, 4, 18 p. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493616/>

Ledrans, M. Enseignements des épidémies de dengue de 2010 pour la prise en charge et la surveillance. *BVS*, 2013, (6-7), 16 p. Disponible sur : <https://travelsante.com/fr/infos-medicales/beh-calendrier-vaccinal/dossiers-maladies/56-dengue-enseignements-des-epidemies-bvs/file>

Le Monde. Vaccin de Sanofi contre la dengue : avis positif pour une autorisation dans l'UE. [en ligne]. *Le Monde*, 2018. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493616/>

Les Echos. Sanofi finalement autorisé à vendre son vaccin contre la dengue en Europe. [en ligne]. 2018. Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/sanofi-finalement-autorise-a-vendre-son-vaccin-contre-la-dengue-en-europe-240346>

Lindenbach, B.D., Thiel, H.-J., and Rice, C.M. Flaviviridae: The Viruses and Their Replication. *Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia*, 2007, 52 p.

Malard, S., Schaffner, F., and Le Bacle, C. La dengue : un problème de santé publique lié à des activités professionnelles. Lutte en entreprise contre l'introduction d'un vecteur. [en ligne]. *INRS, Institut National de Recherche et sécurité*, 2003, 94, pp. 151-160. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%2093>

Malon, A. Détection et investigation des foyers épidémiques de dengue en Martinique. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy, Université Henry Poincaré - Nancy 1, 2007, 184 p.

Marianneau, P. La dengue. *Virologie*, 1998, 2 (3), pp. 199-204.

Martina, B.E.E., Koraka, P., and Osterhaus, A.D.M.E. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View. *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22 (4), pp. 564-581.

Massé, N., Selisko, B., Malet, H., Peyrane, F., Debarnot, C., Decroly, E., Benarroch, D., Egloff, M.-P., Guillemot, J.-C., Alvarez, K., et al. Le virus de la dengue : cibles virales et antiviraux. *Virologie*, 2007, 11 (2), pp. 121-133.

Medecin Key, U.F.O. Introduction au système immunitaire: Nomenclature, caractéristiques générales et composants. [en ligne]. 2017. Disponible sur : <https://clemedicine.com/1-introduction-au-systeme-immunitaire-nomenclature-caracteristiques-generales-et-composants/>

Ministère des Solidarités et de la Santé. Recherche et essais cliniques sur les vaccins. [en ligne]. *Vaccination-info-service*. 2007. Disponible sur : <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Recherche-et-essais-cliniques-sur-les-vaccins>

Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. *Vaccination-Info-Service*, 2019, 73 p.

Montoya, A. L'Amérique latine, à peine touchée par le coronavirus, affronte la pire épidémie de dengue de son histoire. [en ligne]. *Le Monde*, 2020. Disponible sur : [https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/03/06/a-l-heure-du-coronavirus-l-amerique-latine-affronte-sa-pire-epidemie-de-dengue\\_6032107\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/03/06/a-l-heure-du-coronavirus-l-amerique-latine-affronte-sa-pire-epidemie-de-dengue_6032107_3244.html)

Morrison, D., Legg, T.J., Billings, C.W., Forrat, R., Yoksan, S., and Lang, J. A Novel Tetravalent Dengue Vaccine Is Well Tolerated and Immunogenic against All 4 Serotypes in Flavivirus-Naive Adults. *J Infect Dis*, 2010, 201 (3), pp. 370-377.

Najioullah, F., Viron, F., Paturel, L., and Césaire, R. Diagnostic biologique de la dengue. [en ligne]. *Virologie*, 2012, 16 (1), pp. 18-31. Disponible sur : [http://www.jle.com/en/revues/vir/e-docs/diagnostic\\_biologique\\_de\\_la\\_dengue\\_291791/article.phtml?tab=texte](http://www.jle.com/en/revues/vir/e-docs/diagnostic_biologique_de_la_dengue_291791/article.phtml?tab=texte)

Nascimento, E.J.M., Silva, A.M., Cordeiro, M.T., Brito, C.A., Gil, L.H.V.G., Braga-Neto, U., and Marques, E.T.A. Alternative Complement Pathway Deregulation Is Correlated with Dengue Severity. [en ligne]. *PLoS One*, 2009, 4 (8), 13 p. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2728508/>

Nielsen, D.G. The relationship of interacting immunological components in dengue pathogenesis. [en ligne]. *Virology*, 2009, 6, 211 p. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2789730/>

