



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT

Stratégie devaccination contre la dengue - Place du vaccin Qdenga

Résultats de la consultation publique du
8 juillet au 4 août 2024

Document complémentaire : bilan de la consultation publique organisée du 08 juillet au 04 août 2024 sur le projet de recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la dengue – Place du vaccin Qdenga ».

La HAS a élaboré un projet de recommandation concernant la place du vaccin Qdenga dans la stratégie de vaccination contre la dengue.

Ces travaux ont été soumis à consultation publique du 08 juillet au 04 août 2024. Pour rappel, cette phase permet un recueil large d'avis et apporte des éléments d'appréciation complémentaires de ceux des experts du groupe de travail et de la HAS. Elle vise donc à enrichir, compléter et finaliser le travail proposé à la consultation et mesurer la lisibilité, l'acceptabilité et l'application de ce projet de recommandation. Il s'agit également de confronter les réflexions préconisées par la HAS aux opinions et aux pratiques des patients, usagers et/ou professionnels.

La consultation s'adressait aux principaux acteurs de la vaccination. Seuls pouvaient répondre les organismes ayant la personnalité morale : associations de patients et d'usagers du système de santé et des secteurs social et médico-social, sociétés savantes, collèges nationaux professionnels, ordres professionnels, syndicats de professionnels de santé, institutions ou organismes public, établissements de santé ou médico-sociaux, entreprises /industries de santé, etc.

Présentée sous forme d'un questionnaire elle a été relayée en ligne sur le site de la HAS, sur divers réseaux sociaux (LinkedIn, Twitter) et elle a aussi été envoyée par e-mail aux principaux acteurs de la vaccination. Le questionnaire permettait de donner un avis global sur l'ensemble du projet à l'aide d'une échelle de 1 à 10 (1 : avis tout à fait défavorable ; 10 : avis tout à fait favorable) ainsi que donner un avis sous forme de commentaires libres (limités à 4 000 caractères par question).

Afin d'être en mesure d'exploiter toutes les réponses reçues dans des délais raisonnables, un seul avis par organisme était accepté et les avis adressés à titre individuel étaient irrecevables. Toutes les contributions remplissant les critères de recevabilité rappelés ci-dessus ont été analysées et ont permis d'élaborer la version finale du document.

Au total, 17 contributions ont été reçues. (Figure 1).

Un contributeur (un syndicat de professionnels de santé) n'a pas souhaité donner son nom, ni son adresse et son numéro d'identification (la contribution n'est pas recevable).

Un contributeur (société savante) a publié par deux fois, à deux jours différents, un commentaire.

Sur l'ensemble des 15 contributions recevables, 13 contributeurs ont accepté que leur contribution soit rendue publique : elles sont décrites dans le tableau 2.

Deux contributeurs ont refusé que leur contribution soit rendue publique.

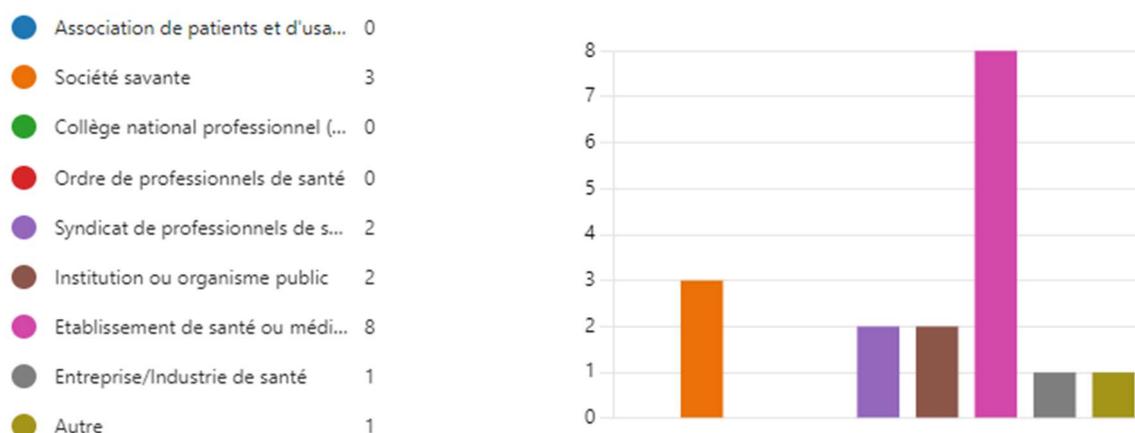


Figure 1 : Profil des organismes contributeurs

Tableau 1 : Liste des organismes contributeurs

Listes des organismes contributeurs
Etablissements de santé
Clinique Les Tamarins Ouest, La Réunion
Clinique les Flamboyants Ouest, La Réunion
Clinique Les Tamarins Sud, La Réunion
Clinique Les Flamboyants Sud, La Réunion
Clinique Les Flamboyants Est, La Réunion
Centre Hospitalier Emile Roux, Le Puy-En-Velay
Centre Hospitalier Universitaire de La Réunion
Centre Hospitalier Universitaire de la Martinique, Maison de la Femme, de la Mère et de l'Enfant
Syndicats de professionnels de santé
Union Nationale des Infirmiers en Pratique Avancée
Institutions ou organismes publics
Agence Régionale de Santé La Réunion
COVARs (Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires)
Sociétés savantes
SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)
SOFRIPA (Société Française de Recherche des Infirmiers en pratique avancée)
SMV (Société Française de Médecine des Voyages)
Entreprises de Santé
Laboratoire Takeda France S.A.S

Tableau 2 : Ensemble des contributions recevables pour lesquelles le contributeur a accepté que la contribution et le nom de l'organisme représenté soient rendus publics

Organismes contributeurs	Contribution
Etablissements de santé	
Clinique Les Tamarins Ouest Avis : 10/10	Tout à fait favorable d'autant plus sur notre territoire : La Réunion
Clinique les Flamboyants Ouest Avis : 10/10	Tout à fait favorable d'autant plus sur notre territoire : La Réunion
Clinique Les Tamarins Sud Avis : 10/10	Tout à fait favorable d'autant plus sur notre territoire : La Réunion
Les Flamboyants Sud Avis : 10/10	Tout à fait favorable d'autant plus sur le territoire réunionnais
Clinique Les Flamboyants Est Avis : 10/10	Tout à fait favorable d'autant plus sur le territoire réunionnais
Centre Hospitalier Emile Roux, Le Puy-En-Velay Avis :7/10	<p>L'impact de la vaccination semble intéressant quant aux potentielles hospitalisations évitées dans des territoires en tension sur les ressources de santé en cas d'épidémie. Mais se pose la question de l'efficacité globale de ce programme en vie réelle qui sera fonction de plusieurs paramètres qui pourrait réduire son impact, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'acceptabilité de la vaccination chez les mineurs dans le territoire Antilles-Guyane ; - l'inclusion uniquement des 6-16 ans qui n'est pas la tranche d'âge la plus concernée en termes d'hospitalisation et de sévérité. <p>Une étude dédiée d'acceptabilité de la vaccination dans la population ciblée serait intéressante avant d'engager des moyens humains et financiers importants pour un retour en santé publique incertain en cas de non-adhésion. Ces moyens pourraient être reportés vers d'autres priorités. De futures données évaluant l'impact de la vaccination chez les adolescents sur l'efficacité à plus long terme serait également intéressante. Y a-t-il une protection durable entraînant une baisse des hospitalisations et des cas sévères chez les adultes vaccinés pendant l'adolescence ?</p>
Centre Hospitalier Universitaire de la Martinique, Maison de la Femme, de la Mère et de l'Enfant Avis : 5/10	<p>Si les précautions concernant le risque d'ADE est fondée, le rapport bénéfice/risque du QDenga me semble sous-estimée. Une étude de séroprévalence chez l'enfant était en cours (Dengue SEA) avant la dernière épidémie qui l'a interrompue. Nous devons sortir des résultats qui éclaireront la décision. La réaction croisée avec les autres flavivirus, ne concerne, aux Antilles, que le Zika. Celui-ci remontant à 2016, cette confusion ne concernera pas les plus jeunes enfants. La situation est bien entendu différente en Guyane qui devrait faire l'objet d'une analyse distincte.</p> <p>Je suis tout à fait d'accord avec un délai minimum de 6 mois après les épidémies, délai qu'on pourrait porter à un an l'espacement minimal des</p>

épidémies étant de 3 ans. En lançant un programme vaccinal en 2025, les enfants ne seraient pas concernés jusqu'à 9 ans.

Une vaccination généralisée avec le DTCaP de 6 ans me semblerait alors pertinente sans exclure, aux Antilles, l'intérêt d'une sérologie préalable pour ceux qui n'ont pas d'antécédents connus de dengue, les dengues primaires étant susceptibles d'être pauci ou asymptomatiques dans des proportions difficiles à modéliser.

Dans les bénéfices escomptés, plusieurs points n'apparaissent pas :

- La DENV2 est, statistiquement, + grave que les 3 autres stéréotypes.

L'apparition d'un vaccin basé sur un DENV2 atténué, logiquement particulièrement efficace sur ce sérotype est donc une bonne nouvelle alors que c'était l'un des talons d'Achille du DengVaxia.

- La charge des épidémies de dengue qui font exploser les services de pédiatrie n'est pas assez soulignée. De même que les décès des enfants qui ont un impact majeur, tant en année de vie perdue qu'en retentissement émotionnel et médiatique.

- L'intérêt de la vaccination des enfants drépanocytaires n'est pas assez soulignée. Les séroprévalences de ces enfants ont été réalisées (résultats à sortir. Désolé, le 4/08 ne s'y prête pas), leur suivi est régulier et il est très facile de les inclure dans des suivis longitudinaux type phase IV. Des sérologies, de préférence en séroneutralisation pourront être réalisées chaque année, en même temps que les sérologies Parvovirus B19.

Nous travaillons, avec l'ORS PACA, sur une étude d'acceptabilité d'un vaccin contre la dengue. La difficulté est que des indications très restrictives, entraînant un faible impact de santé publique attendu, rendra difficile la recherche de financement pour cette étude qui nous semble nécessaire. La représentation des différents vaccins est très variable aux Antilles où la méfiance est d'abord alimentée par les réseaux sociaux. Le Dengvaxia n'ayant jamais été disponible, la polémique l'ayant concerné, n'est pas connue des non spécialistes. A l'inverse, une sous-utilisation d'une mesure susceptible d'un bénéfice de santé publique peut tout autant aggraver les réactions de défiance existantes vis à vis de l'Etat.

D'autre part, je ne suis pas très convaincu par l'exclusion des 4 - 5 ans : les différences de MGT me semblent peu marquées pour les enfants séronégatifs et sont interprétables pour les séro+, les taux de départ étant, comme attendu, bien + élevés chez les plus grands.

Cette recommandation est en contradiction avec celle de l'OMS qui recommande de vacciner avant l'âge du pic d'hospitalisation. Donc à 4 ans en Martinique. Enfin, même difficile à mener, une recommandation de vaccination réactive en période pré-épidémique me semblerait indiquée en cas de circulation du DENV2. C'est ce que j'aurais aimé il y a 1 an. Cela aurait pu éviter des décès.

Syndicats de professionnels de santé

Union Nationale des Infirmiers en
Pratique Avancée (UNIPA)

Avis : 10/10

La stratégie de vaccination contre la dengue, incluant le vaccin Qdenga (TAK-003), repose sur plusieurs recommandations clés pour maximiser son efficacité et minimiser les risques sanitaires. Voici une synthèse des recommandations relatives à l'intégration de Qdenga dans cette stratégie :

1- Contexte et Efficacité du Vaccin

Qdenga est un vaccin tétravalent qui cible les quatre sérotypes du virus de la dengue. Il a démontré une efficacité de 61,2 % contre la dengue symptomatique et de 84,1 % contre les hospitalisations dues à la dengue

(<https://www.precisionvaccinations.com/2024/05/15/second-generation-dengue-vaccine-prequalified-who>)(<https://codeblue.galencentre.org/2024/03/15/experts-welcome-dengue-vaccine-approval-as-breakthrough-in-malysias-war-against-dengue/>). Ce vaccin est particulièrement recommandé pour les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans vivant dans des régions où la dengue est endémique (<https://medicalxpress.com/news/2024-05-agency-authorizes-vaccine-dengue-outbreaks.html>).

2- Recommandations de l'OMS

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande l'utilisation de Qdenga dans les pays où la dengue est une menace majeure pour la santé publique. L'OMS a inclus Qdenga dans sa liste de vaccins préqualifiés, facilitant son achat par des agences des Nations Unies et des organisations internationales comme l'UNICEF et l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS) (<https://www.who.int/news/item/15-05-2024-who-prequalifies-new-dengue-vaccine>)(<https://www.precisionvaccinations.com/2024/05/15/second-generation-dengue-vaccine-prequalified-who>).

3- Stratégie de Vaccination :

3.1. Ciblage des Groupes à Risque : La vaccination avec Qdenga doit être priorisée pour les groupes les plus vulnérables aux formes sévères de la dengue. La vaccination doit être particulièrement intensifiée dans les zones à haute incidence de la dengue.

3.2. Programme de Vaccination en Milieu Scolaire et milieu de vie : Intégrer Qdenga dans les programmes de vaccination scolaire pourrait faciliter la couverture vaccinale de manière systématique et régulière.

3.3. Campagnes de Sensibilisation : Mettre en place des campagnes d'information pour sensibiliser les communautés à l'importance de la vaccination contre la dengue, en mettant l'accent sur les avantages de Qdenga pour réduire les hospitalisations et les cas sévères.

3.4. Surveillance et Suivi : Établir des systèmes robustes de surveillance post-vaccination pour évaluer l'impact de Qdenga et détecter tout effet secondaire potentiel. Cela inclut le suivi des taux d'hospitalisation et des cas de dengue sévère dans les populations vaccinées.

4- Collaboration et Soutien International :

La collaboration entre les gouvernements, les agences de santé publique et les organisations internationales est cruciale pour la distribution et l'administration efficaces du vaccin Qdenga. Les efforts conjoints peuvent faciliter l'accès au vaccin dans les pays à revenu faible et intermédiaire, où la charge de la dengue est souvent la plus élevée.

5- Intégration dans les Programmes Nationaux de Vaccination

Il est recommandé que les pays endémiques de la dengue considèrent l'inclusion de Qdenga dans leurs programmes nationaux de vaccination. Une analyse coûts-avantages doit être réalisée pour évaluer l'impact potentiel du vaccin sur les coûts de santé publique et les résultats en matière de santé.

6- Conclusion :

L'intégration du vaccin Qdenga dans la stratégie de vaccination contre la dengue représente une avancée majeure dans la lutte contre cette maladie. En ciblant les groupes à risque, en renforçant les programmes de vaccination scolaire, en menant des campagnes de sensibilisation, et en assurant une surveillance post-vaccination rigoureuse, les autorités de

santé peuvent maximiser les bénéfices de ce vaccin. La collaboration internationale et l'inclusion de Qdenga dans les programmes nationaux de vaccination sont essentielles pour réduire l'impact de la dengue à l'échelle mondiale.

Institutions ou Organismes publics

COVARS (Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires)
Publication du 01/08/24
Avis : 4/10

L'Avis de la HAS portant sur la vaccination anti-Dengue par le vaccin QDenga®, extrêmement bien documenté, est fondé sur les données du développement clinique du vaccin, les données épidémiologiques et, en partie les recommandations de l'OMS. La HAS propose des recommandations ciblant uniquement la population d'enfants de 6 à 16 ans ayant des preuves virologiques d'infection antérieure, dans les territoires français d'Amérique. La HAS recommande aussi, comme la PAHO, de mettre en place des études d'efficacité en vie réelle et de pharmacovigilance de Phase IV. Néanmoins les experts du COVARS considèrent les points suivants concernant :

1- Les Territoires : Si la recommandation actuelle de cibler la région Antilles-Guyane, en situation endémo-épidémique est justifiée, le COVARS suggère de tenir compte de la gravité des épisodes récurrents de dengue survenant dans les territoires de l'Océan Indien, actuellement en période inter-épidémique, tels que La Réunion et potentiellement Mayotte, en suivant ainsi les recommandations de l'OMS de vacciner en période inter-épidémique.

2- Les Populations ciblées :

o Populations à risque : il apparait indispensable de faire une recommandation spécifique à la population porteuse de drépanocytose, importante aux Antilles-Guyane et développant des formes graves dont le mécanisme de gravité, distinct de celui d'une facilitation inductrice de DHF, est fortement lié à la pathologie sous-jacente, et ceci chez l'enfant comme chez l'adulte.

De plus il apparait indispensable de protéger des formes graves des adultes liées à des comorbidités, telles que diabète, insuffisance rénale..., observées également à La Réunion.

o Age : il apparait indispensable d'étendre la vaccination aux tranches d'âge adulte correspondant aux pics d'hospitalisation pour formes graves dans les territoires français d'Amérique et de l'Océan Indien, comme le recommande l'OMS : "aux tranches d'âge précédant d'1 à 2 ans les pics d'hospitalisations pour dengue sévère". Il faut souligner que deux grands pays voisins d'Amérique du Sud ayant connu de fortes épidémies proches de celles des Antilles-Guyane, comme le Brésil et l'Argentine, ont recommandé la vaccination jusqu'à 39 voire 59 ans.

o Preuve d'une infection antérieure documentée : la proposition de la HAS ne reconnaît pas la sérologie comme preuve d'infection antérieure", ce qui est en contradiction avec l'ensemble du développement clinique du vaccin dont tous les essais cliniques et les résultats d'efficacité sont basés sur la sérologie à l'inclusion. De plus, cette requête soulèvera des obstacles majeurs à la réalisation pratique de la vaccination et est en contradiction avec la recommandation de l'OMS de ne pas tenir compte de la sérologie dans les territoires épidémiques.

Suggestions du COVARS :

- Recommander très fortement la vaccination aux populations à risque de formes sévères dans les DROMs, particulièrement les populations drépanocytaires des territoires français d'Amérique ;
- Étendre l'indication de vaccination par QDenga° aux :
 - o Ages au-delà de 16 ans correspondant aux pics d'hospitalisation des formes graves ;
 - o Aux territoires de l'Océan Indien
 - o Sans exclure la sérologie comme marqueur d'infection antérieure.
- Etablir une Communication efficace et transparente auprès des Professionnels de Santé et des populations ;
- Mettre en place des études de Phase IV d'efficacité en vie réelle (notamment pour documenter l'efficacité du QDenga contre DENV3 voire DENV4) et pour la recherche de corrélats de protection, et des études de tolérance, particulièrement aux âges au-delà de 16 ans, dans tous les territoires où la vaccination sera recommandée.

COVARS (Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires)
Publication du 03/08/24
Avis : 4/10

L'Avis sur le vaccin QDenga, bien documenté, est fondé essentiellement sur les données épidémiologiques et du développement clinique du vaccin et les recommandations OMS/PAHO. La proposition cible uniquement la population d'enfants de 6 à 16 ans ayant des preuves virologiques d'infection antérieure, dans les territoires français d'Amérique (TFA). Elle rend la vaccination accessible à une partie infime des populations des territoires ultramarins (TUM) exposées à la dengue, et écarte largement les populations à risque de complications.

1. Territoires : Si la recommandation actuelle ciblant les TFA est épidémiologiquement justifiée, le COVARS suggère de considérer le niveau réel d'exposition et la gravité des épisodes récurrents de dengue survenant dans les territoires de l'Océan Indien (OI) (La Réunion et Mayotte), en suivant les recommandations de l'OMS de vacciner en période inter-épidémique.

2. Populations ciblées :

o Populations à risque : la recommandation s'attache à la protection des enfants et particulièrement à la prévention des cas de dengue secondaire. Elle prend insuffisamment en compte la structure démographique (différente de celle des pays en développement ciblés par l'OMS) et les comorbidités dans les TUM : une partie importante des populations à risque est adulte avec un mécanisme d'exposition au risque fortement lié à la pathologie sous-jacente et distinct de celui d'une facilitation inductrice de DHF, chez l'enfant comme chez l'adulte. Ainsi, il apparaît indispensable de faire une recommandation spécifique pour la population drépanocytaire des TFA (enfants/adultes) et de protéger, dans les TFA comme l'OI, enfants et adultes des complications liées à des comorbidités telles que diabète et insuffisance rénale.

o Âge : il apparaît indispensable d'étendre la vaccination aux tranches d'âge adulte incluant une part significative des cas d'hospitalisation pour formes graves dans les TFA et l'OI, et, en suivant l'OMS, d'ouvrir la vaccination "aux tranches d'âge précédant d'1 à 2 ans les pics d'hospitalisations pour dengue sévère". Deux grands pays voisins d'Amérique du Sud ont débuté des vaccinations de masse jusqu'à 39 voire 59 ans. L'augmentation d'efficacité avec le niveau d'exposition antérieur,

l'innocuité chez l'adulte et les données d'immunobridging plaident pour une extension de l'âge de vaccination potentielle, en particulier pour les populations à risque et leur entourage.

o Preuve d'une infection antérieure documentée : la proposition de la HAS ne reconnaît pas la sérologie comme preuve d'infection antérieure, en contradiction avec l'ensemble de l'évaluation et du développement clinique du vaccin dont tous les essais cliniques et les résultats d'efficacité sont basés sur la sérologie à l'inclusion. La requête de documentation par la HAS soulève des obstacles majeurs à la réalisation pratique de la vaccination et est en contradiction avec la recommandation OMS de ne pas tenir compte de la sérologie dans les territoires épidémiques.

3. Acceptabilité vaccinale La complexité des critères d'éligibilité, l'exclusion des populations les plus exposées et l'absence d'adaptabilité de la politique d'implémentation vaccinale en fonction de la situation propre des territoires et de leur expertise spécifique de la prise en charge de la dengue font redouter, venant après les difficultés rencontrées pour la vaccination COVID-19, une faible acceptabilité du dispositif proposé dans les TUM. Le fait que les populations à risque ne soient pas protégées fait également craindre lors de prochaines épidémies une discréditation du vaccin.

Suggestions du COVARIS :

- Recommander la vaccination aux populations à risque de formes sévères dans les DROMs et leur entourage, particulièrement les populations drépanocytaires des territoires français d'Amérique
- Étendre l'indication de vaccination par QDenga[®] aux : o Tranches d'âge adulte incluant une part significative des cas d'hospitalisation des f [FIN]

Sociétés savantes

SPIILF ((Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)
Avis : 3/10

La recommandation vaccinale proposée par la Haute Autorité de Santé pour la place du vaccin Qdenga dans la stratégie de vaccination contre la dengue nous semble nettement trop restrictive au regard des éléments suivants :

- La dengue est un problème majeur de santé publique chaque année dans plusieurs Départements ou Régions français d'Outre-Mer et Collectivités d'Outre-Mer (DROM-COM), avec la multiplication des situations d'émergence explosive au cours des dernières années et des perspectives climatiques qui suggèrent que le poids de cette maladie va s'aggraver. Or, les recommandations font clairement le choix d'une stratégie vaccinale individuelle, restreignant les indications à une très faible proportion de la population vivant en zone endémique (âge 6-16 ans, antécédent de dengue documentée => très probablement <5%). L'impact potentiel d'une couverture vaccinale plus large des populations vivant dans les zones hyper-endémiques semble avoir été totalement occulté. Ces bénéfices pourraient, pourtant, être majeurs (effet 'troupeau', et diminution du risque de saturation des systèmes de santé dans les périodes hyper-endémiques).

- La situation de la Réunion semble avoir été nettement sous-estimée, principalement par méconnaissance des études récentes de séroprévalence qui ne semblent pas avoir été communiquées aux membres du groupe de travail. Le rapport fait état de données antérieures à l'émergence de la dengue à la Réunion (2018). L'intensité des vagues épidémiques qui se sont succédé depuis cette date, ainsi que l'impact

particulièrement lourd sur le système de soins au moment des pics épidémiques, semblent avoir été totalement négligés.

- L'âge de la population ciblée (âge 6-16 ans) ne permettra pas de réduire l'essentiel de la morbi-mortalité de la dengue dans les DROM-COM au cours des dernières années, où les adultes ont été les plus affectés, particulièrement en cas de comorbidités.

- Les recommandations mentionnent la vulnérabilité majeure des personnes drépanocytaires, mais ne semblent pas en avoir tenu compte, cette population n'étant incluse dans ces recommandations que dans le cadre étroit de la population ciblée (âge 6-16 ans, antécédent de dengue documentée).

- Nous sommes bien sûr très conscients de l'importance d'une évaluation rigoureuse du rapport bénéfices/risques dans toute recommandation vaccinale, mais cette évaluation semble avoir été faite, tout au long du rapport, avec une sous-estimation systématique des bénéfices collectifs potentiels.

- L'impact de recommandations aussi restrictives sur l'acceptation vaccinale des populations locales semble avoir été également négligé. Les DROM-COM sont particulièrement concernées par le phénomène d'hésitation vaccinale. Que les indications d'un vaccin soient aussi restreintes, même face à une maladie reconnue comme un fléau dans de nombreux DROM-COM, risque d'alimenter la défiance d'une bonne partie de ces populations

- On peut regretter que les professionnels de santé des DROM-COM aient été aussi peu représentés dans le groupe de travail (1/10). Leur éclairage 'de terrain' aurait permis de mieux tenir compte du fardeau de la dengue en période épidémique et des réalités locales.

SoFRIPA (Société Française de Recherche des Infirmiers en Pratique Avancée)

Avis : 8/10

La SoFRIPA, représentant les infirmiers en pratique avancée en France, apporte son expertise à la consultation de la HAS concernant la stratégie de vaccination contre la dengue avec le vaccin Qdenga. Notre contribution se fonde sur une analyse scientifique des données disponibles, tenant compte des spécificités des populations métropolitaines et d'outre-mer.

Évaluation Scientifique du Vaccin Qdenga :

C'est un vaccin tétravalent vivant atténué, chimérique recombinant, est autorisé par l'Union européenne depuis le 8-12-2022 et recommandé pour les voyageurs en Belgique. Dans les essais cliniques, le vaccin a démontré une efficacité globale de 80,2% contre la dengue symptomatique et une réduction de 95,5% des cas de dengue sévère et de 85,9% des hospitalisations dues à la dengue. Les résultats d'efficacité varient selon les sérotypes : 77,5% contre le S1, 67,2% contre le S2, 97,7% contre le S3 et 62,2% contre le S4. Le profil de sécurité est globalement satisfaisant, une surveillance post-commercialisation est nécessaire.

Pertinence et Applicabilité des Recommandations :

Les recommandations de la HAS sont pertinentes mais nécessitent des adaptations locales, particulièrement dans les DROM où l'incidence de la dengue peut atteindre jusqu'à 1cas/100 hts lors des épidémies. Nos recommandations spécifiques incluent :

1.Stratégies de Communication et Sensibilisation : des campagnes d'information adaptées, basées sur les succès observés avec d'autres vaccins dans des contextes similaires, sont essentielles pour améliorer l'adhésion à la vaccination.

2. Formation des Professionnels de Santé : administration du vaccin, gestion des effets secondaires, communication efficace avec les patients, maximiser l'adhésion.

Population Cible et Stratégie de Vaccination :

L'approche différenciée selon les groupes de population est cruciale. Nous soutenons les recommandations de cibler les populations à risque, telles que les personnes immunodéprimées et celles ayant des comorbidités. Les données indiquent que les personnes immunodéprimées ont un risque accru de complications sévères liées à la dengue. La HAS recommande la vaccination des 6-16 ans résidant dans les territoires français d'Amérique, avec une preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue.

1. Prioriser les Populations à Haut Risque: Les études montrent que les personnes immunodéprimées ont un risque accru de complications sévères liées à la dengue.

2. Étendre la Vaccination aux Enfants: La vaccination des enfants à partir de 9 ans est justifiée par les données d'efficacité et de sécurité. Le taux de protection chez les enfants de 9-16 ans a été de 82,2% dans les essais cliniques.

Consultation Implication des Parties Prenantes :

L'initiative de consultation de la HAS est saluée. Nous recommandons une implication continue des parties prenantes, y compris les infirmiers en pratique avancée, dans l'élaboration des recommandations pour intégrer ceux en 1ère ligne de la vaccination et des soins aux patients.

Conclusion : La SoFRIPA exprime un avis favorable à la recommandation vaccinale concernant ce vaccin, tout en soulignant l'importance de la surveillance continue, de l'adaptation locale et de la formation des professionnels de santé. Nous restons disponibles pour toute suite.

Sources :

Biswal, S., et al.(2019).Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. NEJM,381(20),2009-2019

Hadinegoro, S. R., et al.(2015).Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. NEJM, 373(13),1195-1206

Patel, A., et al.(2016).Effectiveness of public health campaigns on improving vaccination coverage: A systematic review. Journal of Public Health Management and Practice, 22(3),322-328

Takeda Vaccines. (2024).Qdenga product information World Health Organization.(2021).

Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018.Weekly Epidemiological Record,93(36),457-476 Ministère des Solidarités et de la Santé.(2020).Surveillance épidémiologique de la dengue

SMV (Société Française de Médecine des Voyages)

Avis : 6/10

Le CA de la SMV souligne la qualité du rapport technique de l'HAS mais s'étonne du caractère très restrictif des recommandations. Le CA de la SMV prend acte de la prudence des experts et du caractère provisoire des recommandations aux vues des données actuellement disponibles sur le vaccin Qdenga.

Sur le plan épidémiologique, le CA de la SMV ne partage pas l'analyse de risque conduite sur le territoire de la Réunion. Il suggère d'élargir les recommandations actuelles au territoire de la Réunion touchée par des épidémies d'importance depuis 2018, sans attendre de nouvelles études

de séroprévalence. Ceci permettrait d'introduire une meilleure équité entre les territoires tout en favorisant l'acceptabilité vaccinale.

Les critères d'éligibilité vaccinale retenus interrogent par leur caractère restrictif. La détermination du statut immunologique proposée ne paraît pas réaliste (incertitude de la mention de dengue dans le carnet de santé et importance des formes asymptomatiques). Les recommandations vaccinales ciblant les enfants de 6 à 16 ans sans antécédents de dengue limitent l'impact de la vaccination sur le plan collectif en mettant de côté les adultes à risques de formes graves de dengue (comorbidités) et les seniors qui représentent une part importante des sujets hospitalisés lors des épidémies aux Antilles et en Guyane Française.

Le CA de la SMV suggère de prendre en compte rapidement les données fournies au fil de l'eau par le laboratoire et les études pilotes menées dans les populations d'Amérique du Sud afin d'élargir la vaccination aux enfants séronégatifs et aux adultes, en particulier ceux présentant des comorbidités. Concernant les sujets drépanocytaires, le CA de la SMV suggère la généralisation de la vaccination à tous les sujets indépendamment de leur âge ou statut immunologique vis à vis de la dengue, en tenant compte des contre-indications liées aux traitements concomitants et avec réalisation d'un suivi de pharmacovigilance spécifique.

Entreprises de Santé

Laboratoire Takeda France S.A.S

Avis : 2/10

Takeda est en désaccord avec l'approche limitant l'utilisation de Qdenga aux sujets séropositifs (SP) de 6-16 ans avec preuve documentée d'infection, passant à côté du besoin médical et de l'impact de santé publique visé par l'OMS, privant les territoires d'une protection vaccinale.

L'EMA a approuvé Qdenga sans tenir compte du statut sérologique, reconnaissant son rapport B/R favorable. Qdenga a démontré son efficacité chez les SP (tous sérotypes) et SN (DENV-1/2), avec des données à long terme indiquant une protection durable contre la DCV et contre ses hospitalisations après >4,5 ans.

La limite des données pour DENV-3/4 chez les SN est reconnue mais les preuves actuelles suggèrent une absence d'efficacité plutôt qu'un risque de dengue sévère, aucun signal de sécurité n'étant identifié. Un PGR et une étude de Ph 4 visent à documenter ces données manquantes.

L'OMS soutient un B/R positif pour les groupes proposés par la HAS sans limitation aux sujets SP. Chez les SN, les analyses de l'OMS (indépendantes) ont montré que le risque théorique lié à DENV-3/4 est peu probable. En condition de transmission élevée (séroprévalence (SPe) $\geq 60\%$ à 9 ans) et pour les ≥ 6 ans, le bénéfice net est positif, en faveur d'une politique vaccinale incluant les SN.

Beaucoup de sujets ignorent leur SP à la dengue, rendant la restriction de la HAS aux cas documentés impraticable avec $< 0,5\%$ de la population vaccinable. L'identification des cas de dengue en période épidémique est dépriorisée, $> 75\%$ des infections sont asympt. et les cas sympt. peu/mal diagnostiqués.

D'autres pays alignés avec l'OMS ont une approche de santé publique sans restriction aux SP afin d'assurer la mise en œuvre, maximiser l'impact vaccinal au niveau collectif et réduire le fardeau de la dengue. Exclure les

sujets >16 ans prive de protection les jeunes adultes à haut risque (HR) de dengue.

L'immunobridging (IB) accepté par l'EMA/OMS montre que les réponses immunitaires entre adultes et <16 ans sont comparables.

Qdenga est bien toléré chez les ≥ 4 ans, sans risque de sécurité supplémentaire chez les adultes.

La vaccination des jeunes adultes, principalement SPe, est clef pour réduire l'impact de la dengue. Les individus comorbides sont à plus HR de dengue sévère.

En 23/24, la Guyane française a rapporté que 36% des hosp. liées à la dengue comportaient des facteurs de risque, 74% d'entre eux étant des comorbidités, soulignant la nécessité d'une vaccination accessible aux groupes à HR, comme recommandé par l'OMS.

La proposition limite la vaccination aux sujets âgés de 6-16 ans, dont comorbides, ignorant le fardeau de la dengue sur les plus âgés.

La recommandation de Qdenga est plus restrictive que celle de Dengvaxia (DVX), malgré le risque avéré chez les SN vaccinés avec DVX.

La vaccination des adultes par DVX résidait sur de l'IB, non accepté pour Qdenga malgré l'absence de risque identifié.

Pour Qdenga, le recul d'utilisation est important, le B/R se confirme avec >6M de doses distribuées. La dengue affecte significativement Mayotte/La Réunion, avec une SPe élevée. À Mayotte, elle (6-9 ans) était de 60% en 21, 66% globalement. Une étude de 23 (données 18/19) indique une SPe de 41% pour DENV-2 à La Réunion, probablement plus élevée maintenant en raison des épidémies successives : > 65k cas confirmés en 4 ans.

La restriction de Qdenga aux sujets disposant d'une preuve documentée de dengue est impraticable, ne tient pas compte des réalités terrain, des inégalités d'accès et limite la vaccination à une infime population. L'OMS recommande l'utilisation chez les sujets SN/SP.

La proposition de la HAS, en contradiction avec celle de l'OMS, réduira considérablement l'impact vaccinal. Les territoires devraient pouvoir adapter la vaccination à leurs spécificités. Un document détaillé a été soumis à la HAS avec demande d'audition. Takeda s'engage à générer des preuves en collaboration et transparence avec les autorités sur l'efficacité en vie réelle contre DENV-3/4 chez les SN.