

Cours international Francophone de Vaccinologie 2012
Université Bordeaux Segalen – Ecole du Val-de-Grâce
Diplôme universitaire

Vaccin contre la dengue : utilité, difficultés et perspectives.

MALLARD Adeline

Plan

Introduction
Epidémiologie
La dengue
Le virus
Immunité contre la dengue
La recherche vaccinale
Conclusion
Bibliographie

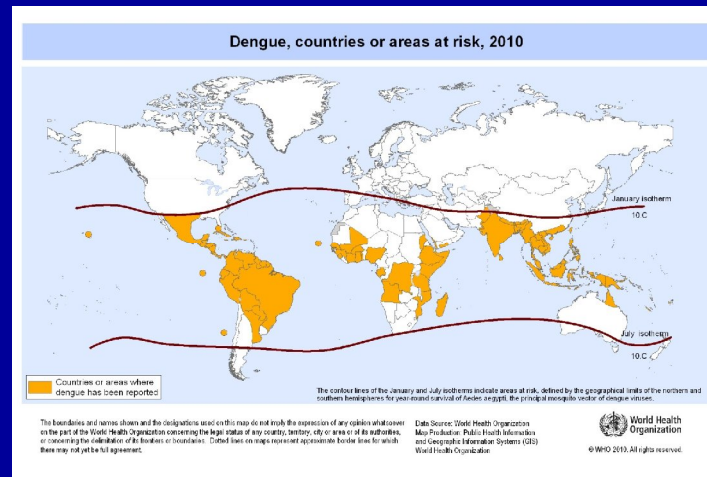
Introduction (1)

- La dengue est l'arbovirose la plus répandue sur la planète.
- Plus de 2,5 milliards de personnes y sont exposées soit environ 40% de la population de la planète.
- Nombre de cas par an estimé de 50 à 100 millions avec un taux de décès de 2,5%.

Introduction (2)

- Clinique polymorphe.
- Généralement bénigne, des formes graves voire fatales peuvent survenir
- Pas de vaccin disponible à l'heure actuelle.

Epidémiologie (1)



Epidémiologie (2)

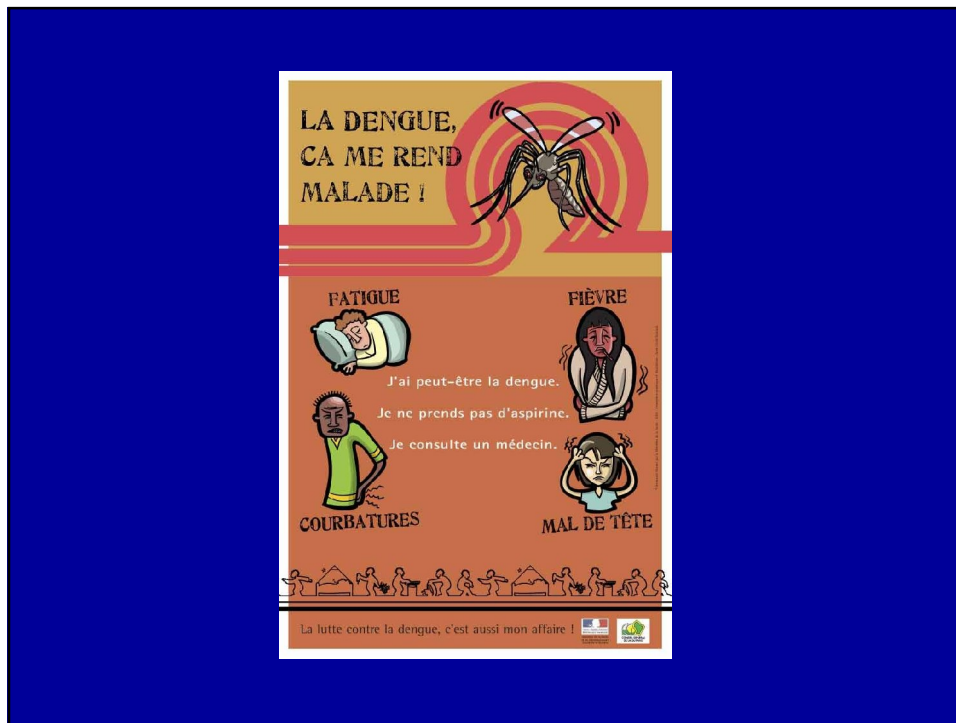
- régions tropicales et sub-tropicales.
- Le Sud-Est asiatique et l'Amérique du Sud sont les principales zones d'endémie.
- zones urbaines et semi-urbaines.
- Extension du moustique vecteur avec transmission locale de la dengue en Europe signalée en 2010.
- Les voyageurs sont également concernés.

La dengue

- Fièvre (40°C)+ deux des symptômes suivants: céphalées sévères, douleurs rétro-orbitaires, musculaires, articulaires, nausées, vomissements, adénopathie ou éruption cutanée.
- **Dengue sévère:** complication potentiellement mortelle due à une fuite plasmatique, une accumulation liquidienne, une détresse respiratoire, des hémorragies profuses ou une insuffisance organique.

Traitement

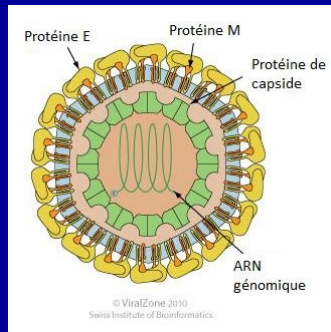
- Symptomatique.
- Pas de traitement antiviral spécifique.



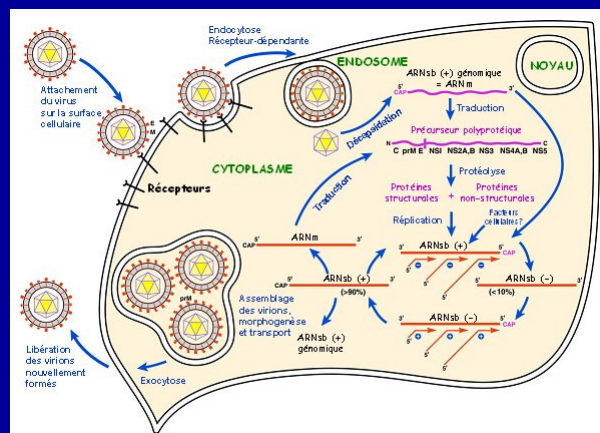
Les virus dengue

- famille des *Flaviviridae*, genre des *Flavivirus*.
- 4 sérotypes différents: DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4.
- vecteur : moustique du genre *Aedes* (activité diurne).
- Le réservoir principal est l'être humain.

Virus Dengue



Le cycle viral



Immunité contre la dengue

- Immunité à vie conférée par les anticorps induits par le virus (immunité homotypique).
- Il peut exister une immunité croisée (immunité hétérotypique) mais elle est partielle et disparaît avec le temps.
- Théorie des anticorps facilitants (Antibody Dependent Enhancement ou ADE): immunopotentialisation lors d'infections secondaires.

La recherche vaccinale (1)

- pas de modèle animal développant la maladie clinique.
- Quatre sérotypes différents ne conférant pas d'immunité croisée durable.
- Le risque théorique d'immunopotentialisation (ADE) lors d'infections secondaires.

La recherche vaccinale (2)

- Plusieurs pistes vaccinales ont été explorées.
- La recherche s'est orientée vers un vaccin tétravalent.
- Un vaccin vivant atténué permet l'acquisition d'une immunité de longue durée.

Vaccin Sanofi Pasteur

- Composé de 4 vaccins vivants atténués basés sur le vaccin anti-amaril 17D (YFV 17D).
- Les gènes des protéines structurales E et prM, isolés à partir de chaque sérotype, ont été insérés dans le squelette du vaccin antiamaril.
- Le schéma vaccinal prévoit trois injections sous-cutanées à 0, 6 et 12 mois.
- Etude de phase III initiée en 2010 en Thaïlande.

- le corrélat exact de protection contre chaque sérotype doit être déterminé.
- Importance des populations exposées: proposer un vaccin aisément transportable et de coût accessible.

Conclusion

- 40 % de l'humanité est exposée aux virus dengue.
- Maladie réémergente ces trois dernières décennies.
- Un vaccin disponible en 2015?

Bibliographie :

- 1] PILLI. Editions 2012. Arboviroses 418-419.
- 2] Alexander C. Schmidt, M.D., Ph.D. C. The Response to Dengue Fever — The Good, the Bad, and the Ugly? New England Journal of Medicine October 23, 2010.
- 3] Dengue et dengue hémorragique. Aide-mémoire n° 117 OMS, Janvier 2012.
- 4] Deparis X, Maréchal V., Matheus S. Mécanismes physiologiques de la dengue. Revue critique des hypothèses. Médecine tropicale 2009 ; 69 :351-357.
- 5] [Capedino RZ](#) et al. Live-attenuated, tetravalent dengue vaccine in children, adolescents and adults in a dengue endemic country: randomized controlled phase I trial in the Philippines. [Vaccine](#), 2011 May 17;29(22):3863-72. Epub 2011 Apr 6.
- 6] [Durbin AP](#) et al. A single dose of the DENV-1 candidate vaccine rDEN1Δ30 is strongly immunogenic and induces resistance to a second dose in a randomized trial. [PLoS Negl Trop Dis](#), 2011 Aug;5(8):e1267. Epub 2011 Aug 2.
- 7] [G William Letson](#) et al. Dengue vaccine trial guidelines and role of large-scale, post proof-of-concept demonstration projects in bringing a dengue vaccine to use in dengue endemic areas. Hum Vaccin. 2010 October; 6(10): 802–809.
- 8] [Guy B](#) et al. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. [Vaccine](#), 2011 Sep 23;29(42):7229-41. Epub 2011 Jul 13.
- 9] Jose Luis San Martin et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. Am J Trop Hyg 2010 January; 82(1): 128-135.
- 10] Wahala M.P.B. Wahal and Aravinda M. de Silva. The human antibody response to dengue virus infection. Viruses, 2011 December; 3(12): 2374-2395.
- 11] Rémi Teyssou and al. Présentation du candidat vaccin contre la dengue. CEMI17 : actualités sur les arboviroses. 16 mars 2012. Institut Pasteur.
- 12] Cao-Lormeau VM. Virus de la dengue et moustiques vecteurs : protéines se liant au virus de la dengue dans les extraits de cellules cibles et de glandes salivaires de moustiques vecteurs. Janvier 2006. Doctorat en sciences. Biologie des organismes. Université de Polynésie française.
- 13] Organisation Mondiale du Tourisme, Tourisme international 2010, 17 janvier 2011.
- 14] Dengue Vaccine Initiative. <http://www.denguevaccines.org/>.
- 15] Osorio et al. Developpement of DENvax : a chimeric DEN-2 PDK-53ba. [Vaccine](#), 2011 Sep 23;29(42):7251-60. Epub 2011 Jul 21.