OMS. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. [en ligne]. *WHO*, 1997. Disponible sur : <http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/>

OMS. Dengue à Madère (Portugal). [en ligne]. *WHO, World Health Organization*, 2012 Disponible sur : [https://www.who.int/csr/don/2012\\_10\\_17/fr/](https://www.who.int/csr/don/2012_10_17/fr/)

OMS. Guide pour la prise en charge clinique de la dengue. [en ligne]. *WHO*, 2013. Disponible sur : <http://www.who.int/denguecontrol/resources/dengue-management/fr/>

OMS. Dengue et dengue sévère. [en ligne]. *WHO*, 2020a. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

OMS. Préparation et riposte aux situations d'urgence. Dengue – Territoires français des Amériques – Guyane française, Guadeloupe, Martinique, Saint-Martin et Saint-Barthélemy. [en ligne]. *WHO*, 2020b. Disponible sur : <http://www.who.int/csr/don/10-March-2020-dengue-fever-french-territories-of-the-americas/fr/>

OMS. Vaccination. *WHO*. Disponible sur : <http://www.who.int/topics/immunization/fr/>

Orange county government. Zika Prevention in Orange County. [en ligne]. *Orange County Mosquito Control Office*. Disponible sur : <https://www.ocfl.net/FamiliesHealthSocialSvcs/MosquitoSafety/ZikaPreventioninOrangeCounty.aspx#.XmqfXS0IAWo>

Perera, R., and Kuhn, R.J. Structural Proteomics of Dengue Virus. [en ligne]. *Curr Opin Microbiol*, 2008, 11, pp. 369-377. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2581888/>

Peyrebrune, L. Cartes de présence du moustique tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine. [en ligne]. *Ministère des Solidarités et de la Santé*, 2020. Disponible sur : <https://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>

Pierson, T.C., and Kielian, M. Flaviviruses: Braking the entering. [en ligne]. *Curr Opin Virol*, 2013, 3 (1), pp. 3-12. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601797/>

Pinel-Fereol, P. L'épidémie de dengue sévit toujours en Martinique. *Martinique 1<sup>ère</sup>*, 2020. Disponible sur : <https://la1ere.francetvinfo.fr/martinique/epidemie-dengue-sevit-toujours-martinique-852268.html>

Rapp, C., Ficko, C., and Bigaillon, C. Dengue : diagnostic clinique et biologique et prise en charge en France. [en ligne]. Mise au point, *La lettre de l'infectiologue*, 2013, pp. 162-168. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/20156.pdf>

Roehrig, J.T., Hombach, J., and Barrett, A.D.T. Guidelines for Plaque-Reduction Neutralization Testing of Human Antibodies to Dengue Viruses. *Viral Immunology*, 2008, 21 (2), pp. 123-132.

Rosine, J., Adélaïde, Y., Anglio, J., Bateau, A., Bousser, V., Davidas, M., Ledrans, M., Romagne, M.J., Suivant, C., and Quénel, P. Bilan de l'épidémie de dengue en Martinique. *BVS*, 2011. 27 p.

Rothman, A.L. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. [en ligne]. *J Clin Invest*, 2004, 113 (7), pp. 946-951. Disponible sur : <https://www.jci.org/articles/view/21512>

Sabchareon, A., Wallace, D., Sirivichayakul, C., Limkittikul, K., Chanthavanich, P., Suvannadabba, S., Jiwariyavej, V., Dulyachai, W., Pengsaa, K., Wartel, T.A., et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. [en ligne]. *The Lancet*, 2012, 380 (9853), pp. 1559-1567. Disponible sur : [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61428-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61428-7/abstract)

Sanofi Pasteur. Dengvaxia®, premier vaccin contre la dengue enregistré au Brésil. [en ligne]. 2015, 4p. Disponible sur : <https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2015/2015-12-28-11-30-00>

Sanofi Pasteur. Le vaccin Dengvaxia® est approuvé en Europe pour la prévention de la dengue. [en ligne]. 2018, 3p. Disponible sur : <https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2018/2018-12-19-13-00-00-1669374>

Sanofi Pasteur. Dengvaxia. Tetravalent, Live-Attenuated Viral Vaccine against Dengue Serotypes 1, 2, 3 and 4. [en ligne]. 2019, 206 p. Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/120943/download>

Santé Publique France. Dengue. [en ligne]. 2020a. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue>

Santé Publique France. Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2019. [en ligne]. 2020b. Disponible sur :

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/articles/donnees-en-france-metropolitaine/chikungunya-dengue-et-zika-donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-france-metropolitaine-en-2020>

Santé Publique France. Surveillance de la dengue Martinique Point épidémiologique N°15 / 2020. 2020c, 3p.

Sehrawat, P., Biswas, A., Kumar, P., Singla, P., Wig, N., Dar, L., and Sood, R. Role of Cytokines as Molecular Marker of Dengue Severity. [en ligne]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2018, 10 (1), 5 p. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5937971/>

Simmonds, P., Becher, P., Bukh, J., Gould, E.A., Meyers, G., Monath, T., Muerhoff, S., Pletnev, A., Rico-Hesse, R., Smith, D.B., et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. [en ligne]. *J Gen Virol*, 2017, 98 (1), pp. 2–3. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370391/>

Simon, M. Les PRR. [en ligne]. *Cours pharmacie*, 2009. Disponible sur : <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-prr.html>

Thomas, S.J., and Yoon, I.-K. A review of Dengvaxia®: development to deployment. [en ligne]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15 (10), pp. 2295-2314. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6816420/>

Thorrington, D. Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer. Ile de La Réunion. [en ligne]. *Haute Autorité de Santé*, 2019a, 32 p. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/vaccin\\_dengvaxia\\_dans\\_la\\_strategie\\_de\\_lutte\\_contre\\_la\\_dengue\\_dans\\_les\\_departements\\_francais\\_doutre-mer\\_lile\\_de\\_la\\_reunion.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/vaccin_dengvaxia_dans_la_strategie_de_lutte_contre_la_dengue_dans_les_departements_francais_doutre-mer_lile_de_la_reunion.pdf)

Thorrington, D. 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. *Haute Autorité de Santé*, 2019b, 37 p. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/recommandations\\_dengvaxia\\_mayotte\\_et\\_dans\\_les\\_territoires\\_damerique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/recommandations_dengvaxia_mayotte_et_dans_les_territoires_damerique.pdf)

Uno, N., and Ross, T.M. Dengue virus and the host innate immune response. [en ligne]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7, 11 p. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6177401/>

Vacus, G. Expansion géographique d'*Aedes albopictus*. Institut National de médecine agricole. Mémoire de médecine agricole. Tour, 2012, 111 p.

Vannice, K.S., Wilder-Smith, A., Barrett, A.D.T., Carrijo, K., Cavaleri, M., de Silva, A., Durbin, A.P., Endy, T., Harris, E., Innis, B.L., et al. Clinical development and regulatory points for consideration for second-generation live attenuated dengue vaccines. [en ligne]. *Vaccine*, 2018, 36 (24), pp. 3411-3417. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6010224/>

Vedrunes, M. Un nouveau vaccin contre la dengue. Thèse pour doctorat en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier, 2017, 98 p.

Vermillard, G. Le chikungunya : un virus, une maladie - à propos de l'épidémie 2005-2006 a l'île de La Réunion. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2009, 164 p.

VIDAL. Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/doliprane-2962.html>

Villar, L., Dayan, G.H., Arredondo-García, J.L., Rivera, D.M., Cunha, R., Deseda, C., Reynales, H., Costa, M.S., Morales-Ramírez, J.O., Carrasquilla, G., et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. [en ligne]. *N. Engl. J. Med.*, 2015, 372 (2), pp. 113-123. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25365753/>

Villar, L.Á., Rivera-Medina, D.M., Arredondo-García, J.L., Boaz, M., Starr-Spires, L., Thakur, M., Zambrano, B., Miranda, M.C., Rivas, E., and Dayan, G.H. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Tetravalent Dengue Vaccine in 9-16 Year Olds: A Randomized, Controlled, Phase II Trial in Latin America. [en ligne]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2013, 32 (10), pp.1102-1109. Disponible sur : [https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2013/10000/Safety\\_and\\_Immunogenicity\\_of\\_a\\_Recombinant.18.aspx](https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2013/10000/Safety_and_Immunogenicity_of_a_Recombinant.18.aspx)

Weaver, S.C., and Vasilakis, N. Molecular Evolution of Dengue Viruses: Contributions of Phylogenetics to Understanding the History and Epidemiology of the Preeminent Arboviral Disease. [en ligne]. *Infect Genet Evol*, 2009, 9 (4), pp. 523-540. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3609037/>

Wichmann, O., Vannice, K., Asturias, E.J., de Albuquerque Luna, E.J., Longini, I., Lopez, A.L., Smith, P.G., Tissera, H., Yoon, I.-K., and Hombach, J. Live-attenuated tetravalent dengue vaccines: The needs and challenges of post-licensure evaluation of vaccine safety and effectiveness. [en ligne]. *Vaccine*, 2017, 35, pp. 5535-5542. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17311647?via%3Dihub>

Christian, P., Cooper, G., Diatta, A., Dong, G., Durrer, P., Ferguson, M., Gonnet, P., Grachev, V., Heath, A., Hokama, D., et al. Requirements for Yellow Fever Vaccine. *WHO*, 1998, 5p.

World Health Organization. Use fish for mosquito control. [en ligne]. *Regional office for the Eastern Mediterranean*, 2003, 76 p. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/116355/dsa205.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

World Health Organization. Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. *WHO technical report series*, 2005, (927), 36 p.

World Health Organization. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. [en ligne]. *For Research on Diseases of poverty*. 2009, 160 p. Disponible sur : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1)

World Health Organization. Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated). *WHO technical report series*, 2013, (932), 84 p.

World Health Organization. Relevé épidémiologique hebdomadaire : synthèse OMS sur le vaccin contre la dengue. [en ligne]. *WHO*, 2016, 91 (3), pp. 349-364. Disponible sur : <http://www.who.int/wer/2016/wer9130/fr/>

World Health Organization. Updated Questions and Answers related to the dengue vaccine Dengvaxia and its use. [en ligne]. 2017. Disponible sur : [https://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q\\_and\\_a\\_dengue\\_vaccine\\_dengvaxia\\_use/en/](https://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia_use/en/)

World Health Organization. Background paper on dengue vaccines. 2018, 62 p.

Zhang, X., Jia, R., Shen, H., Wang, M., Yin, Z., and Cheng, A. Structures and Functions of the Envelope Glycoprotein in Flavivirus Infections. [en ligne]. *Viruses*, 2017, 9 (11), 338 p. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707545/>

DEMANDE D'IMPRIMATUR **FACULTE DE PHARMACIE**

Date de soutenance : 16/04/2021

**29 MARS 2021****ARRIVEE**

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Esther LAURAIN</p> <p>Sujet : ÉVOLUTION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET AVANCÉES DU VACCIN CONTRE LA DENGUE</p> <p><u>Jury :</u> Président : M. Raphaël DUVAL, Professeur des universités Directeur : M. Raphaël DUVAL, Professeur des universités Juges : M. Julien PERRIN, Maître de conférences Praticien hospitalier Mme Ndeye Coumba NDIAYE, Maître de conférences M. Dominique SCHNEEBERGER, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 16 03 2021</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">   </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 16 03 2021</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <i>Pr. Raphaël DUVAL</i> </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 23 MARS 2021</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <i>Pierre MUTZENHARDT</i> </p> <p>N° d'enregistrement : 11634 C</p>

**TITRE**

**EVOLUTION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET AVANCÉES DU VACCIN CONTRE LA DENGUE.**

Thèse soutenue le 16 avril 2021

Par Esther LAURAIN

**RESUME :**

Le virus de la dengue constitue une menace majeure de santé publique. Arbovirose la plus répandue, les deux tiers de la population mondiale sont actuellement à risque d'être infectés par ce virus transmis par les moustiques. Aucun signe clinique de cette pathologie n'est spécifique et son évolution est imprévisible. Généralement bénigne, les quatre sérotypes viraux peuvent cependant être à l'origine d'une dengue sévère, potentiellement mortelle due à une fuite plasmatique responsable d'une détresse respiratoire, des hémorragies profuses ou une insuffisance organique. De nombreux facteurs peuvent conduire à une forme grave notamment une dérégulation de la réponse immunitaire. Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement antiviral spécifique, le traitement est symptomatique. Dengvaxia® est un vaccin contre la dengue commercialisé dans plus de 10 pays. Toutefois, les résultats des études cliniques sont plutôt décevants. En effet l'efficacité varie en fonction des sérotypes, de l'âge du patient lors de la première injection du vaccin et du statut sérologique initial.

**MOTS CLES :**

VIRUS – DENGUE – VACCIN – DENGVAXIA® – ÉPIDÉMIOLOGIE.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes	1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
	3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
	5 - Biologie	6 – Pratique professionnelle