

# VAX INFO MAGAZINE

## SOMMAIRE du Vax Info n° 80 - mai 2018

- 1 - CSS : Avis sur le suivi et la prévention de la rage
- 2 - Rage : L'IMT devient le seul centre de référence pour la prophylaxie post-exposition
- 3 - Hépatite B : Dépistage chez la femme enceinte
- 4 - Zona : La vaccination des enfants contre la varicelle augmente-t-elle le risque de zona chez les adultes ?
- 5 - Dengue : Le développement des vaccins

## 1 - CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE (CSS)

### Avis sur le suivi et la prévention de la rage

**Le Conseil supérieur de la santé (CSS) a publié des recommandations pour le suivi de l'incidence de la rage chez les animaux en Belgique et la prévention de la transmission à l'homme.**

L'épidémiologie de la rage humaine et animale est bien connue et suivie par les responsables des institutions scientifiques et sanitaires belges compétentes.

### Epidémiologie

La Belgique est indemne du virus classique de la rage depuis 2001. Les derniers cas "indigènes" remontent à la fin des années nonante (un renard en 1998, un bovin en 1999).

Depuis de nombreuses décennies, la Belgique n'a répertorié aucun cas humain de rage. Par contre, le danger de contracter le virus de la rage existe pour les voyageurs dans des régions endémiques (Afrique, Asie, etc.).

Dans la population animale, les cas constatés en Belgique sont rarissimes. Les cas cliniques rencontrés sont exclusivement imputables à l'importation illégale d'animaux infectés provenant de territoires où le virus de la rage circule.

Le risque majeur provient de l'importation illégale d'animaux (en incubation potentielle de rage) de zones endémiques (principalement du Nord de l'Afrique). C'est la raison pour laquelle l'Espagne mène actuellement une lutte proactive afin de contrecarrer l'importation illégale, via les ferries provenant du Maroc, d'animaux (comme p.ex. en recourant à l'utilisation d'un chien dûment formé et spécialisé dans le dépistage d'animaux dissimulés dans les véhicules).

L'AFSCA a développé une série de procédures et de moyens pour prévenir ce risque ; les cas d'importation douteuse d'un chien ou d'un chat (par exemple passeport manquant ou falsifié, vaccination antirabique effectuée trop tôt, identification incorrecte, etc.) doivent de toute façon être notifiés à l'AFSCA.

Le risque de rage lié au commerce intensif (et souvent frauduleux) de chiots provenant de certains pays d'Europe de l'Est est minime dans la mesure où ces animaux sont la plupart du temps "produits" et élevés dans des milieux clos coupés de l'environnement extérieur, donc avec très peu de contact potentiel avec des porteurs du virus.

### Chauves-souris

En Europe, les cas de transmission des virus des chauves-souris EBLV-1 et EBLV-2 (*European Bat Lyssavirus*) vers d'autres espèces, y compris l'homme, sont très rares (une dizaine de cas documentés sur les 30 ou 40 dernières années).

La population des chiroptères belges est composée majoritairement de pipistrelles (90-95 %), qui ne représentent

pas un réservoir pour EBLV.

Les autres espèces potentiellement porteuses d'EBLV-1 sont dispersées sur tout le territoire. Les deux cas récents de rage chez des chauves-souris en province de Luxembourg en 2016 et en 2017 ne permettent pas de tirer de conclusion concernant la prévalence d'EBLV-1 dans les populations de sérotines et de chauves-souris du genre *Myotis* en Belgique et le risque de contamination humaine par ces espèces.

On sait que l'EBLV-1 existe chez *Eptesicus serotinus* dans la Province de Luxembourg mais on ignore

- sa prévalence sur le territoire belge ainsi que son évolution,
- s'il s'agit d'un problème ponctuel, stable ou bien encore allant en s'accroissant
- si la présence du virus est limitée à la Province de Luxembourg.

Pour maintenir les populations de chiroptères, il est essentiel de ne pas surestimer le risque qu'elles peuvent présenter.

Le CSS recommande aux autorités compétentes de diffuser l'information - adaptée à la situation belge - auprès des groupes à risque spécifiques (organismes de défense et de préservation de la nature, centres de révalidation, associations de protection des chauves-souris organisant des événements de type « nuit des chauves-souris », etc.)

Un message de sensibilisation rappelant de "ne pas manipuler de chauves-souris ou de cadavres de chauves-souris" doit être diffusé. Si toutefois un cadavre doit impérativement être manipulé (par ex., pour des raisons locales de sécurité), le port de gants adaptés (c.-à-d. suffisamment épais et résistants pour également protéger des morsures des chauves-souris) est indispensable. Afin d'acquérir une meilleure vision de la situation épidémiologique en Belgique, il est hautement souhaitable que les services régionaux compétents soient rapidement contactés afin de prendre en charge le cadavre du chiroptère en vue de la réalisation de tests diagnostiques par le Laboratoire National de Référence pour la rage (de l'ISP).

## Animaux domestiques

Dans la population des carnivores domestiques européens, les chats sont plus vulnérables - compte-tenu de leur comportement de prédateur - que les chiens à la contamination interspèce potentielle par les EBLV (deux cas rapportés en France).

En Belgique, la vaccination des animaux contre le virus de la rage se fait sur base volontaire et n'est obligatoire que pour des entrées et sorties du territoire belge.

Il est envisageable de recommander de vacciner tout chat pouvant être en contact régulier avec des chauves-souris dont a fortiori des *Eptesicus serotinus*. Concrètement, il peut s'agir de chats domestiques de personnes dont le grenier de l'habitation ou des annexes abritent une colonie de sérotines. Parmi les autres carnivores domestiques affectés, le furet de compagnie n'est également pas à négliger.

Pour limiter au mieux le risque éventuel de contamination humaine par des EBLV, il conviendrait de définir un moyen systématique efficace de mise au courant des praticiens au sujet de l'état et de l'évolution de la situation, voire d'éventuellement leur recommander - même si elle n'est actuellement plus obligatoire (au sud du sillon Sambre et Meuse) - la vaccination des carnivores domestiques.

## Mesures préventives de la transmission à l'homme

Les points importants en matière de prévention sont : la vaccination, la communication et la lutte contre l'importation illégale d'animaux de zones endémiques vers les zones indemnes (dont la Belgique fait partie).

Le CSS recommande la vaccination des personnes entrant en contact direct et répété avec des animaux domestiques ou sauvages parmi lesquels : les inspecteurs de l'AFSCA, les étudiants vétérinaires, les vétérinaires, les agents forestiers, les acteurs de terrain oeuvrant dans les organismes de protection des chauves-souris, etc.

Il est recommandé de vacciner les voyageurs les plus à risque d'être exposés (randonneurs, cyclistes,

spéléologues, etc.) ainsi que les personnes devant séjourner durant une longue période dans les régions à haut risque (Afrique, Asie du Sud, certaines zones spécifiques d'Amérique du Sud/Centrale, etc.)  
(Voir CSS fiche 8818 "Vaccination contre la rage", 2013).

Une personne préalablement vaccinée ayant été fortuitement exposée à un animal potentiellement infecté (morsure, griffure, contact direct des muqueuses avec les liquides biologiques (comme la salive de l'animal) ne devra subir que deux injections de rappel (effet booster).

Le CSS recommande aux autorités compétentes (fédérales et régionales) d'intensifier la communication (messages de sensibilisation) vers certains groupes spécifiques comme les responsables de parcs animaliers, de clubs de spéléologie, de mouvements de jeunesse, les travailleurs en carrière souterraine, les couvreurs (travaux de toiture), les vide-greniers, etc. La vaccination préventive de ces groupes n'est pas utile.

Source : Conseil Supérieur de la Santé. Recommandations pour le suivi de l'incidence de la rage chez les animaux en Belgique

et la prévention de la transmission à l'homme  
[[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/hgr\\_9432\\_25012018.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/hgr_9432_25012018.pdf)].

Bruxelles :

CSS ; 2018. Avis n° 9432.

Vax Info 80 - fin de l'article "CSS - Avis sur le suivi et la prévention de la rage"

\*\*\*\*\*

## 2 - RAGE

### L'IMT devient le seul centre pour la prophylaxie post-exposition

**Depuis juillet 2017, l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers (IMT) est, en Belgique, le seul centre compétent pour la prophylaxie post-exposition (PPE) contre la rage, recourant aux immunoglobulines spécifiques, chez les patients potentiellement exposés au virus.**

Le SPF Santé publique belge a mis au point une nouvelle procédure pour les professionnels de la santé, afin qu'ils puissent répondre de manière optimale à un éventuel cas de rage. Cette procédure est consultable sur le site de l'IMT.

Le traitement de base ne change pas : si un médecin soupçonne que son patient a eu un contact à risque et qu'il a possiblement été contaminé par le virus de la rage, il doit d'abord - et surtout - laver la plaie avec de l'eau et du savon. La plaie doit ensuite être traitée avec une solution de povidone iodée. Par la suite, le patient doit se voir attribuer la catégorie de risque correcte, de sorte que le besoin d'une prophylaxie post-exposition antirabique avec ou sans immunoglobulines puisse être déterminé.

### Quelles sont les modifications introduites dans la nouvelle procédure ?

Désormais, l'IMT est le seul centre qui, après exposition, est autorisé à effectuer la prophylaxie par immunoglobulines, en collaboration avec l'hôpital universitaire d'Anvers (UZA) qui gère l'approvisionnement en immunoglobulines. La prophylaxie post-exposition sans immunoglobulines peut encore être effectuée par les cliniques de voyage ou par le médecin traitant.

En cas de questions sur le traitement et le suivi, l'IMT est également le centre d'expertise pour la rage en Belgique. Si un médecin suspecte une contamination par la rage chez un patient, il peut donc demander conseil aux experts de l'IMT. En dehors des heures de bureau et pendant le week-end, les médecins de l'IMT et de l'UZA assurent le service de surveillance des maladies infectieuses. Chaque médecin généraliste a reçu une lettre circulaire dans sa *e-health-box* avec les adresses de contact utiles.

Pour rappel, la rage est une maladie à déclaration obligatoire. Si le patient présente des symptômes suspects ou si la Belgique est le lieu de contamination, le médecin traitant doit en informer immédiatement l'inspecteur médical chargé de la surveillance des maladies infectieuses afin que des mesures préventives *ad hoc* soient

prises, comme contacter l'AFSCA et le Laboratoire National de la Rage afin que le risque animal soit analysé.

## Rage : quelques rappels généraux

Carte : [www.who.int/ith](http://www.who.int/ith) [<http://www.who.int/ith>]  
disease distribution maps

Le virus de la rage occasionne une inflammation aiguë grave du cerveau. La rage peut donner naissance à une forme « furieuse » chez les animaux, mais peut aussi donner lieu à une forme « paralytique », dans laquelle l'animal atteint semble mou, paralysé et pitoyable. Caresser les animaux dans la nature (y compris les singes dans les temples, les renards) est donc absolument à exclure.

La rage est un gros problème dans de nombreux pays en développement. Dans les pays en développement, la maladie est généralement transmise aux humains par les chiens (errants), mais aussi par les chats, les singes et les chauves-souris. Cependant, le transfert via de nombreuses autres espèces animales à sang chaud est également possible.

Une fois que les symptômes de la maladie apparaissent, le pronostic est fatal à 100%. Il n'y a pas de traitement.

### Conseil pour vos patients

Éviter de caresser des animaux sauvages apprivoisés, des animaux dans la rue et d'autres animaux de compagnie qui ne sont pas familiers.

Éviter de toucher les animaux morts. Les enfants doivent être surveillés.

Il est important que chaque voyageur soit averti du risque réel et qu'il sache que faire en cas de morsure d'un animal. Cependant, chez le voyageur normal, le risque est faible et la vaccination préventive n'est pas recommandée.

## Vaccination

Le vaccin actuel est préparé sur des cellules humaines ou une culture cellulaire (entre autres cellules vero) ; il est sûr et n'a pas les effets secondaires dangereux des vaccins antérieurs. Il est utilisé à la fois pour la vaccination préventive et la vaccination post-exposition.

La **vaccination préventive** donne une protection partielle, c'est-à-dire que le système immunitaire est « amorcé » et est donc « stimuable » ; mais après chaque morsure, il faut répéter une vaccination. Néanmoins, le nombre de doses vaccinales administrées en cas de vaccination préventive sera inférieur en comparaison avec une personne qui n'est pas vaccinée préalablement ; par ailleurs, les immunoglobulines spécifiques contre la rage ne sont alors pas nécessaires. Le vaccin est injecté dans le muscle du bras, excepté chez les enfants de moins de 2 ans pour lesquels l'injection est faite dans la partie antéro-latérale de la cuisse.

### 1 - Vaccination préventive (prophylaxie pré-exposition)

À partir de mai 2018, un **nouveau schéma de vaccination préventive** avec le vaccin antirabique (Rabipur™ ou HDCV™) sera appliqué en deux administrations (au lieu de trois) aux jours 0 et 7 :

- soit une double dose par voie intradermique (2 x 0,1 ml en deux sites d'injection)
- soit une dose unique par voie intramusculaire (1 ml).

Un schéma accéléré peut être utilisé pour les voyageurs de dernière minute :

- une double dose intradermique (2 x 0,1 ml) au jour 0 + une double dose intradermique (2 x 0,1 ml) après le retour au pays ;
- ou une dose unique par voie intramusculaire (1 ml) au jour 0, et une seconde dose IM (1 ml) après le retour au pays.

**La vaccination préventive peut être envisagée pour :**

- Les groupes à risque classiques, tels que vétérinaires, chasseurs, gardes forestiers, marchands de bétail, agronomes etc., mais aussi les archéologues et les spéléologues et des personnes qui sont souvent en contact avec des chauve-souris.
- Les voyageurs pratiquant régulièrement le cyclotourisme ou le jogging sont également des personnes à risque et candidats à la vaccination préventive.
- Les personnes qui ont l'intention de voyager ou de travailler dans des zones rurales, où ils ne peuvent pas disposer de vaccin (préparé sur une culture de cellules) dans les 24 heures ni d'immunoglobulines antirabiques spécifiques (RIG), « antisérum » d'origine humaine ou équine purifiées dans les 48 heures (ou au plus tard dans les 8 jours).
- Les parents d'enfants qui vont vivre dans une région à risque devraient- en fonction des circonstances locales - réfléchir à vacciner leurs enfants ainsi qu'eux-mêmes.

Lorsqu'une vaccination de base complète a été reçue dans le cadre de la médecine des voyages, d'autres vaccinations de rappel ne sont pas nécessaires pour les touristes et les expatriés. Une vérification de la production d'anticorps n'est nécessaire que pour les personnes immunodéprimées ou sous traitement immunodépresseur. Elle peut être réalisée par le Département des maladies infectieuses et transmissibles de l'ISP (au minimum 10 jours après la 3<sup>e</sup> injection, au mieux après 4-6 semaines).

Pour les personnes qui ont un risque accru d'exposition dans le contexte de leur profession (par exemple un vétérinaire, un chercheur s'intéressant aux chauves-souris), d'autres directives s'appliquent dans le contexte de la réglementation de la santé au travail. Le vaccin contre la rage peut être facilement obtenu auprès du pharmacien avec une prescription du médecin pour chacune des doses (Rabipur™ -Novartis Pharma- et Vaccin Rabique Mériex HDCV™ -Sanofi Pasteur MSD- disponibles auprès des pharmacies de détail).

## 2 - Que faire après une morsure ?

Lors d'un voyage, en cas de morsure par un animal potentiellement infecté, il faut immédiatement laver la plaie avec de l'eau et du savon (parce que le virus est très sensible aux détergents) pendant 15 minutes, puis désinfecter soigneusement avec de la povidone iodée (Isobetadine™) ou avec de l'éthanol 60-80%. Un médecin devrait être consulté dès que possible sur place, pour d'autres soins (rappel antitétanique, antibiothérapie et antiviraux éventuels) et envisager la vaccination post-exposition contre la rage, qu'elle soit associée ou non à des immunoglobulines antirabiques spécifiques.

En raison de la forte mortalité liée à la rage, il est recommandé pour toute suspicion de contamination de recourir à l'avis des experts de l'IMT ([www.itg.be/E/contact](http://www.itg.be/E/contact) [<http://www.itg.be/E/contact>]).

- Ce conseil peut être obtenu par téléphone (pendant les heures de travail) au numéro : 03/247.66.66 ou 03/247.64.05 ou par mail : [medsec@itg.be](mailto:medsec@itg.be).
- Après les heures de travail et pendant le week-end, le service des urgences de l'hôpital universitaire d'Anvers (UZA) doit être contacté au 03/821.30.00 (les médecins de l'IMT et de l'UZA y assurent la surveillance des maladies infectieuses) .

Le problème principal dans les pays en voie de développement est que parfois, seuls des vaccins de moindre qualité (préparés sur des cerveaux d'animaux) sont disponibles et que les immunoglobulines spécifiques ne sont pas disponibles.

Lors de morsure suspecte, un retour immédiat peut être envisagé. Parfois, il sera possible d'obtenir le vaccin correct et les immunoglobulines spécifiques par l'intermédiaire de l'assurance de voyage.

### **La décision de vacciner ou de ne pas vacciner dépend :**

- du pays où la personne se trouve lorsqu'elle a été mordue (ou du pays d'origine de l'animal lorsqu'il

s'agit d'animaux importés) ;

- du type d'animal (une chauve-souris est toujours considérée comme un risque élevé) ;
- du type de plaie ;
- de l'histoire du patient.

Le patient doit être classé dans la catégorie de risque appropriée afin de pouvoir déterminer le besoin d'une prophylaxie post-exposition antirabique avec ou sans immunoglobulines. Cette procédure est décrite en détail dans un manuel qui peut être trouvé sur le [site de l'IMT \[http://www.itg.be/N/reisgeneeskunde/ziekten-en-vaccinaties\]](http://www.itg.be/N/reisgeneeskunde/ziekten-en-vaccinaties).

A - Prophylaxie post-exposition chez une personne antérieurement non vaccinée (pas de prophylaxie pré-exposition) :

Selon la catégorie de risque liée au type de contact, un des 2 schémas suivants sera choisi :

- Schéma avec 4 doses de vaccin, 2 doses au jour 0, 1 dose au jour 7 et 1 dose au jour 21, avec un contrôle du titre d'anticorps 10 jours après la fin du schéma (c.-à-d. à partir du 31<sup>e</sup> jour).
- Schéma avec 5 doses de vaccin : 1 dose aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 avec un contrôle du titre d'anticorps 10 jours après la fin du schéma (c.-à-d. à partir du 38<sup>e</sup> jour). Le schéma de cinq vaccinations est associé à des immunoglobulines antirabiques spécifiques (MARIG) 20 UI / kg, dans et autour de la plaie. Il y a des doses de 2 ml (300 UI) et 5 ml (750 UI). L'administration de ces immunoglobulines spécifiques n'a plus de sens à partir du huitième jour après le début de la vaccination.

S'il y a une augmentation suffisante du taux d'anticorps, une vaccination supplémentaire n'est pas nécessaire.

B - Prophylaxie post-exposition chez une personne antérieurement vaccinée (ayant reçu une prophylaxie pré-exposition)

- Une dose de vaccin aux jours 0 et 3, pas d'immunoglobulines.

Malgré la recommandation de commencer la vaccination aussi vite que possible et de préférence dans les 24 heures après une exposition suspecte, la prophylaxie post-exposition (vaccination et / ou immunoglobulines) peut toujours être initiée au retour d'un voyage, car la période d'incubation est généralement assez longue.

La demande de remboursement intégral des immunoglobulines et leur administration ne peuvent être faites que par un médecin attaché à l'IMT.

L'administration du vaccin contre la rage sans immunoglobulines peut être effectuée par n'importe quelle clinique de voyage ou par le médecin traitant. Le remboursement du vaccin antirabique reste inchangé.

Le fonctionnement du Centre national de référence de l'ISP pour l'analyse d'échantillons humains (principalement de sang et / ou de liquide céphalo-rachidien) ou d'animaux (sang et cerveau) relatifs à la rage ne change pas. (Pour plus d'informations, voir le [site \[https://www.wiv-isp.be/odobz-domti/fr/index6081.html?page=188\]](https://www.wiv-isp.be/odobz-domti/fr/index6081.html?page=188) de l'ISP).

Source :

► [Rage. Informations générales \[https://www.itg.be/F/conseils-de-voyages/rage\]](https://www.itg.be/F/conseils-de-voyages/rage). Site de l'IMT.

► [Prophylaxie post-exposition contre la rage humaine \[https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP\\_Rabies\\_FR.pdf\]](https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_FR.pdf). Site de l'IMT.

## 3 - HEPATITE B

### Dépistage chez la femme enceinte

Lors de sa réunion tenue en Belgique en novembre 2017, le *Viral Hepatitis Prevention Board (VHPB)* a plaidé pour le suivi, l'évaluation et le renforcement des recommandations relatives au dépistage de l'hépatite B chez les femmes enceintes par un test HBsAg. En l'absence d'enregistrement, il est actuellement difficile de savoir dans quelle mesure ce dépistage a réellement lieu. Le VHPB propose entre autres d'inclure le dépistage en tant que critère de qualité pour les hôpitaux.

La transmission de la mère à l'enfant reste une cause majeure d'infections chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB). Les données de l'ECDC montrent que 65% des cas d'hépatite B chronique en Europe, en 2015, étaient le résultat d'une transmission périnatale. La séroprévalence de l'HBsAg chez les femmes enceintes en Belgique est d'environ 0,7%. Les chiffres de l'ECDC montrent que la séroprévalence dans les groupes à risque (par exemple, les migrants en provenance de zones de forte endémie, les consommateurs de drogues intraveineuses, les comportements sexuels à risque ...) est six à neuf fois plus élevée que dans la population moyenne.

Dans le plan d'action européen sur l'hépatite virale, l'OMS demande que d'ici à 2020, soit au moins 90% des enfants soient vaccinés contre l'hépatite B dans les 24 heures suivant la naissance, soit au moins 90% des femmes enceintes soient dépistées pour l'HBsAg et 95% des enfants de mères infectées soient pris en charge à la naissance, dans les 24 heures, par des immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite B (HBIG) et vaccinés.

Dans notre pays, la vaccination généralisée des nouveau-nés n'est pas recommandée à la naissance. Le Conseil supérieur de la santé (CSS) conseille plutôt le dépistage prénatal de l'HBsAg chez toutes les femmes enceintes. Dans d'autres directives provenant, entre autres, de *Domus Medica* et du KCE, le test HbsAg est recommandé si le statut infectieux n'est pas connu ou négatif. Compte tenu de la vaccination généralisée contre l'hépatite B des nourrissons et des enfants dans notre pays depuis 1999, au fil du temps, de plus en plus de femmes enceintes seront vaccinées.

### Intervention postnatale

Lorsque la mère est séropositive pour l'HBsAg, un vaccin monovalent contre l'hépatite B doit être administré à l'enfant dans les 12 heures suivant la naissance, conformément aux recommandations du CSS. Dans le même temps, une dose de 300 UI d'immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite B (HBIG) doit être administrée à un site d'injection différent. Après cette première dose, la vaccination ultérieure selon le schéma de vaccination de base est réalisée avec quatre injections du vaccin hexavalent à 8, 12 et 16 semaines et à 15 mois. Après leur naissance, ces enfants suivent donc le calendrier normal de vaccination du nourrisson contre le VHB.

Le premier mois après la dernière dose, à 6 mois, un contrôle sérologique doit être effectué afin de vérifier si les enfants ont développé suffisamment d'anticorps (anti-HBs) pour l'immunisation contre le VHB et si une infection a eu lieu (HBsAg et anti-HBc).

Il a été démontré que cette stratégie est rentable, à court et à long terme. Les enfants nés de femmes séropositives pour l'AgHBs qui ont été vaccinées dans les 24 heures suivant la naissance sont 3,5 fois moins susceptibles de contracter l'infection que ceux nés de mères non vaccinées. Sans prophylaxie, le risque d'infection chronique chez l'enfant à l'âge de six mois est de 90% si la mère a une infection chronique active à la naissance (HBsAg + et HBeAg +) et de moins de 15% si la mère est porteuse de l'HBsAg, mais est négative pour l'HBeAg.

En outre, une mère qui n'est pas consciente de sa séropositivité pour l'AgHBs est plus susceptible d'infecter d'autres personnes, tant dans son environnement privé que dans le milieu des soins.

### Absence d'enregistrement

On ne sait pas si ces recommandations sont suivies efficacement dans notre pays en raison du manque de surveillance et d'enregistrement. D'après les données limitées dont nous disposons, il semble que le dépistage de l'HBsAg dans notre pays soit sous-optimal.

Selon les données de l'Agence intermutualiste, en 2002, 76 % de toutes les femmes enceintes ont été testées en médecine de première ligne pour l'HBsAg.

D'après les données officielles communiquées par le gouvernement belge à l'ECDC, en 2013, 80 à 85% des femmes enceintes en Belgique seraient testées lors de la première consultation prénatale. Certains groupes courent un plus grand risque de ne pas être testés : les migrants venant de zones de forte endémicité en dehors de l'UE, les femmes qui se présentent tardivement en consultation pendant leur grossesse et les femmes sans résidence permanente. Ce sont précisément ces groupes qui ont une prévalence plus élevée de l'HBsAg.

Des études récentes menées dans deux hôpitaux d'Anvers ont montré en outre que les résultats du dépistage de l'HBsAg ne sont souvent pas disponibles dans le dossier électronique du patient, lors de l'admission pour accouchement à l'hôpital. Dans l'hôpital 1, les résultats n'étaient disponibles que pour 693 mères sur 2964 (23,4%), dans l'hôpital 2 pour 795 mères sur 2852 (27,9%). Cela signifie donc que le gynécologue / pédiatre n'a, dans la plupart des cas, pas les données nécessaires lors de la naissance pour prendre immédiatement les mesures préventives recommandées.

L'étude à Anvers montre également que les recommandations relatives à la prophylaxie lorsque la mère est séropositive pour l'HBsAg ne sont pas toujours suivies (mais conclusion limitée par le petit nombre de participantes). Les mesures recommandées immédiatement après la naissance ont été appliquées seulement pour 9 des 12 mères identifiées comme séropositives pour l'HBsAg (75%). Rien n'a été fait dans trois cas. Tous les enfants ont ensuite bien été vaccinés contre le VHB selon le calendrier normal du nourrisson. Cependant, un seul des 12 enfants a été contrôlé sérologiquement après un mois comme recommandé.

Si seules 76% des mères ont subi un dépistage prénatal de l'HBsAg et si la politique recommandée à la naissance est respectée dans seulement 75% des cas, cela signifierait que les recommandations ne seraient suivies que pour 57% des mères séropositives pour l'HBsAg.

Avec une séroprévalence de l'HBsAg de 0,66%, 661 nouveau-nés en Flandre seraient susceptibles d'être exposés au VHB en périnatal (cohorte de naissance 2010). Dans le scénario optimal où toutes les mères auraient subi un dépistage prénatal et toutes les mesures préventives auraient été prises, 23 enfants seraient encore infectés par le VHB (en tenant compte d'un échec de la vaccination dans 5 pour cent des cas). Dans le pire des scénarios (sans dépistage et sans prophylaxie), 185 enfants seraient infectés (40%).

Dans le scénario réel (avec 76% de dépistage et 75% de prophylaxie), 92 enfants contracteraient une infection périnatale à VHB. La différence entre la situation actuelle et le scénario optimal correspond donc à au moins 69 cas évitables d'infections périnatales à VHB.

### **Recommandations de l'ECDC : dépistage de l'infection périnatale à VHB**

L'ECDC a publié de nouvelles recommandations en 2017, concernant le dépistage des infections périnatales à VHB.

1. Un programme de dépistage prénatal de l'hépatite B périnatale doit faire partie des soins prénatals généraux accessibles à toutes les femmes.
2. Toutes les femmes enceintes doivent subir un test de dépistage de l'hépatite B au cours du premier trimestre de la grossesse. Elles doivent également être parfaitement informées des risques, dans une langue et d'une manière qu'elles peuvent comprendre.
3. Le test doit être à nouveau proposé pendant le troisième trimestre aux femmes enceintes présentant un risque accru et aux femmes qui ont précédemment refusé le test.
4. Les femmes qui n'ont pas encore été dépistées ou dont les données de test sont manquantes seront testées lors de l'accouchement.
5. Une attention particulière doit être accordée aux femmes présentant un risque accru de transmission périnatale, et en particulier aux femmes qui risquent d'avoir échappé au suivi prénatal.
6. Les résultats des tests doivent être collectés, analysés et suivis au niveau national ou régional. Le programme de dépistage doit être évalué régulièrement.
7. Un système de surveillance national ou régional est essentiel pour surveiller l'efficacité du programme de dépistage.

## Références

- Dekker N, Goemaes R, Neirinckx J et al. Zwangerschapsbegeleiding [<http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/zwangerschap.html>]. Domus Medica 2015.
- De Paep D & De Vrieze J. Beleid bij zuigelingen van moeders die drager zijn van HBsAg : evaluatie van een aanbeveling. Universiteit Antwerpen. 2014.
- De Vrieze J, De Paep DL, De Roeck Y et al. Immunization policy in children born to HBsAg seropositive mothers. Tijdschrift van de Belgische Kinderarts. 2014. 16 (3) : 174-177
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B surveillance in Europe – 2013 [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/hepatitis-b-surveillance-in-europe-2013.pdf>]. Stockholm : ECDC. 2015
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antenatal-screening-HIV-hepatitis-B-syphilis-rubella-EU.pdf>]. Stockholm : ECDC. 2016
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2015 – Hepatitis B [[https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER\\_for\\_2015-hepatitis-B.pdf](https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-hepatitis-B.pdf)]. Surveillance Report Stockholm : ECDC. 2017
- European Centre for Disease Prevention and Control. Effectiveness and cost-effectiveness of antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility. [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antenatal-screening-for-HIV-hepB-syph-rubella-tech-report-lit-review-2017.pdf>] Stockholm : ECDC. 2017
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA – addressing the vulnerable populations. [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antenatal-screening-sci-advice-2017.pdf>] Stockholm : ECDC. 2017
- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C testing activities, needs, and priorities in the EU/EEA [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HepatitisBC-testing-in-EU-May2017.pdf>]. Stockholm : ECDC. 2017
- Gyselaers W, Jonckheer P, Ahmadzai N et al. Welke onderzoeken zijn aanbevolen bij een zwangerschap ? [[https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_248As\\_aanbevolen\\_onderzoeken\\_zwangerschap\\_Synthese.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_248As_aanbevolen_onderzoeken_zwangerschap_Synthese.pdf)] KCE-rapport 248. 2015.
- Stevens CE, Toy P, Kamili S et al. Eradicating hepatitis B virus : The critical role of preventing perinatal transmission [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1045105617301033?via%3Dihub>]. Biologics 2017. 50 : 3e19.
- Viral Hepatitis Prevention Board. Prevention and control of Viral Hepatitis in Belgium and Luxembourg : lessons learnt and the way forward [[http://www.vhpb.org/files/html/Meetings\\_and\\_publications/Presentations/BRUS101.pdf](http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Presentations/BRUS101.pdf)   
 <http://www.vhpb.org/node/221>]. Brussel. 2017
- World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 [<http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>]. Towards Ending Viral Hepatitis. 2016.
- World Health Organization (WHO). Global hepatitis report. 2017 [<http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>].

Vax Info 80 - fin de l'article "Hépatite B - Dépistage chez la femme enceinte"

\*\*\*\*\*

## 4 - ZONA

### La vaccination des enfants contre la varicelle augmente-t-elle le risque de zona chez les adultes ?

**En 2017, le Conseil supérieur de la santé (CSS) a publié un avis sur la vaccination contre la varicelle. Le CSS affirme être convaincu de l'utilité de la vaccination contre la varicelle avec un calendrier de deux doses. Cependant, le CSS ne recommande pas actuellement la vaccination généralisée avec ce vaccin. Une des raisons en est l'influence possible de la vaccination contre la varicelle généralisée sur l'incidence globale du zona.**

Le CSS fait référence à l'hypothèse de la stimulation dite exogène (*exogenous boosting*). Celle-ci stipule qu'une exposition répétée au VZV (varicella zoster virus) de type sauvage active l'immunité cellulaire des adultes qui ont auparavant contracté la varicelle, et réduit ainsi le risque de zona. Si l'hypothèse de la "stimulation exogène" est correcte, un programme de vaccination des enfants contre la varicelle entraînera une augmentation significative de l'incidence du zona chez les adultes.

Des modèles mathématiques ont été appliqués sur base de l'hypothèse selon laquelle l'exposition au VZV de type sauvage protège les personnes ayant précédemment souffert de la varicelle contre le zona, pendant environ 20 années. Ces modèles estiment qu'une vaccination généralisée contre le VZV entraînerait une augmentation temporaire de l'incidence du zona à moyen terme (30 à 75 ans après l'introduction de la vaccination), accompagnée d'une perte générale d'années de vie ajustées sur la qualité (QALY) (Ogunjimi et al., 2013). Récemment, la durée de protection contre le zona après une exposition naturelle au VZV a été estimée beaucoup plus courte, à savoir 2 ans, ce qui rend incertain - en supposant que l'hypothèse exogène soit correcte - le fait que la vaccination VZV des enfants conduirait à une perte nette de QALY dans la population (Ogunjimi et al., 2015).

### Nouvelles hypothèses

Ce concept de "stimulation exogène" est cependant en discussion car il n'est pas confirmé de manière non ambiguë par des études épidémiologiques de surveillance. Selon une récente étude publiée dans *Journal of Infection* (Gershon 2017), l'augmentation prévue de l'incidence du zona n'est pas observée après quinze ans de vaccination généralisée contre la varicelle aux États-Unis. Selon les auteurs, nous devons revoir les mécanismes de l'immunité à long terme contre le VZV.

Il y a bien un accroissement de l'incidence du zona, mais ce dernier a commencé au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, longtemps avant la vaccination des enfants contre la varicelle. En outre, cette augmentation est également observée dans les pays qui ne vaccinent pas systématiquement contre la varicelle. Les explications possibles de cette augmentation sont le vieillissement de la population, le nombre croissant de personnes immunodéprimées et le stress accru auquel les personnes sont exposées.

Il y a de plus en plus de preuves d'une stimulation endogène due à une exposition interne au VZV réactivé asymptomatique. Dans un certain nombre d'études, ce mécanisme de réactivation asymptomatique a été démontré par PCR : l'ADN du VZV a été trouvé dans le sang et la salive, à la fois chez des individus sains et immunodéprimés. Il y a également eu des cas de femmes asymptomatiques qui ont transmis le VZV à leurs enfants au moment de l'accouchement. Une étude particulièrement intéressante dans ce contexte a été réalisée chez des religieuses et des moines vivant en communauté (Gaillat J et al 2011). L'incidence du zona chez ces personnes (-15%) sur une période de 30 ans était comparable à celle de la population générale, alors qu'ils n'avaient jamais été exposés au virus sauvage. On peut en déduire que la persistance de l'immunité ne dépend pas essentiellement de l'exposition au virus sauvage.

Compte tenu des preuves croissantes en faveur de la réactivation asymptomatique du VZV et des informations épidémiologiques dont nous disposons maintenant après des années de vaccination contre le VZV, il est, selon Gershon, peu probable que la vaccination généralisée contre le VZV entraîne une augmentation de l'incidence du zona chez les adultes qui ont fait dans le passé une varicelle.

#### Sources

► Conseil Supérieur de la Santé. [Vaccination des enfants, des adolescents et des personnes à risque contre la](#)

varicelle [<https://www.health.belgium.be/fr/avis-9212-varicelle>]. Bruxelles : CSS ; 2017. Avis n° 9212.

► Ogunjimi B, Van Damme P & Beutels P. Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients : A Systematic Multidisciplinary Review [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066485>]. *PLoS One*. 2013. 8 : e66485.

► Ogunjimi B, Willem L, Beutels P et al. Integrating between-host transmission and within-host immunity to analyze the impact of varicella vaccination on zoster [<https://elifesciences.org/articles/07116>]. *Elife* 2015. 4 : e07116

► Gershon AA. Is chickenpox so bad, what do we know about immunity tot varicella zoster virus, and what does it tell us about the future ? [[http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(17\)30188-3/pdf](http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(17)30188-3/pdf)] *Journal of Infection*. 2017. 74 (Suppl 1) : S27-S33

► Gaillat J, Gajdos V, Launay O et al. Does Monastic Life Predispose to the Risk of Saint Anthony's Fire (Herpes Zoster) ? [<https://academic.oup.com/cid/article/53/5/405/296419>] *Clin Infect Dis*. 2011. 53 (5) : 405-410.

Vax Info 80 - fin de l'article "Zona - La vaccination des enfants contre la varicelle augmente-t-elle le risque de zona chez les adultes ?"

\*\*\*\*\*

## 5 - DENGUE

### Le développement des vaccins

**La dengue est actuellement l'infection virale transmise par les moustiques la plus fréquente dans le monde. L'incidence a fortement augmenté durant ces dernières décennies. La maladie est actuellement en pleine expansion dans de nombreuses régions tropicales et subtropicales, ainsi que parmi les voyageurs qui séjournent dans ces régions.**

Il existe actuellement un vaccin, qui ne peut être utilisé que dans des zones endémiques et qui n'est pas indiqué pour les voyageurs. Mais de nombreux nouveaux vaccins sont en cours de développement.

### Généralités

La dengue (comme le chikungunya) est une infection virale transmise par des moustiques *Aedes* qui piquent durant la journée : l'*Aedes aegypti* et l'*Aedes albopictus* (ou moustique tigre).

La dengue est transmise rarement de manière directe d'humain à humain. Il y a eu des cas sporadiques de transfert nosocomial via les muqueuses ou la peau en milieu hospitalier, de transfert périnatal, de transfert via des dérivés de sang et / ou des dons d'organes ou tissulaires.

Les virus de la dengue appartiennent au genre Flavivirus, avec quatre sérotypes qui se diffusent simultanément. Récemment, un cinquième sérotype a été découvert. Ce cinquième sérotype a un cycle "sylvatique", ce qui signifie qu'il circule principalement entre les primates non humains. À ce jour, une seule épidémie humaine causée par le sérotype 5 a été décrite (1, 2).

### Immunité

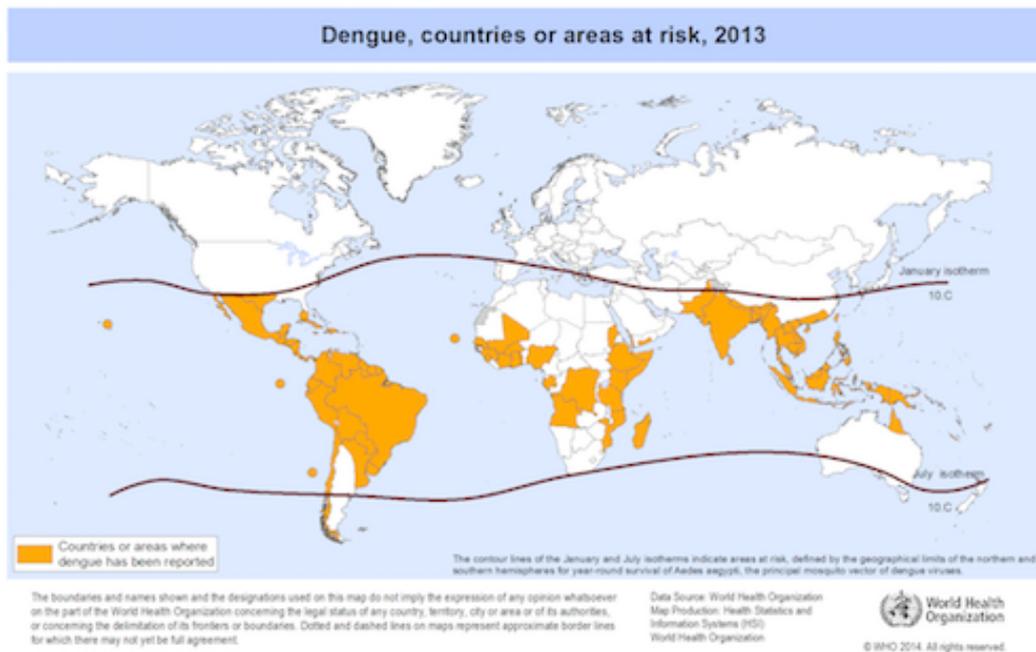
- Les réponses immunitaires innées et adaptatives induites par l'infection par le virus de la dengue sont susceptibles de jouer un rôle dans l'élimination de l'infection
- L'infection par l'un des quatre sérotypes du virus de la dengue (infection primaire) assure une immunité durable contre l'infection par un virus du même sérotype. Cependant, l'immunité contre les autres sérotypes de la dengue est transitoire et les individus peuvent ensuite être infectés par un autre sérotype de la dengue (infection secondaire).
- Les anticorps contre les protéines présentes sur la surface du virus de la dengue peuvent provoquer

une infection accrue des cellules portant des récepteurs d'immunoglobulines, un phénomène connu sous le nom de renforcement de l'infection par les anticorps (*antibody dependent enhancement*).

- La gravité de la dengue a été corrélée avec le niveau et la qualité des réponses lymphocytaires T spécifiques du virus de la dengue.
- Bien que la fièvre hémorragique liée à la dengue puisse survenir lors de l'infection par l'un des quatre sérotypes de la dengue, plusieurs études prospectives suggèrent que le risque est le plus élevé avec les virus de la dengue-2.
- Des études épidémiologiques ont montré que le risque de maladie grave est significativement plus élevé lors d'une infection secondaire par le virus de la dengue que lors d'une infection primaire.
- La dengue symptomatique due à une troisième ou quatrième infection hétérotypique après une deuxième infection est très rare. On soupçonne qu'une seconde infection (hétérotypique) renforce l'immunité non spécifique et offre une protection supplémentaire contre les sérotypes restants (immunité multitypique) (3 ; 6).

## Épidémiologie

La dengue est endémique dans plus de 100 pays d'Asie du Sud, d'Amérique centrale et du Sud, du Pacifique occidental, de l'Afrique et de l'est de la Méditerranée (4, 7, 8).



Le nombre de cas de dengue a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. La dengue est aujourd'hui la maladie virale transmise par les moustiques dont la propagation est la plus rapide dans le monde. Au cours des 50 dernières années, l'incidence a été multipliée par 30, le virus se propageant aussi dans des pays et des régions où la maladie n'était pas présente auparavant.

Dans le monde, environ 2,5 milliards de personnes vivent dans des pays où la dengue est endémique. On estime le nombre annuel d'infections au minimum à 390 millions ; environ 100 millions de ces infections sont symptomatiques, avec plus de 3 millions de cas graves et 9.000 à 25.000 décès, principalement de jeunes enfants (7,8, 9).

L'expansion géographique de la maladie est due, entre autres, à l'augmentation de l'urbanisation, aux déplacements internationaux de personnes pendant la période d'incubation de la maladie et à la réduction de l'efficacité de la lutte contre les moustiques. Le transport international de vieux pneus, contenant de l'eau de pluie qui constitue un terrain de reproduction idéal pour les moustiques, aurait contribué de manière significative à l'extension intercontinentale (1, 3).

En Europe aussi, les vecteurs de la dengue sont présents : *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus* (réapparition). Les données de l'ECDC (4, 7) montrent que *A. aegypti* est de nouveau présent à Madère après des années d'absence et peut se propager dans plusieurs pays. *A. albopictus* est présent dans plusieurs pays du sud de l'Europe, dont le sud de la France, l'Espagne, l'Italie, la Grèce et la Croatie.

En **Belgique**, sporadiquement, des moustiques et des larves d'*A. albopictus* ont été trouvés après l'importation de pneus usés ou de plantes de bambou, mais les moustiques ne se sont pas établis localement. La dengue reste donc une maladie d'importation.

- En 2010, il y a eu une apparition de cas autochtones en France et en Croatie, attribuée à la présence d'*A. albopictus*.
- En 2012, une épidémie majeure s'est produite à Madère, au Portugal, avec plus de 2.100 cas, dont 87 touristes provenant d'autres pays.
- La France a signalé un cas indigène de dengue en 2013, quatre cas en 2014 et sept cas dans la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur (10) en 2015.
- En 2014, 1.796 cas de dengue ont été signalés pour toute l'Europe, dont 1.510 ont été confirmés. La grande majorité des cas (1.403) étaient des cas importés, quatre cas étaient autochtones ; pour 76 cas, l'origine de l'infection était inconnue. Le plus grand nombre de cas a été signalé en Allemagne (626), suivi du Royaume-Uni (376) et de la France (212). La plupart des cas sont signalés durant les mois d'été et en janvier et février, ce qui est probablement lié à des voyages à l'étranger (7).

#### **Nombre de cas confirmés de dengue, EU/EEA, 2014**

Source : ECDC. Annual epidemiological report 2015. Dengue. Stockholm : ECDC 2016.

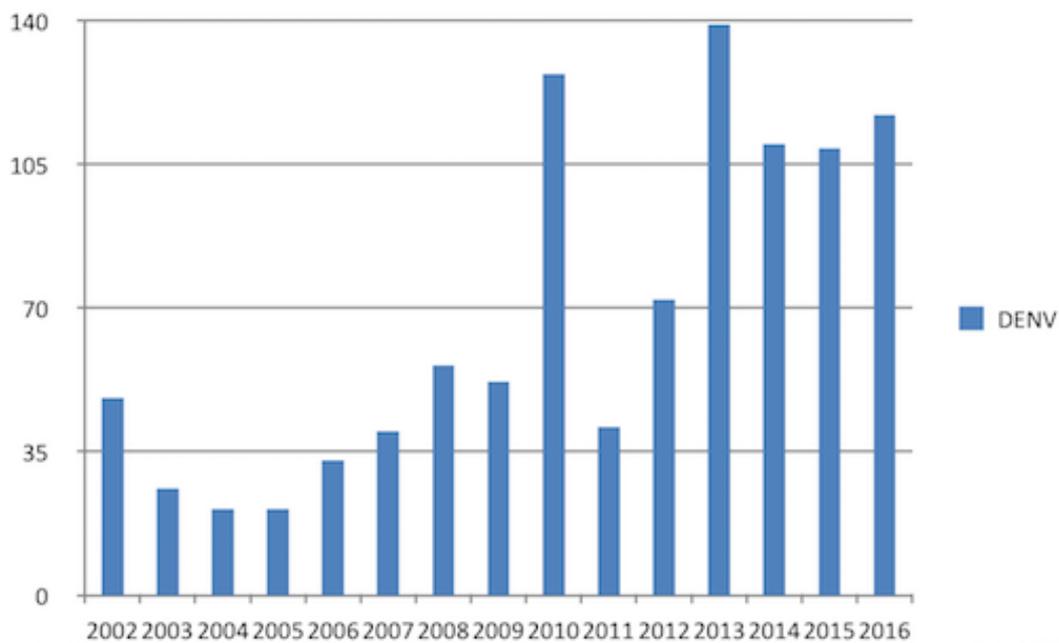


Une étude prospective néerlandaise de 2011 portant sur 1.200 voyageurs a montré que 1,2 pour cent de ces voyageurs avaient été infectés par le virus de la dengue ; un tiers de ces infections étaient symptomatiques. L'incidence estimée était de 14,6 pour 1000 personnes/mois (1).

La dengue reste donc une maladie d'importation. En **Belgique**, en 2016, 117 cas de dengue ont été rapportés. Tous ces cas sont contractés à l'étranger, surtout en Asie du Sud-Est (Thaïlande et Indonésie principalement) et en Amérique (Brésil, République Dominicaine, Cuba et Costa-Rica).

#### **Graphique : évolution annuelle des cas de dengue en Belgique**

Source : Laboratoire de référence/NRC pour la dengue



Le nombre réel de cas de dengue serait en fait plusieurs fois plus élevé, car un test de laboratoire ne serait pas effectué dans tous les cas et le diagnostic ne serait pas toujours pris en considération. En outre, les voyageurs peuvent être malades pendant le voyage, en raison de la courte période d'incubation (3).

En Flandre et à Bruxelles, tout cas de dengue contracté en Europe doit être déclaré ; en Wallonie, seuls les cas autochtones doivent être déclarés.

### Présentation clinique

La période d'incubation de la dengue est comprise entre 3 et 14 jours, mais le plus souvent entre 4 à 7 jours, après une pique par un moustique infecté.

#### Forme asymptomatique

Environ 40 à 80% des personnes infectées n'ont aucun symptôme.

#### Dengue non grave ou non compliquée

La grande majorité des personnes infectées souffrent de symptômes légers. Classiquement, la dengue est décrite comme se présentant sous une forme biphasique, en pratique peu rencontrée. Dans son déroulement typique, la dengue se caractérise par un début brutal avec un syndrome grippal :

- fièvre (jusqu'à 41 ° C),
- céphalées (surtout région rétro-orbitale)
- douleurs osseuses et articulaires, en particulier lombosacrée
- fortes douleurs musculaires (y compris la douleur lombaire)
- douleur autour des globes oculaires
- parfois une toux sèche
- éruption cutanée.

Une amélioration clinique suit généralement, mais une aggravation peut survenir avec un exanthème maculopapulaire (morbilliforme, semblable à la rougeole) sur le corps et plus tard sur les membres et le visage. Les paumes des mains et les plantes des pieds sont généralement indemnes. La disparition de l'éruption est parfois accompagnée d'une desquamation. Un nouvel accroissement de la température peut également être

concomitant de cette deuxième phase de l'éruption. La formule sanguine montre une leucopénie avec une lymphomonocytose relative, une thrombocytopénie et des tests hépatiques perturbés.

La guérison est rapide et complète dans les cas non compliqués.

La phase de récupération est cependant longue. Il peut y avoir une période prolongée de récupération difficile, caractérisée par la fatigue, des douleurs musculaires et des névralgies. Une perte de cheveux, réversible, peut parfois survenir dans les mois suivants.

### Dengue grave

Rare (moins de 5%), elle peut entraîner des complications sérieuses qui mettent la vie en danger. La dengue grave commence comme une forme non compliquée, mais après 2 à 5 jours, le malade se détériore rapidement avec une tendance aux saignements (pétéchies, saignements nasaux), une réduction du volume circulant sévère avec un choc et / ou un risque de dommages graves aux organes vitaux comme le cerveau, le foie ou le cœur. En l'absence de prise en charge, la létalité est de 10%. Avec un bon traitement (correction rapide des pertes plasmatiques par perfusion), elle diminue à 1 à 2%.

L'incidence de ces formes menaçant la vie a clairement augmenté au cours des 20 dernières années.

Les facteurs de risque individuels pour un décours sérieux sont :

- la présence d'anticorps hétérologues (par infection antérieure ou présence d'anticorps maternels) ;
- l'âge : en particulier, les jeunes enfants sont moins aptes que les adultes à compenser les fuites vasculaires et présentent donc un risque accru de dengue sévère ;
- la présence éventuelle d'affections chroniques (asthme, anémie falciforme et diabète sucré).

### Diagnostic (3)

Le diagnostic de la dengue se fait par détection du virus lui-même et / ou sérologie.

Dans la phase aiguë de la maladie (première semaine après le début de la fièvre), le diagnostic peut être fait avec la PCR et / ou la détection de l'antigène. L'antigène NS1 de la dengue est détectable un peu plus longtemps que l'ARN viral. La détection de l'antigène NS1 se fait également avec un test rapide, ce qui permet un diagnostic précoce. La PCR a une sensibilité et une spécificité plus élevées que la détection de l'antigène et offre l'avantage que la détermination du sérotype de la dengue est possible.

Comme les patients consultent souvent un médecin après la phase aiguë, le diagnostic nécessite généralement une sérologie. Les anticorps IgM de la dengue sont détectables à partir du cinquième à septième jour de la maladie, les anticorps IgG quelques jours plus tard. La détection des anticorps est faite avec ELISA. Certains laboratoires utilisent un test rapide IgM / IgG. Si seuls des anticorps IgM sont présents, il est conseillé de tester un échantillon de suivi une semaine plus tard pour démontrer la séroconversion des anticorps IgG, ceci en raison de résultats éventuellement faux-positifs. La sérologie présente l'inconvénient qu'une réaction croisée avec d'autres flavivirus peut se produire. Cette réaction croisée est plus prononcée avec les IgG que les IgM.

#### *Directives pour l'échantillonnage et le transport*

Un échantillon de sang d'au moins 1 ml est requis pour la sérologie et / ou la PCR. Les échantillons de sang doivent être conservés à 4 °C en attendant leur expédition. Le transport peut avoir lieu à température ambiante, sauf si l'intervalle de temps est > 24 heures (stockage à -20 °C et transport sur glace sèche). Le temps de transit doit être le plus court possible, en évitant le transport pendant le week-end ou les jours fériés.

Puisque le test effectué dépend de l'intervalle entre le début des symptômes et la collecte des échantillons, il est important de mentionner la date des premiers signes de la maladie sur le formulaire de demande.

Le Centre National de Référence (NRI) pour la dengue est situé à

Institut de médecine tropicale - Biologie clinique

Dr. M. Van Esbroeck

03 247 64 45

### Traitement

Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique de la dengue. Le plus souvent, l'infection évolue de manière spontanée vers la guérison.

Le traitement est **symptomatique**, avec une réhydratation en cas de fièvre. Le paracétamol peut être prescrit pour le traitement de la fièvre en cas de dengue ; par contre, l'aspirine ne doit pas être utilisée en raison d'un risque accru de saignement (11).

Dans la dengue sévère, une hospitalisation est requise pour un traitement correct (perfusions).

## Prévention

### Mesures de protection contre les moustiques

Les mesures de protection contre les moustiques constituent jusqu'ici la seule mesure de prévention individuelle possible. Elles doivent être appliquées dans les zones endémiques et épidémiques, de l'aube au crépuscule, en particulier en début de matinée et dans l'après-midi.

Pour les mesures anti-moustiques, voir le [site \[http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/EMAATREGELLEN.pdf\]](http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/EMAATREGELLEN.pdf) de l'Institut de médecine tropicale.

### Vaccination contre la dengue

Depuis des années, les chercheurs travaillent à la mise au point d'un vaccin actif contre la dengue.

La vaccination réduit le risque d'infection au niveau individuel et / ou réduit la gravité de la maladie en cas d'infection. Elle réduit aussi le risque qu'une personne infectée transmette le virus aux moustiques, ce qui réduit la pression virale et qui peut contribuer à la protection indirecte des personnes non vaccinées (6, 12).

Il existe actuellement un vaccin tétravalent atténué vivant (recombinant) contre la dengue (CYD-TDV / Dengvaxia®, Sanofi).

Cependant, le développement des vaccins contre la dengue demeure un défi majeur (13, 14, 15, 16, 17).

- Le vaccin doit fournir une protection à long terme contre les quatre sérotypes connus du virus de la dengue.
- Il ne devrait pas augmenter le risque d'infection grave chez les personnes séronégatives.
- On ne sait actuellement pas encore clairement comment la forme grave de la maladie se développe et la façon dont le virus interagit avec le système immunitaire.
- Il n'existe actuellement, pour les vaccins contre le virus de la dengue, aucune corrélation immunologique de la protection, comme la présence d'anticorps.
- Il n'existe pas non plus de modèles animaux adéquats qui peuvent prédire la protection d'un vaccin.
- Le vaccin contre la dengue ne peut être trop coûteux en raison de la survenue de la dengue principalement dans des pays pauvres.

### Dengvaxia®

Dengvaxia® est indiqué pour les individus de 9 à 45 ou 60 ans (selon l'enregistrement) vivant dans la région endémique. Il est administré par voie sous-cutanée en trois doses, avec un intervalle de 6 mois (0-6-12). La durée de protection du vaccin n'est pas encore connue.

**Cette vaccination n'est pas indiquée pour les voyageurs** en raison de l'efficacité limitée et de l'absence de rappels naturels (11).

Dengvaxia® a jusqu'à présent été enregistré dans dix-neuf pays. Il est actuellement disponible au Mexique, en Indonésie, en Thaïlande, au Paraguay, au Pérou, au Costa Rica, au Salvador et au Guatemala. Dans deux pays, le Brésil et les Philippines, il est utilisé dans les programmes de vaccination dans les zones d'endémie pour les enfants à partir de 9 ans. Depuis lors, près de 734.000 enfants ont été vaccinés aux Philippines. En décembre 2017, toutefois, le gouvernement philippin a décidé de suspendre ce programme après avoir signalé des effets indésirables graves chez des personnes n'ayant pas été infectées par la dengue avant la vaccination (voir « Innocuité » ci-dessous).

## **Efficacité**

Sur base de plusieurs études de phase 3 (18, 19, 20, 21) chez plus de 35.000 enfants âgés de 2 à 14 ans ou de 9 à 16 ans dans 10 zones endémiques en Asie et en Amérique latine, l'efficacité de Dengvaxia® est de 60,3% contre les infections virologiquement confirmées au cours des 25 mois suivant la première dose.

- La réduction de la dengue symptomatique était en moyenne de 57 à 65,6%.
- Le nombre de cas graves de dengue a diminué de 79,1% dans tous les groupes d'âge et de 93,2% dans le groupe d'âge de 9 ans et plus.
- Le nombre d'hospitalisations a diminué de 72,7% dans tous les groupes d'âge et de 80,8% dans le groupe d'âge de 9 ans et plus.

L'efficacité du vaccin varie selon le pays, le sérotype, la gravité de l'infection, les expositions antérieures à la dengue et l'âge.

- Pays : de 79% en Malaisie à 31,3% au Mexique.
- Sérotype. Le vaccin offre une meilleure protection contre les sérotypes DENV-3 (71,6%) et DENV-4 (76,9%) que contre les sérotypes DENV-1 (54,7%) et DENV-2 (43%).
- Exposition à la dengue. L'efficacité est beaucoup plus élevée chez les sujets séropositifs (81,9%) que chez les sujets séronégatifs (52,5%). Les patients séropositifs ont des titres d'anticorps jusqu'à dix fois plus élevés après chaque dose de vaccin que les patients séronégatifs, chez lesquels le titre d'anticorps diminue plus rapidement. Cela suggère que le vaccin contribue plutôt à renforcer l'immunité pré-existante qu'à augmenter l'immunité de protection *de novo* (12).
- Âge. L'efficacité du vaccin augmente avec l'âge : 66% pour les enfants de plus de 9 ans, 45% pour les enfants de moins de 9 ans et 33,7% pour les enfants de 2 à 5 ans. Cela s'explique peut-être par le fait que de nombreux enfants plus jeunes étaient séronégatifs au moment de la vaccination. D'autres facteurs possibles incluent la sensibilité spécifique à l'âge et la diminution progressive de la protection (*waning*).

## **Sécurité et limites**

- Les réactions indésirables au vaccin sont similaires aux effets secondaires d'autres vaccins vivants atténués. Les effets secondaires les plus fréquents sont : maux de tête (> 50%), malaise (> 40%), myalgie (> 40%) et fièvre (5-16%). Les réactions locales (surtout la douleur) se sont produites chez 45 à 49% des participants (9).
- La vaccination pourrait fonctionner comme une infection naturelle silencieuse qui amène les personnes séronégatives, lors de la première exposition au virus naturel, à subir en fait une réinfection ou infection secondaire (12, 21). Lors de la vaccination de routine des individus séronégatifs, le risque d'infection grave et d'hospitalisation augmente avec une nouvelle infection. A partir des nouvelles données du producteur Sanofi après cinq ans de suivi, ce risque est estimé à 2 cas supplémentaires pour 1000 personnes n'ayant pas été préalablement infectées. C'est pourquoi Sanofi a décidé d'adapter la notice du vaccin. L'administration du vaccin n'est pas recommandée chez les personnes qui n'ont pas eu d'infection prouvée par la dengue auparavant. Dans un avis préliminaire - dans l'attente d'un examen complet des nouvelles données d'innocuité - l'Organisation mondiale de la santé recommande que Dengvaxia® ne soit administré qu'aux personnes vivant dans des zones à forte endémie et connues pour avoir déjà été infectées par la dengue. Un nouvel avis SAGE et une publication de l'OMS sont attendus dans le courant de 2018, avec une nouvelle analyse des données de sécurité par une équipe indépendante. Selon l'OMS, le risque est réel chez les enfants de moins de

9 ans. Par conséquent, le vaccin n'est indiqué que pour les enfants de 9 ans et plus. Sur la base des études actuelles, ce risque est très faible chez les enfants plus âgés, en particulier dans les zones à forte endémie. Dans les zones de faible endémie, cependant, il ne peut être exclu qu'une vaccination systématique puisse augmenter l'incidence des infections graves et des hospitalisations (12, 22). Selon un certain nombre d'études, il s'agit également d'un risque non négligeable dans les zones de forte endémie (24, 25, 26), mais cela est contesté (27). La pratique de tests sérologiques avant la vaccination pourrait être une solution pour maximiser les avantages de la vaccination et en minimiser les inconvénients. De cette façon, on pourrait éviter de vacciner les enfants séronégatifs. Pour les personnes séropositives, une dose de vaccin peut être suffisante pour une protection adéquate. En outre, les personnes qui ont déjà eu une infection secondaire et chez qui le risque d'avoir une nouvelle infection symptomatique est faible peuvent être exclues (12, 28, 29). Mais en pratique, les tests disponibles sont coûteux et la logistique de cette stratégie est très difficile (27).

## Position de l'OMS

Le Groupe consultatif de l'OMS *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE) a publié en avril 2017 un avis motivé sur l'utilisation de CYD-TDV (9, 30, 31). Selon l'OMS, l'introduction d'un programme de vaccination pour les enfants de 9 ans dans les zones à endémie élevée (séroprévalence  $\geq 70\%$ ) peut réduire de 10 à 30% le nombre de cas de dengue symptomatique et d'hospitalisation sur une période de 30 ans.

- L'utilisation de ce vaccin devrait être envisagée chez les personnes âgées de 9 à 45 ans dans les pays ou zones endémiques où, sur base des données épidémiologiques, on relève une charge élevée liée à la maladie.
- La séroprévalence doit être de 70% ou plus dans la tranche d'âge qui doit être vaccinée. La vaccination des populations ayant une séroprévalence entre 50 et 70% est acceptable, mais l'impact sera beaucoup plus faible. La vaccination n'est pas recommandée lorsque la séroprévalence est inférieure à 50% en raison du risque accru d'une forme plus grave de la maladie chez les sujets séronégatifs.
- La vaccination contre la dengue devrait faire partie d'une stratégie mondiale, comptant aussi une lutte adéquate contre les vecteurs, une forte surveillance de la dengue et un traitement approprié des patients infectés.

## Nouveaux vaccins en cours de développement

Il existe actuellement plusieurs nouveaux vaccins contre la dengue en cours de développement (6, 13, 14, 15, 16, 17, 32).

Trois vaccins candidats sont actuellement en phase de développement clinique (phase 2 et 3).

Deux vaccins tétravalents vivants (recombinants) (TV003 du *Butantan Institute* en Thaïlande et TVD de Takeda) sont actuellement testés dans plusieurs pays (phase 3) (33, 34).

Un troisième vaccin (TV003 / TV005 de NIAD) est actuellement en phase 2 (35).

Un certain nombre d'autres vaccins utilisant différentes techniques (sous-unité recombinante, ADN plasmidique, techniques d'inactivation classiques) sont toujours en phase 1 ou en phase préclinique (pas encore testé chez l'homme).

Paul Geerts

## Références

1. RIVM. *Dengue Richtlijn* [<https://lci.rivm.nl/richtlijnen/dengue>].
2. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S et al. *Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5) : A new public health dilemma in dengue control* [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297835/>]. *Med J Armed Forces India*. 2015. 71(1) : 67-70.
3. Agentschap Zorg & Gezondheid. *Richtlijn Infectieziekten Vlaanderen - Dengue* [[https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Richtlijn%20Dengue\\_2016.pdf](https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Richtlijn%20Dengue_2016.pdf)]. Versie 2016.

4. ECDC. Factsheet about dengue fever [<https://ecdc.europa.eu/en/dengue-fever/facts/factsheet>].
5. Schwartz LM, Halloran ME, Durbin AP, Longini IM Jr. (2015) The dengue vaccine pipeline : Implications for the future of dengue control [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15006313>]. *Vaccine* 33(29) : 3293–3298.  
doi : 10.1016/j.vaccine.2015.05.010. pmid:25989449
6. S.B. Halstead. Identifying protective dengue vaccines : guide to mastering an empirical process. *Vaccine*, 31 (2013), pp. 4501-4507
7. ECDC. Dengue Fever - Annual Epidemiological Report 2016 [<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/dengue-fever-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>].
8. [www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en](http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en) [<http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en>]
9. WHO. Dengue vaccine : WHO Position Paper [<http://www.who.int/wer/2016/wer9130.pdf?ua=1>]. *Weekly Epidemiological Record*. 30 (91) : 349-364
10. Institut de Veille Sanitaire [<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Dengue>]
11. Itg. [www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Ndengue-chik.pdf](http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Ndengue-chik.pdf) [<http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Ndengue-chik.pdf>]
12. Ferguson NM, Rodriguez-Barraquer I, Dorigatti I, Mier YT-RL, Laydon DJ, et al. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine : Modeling optimal deployment [<http://science.sciencemag.org/content/353/6303/1033>]. *Science*. 2016 ; 353 (6303) : 1033–1036. doi : 10.1126/science.aaf9590. pmid:27701113
13. [www.who.int/immunization/research/development/dengue\\_vaccines/en/](http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_vaccines/en/) [[http://www.who.int/immunization/research/development/dengue\\_vaccines/en/](http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_vaccines/en/)]
14. Vaccine Special Issue : The development of dengue vaccines [<http://www.sciencedirect.com/science/journal/0264410X/29/42?sdc=1>]. *Vaccine* 2011. 29 (42) : 7219-7284.
15. Vannice KS, Durbin A & Hombach J. Status of vaccine research and development of vaccines for dengue [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16002930>]. *Vaccine*. 2016. 34(26) : 2934-2938. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.073> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.073>]
16. Ramakrishan L, Pillai MR & Nair RR. Dengue vaccine development : strategies and challenges [<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vim.2014.0093>]. *Viral Immunol*. 2015. 28(2):76-84. doi : 10.1089/vim.2014.0093.
17. Betancourt-Cravioto M, Falcón-Lezama JA & Tapia-Conyer R. Roadmap for the Introduction of a New Dengue Vaccine [<https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/54497.pdf>]. In : Sperança MA (ed). *Dengue - Immunopathology and Control Strategies*. Intech 2017. Ch 8.
18. 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 [[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61060-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61060-6/fulltext)]. *Lancet* 2014. 384(9951) : 1358-1365. DOI : [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61060-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61060-6) [[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61060-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61060-6)]
19. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America [<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411037#t=article>]. *N Engl J Med*. 2015. 372 (2) : 113-123.
20. Hadinegoro SR, J.L. Arredondo-García JL, M.R. Capeding MR et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease [<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506223#t=article>]. *N Engl J Med*. 2015. 373 (13) : 1195-1206
21. Coudeville L, Baurin N, L'Azou M, et al. Potential impact of dengue vaccination : insights from two large-scale phase III trials with a tetravalent dengue vaccine [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X16307356>]. *Vaccine*. 2016. 34 (50) : 6426–6435. DOI:10.1016/j.vaccine.2016.08.050
22. Flasche S, Jit M, Rodríguez-Barraquer I, Coudeville L, Recker M, Koelle K, et al. (2016) The long-term safety, public health impact, and cost-effectiveness of routine vaccination with a recombinant, live-attenuated dengue vaccine (Dengvaxia) : a model comparison study [<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002181>]. *PLoS Med* 13(11):e1002181. doi : 10.1371/journal.pmed.1002181.
23. Halstead S. B. Protective and Immunological Behavior of Yellow Fever Dengue Chimeric Vaccine. *Vaccine*. 2016. 34(14), 1643–1647.
24. Aguiar M, Stollenwerk N, Halstead SB. The impact of the newly licensed dengue vaccine in endemic countries [<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005179>]. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 ;10(12):e0005179. doi:10.1371/journal.pntd.0005179

25. Aguiar M, Stollenwerk N, Halstead SB (2016) The risks behind Dengvaxia recommendation [[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30168-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30168-2/fulltext)]. *Lancet Infect Dis* 16(8) : 882–883. doi : 10.1016/S1473-3099(16)30168-2. pmid:27477967
26. Halstead SB. Critique of World Health Organization Recommendation of a Dengue Vaccine [<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiw340>]. *J Infect Dis.* 2016 ; 214(12):1793-1795. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.010> [<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.010>]
27. Wilder-Smith A, Vannice KS, Hombach J, Farrar J, Nolan T. Population Perspectives and World Health Organization Recommendations for CYD-TDV Dengue Vaccine [<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiw341>]. *J Infect Dis.* 2016 ; 214(12):1796-1799 E-pub ahead of print. doi : 10.1093/infdis/jiw341. pmid:27496977
28. Aguiar M, Halstead SB, Stollenwerk N. Consider stopping dengvaxia administration without immunological screening [<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2017.1276831?src=recsys>]. *Expert Rev Vaccines.* 2017. 16 (4) : 301-302. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1276831> [<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1276831>]
29. Deen J. The Dengue Vaccine Dilemma : Balancing the Individual and Population Risks and Benefits [<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002182>]. *PLoS Med.* 2016 ; 13(11) : e1002182. doi:10.1371/journal.pmed.1002182
30. World Health Organization Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Background paper on Dengue Vaccines prepared by the SAGE working group on dengue vaccines and the WHO secretariat [[http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/presentations\\_background\\_docs/en/](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/presentations_background_docs/en/)]. 2016
31. Pang T. SAGE committee advice on dengue vaccine [[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30167-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30167-0/fulltext)]. *Lancet Infect Dis.* 2016 ; 16 : 880–882. doi : 10.1016/S1473-3099(16)30167-0. pmid:27477966
32. Dengue Vaccine Initiative [<http://www.denguevaccine.org/>]
33. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Esquillin-Rivera I, Oh HM, Raanan M, et al. Safety and Immunogenicity of a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Healthy Children and Adults in Dengue-Endemic Regions : A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Study [<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiv762>]. *J Infect Dis.* 2016 ; 213(10) : 1562–1572. doi : 10.1093/infdis/jiv762. pmid:26704612
34. Whitehead SS, Durbin AP, Pierce KK et al. In a randomized trial, the live attenuated tetravalent dengue vaccine TV003 is well-tolerated and highly immunogenic in subjects with flavivirus exposure prior to vaccination [<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005584>]. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017. 11(5):e0005584. doi : 10.1371/journal.pntd.0005584.
35. Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK et al. Robust and Balanced Immune Responses to All 4 Dengue Virus Serotypes Following Administration of a Single Dose of a Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine to Healthy, Flavivirus-Naive Adults [<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiv082>]. *J Infect Dis* 2015. 212(5) : 702–710. doi : 10.1093/infdis/jiv082. pmid:25801652
36. <http://mediaroom.sanofi.com/information-update-on-dengvaxia/> [<http://mediaroom.sanofi.com/information-update-on-dengvaxia/>]
37. [http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q\\_and\\_a\\_dengue\\_vaccine\\_dengvaxia/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia/en/) [[http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q\\_and\\_a\\_dengue\\_vaccine\\_dengvaxia/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia/en/)]