

AVIS

relatif à un accès précoce avant l'AMM du vaccin contre la dengue dans les Territoires français d'Amérique (TFA)

7 octobre 2016

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu, en date du 20 mai 2016, une saisine relative à l'utilisation de Dengvaxia®, vaccin contre la dengue déjà enregistré dans certains pays (Mexique, Brésil, Salvador) et utilisé aux Philippines. Ce vaccin est en cours d'évaluation à l'Agence européenne des médicaments (EMA).

Du fait de la nature endémo-épidémique de la dengue dans les Territoires français d'Amérique (Guyane, Martinique, Guadeloupe,...) et d'un probable début d'épidémie à La Réunion, la question d'une éventuelle utilisation de ce vaccin avant la décision de la Commission européenne (CE) vis-à-vis de son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne est posée. Dans cette optique, il a été demandé de déterminer quelles pourraient être les populations prioritaires.

Un premier avis a été émis en date du 22 juin 2016 [1], considérant que (contrairement aux territoires de l'Océan Indien), la situation épidémiologique dans les TFA posait la question d'un programme de vaccination contre la dengue.

L'objectif du présent avis est d'examiner la pertinence d'initier une vaccination contre la dengue dans les TFA et, le cas échéant, de préciser la population qui pourrait en bénéficier.

Le HCSP rappelle et précise les données épidémiologiques concernant la dengue dans les TFA (tableaux 1, 2, 3).

Les données épidémiologiques produites par la Cire et celles publiées [2,3] montrent que la dengue est endémo-épidémique dans les Territoires français d'Amérique (TFA). Les différents territoires ont été confrontés depuis 2000 à 4 ou 5 épidémies de dengue, dont une de grande ampleur en 2010 en Martinique et Guadeloupe. Le moustique *Aedes aegypti*, vecteur principal de la transmission, est très présent dans cette zone. Les données épidémiologiques présentées concernent la Martinique, la Guadeloupe et la Guyane. Les 4 sérotypes du virus de la dengue ont circulé, en particulier les virus DEN 2 et DEN 4 lors des dernières épidémies. Par contre, DEN 3 a peu circulé.

➤ **A la Martinique**

Cinq épidémies sont survenues depuis 2000. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 1. Globalement, les épidémies surviennent tous les 2 à 3 ans, durent 6 à 10 mois avec généralement une recrudescence pendant la période pluvieuse. Le taux d'attaque se situe entre 3 % et 10 % avec un taux d'hospitalisation de 1,3 % lors de la dernière épidémie. Le pourcentage de formes sévères a varié entre 0,06 % (2013-2014) et 1,2 % (2007-2008). Les enfants ont représenté entre 37 et 51 % des cas hospitalisés. La dengue a entraîné lors des épidémies entre 3 (2013-2014) et 18 décès (2010), dont 6 enfants de moins de 15 ans (1 en 2007-2008), 5 en 2010.

➤ A la Guadeloupe

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

➤ En Guyane

Quatre épidémies ont été recensées depuis 2005. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 3. Globalement, les épidémies surviennent également tous les 2-3 ans, avec une saisonnalité moins marquée qu'en Martinique et en Guadeloupe. Le taux d'hospitalisation a varié entre 1,2 % (2009-2010) et 5,3 % (2012-2013). Les enfants ont représenté 36 % des hospitalisés en 2012- 2013. Le pourcentage de formes graves a varié entre 0,5 % (2009-2010) et 6,4 % (2012-2013). Le nombre de décès enregistré a varié entre 1 (épidémie 2009-2010) et 6 (épidémie 2013-2014) dont 3 enfants en 2005-2006.

Le Haut Conseil de la santé publique a par ailleurs pris en compte :

➤ **Les facteurs associés à un risque majoré de forme grave de dengue**

- L'âge : les enfants représentent classiquement une part importante des cas d'hospitalisation pour dengue [4]. Ce fait est retrouvé dans l'épidémiologie des TFA. Toutefois, l'âge n'apparaît pas comme un facteur de risque de dengue grave dans une étude prospective réalisée à la Martinique entre 2005 et 2010 [5]. Plusieurs études suggèrent par ailleurs que les personnes âgées auraient un risque majoré de formes graves et de décès [6].
- Le sexe : dans une étude réalisée à la Martinique [5], les hommes présentent trois fois plus de risque de forme grave que les femmes, OR 3,18 (2,14- 4,72).
- Selon certaines hypothèses, le risque de contracter la forme sévère de la maladie est plus élevé lors d'une seconde infection par le virus de la dengue que lors de la première infection (risque relatif [RR]~7 [7]. Des valeurs plus élevées ou plus faibles ont toutefois été obtenues dans d'autres études. Au-delà de deux infections, le risque de forme sévère est rare.
- Le syndrome drépanocytaire majeur, notamment la forme SC, apparaît comme un facteur de risque de décès dans une étude rétrospective réalisée en Martinique [8]. Dans cette étude incluant 59 décès par dengue, 26 % sont des drépanocytaires dont la majorité constituée de drépanocytose SC. La surreprésentation de la drépanocytose peut être estimée par la prévalence des drépanocytoses majeures en Martinique, estimée à 0,39 % dans cette étude. Une étude rétrospective réalisée à la Jamaïque [9] a inclus 40 patients drépanocytaires ayant présenté une dengue confirmée entre 2010 et 2012. La létalité de la dengue est de 12,5 % contre 0,41 % dans la population générale ($p < 0, 0001$). L'OR de décéder des patients drépanocytaires SC comparés aux drépanocytaires SS est de 4,4 mais la différence n'était pas significative (IC à 95% : 0,6-31,7).
- Le diabète, l'hypertension et l'insuffisance rénale sont des facteurs de risque susceptibles d'être associés à un risque accru de manifestation sévère [10-13]. Dans une méta-analyse récente [14], le diabète apparaît significativement associé à une présentation clinique sévère de dengue avec un OR de 1.75 (IC 95% : 1.08-2.84, $p=0.022$). Toutefois, les auteurs de cette méta analyse reconnaissent que l'évidence épidémiologique est limitée et seulement suggestive. A noter la prévalence élevée du diabète dans les DFA d'après une évaluation de 2014 [15] : 10 % pour le diabète déclaré et 8,8 % pour le diabète

traité en Martinique, 10,9 % pour le diabète déclaré et 10,1 % pour le diabète traité en Guadeloupe. La prévalence du diabète évaluée en 2013 en métropole est de 4,7 %. Une revue systématique de la littérature a identifié les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète, les maladies respiratoires, les maladies rénales et le grand âge comme des comorbidités pouvant être associées à un risque majoré de dengue sévère. Toutefois, du fait de l'hétérogénéité des études disponibles et de leurs limites méthodologiques, l'effet de ces comorbidités sur la gravité de la dengue n'a pu être correctement évalué [6].

➤ **Les données disponibles de séroprévalence à la dengue dans les TFA (tableau 4)**

Seuls sont disponibles les taux de séroprévalence chez les adultes à partir de 18 ans, donneurs de sang en Martinique et en Guadeloupe, selon une étude réalisée en 2011. Les données montrent des niveaux de séroprévalence élevés, compris selon la tranche d'âge entre 87 et 98 % [16]. Ces données sont résumées dans le tableau 4. La séroprévalence dans la tranche d'âge 18- 19 ans est de 86,7 % (69,3- 96,2) et se maintient au-delà de 90 % dans les tranches d'âge supérieures. Sur un échantillon aléatoire de 96 échantillons IgG positifs, la séroprévalence des anticorps contre les sérotypes 1, 2, 3 et 4 est respectivement de 85 %, 89 %, 93 %, 82 %. Quarante-vingt pour cent de la population étudiée était positive pour 4 sérotypes, 11 % pour 3 sérotypes et 3 % positifs pour un seul sérotype. La séroprévalence des moins de 18 ans n'est pas connue. Dans la littérature, à Mexico, zone de séroprévalence très élevée, celle-ci dépasse 70 % dans la tranche d'âge 20-24 ans et 50 % dans la tranche d'âge 10-14 ans [17]. A Saint-Domingue, le taux de séropositivité à 50 % est dépassé à l'âge de 5 ans et le taux de 70 % est dépassé à l'âge de 7 ans [18]. Aux Philippines, zone de très haute endémicité de la dengue, une étude à partir d'une cohorte prospective associée à une modélisation a montré que la dengue était essentiellement une maladie pédiatrique et, qu'en conséquence, des taux de séroprévalence élevés étaient atteints dès l'âge de 5 ans [19]. Concernant la Guyane, les seules données de séroprévalence ont été obtenues par une étude réalisée dans 6 maternités durant l'épidémie de 2005-2006 [20]. Cette étude montre que parmi les 689 femmes incluses, 92 % étaient séropositives pour un flavivirus. Ces données sont difficilement interprétables en raison de la vaccination (obligatoire) contre la fièvre jaune et de la circulation d'autres flavivirus.

➤ **Les données disponibles concernant le vaccin Dengvaxia® ont été exposées dans l'avis du HCSP du 22 Juin 2016.** Il s'agit d'un vaccin vivant composé des sérotypes 1, 2, 3, et 4. Chaque sérotype du virus de la dengue est obtenu par une recombinaison génétique (technique de l'ADN recombinant) entre le virus de la fièvre jaune (17 D) et les sérotypes sauvages du virus de la dengue. Le schéma de vaccination proposé comporte 3 injections administrées à 6 mois d'intervalle.

- L'efficacité de vaccin a été évaluée dans le cadre d'études pivot de phase III réalisées en Asie (CYD 14 [21]) chez des enfants/adolescents de 2 ans à 14 ans, et Amérique latine (CYD 15 [22]) chez des enfants/adolescents de 9 ans à 16 ans.

L'efficacité contre la dengue confirmée (en analyse per protocole), tous sérotypes confondus, 28 jours après la 3^e dose, est de 56,5 % (IC à 95% : 43,8-66,4) dans l'étude CYD 14, et de 60,8 % (IC à 95% : 52,0-68,0) dans l'étude CYD 15. L'efficacité varie en fonction des sérotypes avec, dans les 2 études, une efficacité plus faible vis-à-vis du sérotype 2 [CYD 14 : 35,0 % (IC à 95 % : 9,2 -61,0)] ; [CYD 15 : 42,3 % (IC à 95 % : 14,0-61,1)]. Vis-à-vis de la protection contre les formes graves (hospitalisées) l'efficacité est de 79,1 % et de 93,2 % chez les personnes âgées de 9 ans et plus. L'efficacité a également été analysée en fonction du statut sérologique à l'inclusion. Dans les 2 études, l'efficacité n'a pas été démontrée chez les sujets séronégatifs [CYD 14 : 35,5 % (IC à 95 % : - 26,8-66,7)] ; [CYD 15 : 43,2 % (IC à 95 % : - 1,5-80,0)].

Toutefois, les données poolées des études CYD 14 et CYD 15 montrent que pour les personnes âgées de 9 ans et plus séronégatifs à l'inclusion, l'efficacité est de 52,5 % (5,9- 76,1) [23].

- La tolérance du vaccin a été étudiée dans les 2 essais cliniques : dans l'étude CYD 14 [21] et sur une période de suivi de 25 mois après la vaccination, 647 effets indésirables graves ont été répertoriés, 402 dans le groupe vacciné (sur 6 848 sujets) et 245 dans le groupe témoin (sur 3 424 sujets). Les effets indésirables graves survenus dans les 28 jours suivant la vaccination ont été notés chez 1 % des participants, 1 % des vaccinés et 1 % des témoins. Les effets indésirables graves étaient essentiellement des infections et des traumatismes. Un cas d'encéphalomyélite disséminée (ADEM) d'évolution favorable est survenu 7 jours après l'injection vaccinale. Quatre décès considérés comme sans lien avec la vaccination. Aucun cas d'hypersensibilité immédiate n'a été observé, ni aucun cas d'atteinte viscérotrope ou neurologique. Dans l'étude CYD 15 [22], un effet indésirable grave a été observé dans les 28 jours après vaccination chez 0,6 % des vaccinés et 0,6 % des témoins. Dans la période de suivi de 25 mois après vaccination, 565 effets indésirables graves ont été observés dans le groupe vacciné (sur 13 915 sujets) et 308 dans le groupe témoin (sur 6 939 sujets). La majorité de ces effets indésirables était des infections et des traumatismes. Douze décès (6 dans chaque groupe) ont été observés et considérés comme sans lien avec la vaccination. Quatre effets indésirables dans le groupe vacciné considérés comme liés à la vaccination ont été observés : une crise d'asthme, une urticaire, une polyneuropathie périphérique associée à une méningite aseptique, et des crises convulsives 18 heures après la vaccination. L'évolution a été favorable dans tous les cas. Aucun cas d'allergie grave n'a été observé, aucun cas d'atteinte viscérotrope ou neurologique.
- Au décours des essais de phase III (CYD14, CYD15 et CYD23), un suivi à long terme dans les essais menés en Asie a permis de surveiller les hospitalisations pour dengue virologiquement confirmée. Les analyses intermédiaires, prédéterminées sur l'âge, ont mis en évidence au cours de la 3^e année de suivi, un risque relatif accru d'hospitalisation pour dengue chez les enfants vaccinés de moins de 5 ans par rapport aux non vaccinés [23]. En outre, et contrairement à l'analyse du SAGE, Halstead considère que le surrisque d'hospitalisation chez les vaccinés persiste au-delà de 6 ans et même de 9 ans [24]. Celui-ci propose que toute vaccination soit précédée d'une sérologie afin d'éviter de vacciner les sujets séronégatifs à risque de présenter une forme grave de la maladie du fait de la vaccination.

Il est généralement admis que le risque de contracter la forme sévère de la maladie est plus élevé lors d'une seconde infection par le virus de la dengue que lors de la première infection notamment si le sérotype est différent de celui de la première infection. De plus, le risque de développer une dengue sévère s'accroît avec le délai entre la première et la seconde infection. Les mécanismes responsables de cette exacerbation de la maladie après une seconde infection ne sont pas complètement élucidés. Il est probable que la survenue de formes hémorragiques soit un événement aux causes multiples mettant en jeu le profil immunologique à la fois humoral et cellulaire développé au décours d'une première infection, voire contre un autre flavivirus, le terrain et l'état antérieur des individus mais aussi la nature du virus lui-même (appartenance à tel ou tel sous-groupe phylogénétique).

Prenant en compte ce risque, des travaux de modélisation [25] permettent d'estimer que la vaccination dans des zones de faible transmission augmente le risque de survenue de formes plus sévères de la maladie et d'être hospitalisé. Dans les zones de transmission intermédiaire, l'impact de la vaccination est favorable mais avec un risque majoré d'hospitalisation des personnes vaccinées alors qu'elles sont séronégatives. Pour les auteurs, dans les zones de transmission élevée, la vaccination profite à la fois à la population globale et aux vaccinés séronégatifs.

- **Les recommandations du groupe SAGE de l'OMS** ont été décrites dans l'avis du HCSP du 22 juin 2016. Ces recommandations ont été validées par l'OMS [26]. Les pays devraient envisager l'introduction de vaccin CYD-TDV contre la dengue uniquement

dans les contextes géographiques (nationaux ou infranationaux) où les données épidémiologiques indiquent une forte charge de morbidité de la dengue. Les populations à cibler seront définies comme étant celles où la présence d'une infection préalable par un virus de la dengue de n'importe quel sérotype, mesurée par la séroprévalence, est d'environ 70 % ou plus dans la tranche d'âge ciblée par la vaccination afin d'optimiser le rapport coût/efficacité et l'impact de la vaccination sur la santé publique. La vaccination de populations dont la séroprévalence est comprise entre 50 % et 70 % est acceptable, mais l'impact du programme de vaccination pourra s'avérer plus faible. Ce vaccin n'est pas recommandé dans les contextes de séroprévalence inférieure à 50 % dans la tranche d'âge visée par la vaccination.

- **Les études expérimentales *in vitro* récentes** montrant une interaction entre les virus de la dengue et du Zika et suggèrent qu'une immunité préexistante aux virus de la dengue pourrait favoriser la réplication des virus Zika [27] et qu'à l'inverse les anticorps contre Zika ont la capacité d'exacerber l'infection dengue [28], mais la signification clinique n'est pas connue.

Tableau 1

CARACTÉRISTIQUES DE SÉVÉRITÉ DES ÉPIDÉMIES DE DENGUE DEPUIS 2001/2002 - MARTINIQUE					
Population (2001-2014)	392 000				
Période épidémiques	2001-2002	2005	2007-2008	2010	2013-2014
Nombre de cas évocateurs	25 000	14 500	18 000	40 000	9 500
Nombre de cas hospitalisés	217	194	352	636	128
Taux hospitalisation	0.9%	1.4%	1.9%	1.6%	1.3%
% enfants parmi les cas hospitalisés	NR	NR	51.2%	37%	37.5%
Nombre de cas sévères	77*	40*	219*	75**	6**
Taux de sévérité	0.3%	0.3%	1,2%	0.2%**	0.06%**
Nombre de décès (dont N <15 ans)	4	4	4 (1)	18 (5)	3
Virus circulants (majoritairement*)	DENV-3* et DENV-2	DENV-4* et DENV-2	DENV-2*	DENV-1* et DENV-4	DENV-2* et DENV-4

Données extraites du BVS 2015- n° 2 et 3 – mars 2015 et du BEH n° 3 et 4 – 20 septembre 2015 - * Classification OMS 1997 - **Classification OMS 2009

3


Tableau 2

CARACTÉRISTIQUES DE SÉVÉRITÉ DES ÉPIDÉMIES DE DENGUE DEPUIS 2005/2006 - GUADELOUPE				
Population (2005-2006)	400 000			
Période épidémique	2005-2006	2007-2008	2009-2010	2013-2014
Nombre estimé de cas évocateurs	11 500	19 000	43 800	15 250
Nombre de cas hospitalisés	82	272	411	235
Taux hospitalisation	0.7%	1.4%	0.9%	1.5%
% enfants parmi les cas hospitalisés	-	-	47% - 65% (selon le mois)	21%
Nombre de cas sévères	39*	159*	92**	49**
Taux de sévérité (%)	0.4%*	0.8%*	0.2%**	0.3%**
Nombre de décès (dont N <15 ans)	1	3 (3)	7	9
Virus circulants (majoritairement)	DENV-4	DENV-2	DENV-1	DENV-4

Données extraites du BVS 2015- n° 2 et 3 – mars 2015 et du BEH n° 3 et 4 – 20 septembre 2015

4

Tableau 3

CARACTÉRISTIQUES DE SÉVÉRITÉ DES ÉPIDÉMIES DE DENGUE DEPUIS 2005/2006 - GUYANE 				
Population (2005-2006)	216 600			
Période	2005-2006	2009	2009-2010	2012-2013
Nombre de cas évocateurs	16 200	13 900	9 220	13 240
Nombre de cas hospitalisés	273	241	114	701
Taux hospitalisation (%)	1.7%	1.7%	1.2%	5.3%
% enfants parmi les cas hospitalisés	-	-	-	36%
Nombre de cas sévères	163	129	45	85
Taux de sévérité (%)	1%	0.9%	0.5%	6.4%
Nombre de décès (dont N <15 ans)	4 (3)	2	1	6
Virus circulants (majoritairement*)	DENV-2*	DENV-1	DENV-4	DENV-2 (95%)

Données extraites du BVS 2015- n° 2 et 3 – mars 2015 et du BEH n° 3 et 4 – 20 septembre 2015

Tableau 4

Seroprevalence of anti-dengue IgG in adult blood donors in Martinique and Guadeloupe according to age and birthplace in 2011 (N = 783)

	Seroprevalence % (n/N)	Confidence intervals (95%) (exact method)
18–70 years	93.5% (732/783)	[91.5; 95.1]
18–19 years	86.7% (26/30)	[69.3; 96.2]
20–29 years	91.7% (176/192)	[86.8; 95.2]
30–39 years	90.0% (171/190)	[84.8; 93.9]
40–49 years	96.9% (188/194)	[93.4; 98.9]
50–59 years	96.6% (142/147)	[92.2; 98.9]
60–70 years	96.7% (29/30)	[82.8; 99.9]
Born in the French West Indies	97.4% (551/566)	[95.7; 98.5]
Born in Continental France	82.2% (152/185)	[75.9; 87.4]

IgG = immunoglobulin G.

Au total

- Les TFA représentent des zones de transmission élevée des virus de la dengue. Compte tenu de la rythmicité des cycles épidémiques, il est vraisemblable qu'une épidémie surviendra dans un proche avenir, sans qu'on puisse en prévoir la date, l'ampleur et la sévérité, du fait notamment des interférences possibles avec le virus Zika qui circule activement dans cette zone actuellement.
- Les taux de séroprévalence dans les TFA, lorsqu'ils sont connus, sont élevés et compatibles avec les critères proposés par l'OMS pour initier une vaccination. Toutefois, aux Antilles, les données manquent pour les personnes âgées de moins de 18 ans et les données concernant la Guyane sont très insuffisantes.
- Le vaccin Dengvaxia® est actuellement en cours d'évaluation par l'EMA.
- Il existe des procédures permettant d'avoir un accès précoce à un médicament notamment à un vaccin avant l'AMM. Ces procédures permettent de répondre principalement à des situations d'urgence ou d'impasse thérapeutique qui ne correspondent pas à la situation actuelle.
 - Une recommandation de vaccination en population générale avant la décision de la CE vis-à-vis de l'AMM semble difficile à mettre en œuvre dans le cadre des procédures existantes. Ceci nécessiterait de déterminer les tranches d'âge à vacciner, avec un risque théorique d'être ultérieurement hors AMM. Les effets réciproques entre la vaccination dengue et le Zika actuellement épidémique représentent une inconnue qu'il conviendrait de mieux appréhender.
 - Une vaccination ciblée sur des groupes à risque et notamment les diabétiques (qui représentent environ 10 % de la population aux Antilles) et les drépanocytaires (qui représentent 1 cas/402 naissances à la Martinique, 1 cas/290 en Guadeloupe et 1 cas/214 naissances en Guyane) pourrait être envisagée. Toutefois, les niveaux de preuve du surrisque des diabétiques sont faibles. Concernant la drépanocytose, les données sont limitées : outre les 2 études décrites plus haut [8-9], des cas ponctuels de décès par dengue chez des drépanocytaires ont été rapportés au cours d'épidémies à Cuba, en Jamaïque, à Curaçao, au Brésil et en Colombie [29-35]. Il n'existe aucune donnée d'efficacité ou de tolérance dans ces populations. La présence de ces co morbidités pourrait majorer le risque de survenue ultérieure de forme grave de dengue dès lors qu'ils seraient vaccinés en étant séronégatifs. La détection préalable des séronégatifs dans une population large serait difficile, d'autant que les tests actuellement disponibles sont faillibles du fait des réactions antigéniques croisées entre les virus de la dengue et les autres flavivirus - essentiellement Zika - qui circulent dans les territoires d'outre-mer. Les enfants drépanocytaires représentent certainement un enjeu important mais une proportion élevée d'entre eux est probablement séronégative.

En définitive, le Haut Conseil de la santé publique :

- **Considère que les recommandations de vaccination contre la dengue en population générale dans les TFA ne pourront être faites qu'après la décision de la CE vis-à-vis de l'AMM du vaccin.**
- **Reconnaît et considère que certaines co-morbidités, essentiellement la drépanocytose et peut être le diabète, pourraient être des facteurs susceptibles de favoriser la survenue de formes graves de dengue en attendant des données complémentaires. Il considère néanmoins comme non pertinente la mise en place d'une vaccination ciblée sur ces populations particulières en utilisant une procédure dérogatoire permettant un accès précoce avant AMM.**

- **Recommande la mise en place dans les TFA d'un essai clinique de la vaccination dengue chez les personnes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur. Cette modalité permettra de mieux sélectionner les personnes à vacciner en fonction de leur séropositivité ainsi que la surveillance de survenue d'éventuels effets indésirables spécifiques aux drépanocytaires.**

Le Haut Conseil de la santé publique recommande par ailleurs :

- **Que des études de séroprévalence soient conduites, notamment en Guyane et dans la population de moins de 18 ans aux Antilles.**
- **Que des travaux soient réalisés pour améliorer les performances des techniques d'identification du statut sérologique vis-à-vis de la dengue.**
- **Le renforcement des mesures individuelles et collectives de protection contre les moustiques.**

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation et du Groupe de travail Vaccination. Aucun conflit d'intérêt identifié.

La Commission spécialisée Maladies transmissibles (CSMT) a tenu séance le 7 octobre 2016 : 8 membres qualifiés sur 13 membres qualifiés votant étaient présents, pas de conflit d'intérêt identifié ; le texte a été adopté par 8 votants, 0 abstention, 0 voix contre.

Références

- 1- Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination contre la dengue dans les territoires français d'Amérique et à La Réunion et Mayotte. 22 Juin 2016.
<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=56>
- 2- Quenel P, Rosine J, Cassadou S, Ardillon V, Blateau A, Matheus S, & al. Epidémiologie de la dengue dans les départements français d'Amérique. BEH 2001 ; 33-34 : 358-63.
- 3- L'Azou M, Taurel AF, Flamand C, Quénel P. Recent epidemiological trends of dengue in the French territories of the Americas (2000–2012): A Systematic Literature Review. PLoS Negl Trop Dis 8(11): e3235. doi:10.1371/journal.pntd.0003235.
- 4- World Health Organization. Dengue, dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome in the context of the Integrated Management of Childhood illness. Genève: World Health Organization, 2005; 34 p. Disponible sur :
http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/fch_cah_05_13/en/
- 5- Thomas L, Najjioullah F, Besnier F, Valentino R, Cesaire JR, Cabie A, The Working Group on Dengue. Clinical presentation of dengue by serotype and year of epidemic in Martinique – Am. J. Trop. Med. Hyg. 2014; 91:138-145.
- 6- Toledo J, George L, Martinez E, Lazaro A, Han WW, & al. Relevance of non communicable comorbidities for the development of severe forms of dengue: a systematic literature review. PLOS Neglected Tropical Diseases 2016 | DOI:10.1371/journal.pntd.0004284.
- 7- Endy TP, Yoon IK, Mammen MP. [Prospective cohort studies of dengue viral transmission and severity of disease](#). Curr Top Microbiol Immunol. 2010;338:1-13. doi: 10.1007/978-3-642-02215-9_1
- 8- Bidaud B. Etude rétrospective des décès liés à la dengue entre 1997 et 2010 en Martinique. Thèse Médecine Décembre 2014.
- 9- Rankine-Mullings A, Reid ME, Moo Sang M, Richards-Dawson MA, Knight-Madden JM. A Retrospective Analysis of the Significance of Haemoglobin SS and SC in Disease Outcome in Patients with Sickle Cell Disease and Dengue Fever. EBioMedicine. 2015; 2: 937-41.
- 10- World Health Organization (2009) Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. First ed. Geneva.
- 11- Pang J, Salim A, Lee VJ, Hibberd ML, Chia KS, Leo YS, et al. Diabetes with hypertension as risk factors for adult dengue hemorrhagic fever in a predominantly dengue serotype 2 epidemic: a case control study. PLoSNegl Trop Dis 2012. 6: e1641 .
- 12- Thein TL, Leo YS, Fisher DA, Low JG, Oh HM, Gan VC, et al. Risk factors for fatality among confirmed adult dengue inpatients in Singapore: a matched case-control study. PLoS One 2013; 22: e81060.
- 13- Karunakaran A, Ilyas WM, Sheen SF, Jose NK, Nujum ZT. Risk factors of mortality among dengue patients admitted to a tertiary care setting in Kerala, India. J Infect Public Health 2014; 7:114–120.
- 14- Htun NS, Odermatt P, Eze IC, Boillat-Blanco N, D'Acremont V, Probst-Hensch N. Is diabetes a risk factor for a severe clinical presentation of dengue?—review and meta-analysis. PLoSNegl Trop Dis. 2015; 9:e0003741.
- 15- Merle S, Yacou C, Neller N, Pitot S, Joubert C, Colard M, & al. Facteurs de risque cardio-vasculaires en population générale aux Antilles : premiers résultats santé de l'enquête Kannari - JIRVS Antilles-Guyane. Fort de France ; novembre 2015. Bulletin de Veille Sanitaire des Antilles Guyane 2015;8:9 . Disponible sur :
http://www.ars.martinique.sante.fr/fileadmin/MARTINIQUE/Actualites/Autres_actu/2015/BVS/BVS_2015-08_special_JIRVS_V2_2_.pdf
- 16- L'Azou M, Janick JM, Bessaud M, Cabié A, Césaire R, de Lamballerie X, & al. Dengue seroprevalence in the French West Indies. Am J Trop Med Hyg. Published online April 6, 2015; doi:10.4269/ajtmh.14-0211.
- 17- Amaya-Larios IY, Martinez-Vega RA, Mayer SV, Galeana-Hernandez M, Comas-Garcia A, Sepulveda-Salinas KJ, & al. Seroprevalence of neutralizing antibodies against dengue virus in two localities in the state of Morelos, Mexico. Am J Trop Med Hyg 2014; 91: 1057-65.
- 18- Yamashiro T, Disla M, Petit A, Taveras D, Castro-Belle M, Lora-Orste M, & al. Seroprevalence of IgG specific for dengue virus among adults and children in Santo Domingo, Dominican Republic. Am. J. Trop. Med. Hyg 2014; 71: 138–143.
- 19- Alera MT, Srikiatkachorn A, Velasco Tac-An IA, Lago CB, Clapham HE, & al. Incidence of dengue virus Infection in adults and children in a prospective longitudinal cohort in the Philippines. PLOS Neglected Tropical Diseases | DOI:10.1371/journal.pntd.0004337 February 4, 2016.
- 20- Meynard J, Dussart P, Cardoso T, Langevin S, Joly N, Ardillon V, & al. Etude de séroprévalence de la dengue chez les femmes enceintes en Guyane, 2006. BEH 2009 ; 33: 357–361.
- 21- Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, 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. Lancet 2014; 384: 1358-65.

- 22- Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015; 372: 113-23.
- 23- Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, & al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1195- 206.
- 24- Halstead SB. Critique of World Health Organization recommendation of a dengue vaccine. *J Infect Dis.* 2016 Aug 5. pii: jiw340.
- 25- Ferguson NM, Rodríguez-Barrquer I , Dorigatti I, Mier-y-Teran-Romero L, Laydon DJ, Cummings DA. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. *Science* 2016 ; 353 : 1033-6.
- 26- OMS. Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue- Juillet 2016.
<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf>
- 27- Dejnirattisai W1, Supasa P, Wongwiwat W, Rouvinski A, Barba-Spaeth G, Duangchinda, & al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus. *Nature Immunology* 2016 ; 17 : 1102-1109.
- 28- Anna B. Kawiecki, Rebecca C. Christofferson. Zika-induced antibody response enhances dengue serotype 2 replication in vitro. *J Infect Dis.* 2016 Aug 11. pii: jiw377.
- 29- Etienne- Julian M, Elana G, Loko G, Elenga N, Vaz T, Muzslak M. La drepanocytose dans les départements français d'outre-mer (Antilles Guyane, La Réunion, Mayotte). Données descriptives et organisation de la prise en charge. *BEH* 2012 ; 27-28 :322-25.
- 30- Bravo JR, Guzman MG, Kouri GP. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba ? 1. Individual risk factors for dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome (DHF/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 816-20.
- 31- Ware MA, Hambleton I, Ochaya I, Serjeant GR. Day Care management of sickle cell painful crisi in Jamaica : a model applicable elsewhere ? *Br L Haematol* 1999; 104: 93-6.
- 32- Limonta D, Kouri P. Fatal dengue and cell death in sickle cell disease during the 2001- 2002 Havana dengue epidemic. *Intern J Infect Dis* 2009; 13: e77- 78.
- 33- Moesker FM, Muskiet FD, Koeijers JJ, Fraaij PLA, Gerstenbluth I, van Gorp ECM, & al. Fatal gangue in patients with sickle cell disease or sickle cell anemia in Curaçao: two case reports. *Plos Neglected Propical Diseases* 2013; 7: e2203.
- 34- Queiroz AM, Campos J, Lobo C, Bonini- Domingos CR, Cardoso G, Ballas SK. Leg amputation for an extensive, severe and intractable sickle cell anemia ulcer in a Brazillian patient. *Hemoglobin* 2014; 38: 95-8.
- 35- Matta L, Barbosa MM, Morales-Plaza CD. Clinical profile of dengue in patients consulting a tertiray hospital in the city of Cali, Colombia, 2013. *Biomedica* 2016; 36: 133-9.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation et du Groupe de travail Vaccination
Le 7 octobre 2016

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr