



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

Mayotte et les territoires français d'Amérique

Mars 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 | 8 |
| 1. La dengue: aspects virologiques et cliniques et épidémies récentes à Mayotte et des territoires français d'Amérique | 9 |
| 1.1 La dengue: aspects virologiques et cliniques | 9 |
| 1.2 L'épidémiologie de la dengue à Mayotte..... | 10 |
| 1.3 L'épidémiologie de la dengue dans les territoires français d'Amérique..... | 11 |
| 2. Résumé des caractéristiques du produit | 13 |
| 2.1 Restrictions à l'utilisation | 13 |
| 3. Revue de la littérature sur l'efficacité, la tolérance, l'immunogénicité, et l'innocuité du vaccin | 15 |
| 3.1 L'efficacité..... | 15 |
| 3.2 La tolérance..... | 17 |
| 3.3 L'immunogénicité..... | 18 |
| 3.4 L'innocuité..... | 21 |
| 4. Tests de diagnostic de la dengue..... | 22 |
| 4.1 Tests de laboratoire..... | 22 |
| 4.2 Tests de diagnostic rapide | 22 |
| 4.3 La réactivité croisée potentielle avec d'autres flavivirus | 24 |
| 5. Recommandations de l'OMS..... | 25 |
| 5.1 Vaccination avec dépistage pré-vaccinal..... | 25 |
| 5.2 Vaccination sans dépistage pré-vaccinal..... | 25 |
| 5.3 Sélection de la tranche d'âge ciblée par la vaccination | 26 |
| 5.4 Calendrier de vaccination..... | 26 |
| 5.5 Autres recommandations importantes | 26 |
| 6. Conclusion | 27 |
| Annexe 1. Saisine de la DGS | 28 |
| Annexe 2. Méthode du travail | 29 |
| Références | 30 |
| Participants | 33 |

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 |
| VPN | La valeur prédictive négative |
| VPP | La valeur prédictive positive |

Messages clés

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

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 d'une saisine de la Direction Générale de la Santé portant sur l'opportunité d'élaborer une stratégie vaccinale pour le vaccin Dengvaxia® et les conditions de son utilisation dans les départements français d'Outre-Mer (territoires français d'Amérique et Mayotte après l'avis rendu concernant La Réunion), 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 symptomatique par le virus de la dengue, et une réduction du nombre de cas hospitalisés et des cas graves chez les enfants de 9 à 16 ans ayant déjà eu un contact avec le virus de la dengue. En revanche, ce vaccin induit une augmentation du risque d'hospitalisation et de dengue grave (principalement dengue hémorragique de grade 1 ou 2) chez les personnes non antérieurement infectées par le virus de la dengue (séronégatives), en particulier chez 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 d'un antécédent d'infection confirmée par le virus de la dengue). Si cette stratégie n'est pas applicable, l'OMS considère qu'on pourrait 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 et plus 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 et qu'il n'est pas recommandé chez les voyageurs vivant dans des zones non-endémiques et se rendant dans des zones endémiques.
- La situation épidémiologique de la dengue aux Antilles est caractérisée par une circulation continue du virus de la dengue avec des épidémies récurrentes depuis les années 2000, dont une épidémie majeure en 2009-2010. Depuis 2010 la circulation du virus était faible. Une reprise récente de la transmission depuis fin 2018 est observée. La séroprévalence estimée en 2011 chez les personnes âgées de 18 ans et plus était de 90% en Martinique et 96% en Guadeloupe. On ne dispose d'aucune étude de séroprévalence chez l'enfant et le jeune de moins de 18 ans.
- La situation épidémiologique de la dengue en Guyane est caractérisée par une circulation ancienne du virus de la dengue avec des épidémies récurrentes depuis les années 1970, dont une épidémie majeure en 2006 puis 2009 et 2012-2013. La séroprévalence est légèrement plus faible qu'aux Antilles (autour de 70% selon des résultats préliminaires) avec des disparités territoriales.
- La situation épidémiologique de la dengue à Mayotte est caractérisée par une circulation faible du virus de la dengue entre 1993 et 2006 avec des épidémies importantes en 2010

et 2014, en lien avec l'épidémiologie de la dengue aux Comores. La séroprévalence estimée en 2006 chez les personnes âgées de 2 ans et plus était de 23%.

- Des données de faible niveau de preuve suggèrent une augmentation du risque de dengue grave en cas de drépanocytose (notamment pour les formes graves de drépanocytose de type SS et SC) d'une part et de diabète d'autre part. Mais aucune donnée d'efficacité ou de tolérance vaccinale n'est disponible dans ces populations.
- 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 des anticorps contre le virus de la dengue (comme indiqué dans le RCP du vaccin) nécessite de pouvoir disposer de tests à la fois hautement spécifiques pour éviter de vacciner des personnes réellement séronégatives et suffisamment sensibles pour qu'une forte proportion des individus préalablement exposés à la dengue soit 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). La performance des tests rapides a été mesurée et validée dans le diagnostic de dengue aiguë mais à ce jour, aucun test de diagnostic rapide n'a été validé ou homologué pour la détermination du statut sérologique vis-à-vis de la dengue. Or il existe pour ces tests sérologiques un risque faible de réactions croisées entre le virus de la dengue et d'autres flavivirus. Le niveau de séroprévalence dans la population cible de la vaccination (9 à 45 ans) aura un impact majeur sur la valeur prédictive positive de ces tests (et donc sur le nombre de résultats faussement positifs) même en cas de spécificité élevée. Par ailleurs, la fiabilité de la déclaration d'un antécédent de dengue apparaît faible. Dans ces conditions, la possibilité de proposer une vaccination est limitée aux seules personnes ayant la preuve documentée d'une infection confirmée virologiquement.

La HAS constate que Mayotte 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 Mayotte, quels que soient le statut sérologique ou la preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue.

La HAS constate en revanche que les territoires français d'Amérique (Antilles et Guyane) peuvent être considérés en l'état actuel des données épidémiologiques comme des zones d'endémie élevée de dengue.

Cependant, les incertitudes actuelles sur la performance des tests de sérodiagnostic disponibles dans un contexte de diagnostic rétrospectif de l'infection par le virus de la dengue ne permettent pas d'envisager la mise en œuvre d'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 dehors d'une preuve documentée d'une infection confirmée virologiquement).

Par ailleurs, la faisabilité et l'acceptabilité d'une stratégie de dépistage pré-vaccinal ne sont pas à ce jour documentées.

Enfin, les données actuelles ne sont pas suffisamment solides pour envisager une stratégie vaccinale spécifique en direction des personnes atteintes de certaines comorbidités (drépanocytose et diabète).

En conséquence, la HAS ne recommande pas l'utilisation du vaccin Dengvaxia® :

- **Pour les personnes qui vivent dans les territoires français d'Amérique (excepté pour celles apportant une preuve documentée d'une infection confirmée ;**
- **Pour les personnes qui se rendent dans les territoires français d'Amérique ;**
- **Pour les personnes qui vivent ou se rendent à Mayotte.**

La HAS considère que la vaccination par le vaccin Dengvaxia® peut être proposée aux personnes vivant dans les territoires français d'Amérique et apportant la preuve documentée d'une infection antérieure par le virus de la dengue confirmée virologiquement.

Cette position de la HAS pourra être révisée d'une part en cas de reprise d'une circulation active de la dengue dans les territoires français d'Amérique ou en fonction de l'évolution de l'épidémiologie de la dengue à Mayotte, et d'autre part de la disponibilité d'un test diagnostique dont les performances dans un contexte de diagnostic rétrospectif de l'infection par le virus de la dengue auront été validées dans le cadre d'une évaluation indépendante.

La HAS recommande la réalisation d'une étude de séroprévalence chez les enfants âgés de 9 à 18 ans aux Antilles.

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, Mayotte et les territoires français d'Amérique dans un deuxième 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.

Le présent rapport concerne la place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les territoires français d'Amérique et à Mayotte. Il comporte plusieurs chapitres communs avec le rapport publié en février 2019, concernant la place de ce vaccin dans la stratégie de lutte contre la dengue à La Réunion.

1. La dengue: aspects virologiques et cliniques et épidémies récentes à Mayotte et des territoires français d'Amérique

1.1 La dengue: aspects virologiques et cliniques

1.1.1 L'infection par le virus de la dengue

La dengue est une maladie virale transmise par les moustiques. Le virus de la dengue est transmis 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 le DDS : RT-PCR et sérologie (IgM et IgG) ;
- plus de 7 jours après le DDS : sérologie uniquement (IgM et IgG), à renouveler à 15 jours d'intervalle minimum dans le même laboratoire si le premier résultat est positif.

1.1.2 Les facteurs de risque de sévérité de la dengue

Une étude rétrospective réalisée chez les adultes admis aux services d'urgence entre 2005 et 2010 en Martinique mis en évidence plusieurs facteurs associés à une augmentation du risque de dengue sévère (1). Les hommes étaient plus susceptibles d'avoir une dengue sévère que les femmes (RR 3,18 [IC 95 % : 2,14 ; 4,72]); une dengue sévère était plus fréquemment retrouvée en cas d'infection secondaire par le virus de la dengue qu'en cas d'infection primaire (RR 1,78 [IC 95 % : 1,09 ; 2,89]); l'infection par le DENV-2 était plus susceptible d'être associée à une dengue sévère (RR 1,95 [IC 95 % : 1,16 ; 3,29]) que le DENV-1 (RR référence) et le DENV-4 (RR 0,96 [IC 95 % 0,52 ; 1,80]).

Le diabète est associé à un risque accru de dengue sévère (RR 1,75 [IC 95 % : 1,08 ; 2,84]) (2). Ce résultat provient d'une méta-analyse qui comprenait cinq études cas-témoins réalisées au Brésil, au Pakistan, dans le sud de l'Inde, à Taïwan et à Singapour, mais qui n'a pu mettre en évidence de lien de causalité.

Enfin, parmi les décès associés à la dengue, les personnes atteintes de drépanocytose étaient surreprésentées par rapport à la population générale (26 % versus <1% (3)). Un taux de létalité significativement plus élevé était également retrouvé chez les sujets drépanocytaires par rapport à la population générale (12,5 % versus 0,41 % (4)).

1.2 L'épidémiologie de la dengue à Mayotte

La situation épidémiologique de la dengue à Mayotte (population estimée en 2018 : 260 372 habitants) est caractérisée par une circulation faible du virus de la dengue entre 1993 et 2006 avec des épidémies en 2010 (une centaine de cas documentés biologiquement) et 2014 (522 cas confirmés biologiquement), en lien avec l'épidémiologie de la dengue aux Comores.

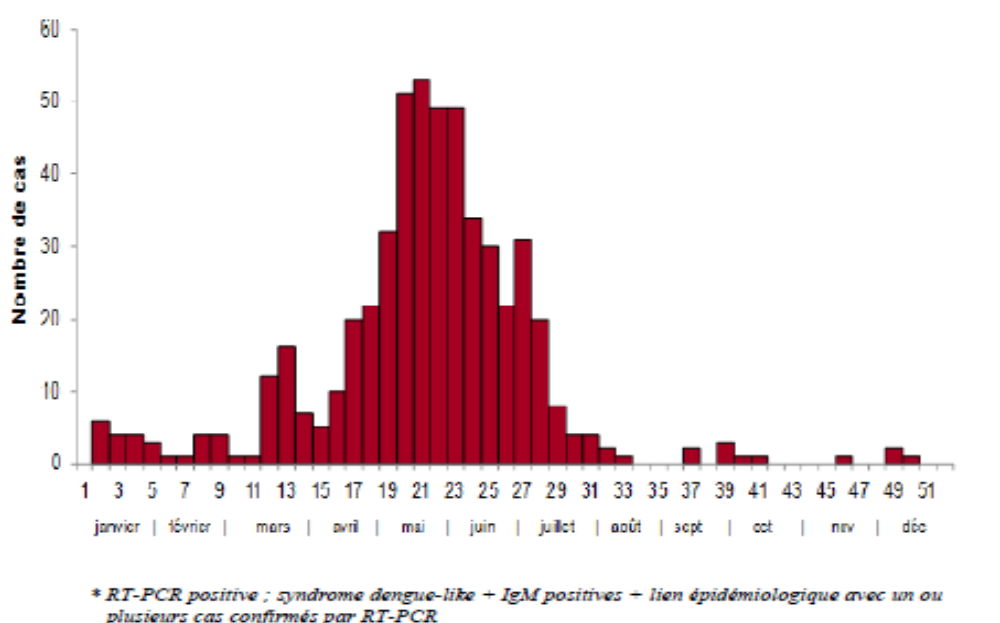
Les épidémies de dengue à Mayotte sont liées à celles des Comores, l'île de Mayotte étant située dans l'archipel des Comores. Trois grandes épidémies de dengue ont été recensées aux Comores. En 1993, une grande épidémie sur l'île de la Grande Comore (410736 habitants, 2016) a touché entre 56000 et 75000 personnes; aucun décès n'a été rapporté. Le sérotype en circulation à l'époque était DENV-1.

En 2010, une épidémie moins importante a affecté 1800 personnes et le DENV-3 était le sérotype en circulation (5).

En novembre 2013, le DENV-2 était le sérotype circulant lors d'une autre épidémie signalée sur la Grande Comore, avec d'autres cas signalés à Mayotte. 522 cas ont été confirmés biologiquement à la fin de l'épidémie en 2014 (Figure 1), au cours de laquelle 84,9 % des cas étaient âgés entre 15 et 65 ans, avec un taux d'hospitalisation de 12,8 % (6).

Figure 1. La courbe épidémique de l'épidémie de dengue de 2013-14 à Mayotte. Bulletin de veille sanitaire 2015 (6)

Nombre hebdomadaire de cas de dengue biologiquement confirmés* par semaine de prélèvement, Mayotte, 2014 (n=522).



Une étude de séroprévalence a été réalisée en 2006 et a rapporté que la prévalence des IgG anti-DENV chez les individus âgés de 2 ans et plus était de 22,73 % [IC 95 % : 18,16 ; 31,00] (7). Chez les enfants âgés de 2 à 14 ans, la prévalence était 2,2 %, 19,1 % chez les adolescents et jeunes adultes âgés de 15 à 24 ans, et entre 28,4 % et 38,8 % chez les individus âgés de plus de 25 ans.

Le taux de séroprévalence était 10 fois plus élevé parmi les adultes nés aux Comores que chez ceux nés à Mayotte.

1.3 L'épidémiologie de la dengue dans les territoires français d'Amérique

1.3.1 Les Antilles

La situation épidémiologique de la dengue aux Antilles est caractérisée par une circulation continue du virus de la dengue avec des épidémies récurrentes depuis les années 2000, dont une épidémie majeure en 2009-10. Depuis 2016 la circulation du virus était faible dans le contexte de l'épidémie de Zika. Une reprise récente de la transmission depuis fin 2018 est observée. La séroprévalence estimée en 2011 chez les personnes âgées de 18 ans et plus était de 90% en Martinique et 96% en Guadeloupe. On ne dispose d'aucune étude de séroprévalence chez l'enfant et le jeune de moins de 18 ans (8).

Il y a eu 5 grandes épidémies de dengue en Martinique (population estimée en 2018 : 368 640 habitants) et en Guadeloupe (population estimée en 2018 : 386 823 habitants) au cours des 20 dernières années.

En Martinique, l'épidémie la plus importante (en nombre de personnes affectées et en nombre d'hospitalisations) s'est produite en 2010 avec environ 40 000 personnes concernées (estimations à partir des données issues des réseaux de médecins sentinelles), dont 636 ont nécessité une hospitalisation (

Tableau 1). Au cours de cette épidémie, 18 décès sont survenus, contre 3 ou 4 au cours des autres épidémies ces dernières années.

Tableau 1. Caractéristiques de sévérité des épidémies de dengue depuis 2001-02, Martinique. Bulletin de veille sanitaire 2015 (9) et Bulletin épidémiologie hebdomadaire 2015 (10).

| Période épidémique | 2001-02 | 2005 | 2007-08 | 2010 | 2013-14 |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|-------------------|-------------------|
| 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'hospitalisation | 0,9 % | 1,4 % | 1,9 % | 1,6 % | 1,3 % |
| Nombre de cas sévères | 77 | 40 | 219 | 75 | 6 |
| Nombre de décès (dont N <15 ans) | 4 | 4 | 4 (1) | 18 (5) | 3 |
| Virus circulants (majoritairement) | DENV-3, DENV-2 | DENV-4, DENV-2 | DENV-2 | DENV-1, DENV-4 | DENV-2, DENV-4 |

La situation en Guadeloupe a été similaire ces dernières années, avec la plus grande épidémie en 2009-10 (43 800 personnes affectées, 411 personnes hospitalisées,

Tableau 2, page 12). Les épidémies sur les deux îles étaient généralement causées par les mêmes sérotypes de dengue.

Tableau 2. Caractéristiques de sévérité des épidémies de dengue depuis 2005, Guadeloupe. Bulletin de veille sanitaire 2015 (9) et Bulletin épidémiologie hebdomadaire 2015 (10).

| Période épidémique | 2005-06 | 2007-08 | 2009-10 | 2013-14 |
|------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Nombre de cas évocateurs | 11 500 | 19 000 | 43 800 | 15 250 |
| Nombre de cas hospitalisés | 82 | 272 | 411 | 235 |
| Taux d'hospitalisation | 0,7 % | 1,4 % | 0,9 % | 1,5 % |
| Nombre de cas sévères | 39 | 159 | 92 | 49 |
| Nombre de décès (dont N <15 ans) | 1 | 3 (3) | 7 | 9 |
| Virus circulants (majoritairement) | DENV-4 | DENV-2 | DENV-1 | DENV-4 |

1.3.2 Guyane

La situation épidémiologique de la dengue en Guyane (population estimée en 2018 : 287 504 habitants) est caractérisée par une circulation ancienne du virus avec des épidémies récurrentes depuis les années 1970, dont une épidémie majeure en 2006 puis 2009 et 2012-13, et un niveau de séroprévalence légèrement plus faible qu'aux Antilles (autour de 70 % selon des données provisoires de 2017) avec des disparités territoriales.

Plusieurs épidémies se sont produites en Guyane au cours des deux dernières décennies. La plus importante, en termes de nombre de cas, est survenue en 2005-2006, avec 16 200 personnes affectées (

Tableau 3). Cependant, lors d'une épidémie plus récente en 2012-13 le taux d'hospitalisation était beaucoup plus élevé (5,3%), avec 6 décès enregistrés.

Tableau 3. Caractéristiques de sévérité des épidémies de dengue depuis 2005, Guyane, Bulletin épidémiologie hebdomadaire 2015 (10).

| Période épidémique | 2005-06 | 2007-08 | 2009-10 | 2012-13 |
|------------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Nombre de cas évocateurs | 16 200 | 13 900 | 9 220 | 13 240 |
| Nombre de cas hospitalisés | 273 | 241 | 114 | 701 |
| Taux d'hospitalisation | 1,7 % | 1,7 % | 1,2 % | 5,3 % |
| Nombre de cas sévères | 163 | 129 | 45 | 85 |
| Nombre de décès (dont N <15 ans) | 4 (3) | 3 | 1 | 6 |
| Virus circulants (majoritairement) | DENV-2 | DENV-1 | DENV-4 | DENV-2 |

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 (RCP) 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 3.4). 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 4). 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 ;
- 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 (11). 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, quels que soient la sévérité et le sérotype, était de 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 (12). 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, quels que soient la sévérité et le sérotype, était de 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 4, page 16. 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 4. Efficacité du vaccin selon le 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 (13). 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 5).

Cette analyse a également démontré que, chez les sujets âgés de 9 à 16 ans, l'efficacité du vaccin contre la DVC symptomatique entre les doses 1 et 2 était de 70,8 % [IC 95 % : 58,1 ; 79,6], entre les doses 2 et 3 de 66,6 % [IC 95 % : 54,5 ; 75,5] et entre la dose 3 et 6 mois après la dose 3 de 62,4 % [IC 95 % : 51,4 ; 70,9]. L'effet protecteur des doses 1 et 2 au-delà de 6 mois après l'administration de ces doses est inconnu, tout comme la protection supplémentaire résultant des doses 2 et 3.

Tableau 5. 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 (14) a stratifié l'efficacité du vaccin selon l'âge et le sérotype (

Tableau 6, page 17), ainsi que selon l'âge et le statut immunitaire (

Tableau 7, page 17). 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 6. Efficacité du vaccin selon l'âge et le sérotype à 25 mois (Yang et al.)

| 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 7. Efficacité du vaccin selon l'âge et le statut immunitaire à 25 mois (Yang et al.). 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 (15).

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 (16).

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 (16).

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, elles étaient comparables dans les deux groupes (17).

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 les 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) (18).

En résumé, le profil de tolérance de Dengvaxia® était semblable à celui du placebo pour tous les groupes. Les effets indésirables étaient généralement transitoires, légers à modérés. Aucun problème de tolérance 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® (19). 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 8, page 19). 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 (19). 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 9, page 20). Parmi les individus séronégatifs (au moment de la vaccination), les jeunes enfants avaient des MGT plus élevées que les adultes et les adolescents.

Tableau 8. Données d'immunogénicité pour les sérotypes 1, 2, 3 et 4 de la dengue chez les adultes vivant ou non en zones endémiques (MGT avec IC 95 %).

| Tranche d'âge | Étude | N | Avant la dose 1 Sérotypage 1 | Après la dose 3 Sérotypage 1 | Avant la dose 1 Sérotypage 2 | Après la dose 3 Sérotypage 2 | Avant la dose 1 Sérotypage 3 | Après la dose 3 Sérotypage 3 | Avant la dose 1 Sérotypage 4 | Après la dose 3 Sérotypage 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 9. Données d'immunogénicité pour les sérotypes 1, 2, 3 et 4 de la dengue chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans et les enfants vivant en zones endémiques (MGT avec 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 (20)) ont fait l'objet d'une nouvelle analyse récemment (16). 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 (Tableau 10).

Tableau 10. Risque de dengue symptomatique virologiquement confirmée (DVC) entraînant une hospitalisation ou de DVC sévère en fonction du 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.

| Risques relatifs | Tranche d'âge | Séropositifs (IC 95 %) | Séronégatifs (IC 95 %) |
|--------------------------|---------------|------------------------|------------------------|
| DVC avec hospitalisation | 9 à 16 ans | 0,21 (0,14 ; 0,31) | 1,41 (0,74 ; 2,68) |
| DVC sévère | 9 à 16 ans | 0,16 (0,07 ; 0,37) | 2,44 (0,47 ; 12,56) |
| | | | |
| DVC avec hospitalisation | 2 à 8 ans | 0,50 (0,33 ; 0,77) | 1,95 (1,19 ; 3,19) |
| 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 éligibles 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 (21). 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 (22-25). 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 (26).

Aucune étude n'est publiée à ce jour évaluant 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 (27) (Tableau 11, page 23).

Tableau 11. Comparaison des tests de diagnostic rapide et du test ELISA utilisant la dengue qRT-PCR comme référence, Liu et al (27), et délai de réponse (28).

| Méthode | IgM | | IgG | | Délai |
|-----------|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-------------|
| | Sensibilité | Spécificité | Sensibilité | Spécificité | |
| SD TDR | 9 % (21 / 230) | 100 % (170 / 170) | 6,6 % (15 / 228) | 100 % (170 / 170) | En minutes |
| CTK TDR | 46,25 % (107 / 230) | 75,9 % (129 / 170) | 73,2 % (167 / 228) | 36,5 % (62 / 170) | En minutes |
| IgM ELISA | 42,2% (97 / 230) | 100 % (170 / 170) | - | - | 1 – 2 jours |
| IgG ELISA | - | - | 6,6 % (15 / 228) | 100 % (170 / 170) | 1 – 2 jours |

Tableau 12 présente la valeur prédictive positive (VPP, la probabilité que la condition soit présente lorsque le test est positif) et la valeur prédictive négative (VPN, la probabilité que la condition ne soit pas présente lorsque le test est négatif) pour les tests de diagnostic rapide disponibles et l'ELISA IgG. L'éventail des valeurs de la VPP dans les différentes régions signifie qu'une personne dont le résultat du test SD TDR ou ELISA est positif est plus probable, mais si le test a été effectué avec le CTK TDR, la probabilité que la personne soit vraiment positive varie entre 0,25 et 0,97, selon la région et la prévalence pour son âge.

Tableau 12. La valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) pour les tests de diagnostic rapide et le test ELISA IgG, utilisant la dengue qRT-PCR comme référence

| Région | Âge | Prévalence | SD TDR (IgG) | | CTK TDR (IgG) | | IgG ELISA | |
|------------|-------------|------------|--------------|------|---------------|------|-----------|------|
| | | | VPP | VPN | VPP | VPN | VPP | VPN |
| Mayotte | 2+ ans | 22,73% | 1,00 | 0,78 | 0,25 | 0,82 | 1,00 | 0,78 |
| | 15 à 24 ans | 28,40% | 1,00 | 0,73 | 0,31 | 0,77 | 1,00 | 0,73 |
| | | 38,80% | 1,00 | 0,63 | 0,42 | 0,68 | 1,00 | 0,63 |
| Martinique | 18+ ans | 90,00% | 1,00 | 0,11 | 0,91 | 0,13 | 1,00 | 0,11 |
| Guadeloupe | 18+ ans | 96,00% | 1,00 | 0,04 | 0,97 | 0,05 | 1,00 | 0,04 |
| Guyane | - | 70,00% | 1,00 | 0,31 | 0,73 | 0,37 | 1,00 | 0,31 |

En utilisant le test ELISA comme référence, les deux TDR ont obtenu des résultats très différents pour la sensibilité et la spécificité (Tableau 13, page 24, p calculé à l'aide du test exact de Fisher).

Tableau 13. Comparaison des tests de diagnostic rapide utilisant du test ELISA comme référence, Liu et al (27).

| Méthode | IgM | | | IgG | | |
|---------|---------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------------|
| | Sensibilité | Spécificité | Kappa | Sensibilité | Spécificité | Kappa |
| SD TDR | 9,3 % (9 / 97) | 96 % (291 / 303) | 0,0725 (0 ; 0,1558) | 26,7 % (4 / 15) | 97,1 % (372 / 383) | 0,2379 (0,0247 ; 0,4511) |
| CTK TDR | 47,4 % (46 / 97) | 66,3 % (201 / 303) | 0,1167 (0,0206 ; 0,2128) | 100 % (15 / 15) | 32,1 % (123 / 383) | 0,0344 (0,0164 ; 0,0524) |
| p | <0,001 | <0,001 | | <0,001 | <0,001 | |

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 (29, 30). 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 Mayotte et dans les territoires français d'Amérique 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 éligibles 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 faussement positif.

5. Recommandations de l'OMS

Une note de synthèse a été publiée par l'OMS en septembre 2018 (31), qui remplace la note de synthèse de 2016 (32). 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 faussement positive qui n'aurait jamais été en contact avec le virus. De plus, les tests de dépistage doivent être très sensibles pour identifier toutes 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 faussement positif. Si l'on utilisait un test présentant une spécificité de 95%, 1% 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.

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 (31).

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 d'un schéma 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 les territoires français d'Amérique peuvent être considérés comme des zones d'endémie pour la dengue ;
- du fait que l'on ne dispose pas de données de séroprévalence récente dans la population des 9/18 ans aux Antilles
- du fait que Mayotte 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 ;
- des incertitudes actuelles sur les performances des tests de diagnostic 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 Mayotte et dans les territoires français d'Amérique dans la situation actuelle. La HAS ne recommande pas non plus l'utilisation de Dengvaxia® pour les voyageurs qui se rendent à Mayotte et dans les territoires français d'Amérique.

L'intensité de la transmission de la dengue, documentée par les données de surveillance, de précédentes épidémies et d'une étude de séroprévalence de 2006 ne permettent pas de considérer actuellement l'île de Mayotte comme une zone d'endémie.

Les données épidémiologiques de la dengue aux Antilles et en Guyane permettent de considérer ces territoires comme des zones d'endémie. Cependant 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 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 dehors d'une preuve documentée d'une infection confirmée par un test virologique). En conséquence, la HAS ne recommande pas l'utilisation du vaccin Dengvaxia® pour les personnes qui vivent dans les territoires français d'Amérique (excepté pour celles apportant une preuve documentée d'une infection confirmée ou se rendent dans les territoires français d'Amérique).

Les données permettant de décrire le risque d'infection grave par la dengue chez les personnes présentant des facteurs de risque particuliers (drépanocytose, diabète) ne sont pas encore assez solides pour faire une recommandation spécifique aux personnes présentant certaines comorbidités.

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 de Mayotte 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 ;
- ou en cas de reprise d'une circulation active de la dengue dans les territoires français d'Amérique;
- et si la sensibilité et la spécificité des TDR mesurées dans le cadre d'une évaluation indépendante permettent un dépistage pré-vaccinal fiable ;

Cette recommandation pourra être réexaminée afin d'envisager l'utilisation de Dengvaxia® sur l'île de Mayotte et dans les territoires français d'Amérique pour contrôler la transmission du virus de la dengue. Il conviendra alors de tenir compte de la faisabilité et de l'acceptabilité d'une stratégie de dépistage pré-vaccinal.

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 séoprévalence 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. Thomas L, Besnier F, Césaire JRR, Najioullah F, Valentino R, Cabié A. Clinical Presentation of Dengue by Serotype and Year of Epidemic in Martinique. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2014;91(1):138-45.
2. Htun NS, Odermatt P, Eze IC, Boillat-Blanco N, D'Acromont V, Probst-Hensch N. Is diabetes a risk factor for a severe clinical presentation of dengue?--review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9(4):e0003741.
3. Bidaud B. Revue rétrospective des décès liés à la dengue entre 1997 et 2010 en Martinique Guyane: Université des Antilles; 2014.
4. Rankine-Mullings A, Reid ME, Moo Sang M, Richards-Dawson MA, Knight-Madden JM. A Retrospective Analysis of the Significance of Haemoglobin SS and SC in Disease Outcome in Patients With Sickle Cell Disease and Dengue Fever. *EBioMedicine* 2015;2(8):937-41.
5. Bulletin de veille sanitaire No. 8 - Dengue et chikungunya à la Réunion et à Mayotte [En ligne]: CIRE OCEAN INDIEN; 2010.
6. Bulletin de veille sanitaire No. 26 - Dengue, chikungunya : des risques pour l'Outremer [En ligne]: CIRE OCEAN INDIEN; 2015.
7. Sissoko D, Ezzedine K, Giry C, Moendandze A, Lernout T, D'Ortenzio E, *et al.* Seroepidemiology of Dengue virus in Mayotte, Indian Ocean, 2006. *PLoS One* 2010;5(11):e14141.
8. L'Azou M, Jean-Marie J, Bessaud M, Cabie A, Césaire R, de Lamballerie X, *et al.* Dengue seroprevalence in the French West Indies: a prospective study in adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 2015;92(6):1137-40.
9. Bulletin de veille sanitaire No.2-3 - Bilan des épidémies de dengue aux Antilles-Guyane de 2012 à 2014 [En ligne] 2015.
10. Bulletin épidémiologie hebdomadaire [En ligne]: InVS; 2015.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Organization WH. Informing vaccination programs: a guide to the design and conduct of dengue serosurveys. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 2017.
27. 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.
28. WHO. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 2009.
29. 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.
30. 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.

31. Dengue vaccine: WHO position paper - September 2018. Weekly epidemiological record 2018;36(93):457-76.
32. 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

André CABIE, CHU Martinique

Eric D'ORTENZIO, INSERM

Daniel FLORET, Université de Lyon

Florence FOUQUE, Organisation mondiale de la santé

Hassani YOUSSEF, Santé publique France

Isabelle LEPARC-GOFFART, Centre National de Référence des Arboviroses, Ministère de la Défense

Daniel LEVY-BRUHL, Santé publique France

Luce MENUJER, Santé publique France

Philippe MINODIER, Hôpital nord, Marseille

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

Marie-Claire PATY, Santé publique France

Jacques ROSINE, Santé publique France

Cyril ROUSSEAU, Santé publique France

Dominique ROUSSET, Institut Pasteur de la Guyane

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

HAS

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