Conseil
Supérieur de la Santé

VACCINATION CONTRE LA DENGUE

AVRIL 2023
CSS N° 9739

.be

DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

Conseil Supérieur de la Santé
Place Victor Horta 40 bte 10
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97
E-mail: info.hgr-css@health.fgov.be

Tous droits d'auteur réservés.
Veuillez citer cette publication de la façon suivante:
Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre la Dengue. Bruxelles: CSS; 2023. Avis n° 9739.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir de la page web: **www.css-hgr.be**

Cette publication ne peut être vendue

Conseil
Supérieur de la Santé

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N°9739

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations of vaccination against dengue for long-term or frequent travellers to endemic regions.

Vaccination contre la dengue

Version validée par le Collège de
5 avril 2023[1]

Cet avis a été traduit de l'anglais par une agence de traduction externe.

I INTRODUCTION

La dengue est une maladie virale transmise par les moustiques qui s'est rapidement répandue ces dernières années. Le virus de la dengue est transmis par des moustiques femelles appartenant principalement à l'espèce *Aedes aegypti* et, dans une moindre mesure, à l'espèce *Ae. albopictus*. Ces moustiques sont également des vecteurs des virus du chikungunya, de la fièvre jaune et du Zika. La dengue est largement répandue sous les tropiques, avec des variations locales de risque influencées par les paramètres climatiques ainsi que par des facteurs sociaux et environnementaux (OMS, 2022).

La dengue est causée par un virus de la famille des *Flaviviridae*. Il existe quatre sérotypes distincts, mais étroitement liés, du virus responsable de la dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4). La guérison de l'infection est censée conférer une immunité à vie contre ce sérotype. Cependant, l'immunité croisée contre les autres sérotypes après la guérison n'est que partielle et temporaire. Les infections ultérieures (infection secondaire) par d'autres sérotypes augmentent le risque de développer une dengue sévère (OMS, 2022).

Le virus est à l'origine d'un large éventail de maladies. Cela peut aller d'une maladie subclinique (les personnes peuvent ne même pas savoir qu'elles sont infectées) à des symptômes graves de type grippal chez les personnes infectées. Bien que cela soit moins fréquent, certaines personnes développent une dengue sévère avec des hémorragies profuses, une insuffisance organique et/ou une fuite plasmatique. La dengue sévère est liée à un risque plus élevé de décès lorsqu'elle n'est pas prise en charge de manière appropriée. La dengue sévère a été identifiée pour la première fois dans les années 1950 lors des épidémies de dengue aux Philippines et en Thaïlande. Aujourd'hui, la dengue sévère survient principalement dans les pays endémiques, mais elle est rare chez les voyageurs (OMS, 2022).

La dengue présente des schémas épidémiologiques distincts, associés aux quatre sérotypes du virus. Ceux-ci peuvent co-circuler dans une région, et de nombreux pays sont d'ailleurs hyperendémiques pour plusieurs sérotypes. La dengue a un impact important sur la santé

[1] Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

humaine et sur les économies mondiales et nationales. Le DENV peut être importé d'un endroit à l'autre par des voyageurs infectés ; lorsque des vecteurs sensibles sont présents dans ces nouvelles zones, ils peuvent représenter une source potentielle de transmission locale.

Objectifs de la vaccination

Dans les régions endémiques, un vaccin sûr et efficace revêt un intérêt majeur pour la santé publique car :

- Les cas de dengue ont augmenté au cours des dernières décennies. Aujourd'hui, la dengue est la maladie virale transmise par les moustiques la plus courante et celle qui se répand le plus rapidement dans le monde.
- En 2019, l'OMS a classé la dengue parmi les dix menaces pour la santé mondiale et la dengue figure sur la liste des vaccins hautement prioritaires dans la liste des priorités de préqualification des vaccins de l'OMS pour 2018-2020.
- Les efforts agressifs de lutte contre les moustiques dans les zones d'endémie ont été largement inefficaces pour prévenir les épidémies de dengue ou pour empêcher la propagation géographique de la maladie.
- Il n'existe aucun traitement spécifique de la dengue approuvé dans le monde.

Pour les voyageurs en provenance de pays non endémiques, comme la Belgique, la vaccination contre la dengue vise des objectifs différents :

- Protéger le voyageur individuel contre :
    - La mort.
    - Une infection grave par la dengue, y compris la fièvre hémorragique de la dengue (FHD), le syndrome de choc de la dengue (DSS) et, par la suite, éviter l'hospitalisation à l'étranger.
    - Une infection symptomatique par la dengue.
- Éviter l'introduction de la dengue et sa transmission locale.

Vaccins contre la dengue

Le seul vaccin contre la dengue actuellement disponible (Dengvaxia®) n'est autorisé par l'Agence européenne des médicaments que chez les personnes âgées de 6 à 45 ans dont l'infection antérieure par la dengue a été confirmée par des tests. Cependant, Dengvaxia® n'est pas commercialisé en Belgique.

Le 8 décembre 2022, la Commission européenne (CE) a accordé l'autorisation de mise sur le marché du vaccin contre la dengue Qdenga® (Dengue Tetravalent Vaccine [Live, Attenuated]) (TAK-003) pour la prévention de la dengue chez les personnes âgées de quatre ans et plus dans l'Union européenne (UE). Qdenga® est sur le marché belge depuis mars 2023.

II CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

La dengue est fréquente chez les voyageurs belges, mais les cas de dengue grave, d'hospitalisation ou de décès dus à la dengue sont rares. Tous les cas de dengue sont des cas d'importation. Il n'y a pas eu de transmission locale jusqu'à présent. La plupart des cas de dengue surviennent chez des voyageurs de longue durée (> 4 semaines) revenant d'Asie du Sud-Est ou d'Amérique latine. En Asie, le DENV-3 est courant.

Compte tenu du peu de preuves et de données actuellement disponibles sur le Qdenga®, plusieurs points doivent être soulignés :

- On dispose de **moins de données sur les personnes préalablement non infectées** (séronégatives au départ) que sur les personnes séropositives au départ. Par conséquent, certaines questions concernant l'efficacité et la sécurité restent sans réponse pour les voyageurs, qui n'ont souvent jamais eu la dengue auparavant (réunion EPAR et ACIP février 2023).
- L'efficacité globale du vaccin est **meilleure chez les personnes séropositives** que chez les personnes séronégatives et protège **mieux contre les hospitalisations** que contre l'infection en général (EPAR).
- L'efficacité du vaccin varie selon les sérotypes, offrant la meilleure protection contre le DENV-2, suivi par le DENV-1, l'immunité contre le DENV-1 déclinant plus rapidement (EPAR).
- Chez les **individus séropositifs** au départ, l'EV est également bonne pour **l'infection par le DENV-3 et l'hospitalisation.**
- Chez les **individus séronégatifs** au départ, il n'y a **pas d'EV pour l'infection par le DENV-3 ou l'hospitalisation**. Un plus grand nombre d'hospitalisations et une dengue plus sévère ont été observés, mais cela n'a pas été considéré comme statistiquement significatif en raison des très petits nombres. Ce signal devrait toutefois être surveillé à l'avenir (Rivera et al., 2022).
- **Les données concernant le DENV-4 sont insuffisantes** et aucune conclusion ne peut donc être tirée quant à l'efficacité et à la sécurité (Rivera et al., 2022).
- Les données de sécurité pour Qdenga® sont **limitées à 57 mois** après la première dose. Il n'y a pas de tendance évidente à l'augmentation du risque d'hospitalisation chez les personnes séronégatives au fil des ans. Mais le nombre total d'hospitalisations étant faible, la prudence est de mise car une maladie plus grave a été observée chez des enfants séronégatifs de base vaccinés avec un autre vaccin contre la dengue (Dengvaxia®) après trois ans. On peut se demander si le suivi est suffisamment long pour conclure qu'il ne s'agit pas d'un risque.
- Il n'existe **pas de données sur l'efficacité et la sécurité** quand **la deuxième dose n'est pas administrée**.
- Il n'y a **pas de données sur les personnes âgées de plus de 60 ans**.

Étant donné que l'on sait qu'une infection naturelle ultérieure par un autre sérotype (dengue secondaire) peut provoquer une facilitation dépendante des anticorps de l'infection, ce qui peut entraîner une dengue sévère, voire le décès, les voyageurs qui ont déjà été exposés et qui retournent dans une région endémique constituent le groupe cible pour lequel le bénéfice de la vaccination est le plus élevé.

Sur la base des considérations ci-dessus, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande la vaccination contre la dengue avec Qdenga® chez les personnes qui prévoient une durée de séjour de plus de 4 semaines, les voyageurs de longue durée (> 4 semaines[2]) ou les voyageurs fréquents à partir de quatre ans qui répondent à l'ensemble des 3 critères suivants :

1. **Avoir déjà eu la dengue (sur la base d'une anamnèse ou d'une confirmation en laboratoire[3]) ;**
2. **Voyager dans une région où la dengue est endémique, cf. carte https://www.healthmap.org/dengue/en/ ;**
3. **Recevoir les deux doses d'amorçage avant le départ.**

Compte tenu des nombreuses incertitudes concernant les effets favorables et défavorables du vaccin, il est important de discuter avec les voyageurs des bénéfices attendus et des effets secondaires du vaccin.

Qdenga® doit être administré à raison **d'une dose de 0,5 ml dans le cadre d'un calendrier d'amorçage en deux doses (0 et 3 mois).** La nécessité d'une dose de rappel n'a pas encore été établie, mais elle est étudiée.

Qdenga® n'est actuellement pas recommandé pour les voyageurs à long terme ou fréquents dans les régions endémiques :

- Qui n'ont pas d'antécédents d'infection de dengue ;
  OU
- Qui ont déjà eu la dengue et qui répondent à un (ou plusieurs) des trois critères ci-dessous :
  - Qui n'ont pas pu obtenir deux doses d'amorçage (jour 0 - mois 3) avant le départ ;
  - Qui partent pour un voyage de courte durée ;
  - Qui présentent une contre-indication médicale aux vaccins vivants atténués (CSS 9158).

Cette recommandation sera révisée lorsque davantage de données à long terme seront disponibles, notamment en ce qui concerne les données de sécurité.

<u>Mots clés</u>

Keywords	**Sleutelwoorden**	**Mots clés**	**Schlüsselwörter**
Dengue	Dengue	Dengue	Dengue-Fieber
Vaccines	Vaccin	Vaccins	Impfung
Travellers	Reizigers	Voyageurs	Reisenden
Prevention	Preventie	Prévention	Prävention

[2] 4 semaines est une limite arbitraire utilisée également pour d'autres vaccinations dans le cadre de la médecine de voyage (pour être cohérent).
[3] Il incombe au clinicien d'évaluer si le voyageur a déjà eu la dengue, principalement sur la base de son anamnèse et de son exposition potentielle (voyage dans une région endémique). Une confirmation en laboratoire peut parfois s'avérer utile, mais un dépistage général par sérologie n'est PAS recommandé en raison de la difficulté d'interprétation due aux réactions croisées avec d'autres flavivirus ou vaccins. En cas de doute, veuillez contacter un spécialiste des maladies infectieuses.

III TABLE DES MATIÈRES

I INTRODUCTION 1
II CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS 3
III TABLE DES MATIÈRES 5
IV MÉTHODOLOGIE 6
V ÉLABORATION ET ARGUMENTATION 6
1 Dengue 7
1.1 Symptômes et pathogenèse 7
1.1.1 Tableau clinique 7
1.1.2 Pathogenèse (OMS, 2018) 7
1.1.3 Facilitation dépendante des anticorps de la dengue sévère 7
1.2 Épidémiologie 7
1.2.1 Au niveau mondial 7
1.2.2 Europe 9
1.2.3 Belgique 9
2 Qdenga® 11
2.1 Type de vaccin 11
2.2 Efficacité vaccinale (EV) 11
2.2.1 EV de la dengue confirmée virologiquement (DCV) 11
2.2.2 EV par rapport à l'hospitalisation 12
2.2.3 EV par rapport à la dengue sévère (dengue hémorragique, définition de 1997) 12
2.3 Schéma de vaccination et posologie 13
2.3.1 Mode d'administration 13
2.3.2 Schéma vaccinal à partir de 4 ans 13
2.4 Contre-indications 13
2.5 Coadministration (extrait du RCP) 14
2.6 Effets indésirables 14
3 Mesures thérapeutiques et préventives 15
VI REFERENCES 16
VII COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL 18

IV MÉTHODOLOGIE

Le Collège et le président du domaine Vaccination ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en médecine tropicale, infectiologie, épidémiologie et médecine du voyage étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed* ou non), ainsi que sur l'opinion des experts.

Les informations et les données utilisées dans le rapport ont principalement été extraites de l'EPAR et de la réunion de l'ACIP de février 2023.

- EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf
- EMA: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/qdenga-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ACIP: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/Dengue-03-Paz-Bailey-508.pdf

Après approbation de l'avis par le groupe de travail ad hoc et par le NITAG belge, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

V ÉLABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

ADE	Antibody-Dependent Enhancement (facilitation dépendante des anticorps)
CE	Commission européenne
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
DCV	Dengue confirmée virologiquement
DENV	Virus de la dengue
DENV-3	Virus de la dengue Sérotype 3
DENV-4	Virus de la dengue Sérotype 4
DHF	Dengue Haemorrhangic Fever (Fièvre hémorragique de la dengue -FHD)
DSS	Dengue Shock Syndrome
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies)
EPAR	European public assessment report (Rapport public d'évaluation européen)
EV	Efficacité vaccinale
IMT	Institut de médecine tropicale
NITAG	National Immunization Technical Advisory Group
OMS	Organisation mondiale de la santé
Qdenga®	Vaccin tétravalent contre la dengue Takeda
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
UE	Union européenne

1 Dengue

1.1 Symptômes et pathogenèse

1.1.1 Tableau clinique

La majorité des cas de dengue sont asymptomatiques (40-80 % selon l'ECDC : https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/facts).
Après une période d'incubation de 4 à 10 jours, les symptômes se manifestent par une forte fièvre, des myalgies, des céphalées et des douleurs rétro-orbitaires, des arthralgies et une éruption maculopapulaire. Les symptômes durent généralement de quelques jours à une semaine, mais la guérison complète prend plus de temps. Une minorité de cas (< 5 %) évolue vers une dengue sévère avec fièvre hémorragique ou syndrome de choc de la dengue, qui peut entraîner la mort.

1.1.2 Pathogenèse (OMS, 2018)

Les virus de la dengue appartiennent au genre *Flavivirus,* de la famille des *Flaviviridae*. Il existe quatre sérotypes du virus de la dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4), qui circulent tous dans le monde, la plupart des pays endémiques ayant signalé la circulation des quatre sérotypes au cours des dernières années.
Les flavivirus sont des virus à ARN simple brin à sens positif, enveloppés de lipides. Les protéines structurelles de la prémembrane et de l'enveloppe sont intégrées dans l'enveloppe lipidique et apparaissent à la surface des virions.
Les quatre sérotypes de la dengue sont sérologiquement et génétiquement distincts, bien qu'ils partagent plusieurs de leurs antigènes structurels.
À la suite d'une infection par un sérotype de DENV, les anticorps induits sont spécifiques du type, mais présentent également une réaction croisée avec d'autres sérotypes de DENV. Après inoculation à l'homme par la piqûre d'un moustique femelle infecté, le virus se réplique dans les cellules dendritiques locales. L'entrée dans les macrophages et l'activation des lymphocytes sont suivies d'une entrée dans la circulation sanguine. Les virus de la dengue infectent principalement les cellules de la lignée myéloïde, notamment les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques. La propagation hématogène est le mécanisme probable de l'infection des organes périphériques.

1.1.3 Facilitation dépendante des anticorps de la dengue sévère

La dengue sévère survient le plus souvent chez les nourrissons et les patients atteints d'une infection secondaire par le virus de la dengue (DENV) (c'est-à-dire une réinfection par un sérotype différent). L'hypothèse la plus souvent citée pour expliquer ce phénomène est celle de la facilitation dépendante des anticorps (antibody-dependent enhancement - ADE). L'ADE survient lorsque des anticorps anti-DENV non neutralisants se lient à un DENV infectant mais ne le neutralisent pas. Ce complexe virus-anticorps permet une meilleure entrée du virus dans les cellules hôtes, en particulier les cellules dendritiques et les macrophages. Une fois à l'intérieur de la cellule, le virus se réplique et génère des titres de virus plus élevés dans le sang qu'en l'absence d'anticorps anti-DENV, ce qui provoque un choc cytokinique et conduit finalement à une maladie plus sévère (CDC, 2018).

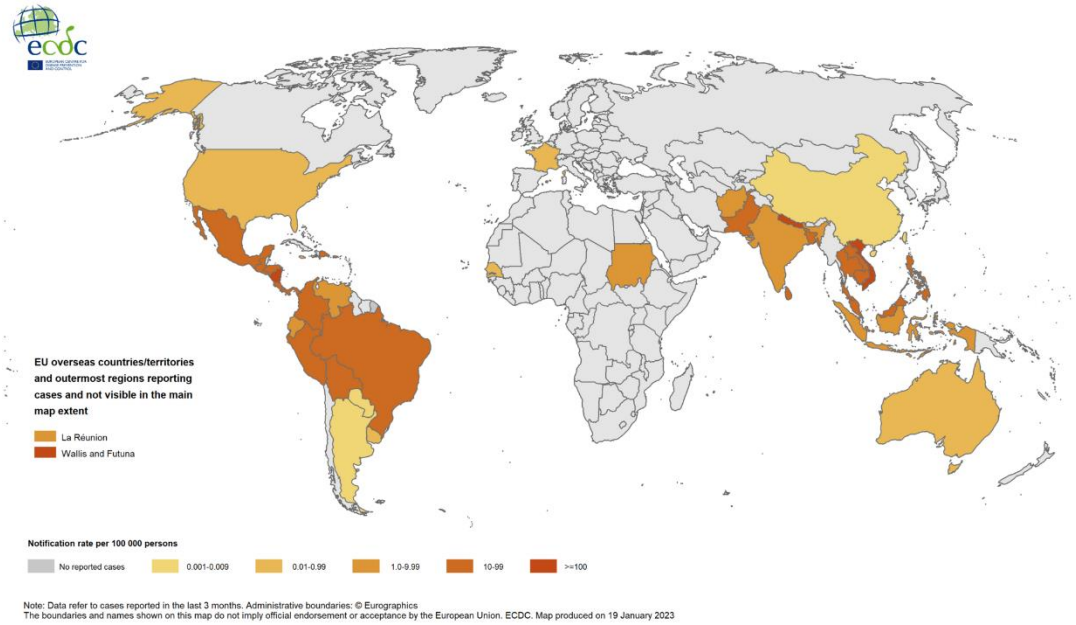
1.2 Épidémiologie

1.2.1 Au niveau mondial

Au niveau mondial, l'incidence de la dengue a augmenté de façon spectaculaire au cours des dernières décennies. Selon l'OMS, il a été estimé en 2010 que 390 millions d'infections par le virus de la dengue se produisent chaque année, dont un quart développe des symptômes

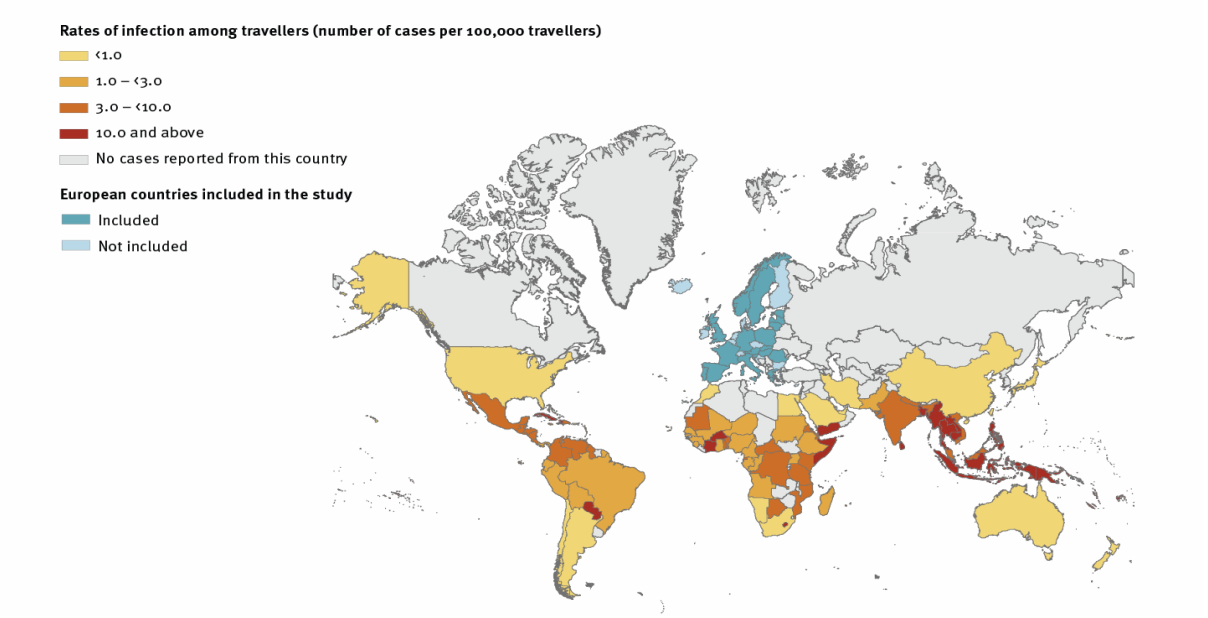
(quelle que soit la sévérité de la maladie) (Bhatt et al., 2013). La maladie est endémique dans plus de 100 pays, en Asie du Sud-Est, en Amérique centrale et du Sud, dans le Pacifique occidental et en Afrique. Les épidémies de dengue les plus importantes de ces dernières années ont eu lieu en Asie du Sud-Est, dans les Amériques et dans le Pacifique occidental (ECDC, 2023). En 2022, 4.110.465 cas de dengue et 4.099 décès ont été signalés dans le monde (ECDC, 2023). La majorité des cas ont été rapportés au Brésil (2.363.490), au Viêt Nam (367.729), aux Philippines (220.705), en Indonésie (125.888) et en Inde (110.473). La Figure 1 montre les pays ayant les taux de notification les plus élevés au cours de la période octobre-décembre 2022.

Figure 1. Taux de notification des cas de dengue sur trois mois pour 100.000 habitants, octobre-décembre 2022 (Source : ECDC)



Outre le nombre de cas rapportés par les pays, les données sur les données sur cas de dengue liés aux voyages rapportés par les pays européens constituent également une source d'information utile pour évaluer le risque d'infection pour les voyageurs. La Figure 2 illustre les taux d'infection chez les voyageurs pour la période 2015 à 2019 (Gossner et al., 2022).

Figure 2 : Taux d'infection par le virus de la dengue chez les voyageurs européens, par pays d'infection, et pays européens inclus dans l'étude, 2015-2019 (n=11.478).



Pour des informations actualisées sur les zones où la dengue a été récemment rapportée, voir également la carte de la dengue : https://www.healthmap.org/dengue/en/

1.2.2 Europe

La transmission des virus de la dengue en Europe dépend de la présence de moustiques vecteurs compétents. *Ae. albopictus*, connu pour sa capacité à transmettre les virus de la dengue, est établi depuis longtemps dans plusieurs pays du sud de l'Europe, l'Albanie et l'Italie ayant été les premiers pays colonisés en 1979 et 1990, respectivement (Medlock et al., 2015). L'expansion progressive du moustique du bassin méditerranéen vers des régions plus septentrionales de l'Europe souligne la vulnérabilité des pays européens à la transmission autochtone des virus de la dengue (ECDC, 2021).

Depuis 2010 et jusqu'en décembre 2021, des foyers autochtones de dengue ont été rapportés dans quatre pays européens : Croatie, France, Italie et Espagne (ECDC, 2023). En 2022, la France a été confrontée à une situation inhabituelle de transmission de la dengue, avec 65 cas autochtones répartis sur neuf événements de transmission, dont six sont survenus dans des départements qui n'avaient jamais connu de transmission autochtone de la dengue auparavant (Cochet et al., 2022). En 2022, le nombre total a dépassé le nombre de cas observés sur toute la période 2010-2021.

1.2.3 Belgique

Entre 2007 et 2021, des moustiques et des larves *d'Ae. albopictus* ont été sporadiquement trouvés en Belgique, à la suite d'importations via le bambou porte-bonheur, le commerce de pneus usagés et le transport terrestre passif (Deblauwe et al., 2022). Les résultats de la surveillance des moustiques exotiques en 2022 en Belgique (dans le cadre du projet MEMO+) indiquent que l'établissement d'*Ae. albopictus* dans le pays n'en est qu'à ses débuts, très probablement dans un nombre limité de zones (Sciensano, 2022).

Dans ce contexte, les cas de dengue en Belgique sont encore tous liés à des voyages. Le nombre de cas de dengue diagnostiqués dans le pays fluctue d'une année à l'autre, en fonction de la situation épidémiologique de la dengue dans les pays endémiques et des destinations de voyage choisies. Le plus grand nombre de cas a été celui enregistré en 2019 (n=202), ce qui peut être lié à des flambées en Asie du Sud-Est (Thaïlande, Cambodge et

Philippines) (Figure 3). Au niveau mondial, si l'on dispose d'informations sur les voyages, les infections surviennent principalement en Asie du Sud-Est, suivie de l'Amérique latine (Figure 4). Le faible nombre d'infections en 2020 et 2021 est probablement lié aux restrictions de voyage pendant l'épidémie de SRAS-CoV-2.

Figure 3. Nombre de cas de dengue signalés par année, Belgique, 2002-2021 (Source : Centre national de référence pour la dengue, IMT)

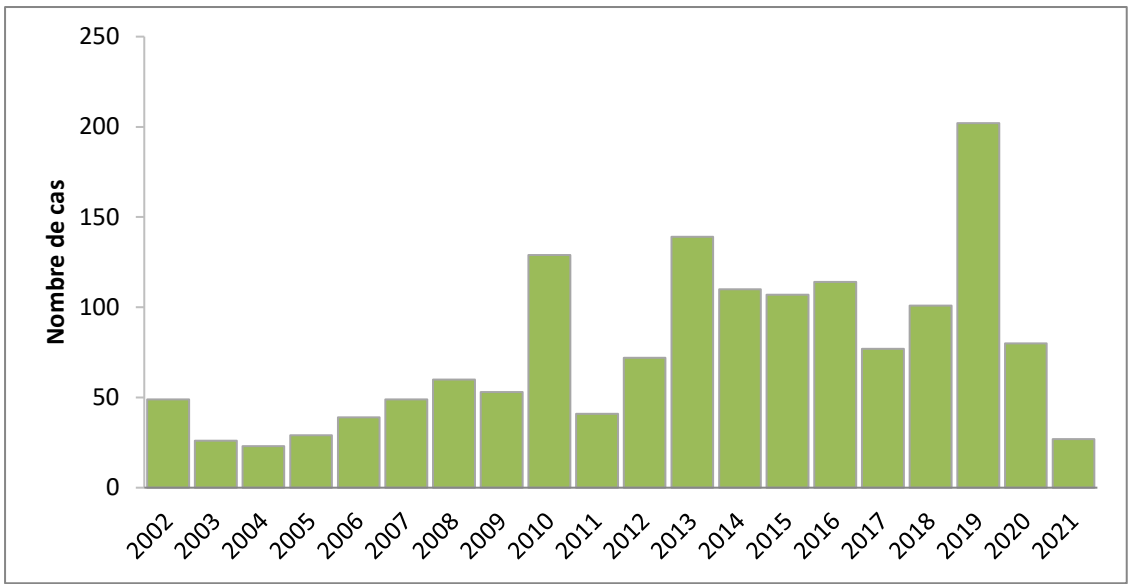
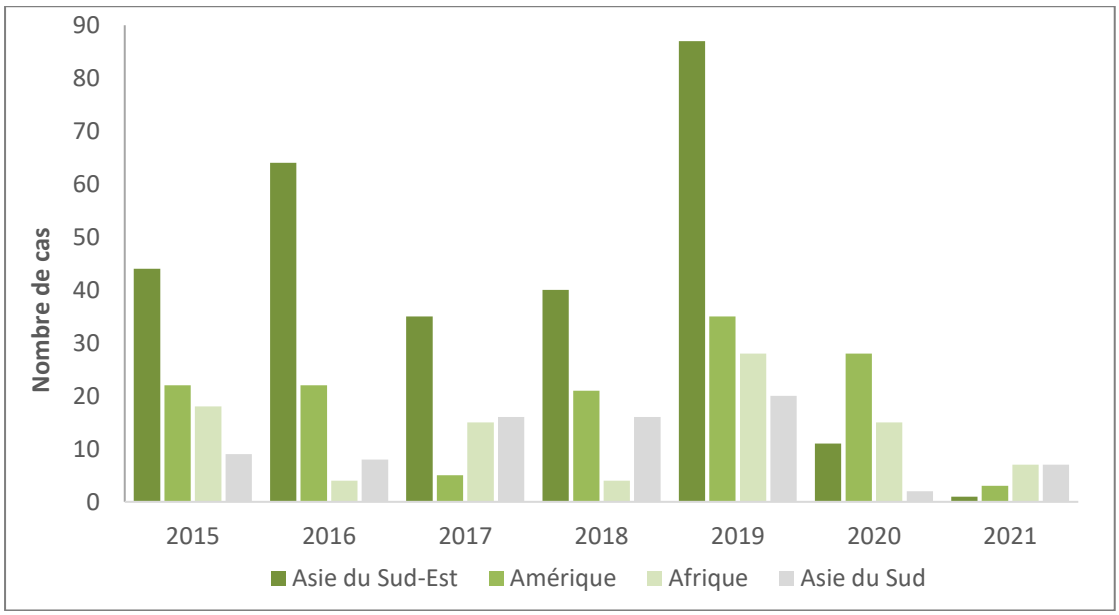


Figure 4. Nombre de cas de dengue rapportés en Belgique par origine de l'infection, 2015-2021 (Source : Centre national de référence pour la dengue, IMT)



2 Qdenga®

Les informations et les données utilisées dans le rapport ont été principalement extraites de l'EPAR et de la réunion de l'ACIP de février 2023.

- EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf
- EMA: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/qdenga-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ACIP: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/Dengue-03-Paz-Bailey-508.pdf

2.1 Type de vaccin

Qdenga® est un virus vivant atténué composé de quatre éléments (tétravalent), chacun étant conçu pour provoquer une réponse immunitaire à un sérotype du virus de la dengue. Chacun des quatre composants viraux du vaccin comprend une colonne vertébrale DENV-2 (TDV-2). Trois des souches vaccinales (TDV-1, TDV-3 et TDV-4) sont des chimères générées en remplaçant les séquences E et prM du TDV-2 par celles des virus sauvages DENV-1, DENV-3 et DENV-4.

2.2 Efficacité vaccinale (EV)

2.2.1 EV de la dengue confirmée virologiquement (DCV)

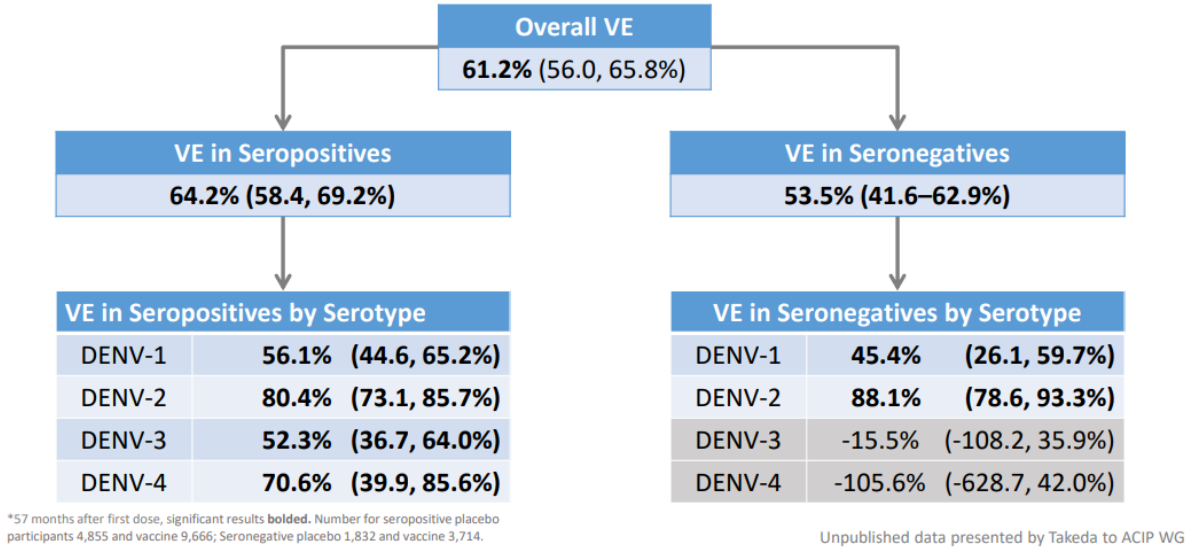


Tableau 1. VE de la DCV présentée lors de la réunion de l'ACIP en février 2023.

L'EV globale contre la DCV était de 61,2 %, avec une EV globalement meilleure chez les individus séropositifs que chez les individus séronégatifs. La meilleure EV a été celle observée pour le DENV-2 avec un vaccin toujours robuste 57 mois après la première vaccination. L'EV du DENV-1 a été plus faible et a diminué plus rapidement. Chez les individus séronégatifs, aucune efficacité contre le DENV-3 n'a été observée. En ce qui concerne le DENV-4, les données disponibles sont insuffisantes.

2.2.2 *EV par rapport à l'hospitalisation*

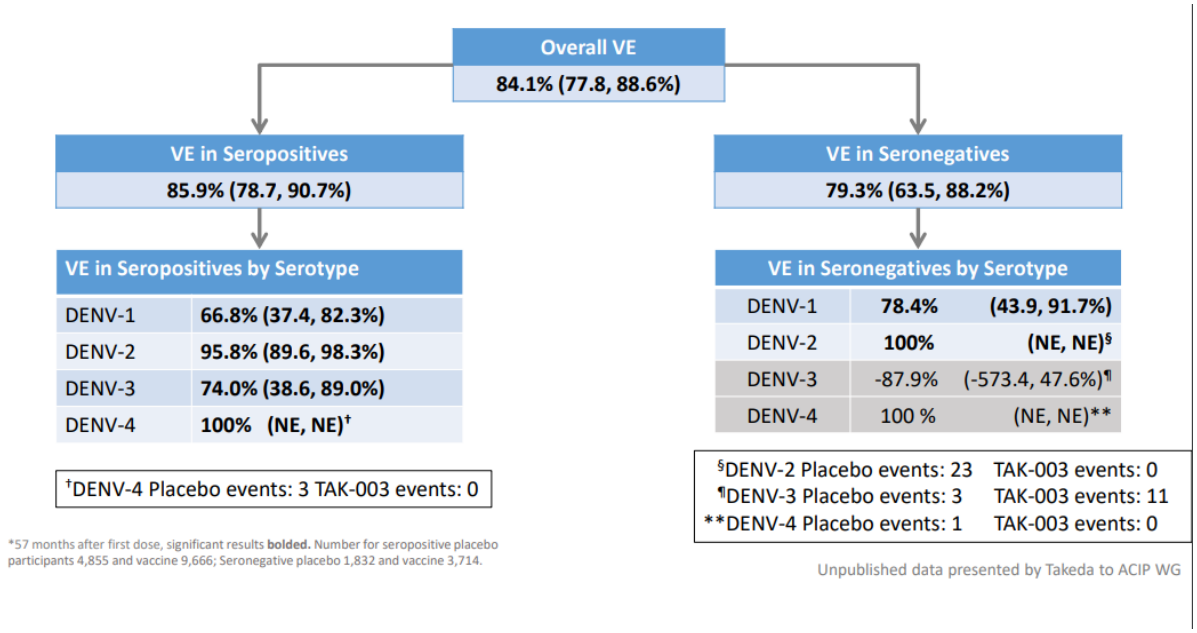


Tableau 21. EV par rapport à l'hospitalisation présentée lors de la réunion de l'ACIP en février 2023.

Dans l'ensemble, la prévention des hospitalisations a été de 84,1 %, avec une bonne prévention des hospitalisations pour le DENV-1 et le DENV-2. Pour le DENV-3, davantage d'hospitalisations ont été observées chez les individus séronégatifs qui ont été vaccinés. En raison du faible nombre de cas, aucune conclusion n'a pu être tirée, mais un risque accru d'hospitalisation ne peut pas être exclu. Les données concernant le DENV-4 étaient insuffisantes pour en tirer une quelconque conclusion.

2.2.3 *EV par rapport à la dengue sévère (dengue hémorragique, définition de 1997)*

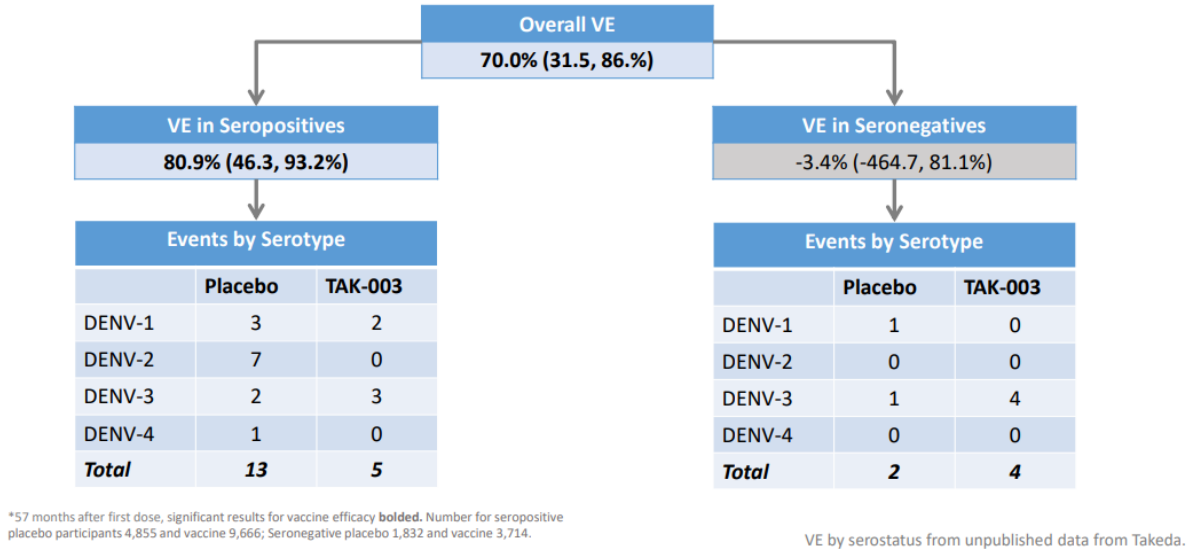


Tableau 3. EV par rapport à la dengue sévère présentée lors de la réunion de l'ACIP en février 2023.

Qdenga® a offert une protection contre la dengue sévère chez les individus séropositifs. En raison du petit nombre de cas, il a été difficile de stratifier l'EV par sérotype et aucune conclusion n'a pu être tirée concernant les individus séronégatifs.

2.3 Schéma de vaccination et posologie

2.3.1 Mode d'administration

Après reconstitution complète du vaccin lyophilisé avec le solvant, Qdenga® doit être administré par injection sous-cutanée, de préférence dans la partie supérieure du bras, dans la région du deltoïde. Qdenga® ne doit pas être injecté par voie intravasculaire, intradermique ou intramusculaire.

2.3.2 Schéma vaccinal à partir de 4 ans

Qdenga® doit être administré à raison d'une dose de 0,5 ml dans le cadre d'un **schéma d'amorçage en deux doses (0 et 3 mois).**

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas encore été établie, mais elle est étudiée.

2.4 Contre-indications

- **Hypersensibilité aux substances actives ou à un des excipients énumérés ci-dessous** ou **hypersensibilité à une dose antérieure de Qdenga®** :
    - α,α-Tréhalose
    - Poloxamer 407
    - Albumine sérique humaine
    - Phosphate de dihydrogène de potassium
    - Phosphate disodique
    - Chlorure de potassium
    - Chlorure de sodium
    - Eau pour injections

- **Personnes présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis,** y compris avec des traitements immunosuppresseurs comme une chimiothérapie ou des doses élevées de corticostéroïdes systémiques (par ex. 20 mg/jour ou 2 mg/kg de poids corporel par jour de prednisone pendant 2 semaines ou plus) dans les 4 semaines précédant la vaccination, comme avec les autres vaccins vivants atténués (CSS 9158).

- Personnes atteintes **d'une infection au VIH** symptomatique ou une infection au VIH asymptomatique accompagnée de signes d'altération de la fonction immunitaire.

- **Femmes enceintes :** Il existe peu de données sur l'utilisation de Qdenga® chez les femmes enceintes. Ces données ne sont pas suffisantes pour conclure à l'absence d'effets potentiels de Qdenga® sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement postnatal. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué qui est contre-indiqué pendant la grossesse.

- **Femmes allaitantes :** On ne sait pas si Qdenga® est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Qdenga® est contre-indiqué pendant l'allaitement.

- **Femmes en âge de procréer :** Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse pendant au moins un mois après la vaccination. Il faut conseiller aux femmes qui ont l'intention de tomber enceintes de retarder la vaccination.

- La sécurité et l'efficacité de Qdenga® chez **les enfants âgés de moins de 4 ans** n'ont pas encore été établies.

2.5 Coadministration (extrait du RCP)

Qdenga® ne doit pas être administré aux sujets recevant des traitements immunosuppresseurs comme une chimiothérapie ou de fortes doses de corticostéroïdes systémiques dans les quatre semaines précédant la vaccination.

Si Qdenga® doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés à des points d'injection différents.

Qdenga® peut être administré en même temps qu'un vaccin contre l'hépatite A. L'administration concomitante a été étudiée chez les adultes.

Qdenga® peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la fièvre jaune. Dans une étude clinique impliquant environ 300 sujets adultes ayant reçu Qdenga en même temps que le vaccin contre la fièvre jaune 17D, il n'y a eu aucun effet sur le taux de séroprotection contre la fièvre jaune. Les réponses par anticorps contre la dengue ont diminué à la suite de l'administration concomitante de Qdenga et du vaccin contre la fièvre jaune 17D. La signification clinique de cette observation est inconnue.

2.6 Effets indésirables

Les réactions les plus fréquemment signalées chez les sujets de 4 à 60 ans étaient une douleur au site d'injection (50 %), des maux de tête (35 %), une myalgie (31 %), un érythème au site d'injection (27 %), un malaise (24 %), une asthénie (20 %) et de la fièvre (11 %). Les réactions très fréquentes (≥1/10 des sujets) ont été : infection des voies respiratoires supérieures, diminution de l'appétit, irritabilité, céphalées, somnolence, myalgie, douleur au point d'injection, érythème au point d'injection, malaise, asthénie, fièvre. Les réactions fréquentes (≥1/100 à <1/10) ont été : rhinopharyngite, pharyngotonsillite, arthralgie, gonflement au point d'injection, ecchymoses au point d'injection, prurit au point d'injection, syndrome grippal.

3 Mesures thérapeutiques et préventives

Le traitement de la dengue est un traitement de soutien, basé uniquement sur les signes et symptômes cliniques, avec un remplacement des fluides pour les cas hémorragiques ou de choc. Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique pour l'infection par le virus de la dengue. Il faut conseiller au patient de bien s'hydrater et d'éviter l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Une surveillance étroite à l'hôpital est nécessaire en cas de dengue sévère.

La plupart des mesures préventives actuelles, qui reposent sur la lutte contre les moustiques et la protection individuelle, sont d'une efficacité limitée, complexes à mettre en œuvre et d'un rapport coût-efficacité discutable. Alors que les moustiques *Anopheles*, vecteurs du paludisme, se nourrissent principalement la nuit, les moustiques *Aedes*, vecteurs de la dengue, se nourrissent surtout au crépuscule et les moustiquaires ne sont donc pas efficaces. La dengue continue de se propager malgré les mesures de lutte antivectorielle.

Dengvaxia®

Dans certains pays endémiques, Dengvaxia® est utilisé chez les enfants âgés de 9 à 16 ans chez qui une infection par la dengue a déjà été diagnostiquée. Ce vaccin est administré par voie sous-cutanée, en 3 doses à 6 mois d'intervalle. Dengvaxia® a été associé à une dengue plus sévère chez les enfants qui n'avaient pas eu la dengue avant la vaccination (GACVS, 2017).

VI REFERENCES

- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013 Apr 25;496(7446):504-7. doi: 10.1038/nature12060

- Cochet A, Calba C, Jourdain F, Grard G, Durand GA, Guinard A et al. Autochthonous dengue in mainland France, 2022: geographical extension and incidence increase. Euro Surveill. 2022 Nov;27(44):2200818. doi: 10.2807/1560-7917.

- CDC. Pathophysiology of Severe Dengue. https://www.cdc.gov/dengue/training/cme/ccm/Severe%20Disease%20in%20Infants_F.pdf

- CDC. ACIP meeting February 2023. Work Group Summary and Interpretation of TAK-Interpretation of TAK-003 Efficacy, 003 Efficacy, Safety, and Immunogenicity Data. https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/Dengue-03-Paz-Bailey-508.pdf

- Deblauwe I, De Wolf K, De Witte J, Schneider A, Verlé I, Vanslembrouck A et al. From a long-distance threat to the invasion front: a review of the invasive Aedes mosquito species in Belgium between 2007 and 2020. Parasit Vectors. 2022 Jun 13;15(1):206. doi: 10.1186/s13071-022-05303-w.

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_en.pdf

- https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/qdenga-epar-public-assessment-report_en.pdf

- European Centre for Disease Prevention and Control and European Food Safety Authority. Mosquito maps [internet]. 2021. Available from: https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Dengue worldwide overview. Situation overview 27 January 2023. https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly

- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Autochthonous transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present. (update 6 february 2023) Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea

- GACVS meeting 6-7 December 2017: https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/dengue-vaccines/safety-update

- Gossner CM, Fournet N, Frank C, Fernández-Martínez B, Del Manso M, Gomes DJ, de Valk H. Dengue virus infections among European travellers, 2015 to 2019. Euro Surveill. 2022;27(2):pii=2001937.

- Huits R, Schwartz E. Fatal outcomes of imported dengue fever in adult travellers from non-endemic areas are associated with primary infections. *J Travel Med*. 2021:1-6. doi:10.1093/jtm/taab020

- Medlock JM, Hansford KM, Versteirt V, Cull B, Kampen H, Fontenille D, et al. An entomological review of invasive mosquitoes in Europe. *Bull Entomol Res*. 2015;105(6):637-63. 10.1017/S0007485315000103

- Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three-year Efficacy and Safety of Takeda's Dengue Vaccine Candidate (TAK-003). Clin Infect Dis. 2022;75(1):107-117. doi:10.1093/cid/ciab864

- CSS 9158: Vaccination of immunocompromised or chronically ill children and/or adults https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20200212_shc_9158_ic_and_vaccination_vweb_2.pdf

- Sciensano. Press release December 2022. An unexpected number of tiger mosquitoes found by citizens in Belgium. Available from: https://www.sciensano.be/en/press-corner/unexpected-number-tiger-mosquitoes-found-citizens-belgium

- WHO. Dengue vaccines: position paper. 2018. WER No 36, 2018, 93, 457–476

- WHO. Dengue and severe dengue (10 january 2022): https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue

VII COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : Qui sommes-nous).

Tous les experts ont participé ***à titre personnel*** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : conflits d'intérêts).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail ad hoc a été présidé par **Ula MANIEWSKI-KELNER** et le secrétariat scientifique a été assuré par Veerle MERTENS.

HOYOUX Marie	Pédiatrie, Clinique du voyage, Infectiologie	CHU Liège
LERNOUT Tinne	Epidémiologie, Médecine tropicale	Sciensano
MANIEWSKI-Kelner Ula	Infectiologie, Clinique du voyage, Médecine tropicale	ITM
MARTIN Charlotte	Infectiologie, Médecine interne, Médecine tropicale	CHU Saint-Pierre
MERTENS Rembert	Infectiologie, Médecine interne	UZ Brussel
SOENTJENS Patrick	Infectiologie, Médecine interne, Médecine tropicale	ITM

Le groupe de travail permanent en charge du domaine Vaccination (NITAG belge) a approuvé l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **David TUERLINCKX et Steven CALLENS** et le secrétariat scientifique a été assuré par Veerle MERTENS. Les experts suivants ont approuvé l'avis par courriel le 29 mars 2023.

BLUMENTAL Sophie	Maladies infectieuses pédiatriques	ULB
BOIY Tine	Pédiatrie	UZA
CALLENS Steven	Médecine interne, infectiologie	UZ Gent
CARRILLO SANTISTEVE Paloma	Médecine préventive et santé publique, vaccinologie	ONE
CHATZIS Olga	Pédiatrie, vaccinologie, infectiologie	UCL
CORNELISSEN Laura	Épidémiologie, Obstétrique, Gynécologie	Sciensano
DAELEMANS Siel	Pédiatrie, Pneumologie, Infectiologie	UZ Brussel
DE LOOF Geert	Médecine générale	BCFI
DE SCHEERDER Marie-Angélique	Médecine interne, Infectiologie, Clinique d voyage, VIH	UZ Gent
DE SCHRYVER Antoon	Médecine du travail et environnementale	UAntwerpen
DESMET Stefanie	Biologie clinique, microbiologie, vaccinologie, pneumologie	KU Leuven
DOGNE Jean Michel	Pharmacovigilance	UNamur, EMA
FRERE Julie	Pédiatrie, Infectiologie	CHR Citadelle
LEROUX-ROELS Isabel	Vaccinologie, Prévention des infections, Microbiologie	UZ Gent
MAERTENS Kirsten	Vaccinologie, vaccination maternelle	UAntwerpen
MALFROOT Anne	Pédiatrie, Infectiologie	UZ Brussel

MANIEWSKI-KELNER Ula	Infectiologie, Clinique du voyage, Médecine tropicale	IMT
MICHIELS Barbara	Médecine générale	UAntwerpen
PEETERMANS Willy	Médecine interne, infectiologie et vaccinologie	UZ Leuven
PELEMAN Renaat	Infectiologie, Vaccinologie	UZ Gent
ROBERFROID Dominique	Évaluation clinique, épidémiologie	KCE
ROSSI Camelia	Infectiologie, VIH, Médecine du voyage	CHU Ambroise Paré
SCHELSTRAETE Petra	Pédiatrie, Pneumologie, Infectiologie	UZ Gent
SCHIRVEL Carole	Hygiène hospitalière	CHIREC
SOENTJENS Patrick	Infectiologie, Médecine interne, Médecine tropicale	ITM
SPODEN Julie	Médecine générale	SSMG
SWENNEN Béatrice	Épidémiologie, Vaccinologie	ULB
TILMANNE Anne	Pédiatrie, Infectiologie	CHU TIVOLI
TUERLINCKX David	Pédiatrie, Vaccinologie	CHU UCL Namur
VAN DAMME Pierre	Épidémiologie, Vaccinologie	UAntwerpen
VAN DER LINDEN Dimitri	Pédiatrie, Infectiologie	UCL
VAN LAETHEM Yves	Infectiologie, Vaccinologie, Clinique du voyage	CHU Saint-Pierre
VEKEMAN Veerle	Médecine générale	Kind en Gezin
VERHAEGEN Jan	Microbiologie, Bactériologie	UZ Leuven
WAETERLOOS Geneviève	Qualité des vaccins et des dérivés sanguins	Sciensano

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus:

DAEMS Joël	DG médicaments	RIZIV-INAMI
THEETEN Heidi	Vaccinologie	VAZG
WUILLAUME Françoise	Vaccinovigilance	AFMPS-FAGG

Le 17 novembre 2022, la société TAKEDA a été entendue par le groupe de travail ad hoc.

Le 23 décembre 2022, une réunion commune a été organisée entre des représentants et des experts du Conseil Supérieur de la Santé de Belgique, de l'Institut Robert Koch d'Allemagne et du Landelijk Coordinatiecentrum Reizigersadvisering des Pays-Bas.

Cet avis a été traduit de l'anglais par une agence de traduction externe.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 20 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 1.500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.fgov.be.

www.css-hgr.be

Cette publication ne peut être vendue.

service public fédéral
SANTE PUBLIQUE
SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT