

QDenga- TAK-003, un nouveau vaccin très prometteur contre la dengue



La dengue est une arbovirose causée par les quatre sérotypes du virus (1, 2, 3 et 4) ; elle est transmise à l'être humain par la piqûre de moustiques femelles infectés, essentiellement de l'espèce *Aedes aegypti*, et dans une moindre mesure d'*Aedes albopictus*. A noter que ces moustiques sont aussi vecteurs des virus du Chikungunya, du Zika et de la Fièvre Jaune.

La dengue est largement répandue dans les zones intertropicales, avec des variations locales du risque qui dépendent des caractéristiques climatiques, ainsi que de facteurs sociaux et environnementaux. L'incidence mondiale a augmenté de manière spectaculaire depuis 10 ans et la moitié de la population mondiale est désormais exposée au risque d'être infectée. Selon l'OMS, environ 300 à 400 millions d'infections ont lieu chaque année, avec une mortalité annuelle estimée à 25 000.

Plus de 80 % des cas sont généralement bénins ou asymptomatiques. Toutefois, un petit nombre de patients développent une maladie grave, avec des hémorragies et des lésions organiques potentiellement mortelles. Aujourd'hui la dengue est endémique dans 129 pays y compris en Europe, mais 80 % de la charge réelle pèse sur l'Asie et l'Amérique du Sud. Selon Santé Publique France, 47 cas autochtones de dengue ont été enregistrés en Métropole de juillet à septembre 2022, dans le cadre de la surveillance renforcée saisonnière de la dengue, du Chikungunya et du Zika [1]. A noter aussi que la dengue est la deuxième cause de fièvre la plus fréquente chez les voyageurs revenant en Europe depuis les zones endémiques.

Il n'existe pas de thérapie antivirale pour l'infection par le virus de la dengue, et la plupart des mesures actuelles, qui reposent sur la lutte contre les moustiques, ont montré leurs limites pour prévenir la maladie ; ainsi la vaccination est une arme essentielle pour la prévention de la dengue.

L'échec relatif du vaccin Dengvaxia

Un « *moment historique dans la prévention des maladies infectieuses* », déclarait Sanofi Pasteur en février 2016 quand son vaccin, le « Dengvaxia », le premier au monde contre la dengue, a été lancé aux Philippines, le gouvernement philippin ayant à l'époque activement soutenu une campagne de masse. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué replicator, chimérique recombinant contre les quatre sérotypes viraux 1, 2, 3 et 4.

Au Philippines, au total, 837 000 écoliers avaient reçu une ou plusieurs doses du vaccin. Mais fin 2017, avec l'apparition de rares formes graves et de quelques décès, la campagne a été interrompue face à la crainte que le vaccin, plutôt que de protéger, n'aggrave les infections chez des sujets n'ayant jamais été touchés par la dengue jusque-là ; à noter aussi une plus faible efficacité chez les enfants de moins de 9 ans.

En novembre 2017, le laboratoire Sanofi a officiellement annoncé que son vaccin **n'était protecteur que chez les personnes ayant déjà antérieurement été infectées par la dengue**, et

qu'il était donc contre indiqué chez les sujets ne présentant aucun antécédent de cette maladie. Le schéma vaccinal consiste en trois injections d'une dose reconstituée (0,5 mL) administrées à 6 mois d'intervalle.

Dengvaxia a néanmoins reçu depuis des autorisations de mise sur le marché de la part des autorités sanitaires américaines et européennes, avec cependant des indications précises mises à jour en janvier 2022 : ce vaccin est indiqué dans la prévention de la dengue due aux sérotypes viraux 1, 2, 3 et 4 chez les sujets âgés de 6 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue, et surtout **cet antécédent d'infection doit être confirmé par un test sérologique**.

En France, la Haute Autorité de santé considère que la vaccination par le vaccin Dengvaxia « peut être proposée aux personnes vivant en zone d'endémie, dans les territoires français d'Amérique à condition que la preuve documentée d'une infection antérieure par le virus de la dengue soit confirmée virologiquement » [2]. On comprend ainsi les réticences à l'utilisation de ce vaccin Dengvaxia en stratégie de prévention de masse dans les pays de haute endémicité.

Le vaccin « QDenga- TAK-003 » du laboratoire japonais Takeda est utilisable que l'on ait été infecté ou pas

Le candidat vaccin dengue de Takeda est constitué d'une souche atténuée de dengue du sérotype 2 (DENV-2), et de trois chimères construites à partir de cette souche DENV-2 dans laquelle ont été insérés les gènes codant pour l'enveloppe des trois autres sérotypes (DENV-1, DENV-3 et DENV-4) ; c'est donc un vaccin vivant atténué, chimérique recombinant, quadrivalent contre les quatre sérotypes. Il demande deux doses administrées par voie sous-cutanée à trois mois d'intervalle.

Depuis 3 ans, l'efficacité et la sécurité de ce vaccin ont été évaluées dans 19 essais cliniques de phase 3 incluant près de 28 000 personnes âgées de 15 mois à 60 ans, provenant de régions endémiques et non endémiques avec un suivi prévu pendant 4,5 ans après la vaccination. Les résultats après trois ans de suivi ont montré une efficacité du vaccin contre les infections confirmées, globalement de 62 % ; elle a été de 65 % chez les sujets déjà infectés et de 54,3 % chez les sujets naïfs. Contre les formes graves de dengue nécessitant une hospitalisation, l'efficacité dans ces mêmes groupes a été respectivement de 83,6 %, 86 % et 77,1 %. Le vaccin a été bien toléré ; les effets indésirables observés ont été des douleurs au point d'injection, des maux de tête, des douleurs musculaires et /ou une sensation de malaise général. Il n'a pas été observé d'aggravation des cas de dengue survenus après vaccination [3, 4].

Approbation pour ce nouveau vaccin

Suite à ces résultats, le laboratoire Takeda envisage de faire autoriser ce vaccin pour la prévention de la dengue chez les personnes de 4 à 60 ans, qu'elles aient été ou non antérieurement exposées à l'infection. L'Indonésie a été en août 2022 le premier pays à approuver QDenga, il est le seul à ce stade.

Un feu vert en Europe était crucial pour surmonter la défiance mondiale suscitée par le précédent vaccin Dengvaxia. Le 14 octobre 2022, le comité d'experts des médicaments à usage humain (CHMP*) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu un avis favorable sur ce vaccin et son indication [5, 6]. La Commission européenne suivant généralement l'avis de son agence de la santé, Takeda espère obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM) d'ici la fin de 2022 pour la commercialisation de son vaccin, destiné aux adultes et aux enfants dès 4 ans qu'ils aient ou non été infectés par la dengue.

* Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (AEM) est responsable de l'évaluation des médicaments dans le cadre de la procédure centralisée. Cette procédure permet d'obtenir ou de modifier une autorisation de mise sur le marché (AMM) valable dans tous les États membres de l'Union européenne. Il émet des recommandations sur la base desquelles la Commission européenne prend ensuite les décisions. <https://presidence-francaise.consilium.europa.eu/fr/evenements/comite-des-medicaments-a-usage-humain-chmp/>

Pr Dominique Baudon

RÉFÉRENCES

[1] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3302593/fr/dengvaxia-vaccin-contre-la-dengue-quadrivalent-vivant-attenué

[2] <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/dengue-en-france-metropolitaine-les-cas-autochtones-en-hausse>

[3] Shibadas Biswal et coll. : Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents- N Engl J Med., 2019; 381:2009-2019-DOI: 10.1056/NEJMoa1903869

[4] Takeda Pharmaceutical Company Limited- Potential Impact of Takeda's Dengue Vaccine Candidate Reinforced by Long-Term Safety and Efficacy Results- May 22, 2021 <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2021/potential-impact-of-takedas-dengue-vaccine-candidate-reinforced-by--long-term-safety-and-efficacy-results/>

[5] <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-vaccine-protect-people-eu-worldwide-against-dengue>

[6] <https://www.mesvaccins.net/web/news/19909-l-ema-rend-un-avis-favorable-sur-le-vaccin-anti-dengue-de-takeda>