



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS VACCINALES

**Place du vaccin Dengvaxia® dans la
stratégie de lutte contre la dengue
dans les départements français
d'Outre-mer**

L'île de La Réunion

Janvier 2019

Cette recommandation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

5 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	4
Messages clés	5
Introduction	7
1. La dengue: aspects virologiques et cliniques et épidémies récentes à La Réunion	8
1.1 La dengue: aspects virologiques et cliniques	8
1.2 Épidémies récentes à La Réunion	8
1.3 Modélisation du risque d'une épidémie de dengue en 2019	9
2. Résumé des caractéristiques du produit	11
2.1 Restrictions à l'utilisation	11
3. Revue de la littérature sur l'efficacité, la tolérance, l'immunogénicité, et l'innocuité du vaccin	13
3.1 L'efficacité	13
3.2 La tolérance	15
3.3 L'immunogénicité	16
3.4 L'innocuité	19
4. Tests de diagnostic de la dengue	20
4.1 Tests de laboratoire	20
4.2 Tests de diagnostic rapide	20
4.3 La réactivité croisée potentielle avec d'autres flavivirus	21
5. Recommandations de l'OMS	22
5.1 Vaccination avec dépistage pré-vaccinal	22
5.2 Vaccination sans dépistage pré-vaccinal	22
5.3 Sélection de la tranche d'âge ciblée par la vaccination	23
5.4 Calendrier de vaccination	23
5.5 Autres recommandations importantes	23
6. Conclusion	24
Annexe 1. Saisine de la DGS	25
Annexe 2. Méthode du travail	26
Références	27
Participants	29

Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARS OI...	Agence Régionale de Santé Océan Indien
CHMP ...	Comité des médicaments à usage humain
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIRE	Cellule d'intervention en région
CTK	CTK Biotech Inc. cassette de test rapide, dengue antigène
DVC	Dengue symptomatique virologiquement confirmée
HAS	Haute Autorité de Santé
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
MGT	Moyennes géométriques des titres
NS1	Protéine 1 non structurale
PRNT	Test de neutralisation par réduction des plages
RR	Risque relatif
RT-PCR	Transcription inverse et amplification en chaîne par polymérase
SD	Standard Diagnostics Inc. cassette de test rapide, dengue antigène
TDR	Tests de diagnostic rapide

Messages clés

Recommandations portant sur la place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue à La Réunion

Dans le contexte de l'obtention par le vaccin Dengvaxia® d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication « prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie » et dans le cadre de la saisine de la Direction Générale de la Santé portant sur l'opportunité d'élaborer une stratégie vaccinale par le vaccin Dengvaxia® et les conditions de son utilisation dans les départements français d'Outre-Mer (La Réunion dans un premier temps), la Haute Autorité de santé (HAS) a pris en considération les éléments suivants :

- Les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance du vaccin Dengvaxia® démontrent l'immunogénicité et l'efficacité adéquates de ce vaccin pour la prévention de l'infection par le virus de la dengue, et une réduction des cas hospitalisés et des cas sévères chez les enfants de 9 à 16 ans ayant déjà eu un contact avec la dengue. En parallèle, ce vaccin induit une augmentation du risque d'hospitalisation et de dengue sévère (principalement dengue hémorragique de grade 1 ou 2) chez les personnes non antérieurement infectées par le virus de la dengue (séronégatifs), en particulier avec les jeunes enfants.
- L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en septembre 2018 de nouvelles recommandations sur le vaccin contre la dengue. Elle considère que les pays ne devront envisager l'introduction du vaccin Dengvaxia® que s'ils sont en mesure de minimiser les risques parmi les individus séronégatifs. A cet effet elle recommande en priorité une stratégie de dépistage pré-vaccinal afin de ne vacciner que les personnes de plus de 9 ans et présentant des preuves d'une infection antérieure par le virus de la dengue (sur la base d'un test de détection des anticorps ou de l'expérience attestée d'une infection antérieure par la dengue, confirmée en laboratoire). Si cette stratégie n'est pas praticable, l'OMS considère qu'on pourra envisager la vaccination sans dépistage préalable du statut sérologique dans les zones où la présence d'un taux de séroprévalence de la dengue chez les enfants de 9 ans est d'au moins 80%.
- Le libellé d'AMM du vaccin Dengvaxia® accordée en décembre 2018 restreint l'indication aux sujets âgés de 9 à 45 ans, vivant en zone d'endémie et ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue. Le RCP précise également que ce vaccin ne doit pas être utilisé dans un contexte de flambée épidémique de dengue dans les régions non-endémiques.
- La situation épidémiologique de la dengue à La Réunion est caractérisée jusqu'en 2016 par une circulation discontinue avec de longues périodes inter-épidémiques mais, depuis 2017, une transmission continue du virus, avec la survenue d'une épidémie modérée en 2018 (26 000 cas cliniquement évocateurs et 6763 cas confirmés), le risque d'une nouvelle épidémie en 2019 (selon les résultats de la modélisation réalisée par l'Institut Pasteur en lien avec Santé Publique France), un niveau de séroprévalence estimé par la modélisation (en l'absence d'étude récente de séroprévalence) dans la population réunionnaise de 5% à 10% à l'issue de l'épidémie de 2018.
- La mise en œuvre d'une stratégie de dépistage pré-vaccinal telle que recommandée par l'OMS afin de ne proposer la vaccination qu'aux personnes ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue (comme indiqué dans le RCP du vaccin) nécessite des tests à la fois hautement spécifiques pour éviter de vacciner des personnes réellement séronégatives et suffisamment sensibles pour s'assurer qu'une forte proportion des individus séropositifs est vaccinée. Des tests de sérodiagnostic reposant sur la détection des IgG dirigées contre le virus de la dengue sont disponibles actuellement sur le marché

français (tests rapides et Elisa). Seuls des résultats de performance de tests rapides mesurés dans un contexte de diagnostic de l'infection aiguë ont été publiés. A ce jour, aucun test de diagnostic rapide n'a encore été validé ou homologué pour déterminer le statut sérologique à l'égard de la dengue. Par ailleurs, ces tests sérologiques sont confrontés à un risque particulier de réactions croisées entre le virus de la dengue et les autres flavivirus pouvant être à l'origine de résultats faussement positifs. Dans une situation de séroprévalence faible comme à La Réunion, la valeur prédictive positive de ces tests sera faible (et donc le nombre de résultats faussement positifs élevé) même en cas de spécificité élevée.

La HAS constate que La Réunion ne peut être considérée en l'état actuel des données épidémiologiques comme une zone d'endémie élevée de dengue.

Les restrictions d'utilisation du vaccin définies dans l'AMM et le RCP impliquent que Dengvaxia® ne peut être utilisé actuellement à La Réunion, quel que soit le statut sérologique ou la preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue.

Par ailleurs, les incertitudes actuelles sur les performances des tests de sérodiagnostic disponibles dans un contexte de diagnostic rétrospectif de l'infection par le virus de la dengue et le niveau de séroprévalence de la dengue dans ce département conduisent à s'interroger sur la capacité à mettre en œuvre une stratégie de dépistage pré-vaccinal efficace permettant de ne proposer la vaccination qu'aux personnes ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue.

En conséquence, la HAS ne recommande pas l'utilisation du vaccin Dengvaxia® pour les personnes qui vivent ou se rendent à La Réunion.

Cette position de la HAS pourra être révisée en fonction de l'évolution de l'épidémiologie de la dengue à La Réunion d'une part, et la disponibilité d'un test diagnostique plus spécifique d'autre part.

Les recommandations portant sur la place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les territoires français d'Amérique et à Mayotte seront produites ultérieurement.

Introduction

Dengvaxia® est un vaccin vivant atténué composé des 4 sérotypes du virus de la dengue. Chaque sérotype est obtenu par une recombinaison génétique entre le virus de la fièvre jaune et les sérotypes sauvages du virus de la dengue. Il a été développé par le laboratoire Sanofi Pasteur.

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a rendu le 18 octobre 2018 un avis favorable pour une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne de ce vaccin.

Suite à cette recommandation, la HAS a reçu une saisine de la Direction Générale de la Santé (DGS) afin d'évaluer l'intérêt et les conditions de l'utilisation de Dengvaxia® dans les départements français d'Outre-mer (La Réunion dans un premier temps), sous réserve de la décision de la Commission Européenne sur l'octroi de l'AMM dans l'Union Européenne, et ce dans les 2 mois suivant l'avis favorable du CHMP.

Dengvaxia® a obtenu une AMM européenne le 12 décembre 2018 pour l'immunisation active contre la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue des personnes âgées de 9 à 45 ans qui ont déjà été infectées par le virus de la dengue, déterminé par le dépistage pré-vaccinal, et qui vivent dans des zones où cette infection est endémique.

L'AMM précise que :

- Les sujets sans antécédent d'infection par le virus de la dengue ou pour lesquels cette information n'est pas connue ne doivent pas être vaccinés car un risque accru d'hospitalisation pour une dengue et de dengue cliniquement sévère (principalement dengue hémorragique de grade 1 ou 2) a été observé chez ces sujets au cours du suivi à long terme des études cliniques. Aussi, un antécédent d'infection par le virus de la dengue doit être confirmé avant la vaccination sur la base d'un antécédent de dengue biologiquement confirmée ou par le biais de tests sérologiques validés.
- Etant donné l'absence de données sur la tolérance, d'immunogénicité ou d'efficacité chez les voyageurs vivant dans des zones non endémiques et se rendant dans des zones endémiques, la vaccination chez ces personnes n'est pas recommandée.

1. La dengue: aspects virologiques et cliniques et épidémies récentes à La Réunion

1.1 La dengue: aspects virologiques et cliniques

La dengue est une maladie virale transmise par les moustiques. Le virus de la dengue est disséminé par plusieurs espèces de moustiques du type *Aedes*, principalement *A. aegypti* (que l'on trouve dans les régions tropicales et subtropicales) et *A. albopictus* (régions tempérées).

Le virus de la dengue est un virus à ARN de la famille des *Flaviviridae*. Il existe quatre sérotypes différents de ce virus (DENV-1, 2, 3 et 4) qui sont sérologiquement et génétiquement distincts même s'ils ont en commun plusieurs antigènes structuraux. L'infection par un sérotype induit habituellement une immunité à vie contre ce sérotype, mais seulement une protection croisée temporaire contre d'autres sérotypes. Une infection subséquente d'un sérotype différent augmente le risque de complications graves.

Les autres Flavivirus comprennent le virus de la fièvre jaune, le virus du Nil occidental, le virus Zika, le virus de l'encéphalite japonaise et le virus de l'encéphalite à tiques.

Les symptômes commencent généralement de trois à quatorze jours après l'infection. Ils peuvent associer une forte fièvre, des maux de tête, des vomissements, des douleurs musculaires et articulaires, des douleurs rétro-orbitaires et une éruption cutanée maculopapuleuse caractéristique. Le rétablissement survient généralement en deux à sept jours. Dans une petite proportion de cas (<1%), la maladie évolue vers une forme sévère voire hémorragique qui met la vie en danger, entraînant des saignements, une baisse du taux de plaquettes sanguines et des fuites de plasma sanguin, ou vers le syndrome de choc de la dengue (avec une baisse de la tension artérielle). L'infection peut néanmoins ne pas entraîner de symptômes; la proportion de formes asymptomatiques est estimée de 50% à 80%.

La confirmation biologique de l'infection peut être effectuée par plusieurs méthodes :

- dans les 5 premiers jours après le début des signes (DDS) : RT-PCR ou détection de l'antigène NS1 ;
- entre 5 et 7 jours après la DDS : RT-PCR et sérologie (IgM et IgG) ;
- plus de 7 jours après la DDS : sérologie uniquement (IgM et IgG), à renouveler à 15 jours d'intervalle minimum dans le même laboratoire si le premier résultat est positif.

1.2 Épidémies récentes à La Réunion

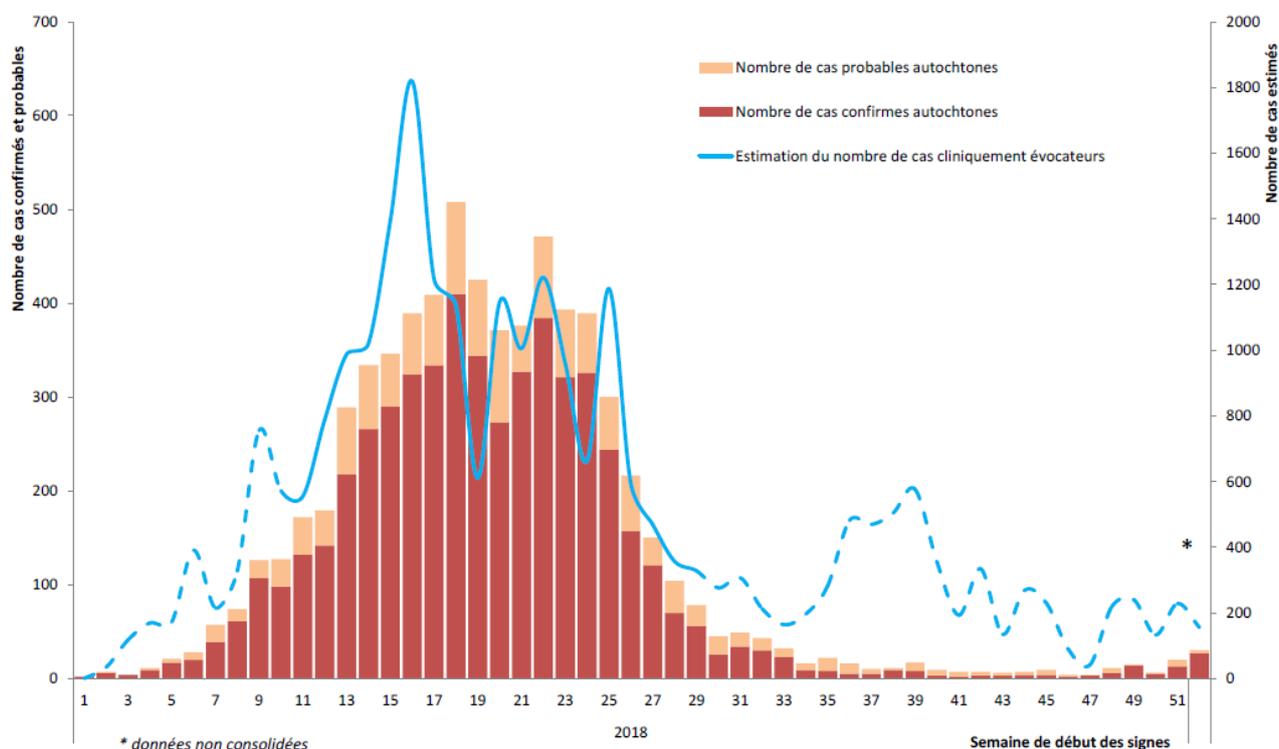
Le virus de la dengue a circulé régulièrement sur l'île de La Réunion (population estimée à 883 247 habitants en 2018) au cours des dernières décennies. Le vecteur incriminé était *A. albopictus* (1, 2).

Une étude de séroprévalence réalisée en 2008 chez les donneurs de sang montrait un taux de séroprévalence à 3,1 %. Il augmentait avec l'âge (8,8 % chez les plus de 50 ans (3)).

Après une épidémie massive en 1977-1978, avec un taux d'attaque d'environ 30 à 35 % (1, 2), des épisodes limités de transmission de la dengue pendant l'été austral sont survenus à plusieurs reprises de 2004 à 2017. Le nombre de cas restait limité : 231 cas en 2016, 228 cas en 2004 et des épisodes avec moins de 30 cas par an entre 2005 et 2015. En 2017, 97 cas ont été identifiés mais, pour la première fois, la transmission ne s'est pas interrompue pendant l'hiver austral (juin-octobre).

L'épidémie la plus récente s'est déclarée en 2018, avec au 30 décembre une estimation de plus de 26 000 cas cliniquement évocateurs (données médecins sentinelles), dont 6763 cas confirmés biologiquement (Figure 1). Le pic de l'épidémie a été observé en mai 2018 et il n'y a pas eu d'arrêt de la transmission pendant l'hiver austral.

Figure 1. Répartition par semaine de début des signes des cas de dengue biologiquement confirmés ou probables et estimation du nombre de cas cliniquement évocateurs, La Réunion, 2018. Santé publique France (4)



Au cours l'épidémie de 2018, le seul sérotype détecté était le DENV-2. Au 30 décembre 2018, 155 cas avaient été hospitalisés et 26 cas classés comme cas graves de dengue. Le nombre de décès dus à la dengue signalés à la CIRE par l'ARS pendant l'épidémie était de 6.

Les données concernant les cas hospitalisés jusqu'en novembre 2018 montrent que 59% des cas hospitalisés concernaient des personnes âgées de 15 à 64 ans (5% des enfants de moins de 15 ans et 36% des adultes de 65 ans et plus). 31 % des patients hospitalisés pour une dengue présentaient au moins un facteur de risque (grossesse, immunodépression, thrombocytopénie, drépanocytose).

Au total, la situation épidémiologique de la dengue à La Réunion est caractérisée jusqu'en 2016 par une circulation discontinue de faible intensité avec de longues périodes inter-épidémiques. Depuis 2017, on assiste à un phénomène épidémique associé au maintien d'une transmission de faible intensité pendant l'hiver austral.

A ce stade il apparaît prématuré de conclure à une endémisation de la dengue sur l'île de la Réunion.

1.3 Modélisation du risque d'une épidémie de dengue en 2019

Devant l'évolution du profil épidémiologique de la dengue sur l'île de La Réunion en 2017 et début 2018, l'équipe de modélisation mathématique des maladies infectieuses de l'Institut Pasteur a réalisé, en lien avec Santé Publique France, une modélisation de la transmission de la dengue qui prend en compte l'épidémiologie récente de la dengue ainsi que les conditions météorologiques et climatiques locales. Il s'agissait d'analyser le risque de survenue d'une 2ème vague épidémique en 2019 et son ampleur (données non publiées).

Selon cette modélisation, le développement d'une 2ème vague épidémique à l'été austral 2018-19 apparaissait dans la quasi-totalité des scénarii testés. Le scénario qui offrait la meilleure adéquation aux données anticipait que l'épidémie allait reprendre et concerner entre 17% et 50% de la

population d'ici à fin 2019 (taux d'infection qui lorsque l'on le cumule avec le taux de séroprévalence actuel reste inférieur au seuil de 80% retenu par l'OMS pour envisager la vaccination sans dépistage préalable) .

Presque tous les modèles indiquaient que la proportion d'individus infectés durant la première vague simulée se situe entre 5 et 10% de la population.

2. Résumé des caractéristiques du produit

Dengvaxia® est indiqué dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue et vivant dans des zones d'endémie.

2.1 Restrictions à l'utilisation

Le résumé des caractéristiques du produit décrit en détail les situations particulières dans lesquelles le vaccin peut être utilisé et souligne les raisons pour lesquelles certaines restrictions s'appliquent à certaines populations.

2.1.1 Tranche d'âge

Dengvaxia® ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 9 ans. Chez les sujets vaccinés âgés de 2 à 8 ans n'ayant pas d'antécédent d'infection par le virus de la dengue, les données de suivi de tolérance à long terme ont montré un risque accru de dengue nécessitant une hospitalisation, y compris de dengue cliniquement sévère (voir paragraphe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour confirmer la tolérance et l'efficacité du vaccin chez les sujets âgés de moins de 9 ans ayant déjà été infectés par un virus de la dengue.

2.1.2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les sujets sans antécédent d'infection par le virus de la dengue ou pour lesquels cette information n'est pas connue ne doivent pas être vaccinés car un risque accru d'hospitalisation pour dengue et de dengue cliniquement sévère (principalement dengue hémorragique de grade 1 ou 2) a été observé chez ces sujets au cours du suivi à long terme des études cliniques.

En l'absence de documentation d'une infection antérieure par le virus de la dengue, un antécédent d'infection doit être confirmé par le biais d'analyses sérologiques avant la vaccination (voir section **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Pour éviter la vaccination de sujets faux positifs, seules les méthodes d'analyses avec une performance adéquate en termes de spécificité et de réactivité croisée selon l'épidémiologie locale de la maladie doivent être utilisées.

2.1.3 Voyageurs

Il n'y a pas de données sur la tolérance, l'immunogénicité ou l'efficacité permettant d'envisager la vaccination chez les sujets vivant dans des zones non endémiques et qui se rendent dans des zones d'endémie. La vaccination de ces personnes n'est donc pas recommandée.

2.1.4 Flambées épidémiques

Le RCP indique que Dengvaxia® ne doit pas être utilisé dans un contexte de flambée épidémique de dengue dans les régions non-endémiques. L'utilisation du vaccin est autorisée uniquement dans les zones endémiques (en l'absence de données d'immunogénicité et d'efficacité hors zones d'endémie).

2.1.5 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

- Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction ;

- Les données sur l'utilisation de Dengvaxia® chez la femme enceinte sont limitées. Ces données ne sont pas suffisantes pour conclure sur l'absence d'effets potentiels de Dengvaxia® au cours de la grossesse, du développement embryo-fœtal et du développement postnatal ;
- Dengvaxia® étant un vaccin vivant atténué, il est contre-indiqué pendant la grossesse ;
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant au moins un mois après chaque injection.

Allaitement :

- Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur l'allaitement;
- Les données concernant l'excrétion du virus de la dengue dans le lait maternel sont très limitées ;
- De plus, considérant que Dengvaxia® est un vaccin vivant atténué et étant donné que les données post-commercialisation sur l'utilisation chez les femmes allaitantes sont très limitées, le vaccin est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité :

- Aucune étude spécifique n'a été menée sur la fertilité ;
- Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité des femelles.

3. Revue de la littérature sur l'efficacité, la tolérance, l'immunogénicité, et l'innocuité du vaccin

Une revue de la littérature a été réalisée à partir de la base PubMed portant sur des données sur l'efficacité de Dengvaxia®, l'immunogénicité, la tolérance et son innocuité.

3.1 L'efficacité

Les données d'efficacité sont issues de deux essais de phase 3, et ont fait l'objet de plusieurs analyses secondaires.

3.1.1 L'essai CYD14

L'essai CYD14 était un essai de phase 3, contrôlé et randomisé dans cinq pays asiatiques (Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande, et Vietnam) et publié en 2014 (5). Plus de 10 000 enfants âgés de 2 à 14 ans ont été randomisés pour recevoir Dengvaxia® (6 851 enfants) ou un placebo (3 424 enfants, qui ont reçu une solution de chlorure de sodium).

L'infection par le virus de la dengue a été confirmée par un résultat positif à l'un des tests diagnostiques : le test ELISA NS1 ou la RT-PCR. Les enfants ont été suivis pendant 25 mois pour la tolérance et l'efficacité sur toutes les formes de dengue puis pendant 4 ans supplémentaires pour les hospitalisations pour dengue et les dengues sévères.

L'efficacité globale du vaccin contre la dengue virologiquement confirmée (DVC) symptomatique, quelle que soit la sévérité et le sérotype, était 56,5 % [IC 95 % : 43,8 ; 66,4].

L'efficacité était plus élevée chez les personnes antérieurement séropositives (au moment de la vaccination) (74,3 % [IC 95 % : 53,2 ; 86,3]) que chez les personnes séronégatives (au moment de la vaccination) (35,5 % [IC 95 % : -26,8 ; 66,7]).

3.1.2 L'essai CYD15

L'essai CYD15 était un essai de phase 3, contrôlé et randomisé dans cinq pays d'Amérique latine (Colombie, Brésil, Mexique, Porto Rico et Honduras) et publié en 2015 (6). Les chercheurs ont inclus 20 869 enfants âgés de 9 à 16 ans; 13 920 ont reçu Dengvaxia® et 6 949 ont reçu un placebo de solution de chlorure de sodium.

L'infection par le virus de la dengue a été confirmée par un résultat positif à l'un des deux tests diagnostiques : le test ELISA NS1 ou la RT-PCR. Les enfants ont été suivis pendant 25 mois pour la tolérance et l'efficacité sur toutes les formes de dengue puis pendant 4 ans supplémentaires pour les hospitalisations pour dengue et les dengues sévères.

L'efficacité globale du vaccin contre la DVC symptomatique, quelle que soit la sévérité et le sérotype, était 60,8 % [IC 95 % : 52,0 ; 68,0].

L'efficacité vis-à-vis des quatre différents sérotypes (quel que soit le statut sérologique à l'inclusion) est présentée dans le

Tableau 1. Elle était la plus élevée pour le sérotype 4 et la plus faible pour le sérotype 2.

L'efficacité du vaccin pour les enfants qui avaient été infectés par la dengue avant le recrutement de l'essai (83,7 % [IC 95 % : 62,2 ; 93,7]) était plus élevée que pour les enfants n'ayant pas été infectés par la dengue auparavant (43,2 % [IC 95 % : -61,5 ; 80,0]).

Tableau 1. Efficacité d'un vaccin spécifique au sérotype

Sérotype	Estimation de l'efficacité du vaccin	IC 95 %
1	50,3 %	29,1 ; 65,2
2	42,3 %	14,0 ; 61,1
3	74,0 %	61,9 ; 82,4
4	77,7 %	60,2 ; 88,0

3.1.3 Les analyses secondaires

Les analyses combinant les données des deux études de phase 3 ont permis d'obtenir des résultats d'efficacité plus stratifiés.

Une analyse a démontré la différence d'efficacité du vaccin selon l'âge de l'enfant, l'efficacité étant réduite chez les jeunes enfants avant 9 ans (7). La même étude a rapporté des résultats d'efficacité regroupés stratifiés par sérotype, ainsi qu'en fonction du statut sérologique vis-à-vis de la dengue (antécédent d'infection par le virus de la dengue) (Tableau 2).

Tableau 2. Résultats d'efficacité à 25 mois regroupés de Hadinegoro et al. Le statut immunitaire a été déterminé au moment de la vaccination.

Tranche d'âge	Sérotype	Statut immunitaire	Efficacité	IC 95 %
2-16 ans	Tous	Tous	60,3 %	55,7 ; 64,5
9-16 ans	Tous	Tous	65,6 %	60,7 ; 69,9
9-16 ans	1	Tous	58,4 %	47,7 ; 66,9
9-16 ans	2	Tous	47,1 %	31,3 ; 59,2
9-16 ans	3	Tous	73,6 %	64,4 ; 80,4
9-16 ans	4	Tous	83,2 %	76,2 ; 88,2
9-16 ans	Tous	Séropositif	81,9 %	67,2 ; 90,0
9-16 ans	Tous	Séronégatif	52,5 %	5,9 ; 76,1

Une autre analyse secondaire (8) a stratifié l'efficacité du vaccin selon l'âge et le sérotype (

Tableau 3, page 15), ainsi que selon l'âge et le statut immunitaire (

Tableau 4, page 15). L'efficacité du vaccin contre le sérotype 2 était la plus faible pour les deux groupes d'âge et l'efficacité contre le sérotype 4 la plus élevée. Chez les enfants plus âgés sans antécédent d'une infection antérieure par le virus de la dengue (séronégatifs), l'estimation de l'efficacité du vaccin était très incertaine, avec une efficacité estimée de 23,6% [IC 95% -15,3 ; 54,3].

Tableau 3. L'efficacité du vaccin selon l'âge et le sérotype de Yang et al. à 25 mois

Sérotype	9 à 11 ans		12 à 16 ans	
	Estimation et IC 95 %		Estimation et IC 95 %	
1	60,0 %	47,4 ; 69,9	58,0 %	43,9 ; 68,2
2	43,8 %	26,5 ; 59,1	54,5 %	38,0 ; 67,3
3	67,3 %	54,3 ; 77,2	79,5 %	70,4 ; 88,0
4	78,3 %	67,5 ; 86,7	86,5 %	78,2 ; 93,0
Tous	61,3 %	54,2 ; 68,1	67,7 %	60,5 ; 73,6

Tableau 4. L'efficacité du vaccin selon l'âge et le statut immunitaire de Yang et al. à 25 mois. Le statut immunitaire a été déterminé au moment de la vaccination.

Tranche d'âge	Séropositifs		Séronégatifs	
	Estimation et IC 95 %		Estimation et IC 95 %	
9 à 11 ans	73,4 %	62,6 ; 82,1	34,6 %	3,6 ; 59,4
12 à 16 ans	80,6 %	72,9 ; 87,3	23,6 %	-15,3 ; 54,3

3.1.4 Efficacité chez les adolescents de plus de 16 ans et les adultes

Aucune étude d'efficacité clinique n'a été menée chez les sujets de 17 à 45 ans vivant dans des zones endémiques. L'efficacité clinique du vaccin est estimée par l'extrapolation des données d'immunogénicité. Aucun corrélat de protection contre la dengue n'a été établi à ce jour, même si certaines corrélations ont été décrites entre des titres élevés d'anticorps neutralisants induits par la vaccination et la protection contre le virus de la dengue d'un sérotype donné (9).

3.1.5 Durée de la protection

L'efficacité vaccinale contre la DVC symptomatique de gravité quelconque au cours des 25 premiers mois suivant l'administration de la première dose a été mesurée à travers une surveillance active. Après cette période, l'objectif de la surveillance a été modifié pour enregistrer les cas de dengue avec hospitalisation.

Chez les participants séropositifs (au moment de la vaccination) de 9 à 16 ans, les incidences cumulées des DVC entraînant une hospitalisation et des DVC sévères jusqu'au 60e mois après la première dose vaccinale étaient de 0,38 % [IC 95 % : 0,26 ; 0,54] et de 0,08 % [IC 95 % : 0,03 ; 0,17], respectivement, chez les sujets vaccinés et de 1,88 % (IC 95 % : 1,54 ; 2,31) et de 0,48 % [IC 95 % : 0,34 ; 0,69] chez les personnes ayant reçu un placebo (10).

Chez les participants séronégatifs (au moment de la vaccination) de 9 à 16 ans, les incidences cumulées des DVC entraînant une hospitalisation et des DVC sévères jusqu'au 60e mois après la première dose vaccinale étaient de 1,57 % [IC 95 % : 1,13 ; 2,19] et de 0,40 % [IC 95 % : 0,22 ; 0,75] chez les sujets vaccinés, respectivement, et de 1,09 % [IC 95 % : 0,53 ; 2,27] et de 0,17 % [IC 95 % : 0,04 ; 0,83] chez les personnes ayant reçu un placebo (10).

3.2 La tolérance

Une méta-analyse, publiée en 2016, a évalué les données de sécurité vaccinale issues de 18 études de phase I, II III menées chez plus de 26 300 sujets d'âge compris entre 2 et 60 ans et ayant reçu au-moins une dose de Dengvaxia®. Treize de ces essais étaient randomisés et contrôlés. En général, dans les principales études, une fréquence plus élevée de réactions au site d'injection a été observée dans le groupe vaccin vs groupe placebo (50,9 % vs 40,1 %). Les effets

locaux ont été majoritairement rapportés dans la tranche d'âge 2-8 ans. Dans les deux groupes, la réaction locale la plus fréquemment signalée était la douleur. Il a également été observé une fréquence plus élevée de réactions systémiques dans le groupe vaccin vs groupe placebo (65,7% vs 57,7 %). Dans les deux groupes, les deux réactions systémiques les plus fréquemment rapportées ont concerné les maux de tête et des malaises. Quant à la fréquence et à la nature des effets indésirables graves, ils étaient comparables dans les deux groupes (11).

Une seconde méta-analyse, publiée en 2017, a regroupé les données de tolérance de neuf études vaccinales préventives randomisées contrôlées de phase II et III (menées chez plus de 23 000 sujets exposés au Dengvaxia® et d'âge compris entre 2 et 45 ans). Les réactions indésirables attendues et transitoires les plus fréquemment observées dans les groupes vaccin vs groupes placebo ont concerné des effets au site d'injection à type d'érythème (RR 0,55 ; IC 95 % : 0,34 à 0,89 ; p=0,005) et d'œdème (RR 0,33 ; IC 95 % : 0,17 à 0,64 ; p=0,009). En revanche, aucune différence en termes de fréquence de survenue n'a été identifiée dans les deux groupes pour des effets indésirables suivants : douleur locale, fièvre, malaise, maux de tête, myalgie et asthénie. Bien qu'un nombre plus élevé de réactions secondaires graves ait été observé dans le groupe contrôle, aucune différence n'a été rapportée dans les deux groupes (RR 0,76 ; IC 95 % : 0,59 à 0,98 ; p=0,20) (12).

En résumé, le profil d'innocuité de Dengvaxia® était semblable à celui du placebo pour tous les groupes. Les effets indésirables étaient généralement transitoires, légers à modérés. Aucun problème d'innocuité n'a été identifié.

3.3 L'immunogénicité

3.3.1 Les personnes âgées de plus de 16 ans

Une étude a résumé les résultats de tous les essais d'immunogénicité pour Dengvaxia® (13). Six études ont évalué l'immunogénicité de Dengvaxia® chez les adultes. Trois de ces études ont été réalisées dans des zones endémiques (n=294, Vietnam, Singapour et Inde) et trois dans des zones non endémiques (n=873, USA et Australie).

Les moyennes géométriques des titres (MGT) ont été mesurées par test de neutralisation par réduction de plages (PRNT50) dans toutes les études. Chez les adultes, les MGT étaient constamment plus élevées dans les régions endémiques que dans les régions non endémiques, tant avant la première dose qu'après la troisième dose (Tableau 5, page 17). Les participants séropositifs (au moment de la vaccination) à au moins un sérotype de la dengue avant vaccination avaient en général des MGT plus élevées après la troisième dose pour tous les sérotypes que ceux qui étaient séronégatifs (au moment de la vaccination), quelle que soit la région. L'augmentation de la réponse immunitaire était plus marquée chez les séronégatifs.

3.3.2 Les enfants

Les études qui ont évalué l'immunogénicité chez les enfants n'ont été réalisées que dans des zones endémiques (13). En général, les MGT étaient plus élevées chez les adultes et les adolescents que chez les enfants âgés de 6 à 11 ans dans les régions endémiques (Tableau 5, page 18). Chez les individus séronégatifs (au moment de la vaccination), les jeunes enfants avaient des MGT plus élevées que les adultes et les adolescents.

Tableau 5. Données d'immunogénicité pour les sérotypes 1, 2, 3 et 4 de la dengue chez les adultes vivant ou non en zones endémiques. Les résultats sont les MGT et IC 95 %.

Tranche d'âge	Étude	N	Avant la dose 1 Sérotipe 1	Après la dose 3 Sérotipe 1	Avant la dose 1 Sérotipe 2	Après la dose 3 Sérotipe 2	Avant la dose 1 Sérotipe 3	Après la dose 3 Sérotipe 3	Avant la dose 1 Sérotipe 4	Après la dose 3 Sérotipe 4
Les adultes (zones non endémiques)	CYD12	101	5,04 (4,96 ; 5,13)	24,4 (18,5 ; 32,1)	5,13 (4,87 ; 5,40)	54,8 (38,7 ; 77,7)	6,60 (5,78 ; 7,53)	63,5 (46,9 ; 85,9)	5,26 (4,96 ; 5,59)	133 (98,6 ; 179)
	CYD17	655	5,12 (5,05 ; 5,21)	18,0 (16,3 ; 19,8)	5,22 (5,05 ; 5,39)	45,3 (39,8 ; 51,5)	5,31 (5,14 ; 5,49)	74,9 (68,2 ; 82,4)	5,24 (5,11 ; 5,38)	111 (99,2 ; 125)
	CYD51	117	5,38 (4,85 ; 5,96)	14,8 (11,3 ; 19,4)	5,19 (4,82 ; 5,58)	51,2 (38,2 ; 68,6)	5,32 (4,94 ; 5,73)	45,7 (35,0 ; 59,8)	5,78 (5,16 ; 6,48)	66,8 (50,9 ; 87,8)
Les adultes (zones endémiques)	CYD22	20	327 (148 ; 725)	695 (335 ; 1443)	350 (168 ; 730)	825 (493 ; 1383)	160 (87,5 ; 291)	424 (286 ; 627)	75,0 (35,0 ; 161)	375 (251 ; 561)
	CYD28	148	15,8 (11,7 ; 21,5)	48,7 (33,6 ; 70,4)	16,9 (12,3 ; 23,1)	66,9 (47,9 ; 93,5)	14,5 (11,2 ; 18,7)	88,4 (68,6 ; 114)	10,1 (8,03 ; 12,7)	122 (96,5 ; 155)
	CYD47	126	184 (127 ; 268)	461 (340 ; 625)	204 (141 ; 294)	484 (370 ; 634)	219 (153 ; 312)	709 (552 ; 911)	55,4 (41,4 ; 74,2)	336 (271 ; 417)

Tableau 6. Données d'immunogénicité pour les sérotypes 1, 2, 3 et 4 de la dengue chez les adolescents âgés 12 à 17 ans et les enfants vivant en zones endémiques. Les résultats sont les MGT et IC 95 %.

Tranche d'âge	Étude	N	Avant la dose 1 Sérotipe 1	Après la dose 3 Sérotipe 1	Avant la dose 1 Sérotipe 2	Après la dose 3 Sérotipe 2	Avant la dose 1 Sérotipe 3	Après la dose 3 Sérotipe 3	Avant la dose 1 Sérotipe 4	Après la dose 3 Sérotipe 4
Les adolescents, 12 à 17 ans	CYD14	400	93,1 (73,5 ; 118)	305 (249 ; 372)	152 (121 ; 190)	592 (506 ; 692)	84,2 (67,6 ; 105)	309 (261 ; 367)	51,2 (42,4 ; 61,8)	213 (185 ; 245)
	CYD22	20	59,9 (17,7 ; 203)	192 (68,6 ; 536)	83,2 (29,5 ; 235)	334 (132 ; 845)	36,3 (17,1 ; 76,9)	135 (66,9 ; 274)	26,9 (12,2 ; 59,2)	183 (87,0 ; 385)
	CYD28	141	6,47 (5,31 ; 7,89)	28,5 (21,4 ; 37,9)	7,45 (5,95 ; 9,33)	48,7 (37,4 ; 63,5)	6,84 (5,81 ; 8,06)	71,4 (56,3 ; 90,7)	5,83 (5,17 ; 6,56)	79,2 (64,2 ; 97,8)
Les enfants, 6 à 11 ans	CYD14	468	42,6 (34,5 ; 52,5)	149 (126 ; 176)	63,1 (51,1 ; 77,9)	321 (280 ; 368)	48,8 (39,8 ; 59,9)	222 (190 ; 259)	29,0 (24,5 ; 34,2)	153 (137 ; 172)
	CYD22	40	26,8 (13,2 ; 54,3)	93,9 (54,4 ; 162)	28,1 (15,2 ; 51,9)	185 (116 ; 295)	24,1 (14,0 ; 41,4)	147 (104 ; 206)	12,9 (8,55 ; 19,6)	131 (93,0 ; 185)
	CYD23	171	48,5 (33,9 ; 69,4)	172 (125 ; 236)	66,4 (46,0 ; 95,7)	384 (295 ; 498)	35,3 (26,6 ; 46,9)	374 (300 ; 465)	32,2 (24,2 ; 42,8)	164 (137 ; 196)
	CYD28	103	5,49 (5,11 ; 5,89)	53,7 (41,5 ; 69,6)	6,01 (5,10 ; 7,08)	95,5 (73,3 ; 124)	6,21 (5,42 ; 7,11)	128 (102 ; 160)	5,63 (5,07 ; 6,25)	109 (88,1 ; 134)
	CYD32	100	22,2 (14,1 ; 34,8)	192 (136 ; 272)	22,5 (14,2 ; 35,6)	203 (144 ; 285)	20,0 (13,7 ; 29,2)	220 (164 ; 295)	11,8 (8,79 ; 15,8)	123 (95,7 ; 159)

3.4 L'innocuité

Les deux études de phase III mentionnées précédemment et l'étude de phase IIb (CYD23/57 (14)) ont fait l'objet d'une nouvelle analyse récemment (10). Les chercheurs ont été en mesure de reclasser rétrospectivement le statut sérologique de la majorité des participants en utilisant une procédure diagnostique différente pour la dengue afin d'identifier les personnes séronégatives et séropositives. Grâce à un nouveau test ELISA anti NS1 (qui se positive avec la dengue et pas avec le vaccin), on a pu inférer rétrospectivement le statut sérologique de départ grâce aux échantillons collectés jusqu'au 13ème mois des essais. Ces données ont été utilisées pour évaluer en fonction du statut sérologique avant vaccination le risque d'infection sévère par la dengue et le risque d'hospitalisation pour une infection à la dengue après vaccination (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Tableau 7. Risque de dengue symptomatique virologiquement confirmée (DVC) entraînant une hospitalisation ou de DVC sévère en fonction de statut sérologique jusqu'à 6 ans après la première dose vaccinale, Sridhar et al. Le statut immunitaire a été déterminé au moment de la vaccination.

Les risques relatifs	Tranche d'âge	Séropositif (IC 95 %)	Séronégatif (IC 95 %)
La DVC avec hospitalisation	9 à 16 ans	0,21 (0,14 ; 0,31)	1,41 (0,74 ; 2,68)
La DVC sévère	9 à 16 ans	0,16 (0,07 ; 0,37)	2,44 (0,47 ; 12,56)
La DVC avec hospitalisation	2 à 8 ans	0,50 (0,33 ; 0,77)	1,95 (1,19 ; 3,19)
La DVC sévère	2 à 8 ans	0,58 (0,26 ; 1,30)	3,31 (0,87 ; 12,54)

Les risques attribuables sur une période de 5 ans pour 1000 personnes vaccinées séronégatives âgées de 9 à 16 ans étaient de 4,78 (IC 95 % : -13,99 ; 24,00) pour les DVC entraînant une hospitalisation et de 2,30 (IC 95,% : -7,00 ; 10,67) pour les DVC sévères. Les mêmes statistiques pour 1000 personnes vaccinées et séropositives étaient -15,08 (IC 95 % : -25,44 ; -4,97) et -4,05 (IC 95 % : -9,59 ; -0,63).

4. Tests de diagnostic de la dengue

Au bout de 4 à 5 jours de maladie, le virus et les antigènes de la dengue disparaissent de la circulation sanguine en même temps qu'apparaissent les anticorps spécifiques de la dengue, il faut alors faire appel à des épreuves sérologiques pour identifier une infection antérieure à la dengue.

4.1 Tests de laboratoire

L'OMS recommande que les personnes admissibles à un programme de vaccination contre la dengue soient soumises à un test sérologique hautement spécifique et d'une grande sensibilité afin d'évaluer la présence ou l'absence d'anticorps anti-dengue. La plupart des tests ELISA IgG de diagnostic disponibles sur le marché, ajustés pour mesurer l'exposition passée à la dengue, ont une sensibilité élevée mais une moindre spécificité (variable selon la circulation d'autres flavivirus) due à une réactivité croisée avec d'autres flavivirus et certains vaccins dirigés contre les flavivirus ; néanmoins, ces tests sont toujours considérés informatifs pour cibler la vaccination à un niveau populationnel.

Le test de neutralisation par réduction des plages (PRNT) est le test sérologique le plus spécifique pour la détermination des anticorps spécifiques d'un virus infectieux et peut être utilisé pour confirmer le flavivirus infectieux à partir d'un échantillon de sérum convalescent (15). Ce test biologique est fondé sur l'interaction spécifique du virus et des anticorps présents dans le sérum *in vitro* qui aboutit à la neutralisation du virus par les anticorps de sorte qu'il n'est plus capable d'infecter et de se répliquer en culture cellulaire *in vitro*. Le résultat du titrage des anticorps neutralisants est exprimé sous forme de la dilution du sérum qui neutralise à 50% *in vitro* un virus spécifique. Ce critère d'évaluation des anticorps neutralisants du sérum à un virus spécifique n'est pas bien corrélé au niveau de protection immunitaire contre le virus.

4.2 Tests de diagnostic rapide

Les tests rapides ont un intérêt pour le dépistage pré-vaccinal parce qu'ils peuvent être effectués au centre de soins, mais ces tests ont été évalués dans le contexte de la détection des infections aiguës par la protéine non structurale 1 (NS1) et les anticorps IgM, notamment en faisant la différence entre infections primaires et secondaires, pour lesquelles leur sensibilité et spécificité sont extrêmement variables (16-19). Aucun test rapide n'a encore été validé et homologué pour déterminer le statut sérologique vis-à-vis de la dengue. Le manque de données sur la performance des tests rapides pour la caractérisation sérologique des expositions passées par les IgG ne permet pas actuellement sans évaluation leur utilisation pour estimer la séroprévalence. Toutefois l'OMS indique que l'utilisation des tests rapides actuels comprenant une détection des IgG peut être envisagée, dans les contextes de forte transmission jusqu'à ce que des tests plus performants soient disponibles (20).

Aucun article n'est publié à ce jour pour évaluer des tests permettant de prouver spécifiquement la présence d'IgG anti-dengue confirmant que la personne a déjà été infectée. La seule étude d'évaluation de la détection des IgG avec des tests rapides (attention détection et non évaluation de la spécificité des anticorps contre la dengue par rapport à d'autres flavivirus) trouvée dans la littérature montre sur 170 échantillons de patients ayant une maladie fébrile « dengue like » mais négatifs pour la dengue une spécificité de 100% pour le test rapide SD et de 36% pour le test rapide CTK (21).

4.3 La réactivité croisée potentielle avec d'autres flavivirus

Il est connu que les tests de diagnostic de la dengue peuvent donner des résultats positifs si la personne a déjà été infectée par un autre flavivirus (les virus Zika, ou West Nile et les virus de l'encéphalite à tiques, de l'encéphalite japonaise ou de la fièvre jaune), et pas nécessairement par la dengue (22, 23). Les anticorps IgG anti-dengue provenant de personnes infectées ciblent principalement les produits des gènes de structure virale, en particulier la protéine d'enveloppe. Comme la protéine de l'enveloppe est similaire sur le plan antigénique aux virus de la famille des flavivirus, les anticorps IgG anti-DENV présentent souvent des épitopes à réaction croisée, ce qui nécessite un test diagnostique de confirmation des anticorps neutralisants pour déterminer la spécificité des anticorps IgG.

La circulation d'autres flavivirus sur l'île de La Réunion rend plus difficile le dépistage pré-vaccinal pour retrouver tous les individus ayant déjà été infectés par la dengue et non par d'autres flavivirus. Aussi, certaines personnes admissibles à la vaccination contre la dengue peuvent même avoir voyagé dans d'autres régions où d'autres flavivirus sont endémiques, ce qui pourrait entraîner un résultat de dépistage de la dengue faux positif.

5. Recommandations de l'OMS

Une note de synthèse a été publiée par l'OMS en septembre 2018 (24), qui remplace la note de synthèse de 2016 (25). Elle passe en revue les données sur l'efficacité du vaccin, l'immunogénicité et l'innocuité, et fait de nouvelles recommandations pour les pays qui envisagent d'intégrer la vaccination contre la dengue dans leur programme de lutte contre la dengue. Les pays ne devront envisager l'introduction du vaccin Dengvaxia® contre la dengue que s'ils sont en mesure d'éviter la vaccination des individus n'ayant jamais été préalablement exposés au virus de la dengue.

5.1 Vaccination avec dépistage pré-vaccinal

La stratégie recommandée pour les pays cherchant à mettre en œuvre une vaccination contre la dengue dans le cadre de leur programme de contrôle de la dengue repose sur un dépistage pré-vaccinal, de préférence à un programme fondé sur le niveau de séroprévalence.

Cette stratégie permet de ne proposer la vaccination qu'aux personnes pour lesquelles la preuve d'une infection antérieure au virus de la dengue peut être établie à l'aide d'un test de dépistage (ou l'expérience attestée d'une infection antérieure). Les personnes séronégatives seraient exclues de l'éligibilité au programme de vaccination.

5.1.1 Les tests de dépistage

Les personnes séronégatives doivent être correctement identifiées de façon à pouvoir être exclues du programme de vaccination. Cela signifie que les tests de dépistage doivent être très spécifiques pour éviter de vacciner à tort une personne séronégative. De plus, les tests de dépistage doivent être très sensibles pour identifier les personnes séropositives qui seraient admissibles à la vaccination.

L'OMS souligne que le niveau de spécificité acceptable peut aussi varier en fonction des conditions de séroprévalence. Si l'on utilisait un test de dépistage présentant une spécificité de 80% dans une situation où la séroprévalence est de 80%, 4% de la population recevrait une primovaccination favorisant une dengue plus sévère, comme conséquence d'une vaccination non voulue, occasionnée par un résultat de test faux positif. Si l'on utilisait un test présentant une spécificité de 95%, 0,4% de la population serait primovaccinée. Dans les contextes où la transmission est plus faible, un test extrêmement spécifique serait nécessaire pour s'assurer que le nombre d'individus séronégatifs vaccinés involontairement reste faible.

L'OMS ne recommande pas de tests de dépistage particuliers pour le programme de contrôle de la dengue, mais le rapport traite des tests sérologiques conventionnels pour le virus de la dengue qui pourraient être utilisés mais qui ne fournissent pas de résultats au centre de soins (ELISA IgG anti-dengue, par exemple).

Le rapport mentionne brièvement les TDR, mais il indique également qu'aucun d'entre eux n'a encore été validé ou homologué spécifiquement pour la détection d'une infection antérieure à la dengue.

5.2 Vaccination sans dépistage pré-vaccinal

Si le dépistage pré-vaccinal n'est pas praticable, l'OMS indique qu'il est possible d'envisager la mise en œuvre d'un programme de vaccination sans dépistage préalable uniquement dans les zones où un taux de séroprévalence d'au moins 80% à l'âge de 9 ans a été relevé. Ces programmes nécessiteront des enquêtes sérologiques dans les zones ne disposant pas de données actualisées sur la séroprévalence. Les pays devront examiner attentivement la résolution du programme (district ou sous-district, par exemple), ainsi que la divulgation du risque de vaccination des personnes séronégatives qui résident dans des zones à séroprévalence élevée.

Dans les zones où la séroprévalence excède 80% chez les enfants de 9 ans, pour chaque cas excédentaire de DVC avec hospitalisation chez un enfant séronégatif vacciné, 13 cas de DVC avec hospitalisation seraient prévenus. Pour chaque cas excédentaire de DVC sévère chez un enfant séronégatif vacciné, 7 cas de DVC sévère seraient prévenus (24).

5.3 Sélection de la tranche d'âge ciblée par la vaccination

Dans la plupart des pays, la tranche d'âge pour le vaccin est de 9 à 45 ans. L'OMS ne recommande pas qu'un groupe d'âge en particulier soit vacciné en priorité, car cela dépendra de l'épidémiologie locale de la dengue.

La tranche d'âge optimale à viser est celle précédant immédiatement l'âge de plus forte incidence de la dengue sévère, celui-ci peut être déterminé à partir des données de surveillance systématique confirmées en laboratoire de niveau national et infranational.

5.4 Calendrier de vaccination

Il est recommandé d'administrer le vaccin sous forme de série de 3 doses, à 6 mois d'intervalle. Si une dose est retardée, il n'est pas nécessaire de recommencer le calendrier de vaccination et les doses restantes devront être administrées aussitôt que possible.

5.5 Autres recommandations importantes

La note de synthèse fait aussi les recommandations suivantes :

- Le vaccin ne devra pas être envisagé comme outil de réponse à une flambée épidémique
- Si une grossesse survient avant la fin du schéma de vaccination, les doses restantes devront être injectées après la fin de la période d'allaitement
- Le vaccin est contre-indiqué chez les individus immunodéprimés
- La vaccination contre la dengue peut être envisagée pour les personnes qui se rendent dans des régions où la transmission de la dengue est élevée, mais seulement si elles ont eu un antécédent de dengue confirmée ou si elles sont séropositives.

6. Conclusion

Compte tenu :

- des restrictions d'utilisation listées dans le RCP du vaccin, en particulier le groupe d'âge pour lequel le vaccin est autorisé et l'exigence que le vaccin ne soit utilisé que dans les régions où la dengue est endémique ;
- du fait que La Réunion ne peut être considérée comme une zone d'endémie pour la dengue ;
- des résultats des essais cliniques en faveur d'un risque d'augmentation des dengues hospitalisées et des dengues sévères chez les sujets séronégatifs avant la vaccination ;
- de la non-disponibilité actuelle des tests de diagnostic spécifiques requis pour un programme de dépistage pré-vaccinal ;
- des recommandations de l'OMS concernant la logistique requise pour l'utilisation du vaccin ;

La HAS ne recommande pas l'utilisation de Dengvaxia® sur l'île de La Réunion dans la situation actuelle. La HAS ne recommande pas l'utilisation de Dengvaxia® également pour les voyageurs qui se rendent à La Réunion.

L'intensité de la transmission de la dengue, documentée par les données de surveillance, de modélisation, des anciennes épidémies documentées et d'une étude de séroprévalence de 2010 ne permettent pas de considérer actuellement l'île de La Réunion comme une zone d'endémie.

Les données issues de la revue de la littérature réalisée au cours de ce travail montrent que le vaccin est bien toléré et qu'il est efficace pour prévenir la dengue chez les individus séropositifs. Par conséquent :

- si la situation épidémiologique de l'île change à l'avenir et l'île est classée comme région endémique ;
- ou si les restrictions d'utilisation concernant les régions non endémiques sont supprimées ;
- et si la sensibilité et la spécificité des TDR permettent un dépistage fiable ;

Cette recommandation pourra être réexaminée pour envisager l'utilisation de Dengvaxia® sur l'île de La Réunion pour contrôler la transmission du virus de la dengue.

Annexe 1. Saisine de la DGS



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Paris, le 3 DEC. 2018

Sous-direction de la veille et de la sécurité sanitaire
Bureau des risques infectieux émergents et des
vigilances (VSSI)
Dossier suivi par B Vion
bruno.vion@sante.gouv.fr

Pégase n° D-18-0301136

**Madame la présidente
de la Haute Autorité de santé
5, avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex**

Objet : saisine relative aux conditions d'utilisation du vaccin Dengvaxia® dans les départements français d'Outre-mer.

Le Comité pour les médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a adopté le 18 octobre 2018 un avis favorable à la mise sur le marché européen du vaccin Dengvaxia®. L'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'Union européenne devrait intervenir au plus tard fin décembre 2018, dans le délai de deux mois qui suit ce premier avis.

Une fois l'AMM accordée, chaque Etat Membre devra produire des recommandations d'utilisation adaptées à la situation locale.

Compte tenu de l'épidémiologie et de la séroprévalence de la dengue dans les départements français d'Outre-mer, je souhaiterais que vous vous prononciez sur l'opportunité d'élaborer une stratégie vaccinale par le vaccin Dengvaxia®.

Si l'opportunité d'une vaccination était reconnue, je souhaiterais que vous précisiez quels groupes de population seraient à cibler, notamment en termes d'âge, de statut immunitaire et de pathologies sous-jacentes.

Je souhaiterais pouvoir disposer de vos recommandations :

- pour La Réunion au plus tard le 15 janvier 2019,
- pour les territoires français d'Amérique et Mayotte d'ici le 28 février 2019.

Je vous remercie pour votre contribution essentielle.

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Jérôme SALOMON

14, avenue Duquesne - 75350 Paris 07 SP - Tél. 01 40 56 60 00

Annexe 2. Méthode du travail

((Dengvaxia[All Fields] OR CYD-TDV[All Fields]) AND (English[Language] OR French[Language])) AND ((efficacy[All Fields] OR effectiveness[All Fields]) OR immunogenicity[All Fields])

((Dengvaxia[All Fields] OR CYD-TDV[All Fields]) AND (English[Language] OR French[Language])) AND ((((((("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields]) OR tolerability[All Fields]) OR ("immune tolerance"[MeSH Terms] OR ("immune"[All Fields] AND "tolerance"[All Fields]) OR "immune tolerance"[All Fields] OR "tolerance"[All Fields] OR "drug tolerance"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "tolerance"[All Fields]) OR "drug tolerance"[All Fields])) OR (adverse[All Fields] AND events[All Fields])) OR (adverse[All Fields] AND reactions[All Fields])) OR (drug-related[All Fields] AND ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields] OR ("side"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "side effects"[All Fields])))

((Dengvaxia[All Fields] OR CYD-TDV[All Fields]) AND (English[Language] OR French[Language])) AND ((duration[All Fields] AND protection[All Fields]) OR waning[All Fields])

Références

1. Coulanges P, Clercy Y, Jousset FX, Rodhain F, C H. Dengue at Reunion: isolation of a strain at the Pasteur Institute of Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1979;72(3):205-9.
2. Salvan M, Mouchet J. *Aedes Albopictus* et *Aedes Aegypti* à l'île de Reunion. *Ann Soc blege Med trop* 1994;74:323-6.
3. Larrieu S, Michault A, Polycarpe D, Schooneman F, D'Ortenzio E, Filleul L. Dengue outbreaks: a constant risk for Reunion Island. Results from a seroprevalence study among blood donors. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014;108(1):57-9.
4. France SP. Le point épidémio: Dengue à la Réunion [En ligne]. France 2019.
5. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, *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(9951):1358-65.
6. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, *et al.* Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015;372(2):113-23.
7. Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, *et al.* Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med* 2015;373(13):1195-206.
8. Yang Y, Meng Y, Halloran ME, Longini IM, Jr. Dependency of Vaccine Efficacy on Preexposure and Age: A Closer Look at a Tetravalent Dengue Vaccine. *Clin Infect Dis* 2018;66(2):178-84.
9. Katzelnick LC, Harris E, Participants in the Summit on Dengue Immune Correlates of P. Immune correlates of protection for dengue: State of the art and research agenda. *Vaccine* 2017;35(36):4659-69.
10. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, *et al.* Effect of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med* 2018;379(4):327-40.
11. Gailhardou S, Skipetrova A, Dayan GH, Jezorwski J, Saville M, Van der Vliet D, *et al.* Safety Overview of a Recombinant Live-Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine: Pooled Analysis of Data from 18 Clinical Trials. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(7):e0004821.
12. Godoi IP, Lemos LL, de Araujo VE, Bonoto BC, Godman B, Guerra Junior AA. CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. *J Comp Eff Res* 2017;6(2):165-80.
13. Vigne C, Dupuy M, Richetin A, Guy B, Jackson N, Bonaparte M, *et al.* Integrated immunogenicity analysis of a tetravalent dengue vaccine up to 4 y after vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(9):2004-16.
14. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabba S, *et al.* Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *The Lancet* 2012;380:1559-67.

15. Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, Shope RE, Porterfield JS, Westaway EG, *et al.* Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol* 1989;70:37-43.
16. Fry SR, Meyer M, Semple MG, Simmons CP, Sekaran SD, Huang JX, *et al.* The diagnostic sensitivity of dengue rapid test assays is significantly enhanced by using a combined antigen and antibody testing approach. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(6):e1199.
17. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, *et al.* Evaluation of commercially available diagnostic tests for the detection of dengue virus NS1 antigen and anti-dengue virus IgM antibody. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(10):e3171.
18. Marrero-Santos KM, Beltran M, Carrion-Lebron J, Sanchez-Vegas C, Hamer DH, Barnett ED, *et al.* Optimization of the cutoff value for a commercial anti-dengue virus IgG immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 2013;20(3):358-62.
19. Peeling RW, Artsob H, Pelegrino JL, Buchy P, Cardoso MJ, Devi S, *et al.* Evaluation of diagnostic tests: dengue. *Nat Rev Microbiol* 2010;8(12 Suppl):S30-8.
20. Organization WH. Informing vaccination programs: a guide to the design and conduct of dengue serosurveys. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 2017.
21. Liu LT, Dalipanda T, Jagilly R, Wang YH, Lin PC, Tsai CY, *et al.* Comparison of two rapid diagnostic tests during a large dengue virus serotype 3 outbreak in the Solomon Islands in 2013. *PLoS One* 2018;13(8):e0202304.
22. Allwinn R, Doerr H, Emmerich P, Schmitz H, Preiser W. Cross-reactivity in flavivirus serology: new implications of an old finding? *Medical Microbiology and Immunology* 2002;190(4):199-202.
23. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, Rouvinski A, Barba-Spaeth G, Duangchinda T, *et al.* Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus. *Nat Immunol* 2016;17(9):1102-8.
24. Dengue vaccine: WHO position paper - September 2018. *Weekly epidemiological record* 2018;36(93):457-76.
25. Dengue vaccine: WHO position paper - July 2016. *Weekly epidemiological record* 2016;30(91):349-64.

Participants

► L'équipe

Ce travail a été coordonné dans le service évaluation économique et de santé publique par Mr Dominic THORRINGTON, sous la direction du Dr Olivier SCEMAMA et de Mme Catherine RUMEAU-PICHON.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Sabrina MISSOUR.

► Groupe de travail

Brigitte AUTRAN, Assistance publique – Hôpitaux de Paris

Elisabeth BOUVET, Haute Autorité de Santé

Eric D'ORTENZIO, INSERM

Daniel FLORET, Université de Lyon

Isabelle LEPARC-GOFFART, Ministère de la Défense

Daniel LEVY-BRUHL, Santé publique France

Luce MENUDIER, Santé publique France

Marie-Pierre MOITON, Chu site Félix Guyon (Saint Denis)

Isabelle PARENT, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Marie-Claire PATY, Santé publique France

Catherine RUMEAU-PICHON, Haute Autorité de Santé

Dominique SALMON-CERON, Assistance publique – Hôpitaux de Paris

Olivier SCEMAMA, Haute Autorité de Santé

Dominic THORRINGTON, Haute Autorité de Santé



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr