

AVIS

relatif à la vaccination contre la dengue dans les territoires français d'Amérique et à La Réunion et Mayotte

22 juin 2016

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

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

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les éléments suivants :

➤ **L'épidémiologie de la dengue dans les TFA**

Les données épidémiologiques produites par la Cire et celles publiées [1,2] montrent que la dengue est endémo-épidémique dans les territoires français d'Amérique (TFA). Les différents territoires ont été confrontés depuis 2000 à 4 ou 5 épidémies de dengue, dont une de grande ampleur en 2010 en Martinique et Guadeloupe. Le moustique *Aedes aegypti*, vecteur principal de la transmission est très présent dans cette zone. Les données épidémiologiques présentées ciblent la Martinique, la Guadeloupe et la Guyane. Les 4 sérotypes de virus de la dengue ont circulé, en particulier les virus DEN 2 et DEN 4 lors des dernières épidémies :

▪ **A la Martinique**

Cinq épidémies sont survenues depuis 2000. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 1. Globalement, les épidémies surviennent tous les 2 à 3 ans, durent 6 à 10 mois avec généralement une recrudescence pendant la période pluvieuse. Le taux d'attaque se situe entre 3 % et 10 % avec un taux d'hospitalisation de 1,3 % lors de la dernière épidémie. La dengue a entraîné lors des épidémies entre 3 (2013-2014) et 18 décès (2010).

▪ **A la Guadeloupe**

Quatre épidémies ont été recensées depuis 2005. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 2, et sont assez similaires à celles de la Martinique, avec des taux d'hospitalisation variant entre 0,7 % et 1,5 % et un nombre de décès entre 1 (épidémie 2005-2006) et 9 (épidémie 2013-2014).

▪ **En Guyane**

Quatre épidémies ont été recensées depuis 2005. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 3. Globalement, les épidémies surviennent également tous les 2-3 ans, avec une saisonnalité moins marquée qu'en Martinique et en Guadeloupe. Lors de la dernière épidémie (saison 2012-2013), le taux d'attaque était de l'ordre de 5,5

% avec un taux élevé d'hospitalisations et de formes sévères (5,5 % et 0,5 % respectivement). Le nombre de décès enregistré a varié entre 1 (épidémie 2009-2010) et 6 (épidémie 2013-2014).

➤ **Les données disponibles de séroprévalence à la dengue dans ces territoires**

Seuls sont disponibles les taux de séroprévalence chez les adultes à partir de 18 ans, donneurs de sang en Martinique et en Guadeloupe, selon une étude réalisée en 2011. Les données montrent des niveaux de séroprévalence élevés, y compris selon la tranche d'âge entre 87 et 98 % [3]. Ces données sont résumées dans le tableau 4. Concernant la Guyane, les seules données de séroprévalence ont été obtenues par une étude réalisée dans 6 maternités durant l'épidémie de 2005-2006 [4]. Cette étude montre que parmi les 689 femmes incluses, 92 % étaient séropositives pour un flavivirus. Ces données sont difficilement interprétables en raison de la vaccination (obligatoire) contre la fièvre jaune et de la circulation d'autres flavivirus.

➤ **L'épidémiologie de la dengue dans les territoires de l'hémisphère Sud**

▪ **A La Réunion**

Une épidémie massive de dengue impliquant *Aedes aegypti* est survenue en 1977-78 avec un taux d'attaque de 30-35 %, liée préférentiellement à DENV2. En 2004 est survenue une épidémie localisée et modérée dans l'Ouest de l'Île (228 cas, majoritairement DENV1). Depuis 2012, quelques épisodes de circulation localisés sont enregistrés.

Une circulation virale progressive s'est installée depuis la fin 2015. La transmission implique surtout *Aedes albopictus*, réputé être un moins bon vecteur pour le virus de la dengue qu'*Aedes aegypti*. Au 30 mai 2016, 209 cas autochtones ont été confirmés biologiquement. Neuf communes sont concernées par la circulation virale avec extension de nouveaux foyers vers le Nord de l'Île. L'âge moyen des cas est de 38 ans (2-92), 10,4 % sont âgés de 0 à 14 ans (dont la moitié < 10 ans), 79,9 % sont âgés de 15 à 64 ans. Seize cas ont été hospitalisés dont 3 pour des formes sévères. Trois sérotypes co-circulent : DENV1 (76 %), DENV2 (13 %) et DENV3 (10 %).

▪ **A Mayotte**

En 2010, 108 cas de dengue ont été notifiés dont deux tiers de cas autochtones, majoritairement à DENV3. L'âge moyen était de 33 ans (2-79), 9 (8 %) ont été hospitalisés. En 2014, 542 cas de dengue ont été notifiés dont trois quarts autochtones, majoritairement à DENV2. L'âge moyen était de 30 ans [0-75], 64 (12 %) ont été hospitalisés.

Ainsi, dans cette zone de l'hémisphère Sud, le nombre de cas est actuellement limité même s'il est probablement sous-estimé.

➤ **Les données disponibles de séroprévalence à la dengue dans ces territoires**

Les données disponibles de séroprévalence datent de 2008 à La Réunion chez les donneurs de sang [5] et de 2006 à Mayotte en population générale [6]. Elles sont résumées dans le tableau 5. A La Réunion, le taux de séroprévalence était bas à 3,1 % chez les donneurs de sang et augmentait avec l'âge (8,8 % chez les plus de 50 ans). A Mayotte, le taux de séroprévalence était globalement de 22,7 % et de 28,4 % chez les plus de 55 ans.

➤ **Les données d'efficacité disponibles concernant le vaccin Dengvaxia®**

Le vaccin dengue (Sanofi Pasteur) a obtenu une AMM dans certains pays d'Amérique latine (notamment au Mexique, Brésil) et d'Asie (Philippines) chez les sujets de 9 ans à 45 ans vivant en zones d'endémie.

Il s'agit d'un vaccin vivant composé des sérotypes 1, 2, 3, et 4. Chaque sérotype du virus de la dengue ($4.5-6.0 \log_{10} \text{CCID}_{50}^1/\text{dose}$) est obtenu par une recombinaison génétique (technique de l'ADN recombinant) entre le virus de la fièvre jaune (17 D) et les sérotypes sauvages du virus de la dengue.

Le schéma de vaccination proposée comporte 3 injections administrées à 6 mois d'intervalle.

L'efficacité de vaccin a été évaluée dans le cadre d'études de phase III réalisées en Asie (CYD 14 [7]) chez des enfants/adolescents de 2 ans à 14 ans, et Amérique latine (CYD 15 [8]) chez des enfants/adolescents de 9 ans à 17 ans.

L'efficacité contre la dengue confirmée (en analyse per protocole), tous sérotypes confondus, 28 jours après la 3^e dose, est de 56,5 % (IC à 95% : 43,8-66,4) dans l'étude CYD 14, et de 60,8 % (IC à 95% : 52,0-68,0) dans l'étude CYD 15. L'efficacité varie en fonction des sérotypes avec, dans les 2 études, une efficacité plus faible vis-à-vis du sérotype 2 [CYD 14 : 35,0 % (IC à 95 % : 9,2 - 61,0)] ; [CYD 15 : 42,3 % (IC à 95 % : 14,0-61,1)].

L'efficacité a également été analysée en fonction du statut sérologique à l'inclusion. Dans les 2 études, l'efficacité n'a pas été démontrée chez les sujets séronégatifs [CYD 14 : 35,5 % (IC à 95 % : - 26,8-66,7)] ; [CYD 15 : 43,2 % (IC à 95 % : - 61,5-80,0)].

- La tolérance sera étudiée de manière plus spécifique dans le prochain avis du Haut Conseil de la santé publique. Cependant, au décours des essais de phase III (CYD14, CYD15 et CYD23), un suivi à long terme dans les essais menés en Asie, a permis de surveiller les hospitalisations pour dengue virologiquement confirmées. Les analyses intermédiaires, prédéterminées sur l'âge ont mis en évidence au cours de la 3^e année de suivi, un risque relatif accru d'hospitalisation pour dengue chez les enfants vaccinés les plus jeunes par rapport aux non vaccinés [9].

Le mécanisme par lequel on observe un sur-risque d'hospitalisation après la vaccination chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans en Asie et au cours de la 3^e année de suivi n'est en effet pas clairement expliqué actuellement. Chez les enfants naïfs avant vaccination, la vaccination pourrait agir comme un priming immunitaire rendant ces enfants vaccinés plus à risque de faire une infection sévère à l'occasion d'une primo-infection avec un virus sauvage de la dengue, qui agirait comme une seconde infection chez les sujets vaccinés. Il est à noter que cet effet semble s'estomper avec le temps, les données du suivi à 4 ans et 5 ans post-vaccination montrant une diminution du sur-risque.

Il est en effet connu que les personnes qui font une seconde infection par un sérotype différent de la première infection sont à risque accru de dengue sévère. De plus, le risque de développer une dengue sévère s'accroît avec le délai entre la première et la seconde infection.

Les mécanismes responsables de cette exacerbation de la maladie après une seconde infection ne sont pas complètement élucidés. Il est probable que la survenue de formes hémorragiques soit un événement aux causes multiples mettant en jeu le profil immunologique à la fois humoral et cellulaire développé au décours d'une première infection, voire contre un autre flavivirus, le terrain et l'état antérieur des individus mais aussi la nature du virus lui-même (appartenance à tel ou tel sous-groupe phylogénétique).

Les conclusions du groupe de travail de modélisateurs de l'OMS vont dans le même sens [10]. Les six modèles étudiés prédisent que, pour des séroprévalences de 10 %, la vaccination à l'âge de 9 ans induirait une augmentation des hospitalisations liées à la dengue. Pour une séroprévalence de 30 %, 4 des 6 modèles prédisent une augmentation des hospitalisations. L'analyse en fonction du statut sérologique pré-vaccinal (basée sur 5 modèles), montre que, quel que soit le niveau de séroprévalence, la vaccination réduit le risque d'hospitalisation pour dengue chez les sujets séropositifs. Par contre, tous les modèles prédisent une augmentation du risque d'hospitalisation pour les sujets séronégatifs pour une séroprévalence de 10 % et 4 des 5 modèles pour une séroprévalence de 30 % [10].

¹ CCID 50 : cell-culture infectious dose 50 %.

Sur le plan immunologique, plusieurs hypothèses sont discutées la première étant celle des anticorps facilitants, la seconde celle de l'effet Hoskins, phénomène dans lequel le système immunitaire active de façon préférentielle les cellules mémoires B et T contre l'antigène original au dépens des cellules naïves dirigées contre le nouvel antigène, entraînant une réaction inflammatoire intense et inadaptée avec augmentation de la perméabilité vasculaire [11].

➤ **Les recommandations du groupe SAGE² de l'OMS [10]**

Sur la base de l'analyse des deux essais cliniques de phase 3 réalisés respectivement chez les enfants âgés de 2 à 14 ans dans cinq pays d'Asie et chez les adolescents de 9 ans à 16 ans dans cinq pays d'Amérique du Sud et d'une modélisation mathématique évaluant l'impact en santé publique de l'introduction du vaccin Dengvaxia® dans différentes populations, le groupe SAGE estime que l'introduction du vaccin Dengvaxia® devrait être envisagée uniquement dans les zones géographiques de haute endémicité avec un taux de séroprévalence dans les populations cibles $\geq 70\%$. Le SAGE ne recommande pas l'introduction de la vaccination lorsque que taux de séroprévalence est inférieur à 50 %.

La justification de ces recommandations repose, outre la modélisation mathématique, sur le fait que les bénéfices du vaccin ont été observés essentiellement chez les enfants les plus âgés et ceux ayant déjà été en contact avec la dengue ; qu'un sur-risque d'hospitalisation au cours de la 3e année après la vaccination a été montré chez les enfants âgés de 2 ans à 5 ans en Asie (qui n'existait pas chez les enfants de plus de 5 ans) ;

Le groupe de travail sur les vaccins contre la dengue du SAGE considère que la vaccination ne devrait pas être envisagée comme mesure de réponse à une épidémie. Toutefois, lorsqu'une épidémie survient dans une zone éligible à la vaccination selon les critères définis préalablement, la vaccination peut être intégrée à l'arsenal des mesures mises en place pour contrôler l'épidémie.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique

- **Ne recommande pas l'introduction de la vaccination contre la dengue à La Réunion et Mayotte :**
 - Même si la circulation de virus de la dengue est avérée à La Réunion et à Mayotte, ces deux territoires ne peuvent pas être actuellement considérés comme des zones de haute ou moyenne endémicité : la dernière épidémie de dengue à La Réunion remonte à 1977-1978 et aucune épidémie majeure n'a été enregistrée à Mayotte.
 - Les données disponibles de séroprévalence à La Réunion chez les adultes donneurs de sang se situent dans des valeurs basses, au maximum de 8,8 % chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Ces données datent de 2008, mais compte tenu de la faible circulation des virus de la dengue dans les années suivantes, il est peu probable que ce taux ait changé de manière significative. Les taux de séroprévalence chez les enfants ne sont pas connus mais certainement inférieurs à ceux enregistrés chez les adultes jeunes (entre 0,6 et 2 %).
 - Les données de séroprévalence à Mayotte datant de 2006 montrent un taux très bas chez les enfants de 2 ans à 14 ans (2,2 %), plus élevé chez les adultes sans atteindre 40 %. Ces taux ont probablement peu évolué depuis 2006.
 - Les essais cliniques d'efficacité du vaccin Dengvaxia® ont été exclusivement réalisés dans des zones de haute endémicité de la dengue chez les enfants et adolescents de 2 ans à 16 ans. L'impact de cette vaccination dans les pays de basse incidence ne peut être évalué. Dans ces essais cliniques, l'efficacité vaccinale n'a pas été démontrée chez les personnes naïves [7-8].
- **Considère que la situation épidémiologique dans les TFA pose la question d'un programme de vaccination contre la dengue :**

² Strategic Advisory Group of Experts.

- Ces territoires sont des zones de haute/moyenne incidence de la dengue.
- La survenue d'une situation épidémique dans un avenir proche est possible, compte tenu de la durée moyenne des cycles épidémiques.
- Toutefois, la détermination de la population qui serait ciblée nécessite une expertise qui ne peut être réalisée dans un délai aussi court, d'autant qu'il existe une incertitude sur la tranche d'âge pour laquelle l'AMM sera octroyée.
- L'utilisation du vaccin dans une procédure d'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nécessiterait l'identification de populations à risque majoré, ce qui nécessite également une expertise.
- Un avis complémentaire sera rendu par le HCSP à l'automne 2016.

CARACTÉRISTIQUES DES ÉPIDÉMIES DE DENGUE DEPUIS 2001/2002 - MARTINIQUE



Population (2001-2014)	392 000				
Période	Juillet 2001 à janvier 2002	Juillet 2005 à décembre 2005	Août 2007 à janvier 2008	Février 2010 à octobre 2010	Juillet 2013 à Avril 2014
Durée de l'épidémie	26 semaines	22 semaines	22 semaines	36 semaines	39 semaines
Nombre de cas évocateurs	25 000	14 500	18 000	40 000	9 500
Nombre de cas hospitalisés	217	194	352	636	128
Taux d'attaque	6.5%	3.7%	4.5%	10.1%	2.5%
% enfants parmi les cas hospitalisés	NR	NR	51.2%	37%	37.5%
Taux hospitalisation	0.9%	1.4%	1.9%	1.6%	1.3%
Nombre de décès	4	4	4	18	3
Virus circulants (majoritairement*)	DENV-3* et DENV-2	DENV-4* et DENV-2	DENV-2*	DENV-1* et DENV-4	DENV-2* et DENV-4

Données extraites du BVS 2015- n° 2 et 3 – mars 2015

Tableau 1 Caractéristiques des épidémies de dengue en Martinique

CARACTÉRISTIQUES DES ÉPIDÉMIES DE DENGUE DEPUIS 2005/2006 - GUADELOUPE



Population (2001-2014)	400 000			
Période	2005-2006	2007-2008	2009-2010	2013-2014
Durée de l'épidémie	27 semaines	18 semaines	47 semaines	40 semaines
Nombre estimé de cas évocateurs	11 500	19 000	43 800	15 250
Taux d'attaque (%)	2.9%	4.7%	11%	3.8%
Nombre de cas hospitalisés	82	272	411	235
Taux hospitalisation	0.7%	1.4%	0.9%	1.5%
Nombre de formes sévères	39*	159*	92**	49**
Taux de sévérité (%)	0.4%*	0.8%*	0.2%**	0.3%**
Nombre de décès	1	3	7	9
Virus circulants (majoritairement)	DENV-4	DENV-2	DENV-1	DENV-4

Données extraites du BVS 2015- n° 2 et 3 – mars 2015

Tableau 2 : Caractéristiques des épidémies de dengue en Guadeloupe

CARACTÉRISTIQUES DES ÉPIDÉMIES DE DENGUE DEPUIS 2005/2006 - GUYANE



Population (2001-2014)	216 600			
Période	2005-2006	2009	2009-2010	2012-2013
Nombre de cas évocateurs	16 200	13 900	9 220	13 240
Taux d'attaque (%)	8%	6.2%	4.1%	5.5%
Nombre de cas hospitalisés	273	241	114	701
Taux hospitalisation (%)	1.7%	1.7%	1.2%	5.3%
Nombre de formes sévères	163	129	45	-
Taux de sévérité (%)	1%	0.9%	0.5%	0.5%
Nombre de décès	4	2	1	6
Virus circulants (majoritairement*)	DENV-2*	DENV-1	DENV-4	DENV-2 (95%)

Données extraites du BEH n° 3 et 4 – 20 septembre 2015

Tableau 3 : Caractéristiques des épidémies de dengue en Guyane

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

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

IgG = immunoglobulin G.

Tableau 4 [3]. Séroprévalence en Martinique et en Guadeloupe

La Réunion – 2008 (5)			Mayotte – 2006 (6)		
	Donneurs de sang (n=1825)			Population générale (n=1154)	
	%	IC à 95%		%	IC à 95%
Totale	3,1	[2,2-3,9]	Totale	22,7	[18,2-27,3]
Homme	0,5	[0,2-0,8]	Homme	21,8	[16,5-27,2]
Femme	5,1	[3,6-6,7]	Femme	23,6	[18,7-28,6]
			02-14 ans	2,2	[0,7-3,7]
18-29 ans	2,0	[0,3-3,6]	15-24 ans	19,1	[12,9-25,6]
30-39 ans	0,6	[0,0-1,2]	25-34 ans	34,0	[24,9-43,1]
40-49 ans	4,3	[2,7-5,9]	35-44 ans	35,8	[23,0-48,7]
≥50 ans	8,8	[6,7-10,8]	45-54 ans	38,8	[23,7-53,8]
			≥55 ans	28,4	[17,4-39,4]

Tableau 5 [5, 6] : Séroprévalence à La Réunion et à Mayotte

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation.

Avis validé par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

- [1] Quenel P, Rosine J, Cassadou S, Ardillon V, Bateau A, Matheus S, & al. Epidémiologie de la dengue dans les départements français d'Amérique. BEH 2001 ; 33-34 : 358-63.
- [2] L'Azou M, Taurel AF, Flamand C, Quénel P. Recent epidemiological trends of dengue in the French territories of the Americas (2000–2012): A Systematic Literature Review. PLoS Negl Trop Dis 8(11): e3235. doi:10.1371/journal.pntd.0003235.
- [3] L'Azou M, Janick JM, Bessaud M, Cabié A, Césaire R, de Lamballerie X, & al. Dengue seroprevalence in the French West Indies. Am J Trop Med Hyg. Published online April 6, 2015; doi:10.4269/ajtmh.14-0211.
- [4] Meynard J, Dussart P, Cardoso T, Langevin S, Joly N, Ardillon V, & al. Etude de séroprévalence de la dengue chez les femmes enceintes en Guyane, 2006. BEH 2009 ; 33: 357–361.
- [5] 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 Jan;108(1):57-9.
- [6] Sissoko D, Ezzedine K, Giry C, Moendandzé A, Lernout T, D'Ortenzio E, Pettinelli F, Malvy D. Seroepidemiology of Dengue virus in Mayotte, Indian Ocean, 2006. PLoS One. 2010 Nov 30;5(11):e14141.
- [7] Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. Lancet 2014; 384: 1358-65.
- [8] Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. N Engl J Med 2015; 372: 113-23.
- [9] Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, & al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. N Engl J Med 2015; 373: 1195- 206.
- [10] Summary of the April 2016 meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE) http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/2_CMDVI_Report_FINAL.pdf?ua=1
- [11] Flipse J et al. The complexity of dengue vaccine: a review of the human antibody response. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Jun 11;9(6):e0003749. doi: 10.1371/journal.pntd.0003749. eCollection 2015

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr