



Contents

349 Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016

Sommaire

349 Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue – juillet 2016

Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are generally concerned with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to assess systematically the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation table.¹ A description of the process followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. This paper is also intended to provide information for national dengue control programmes. The vaccine position papers may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, scientific media and the general public.

Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue – juillet 2016

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies qui ont une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui traitent généralement de l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins concernés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins à l'échelle mondiale.

Examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, ces notes sont également évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans le tableau des données à l'appui des recommandations.¹ La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est disponible à: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. La présente note constitue également une source d'information pour les programmes nationaux de lutte contre la dengue. Les notes de synthèse peuvent par ailleurs présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION**
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ**
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

07.2016
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ Evidence-to-recommendation table for the dengue vaccine. Available at: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/dengue_decision_recommendation_table.pdf

¹ Tableau des données à l'appui des recommandations pour le vaccin contre la dengue. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/dengue_decision_recommendation_table.pdf

This is the first WHO position paper on a dengue vaccine. It focuses primarily on the available evidence concerning the only dengue vaccine to have been registered by National Regulatory Authorities (NRA). Recommendations on the use of this dengue vaccine were discussed by SAGE in April 2016; evidence presented at that SAGE meeting can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Background

Epidemiology

The number of dengue cases reported annually to WHO has increased from 0.4 to 1.3 million in the decade 1996–2005, reaching 2.2 million in 2010 and 3.2 million in 2015.^{2, 3} There is substantial under-reporting of dengue within health systems and to WHO.⁴ Based on mathematical modelling, the global annual incidence has been estimated at about 50 million – 100 million symptomatic cases in recent years, predominantly in Asia, followed by Latin America and Africa, with clinical cases likely to represent about 25% of all dengue virus infections.^{5, 6} In 2013 dengue was estimated to be responsible for approximately 3.2 million severe cases and 9000 deaths, the majority occurring in lower middle income countries, and for 1.1 million disability adjusted life years (DALYs) globally.⁵

Dengue viruses are primarily maintained in a human-to-mosquito-to-human cycle. The primary vector is the *Aedes aegypti* mosquito, which is highly adapted to human habitations. *Aedes albopictus* can also sustain dengue virus transmission in humans. Other species maintain a monkey-mosquito cycle in south-east Asia and western Africa. Dengue virus transmission from non-human primates to humans appears to be rare. The spread of vectors following urbanization and the decline in vector-control efforts has partially contributed to the increased incidence of dengue virus infections. However, dengue is not confined to urban settings and is increasingly reported from rural areas. Additionally, factors such as population growth, globalization and travel, and climate change facilitate increased transmission of dengue viruses. Dengue exhibits substantial temporal and geographic variability.⁷

Transmission intensity as well as population structure and demographic factors can affect the age distribution

Le présent document est la première note de synthèse de l'OMS traitant de la vaccination contre la dengue. Il contient essentiellement les informations disponibles sur le seul vaccin contre la dengue qui est à ce jour homologué par les autorités nationales de réglementation. Les recommandations relatives à l'utilisation de ce vaccin contre la dengue ont été examinées par le SAGE en avril 2016; les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Généralités

Épidémiologie

Le nombre de cas de dengue notifiés chaque année à l'OMS a augmenté, passant de 0,4 million à 1,3 million dans la période 1996-2005 pour atteindre 2,2 millions en 2010 et 3,2 millions en 2015.^{2, 3} On observe une forte sous-notification des cas de dengue, tant au sein des systèmes de santé qu'à l'OMS.⁴ L'incidence annuelle mondiale de la dengue, estimée par modélisation mathématique, était de quelque 50-100 millions de cas symptomatiques au cours des dernières années, les régions les plus touchées étant essentiellement l'Asie, suivie de l'Amérique latine et de l'Afrique. À noter que les cas cliniques représentent probablement environ 25% de toutes les infections par le virus de la dengue.^{5, 6} On estime qu'en 2013, la dengue était responsable d'environ 3,2 millions de cas de maladie sévère et 9000 décès, principalement dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure, ainsi que de 1,1 million d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY) à l'échelle mondiale.⁵

Les virus de la dengue se transmettent essentiellement selon un cycle homme-moustique-homme. Le vecteur principal de la maladie est le moustique *Aedes aegypti*, qui est particulièrement bien adapté à l'habitat humain. *Aedes albopictus* peut également transmettre le virus de la dengue à l'homme. D'autres espèces présentent un cycle de transmission singe-moustique en Asie du Sud-Est et en Afrique occidentale. La transmission de la dengue des primates non-humains à l'homme semble rare. La propagation des vecteurs, résultant de l'urbanisation et du déclin des efforts de lutte antivectorielle, a contribué en partie à l'augmentation de l'incidence des infections par les virus de la dengue. Toutefois, la dengue ne se limite pas aux zones urbaines, des cas de plus en plus nombreux étant signalés en milieu rural. En outre, certains facteurs comme la croissance démographique, la mondialisation, l'intensification des voyages et le changement climatique favorisent une transmission accrue des virus de la dengue. La maladie présente une grande variabilité dans le temps et dans l'espace.⁷

L'intensité de la transmission, ainsi que la structure démographique et d'autres facteurs liés à la population, peuvent influencer

² Global Strategy for dengue prevention and control, 2012–2020. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2012. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf

³ Dengue and severe dengue (Fact sheet N°117). World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016 [cited 24 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>

⁴ Beatty ME, et al. Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(3):473–488.

⁵ Stanaway JD, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jun; 16(6): 712–723.

⁶ Bhatt S, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496(7446):504–507.

⁷ Limkittikul K, et al. Epidemiological trends of dengue disease in Thailand (2000–2011): a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(11):e3241.

² Global Strategy for dengue prevention and control, 2012–2020. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2012. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf

³ Dengue et dengue sévère (Aide-mémoire N° 117). Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse), 2016 [cité le 24 juin 2016]. Disponible à l'adresse: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/fr/>

⁴ Beatty ME, et al. Health economics of dengue: a systematic literature review and expert panel's assessment. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(3):473–488.

⁵ Stanaway JD, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jun; 16(6): 712–723.

⁶ Bhatt S, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496(7446):504–507.

⁷ Limkittikul K, et al. Epidemiological trends of dengue disease in Thailand (2000–2011): a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(11):e3241.

of dengue virus infections and cases. Country level data on the epidemiology of dengue may mask substantial subnational and local variability. Such heterogeneity could be due to geographic factors, such as altitude, or demographic factors, such as population density. Large differences in annual dengue incidence may be seen in neighbouring municipalities.⁸

Pathogen

Dengue viruses are members of the genus *Flavivirus*, within the family *Flaviviridae*. There are 4 dengue virus serotypes (DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4), all of which circulate globally, with most endemic countries reporting circulation of all 4 serotypes in recent years.⁹

Flaviviruses are lipid-enveloped, positive-sense, single-stranded RNA viruses. The structural premembrane (prM) and envelope (E) proteins are embedded in the lipid envelope and are displayed on the surface of virions. The 4 DEN serotypes share only about 60%–75% identity at the amino acid level, and are therefore distinct viruses.¹⁰

Upon human inoculation, the virus replicates in local dendritic cells. Subsequent entry into macrophages and activation of lymphocytes is followed by entry into the bloodstream. Dengue viruses primarily infect cells of the myeloid lineage, including macrophages, monocytes, and dendritic cells. There is evidence of infection of hepatocytes and endothelial cells. Haematogenous spread is the likely mechanism for seeding of peripheral organs and the occasionally reported infection of the central nervous system.

Disease

The majority of dengue virus infections are asymptomatic. For clinical cases the incubation period is usually 4–7 days but can be in the range 3–14 days. The most common presentation is the sudden onset of fever accompanied by headache, retro-orbital pain, generalized myalgia and arthralgia, flushing of the face, anorexia, abdominal pain and nausea. Rash is frequently seen on the trunk, on the medial aspect of the arms and thighs, and on plantar and palmar surfaces and can be macular, maculopapular, morbilliform, scarlatiniform or petechial. Laboratory-detected abnormalities may include leukopenia and thrombocytopenia. Individuals infected multiple times with different dengue virus serotypes may experience multiple clinical episodes. There is no chronic infection with dengue virus or carriage state known.

For the purpose of clinical management, WHO classifies dengue illness as (i) dengue with or without warning signs for progression towards severe dengue and

sur la répartition selon l'âge des infections et des cas de dengue. Les données sur l'épidémiologie de la dengue obtenues au niveau des pays peuvent masquer une forte variabilité infranationale et locale. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par des facteurs géographiques, comme l'altitude, ou des facteurs démographiques, comme la densité de population. Des municipalités voisines peuvent ainsi présenter des taux très différents d'incidence annuelle de la dengue.⁸

Agent pathogène

Les virus de la dengue appartiennent au genre *flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Il existe 4 sérotypes du virus de la dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4), qui circulent tous à l'échelle mondiale. La plupart des pays d'endémie ont signalé une circulation des 4 sérotypes au cours des dernières années.⁹

Les flavivirus sont des virus à ARN positif à simple brin et à enveloppe lipidique. Les protéines structurales de la prémembrane (prM) et de l'enveloppe (E) sont ancrées dans la membrane lipidique et sont exposées à la surface des virions. Les 4 sérotypes DEN ne possèdent qu'environ 60% à 75% d'acides aminés identiques; il s'agit donc de virus distincts.¹⁰

Après inoculation chez l'homme, le virus se réplique dans les cellules dendritiques locales. Il pénètre alors dans les macrophages, suscite l'activation des lymphocytes, puis entre dans la circulation sanguine. Les virus de la dengue infectent principalement les cellules de la lignée myéloïde, y compris les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques. On a également observé des signes d'infection des hépatocytes et des cellules endothéliales. L'essaimage dans les organes périphériques, ainsi que les infections occasionnellement signalées du système nerveux central, relèvent probablement d'un mécanisme de propagation hématogène.

Maladie

La plupart des infections par le virus de la dengue sont asymptomatiques. Dans les cas cliniques, la période d'incubation dure généralement 4 à 7 jours, mais la plage possible est de 3 à 14 jours. Le tableau clinique se caractérise le plus souvent par une fièvre soudaine, accompagnée de céphalées, de douleurs rétro-orbitaires, de myalgie et d'arthralgie généralisées, de bouffées congestives du visage, d'anorexie, de douleurs abdominales et de nausées. On observe fréquemment une éruption cutanée sur le tronc, la face médiale des bras et des cuisses, et les surfaces plantaires et palmaires; cette éruption peut être maculaire, maculopapulaire, morbilliforme, scarlatiniforme ou pétychiale. Les analyses de laboratoire peuvent révéler des anomalies, notamment une leucopénie et une thrombopénie. Les personnes infectées à multiples reprises avec différents sérotypes du virus de la dengue peuvent connaître plusieurs épisodes cliniques. Aucun état de portage ou d'infection chronique par le virus de la dengue n'est connu à ce jour.

Aux fins de la prise en charge clinique, l'OMS a établi les catégories suivantes: i) dengue avec ou sans signes annonciateurs d'une progression de la maladie vers une dengue sévère et

⁸ Restrepo AC, et al. National spatial and temporal patterns of notified dengue cases, Colombia 2007–2010. *Trop Med Int Health*. 2014;19(7):863–871.

⁹ Messina JP, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol*. 2014;22(3):138–146.

¹⁰ Guzman MG, et al. Dengue. *Lancet*. 2015;385(9966):453–465.

⁸ Restrepo AC, et al. National spatial and temporal patterns of notified dengue cases, Colombia 2007–2010. *Trop Med Int Health*. 2014;19(7):863–871.

⁹ Messina JP, et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol*. 2014;22(3):138–146.

¹⁰ Guzman MG, et al. Dengue. *Lancet*. 2015;385(9966):453–465.

(ii) severe dengue.¹¹ Warning signs of severe dengue include abdominal pain or tenderness, persistent vomiting, clinical fluid accumulation, mucosal bleeding, lethargy or restlessness, liver enlargement of >2 cm, or an increase in haematocrit concurrent with a rapid decrease in platelet count. Criteria for severe dengue include any sign of severe plasma leakage leading to shock or fluid accumulation with respiratory distress, severe bleeding, or severe organ impairment. A detailed clinical case classification of symptomatic dengue is provided in the WHO Dengue Guidelines.¹¹

Diagnosis, treatment and prevention

Laboratory confirmation of dengue virus infection is usually done by serology [IgM antibody-capture enzyme-linked immunosorbent assay (MAC-ELISA), IgG ELISA, plaque reduction and neutralization test (PRNT)], or by molecular methods [reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and detection of dengue non-structural protein 1 (NS1)]; virus isolation is used less commonly. Diagnosis by serology typically does not allow for serotyping the infecting virus (except by PRNT), and is susceptible to cross-reactivity with other flaviviruses, variable sensitivity by timing of specimen collection, and the need for multiple samples (IgG acute and convalescent samples). RT-PCR and NS1 tests offer earlier and more specific diagnosis (80%–90% sensitivity if assessed 1–3 days after the onset of illness) and are considered virological proof of infection.¹²

There is no specific anti-viral treatment for dengue illness. Clinical management is based on supportive therapy, primarily judicious monitoring of intravascular volume replacement. Improvements in case management have reduced the case fatality rate of hospitalized dengue illness to less than 1%, whereas historically it was as high as 20%.^{13, 14}

Until the recent vaccine licensure, the only approach to control or prevent the transmission of dengue virus was through interventions targeting the vector, for which WHO recommends integrated vector management.¹¹ Although many studies have shown reductions in entomological indicators following different forms of vector control, there is a paucity of data to show an impact of these interventions on the incidence of dengue illness.¹⁵

ii) dengue sévère.¹¹ Parmi les signes annonciateurs de la dengue sévère figurent des douleurs abdominales ou une sensibilité abdominale à la palpation, des vomissements persistants, une accumulation liquidienne clinique, un saignement des muqueuses, un état de léthargie ou d'agitation, une hépatomégalie de >2 cm ou une augmentation de l'hématocrite accompagnée d'un déclin rapide de la numération plaquettaire. Les critères de dengue sévère comprennent tout signe de fuite plasmatique importante entraînant un état de choc ou une accumulation liquidienne, accompagné d'une détresse respiratoire, d'hémorragies profuses ou d'une insuffisance organique grave. Une classification clinique détaillée des cas symptomatiques de dengue est fournie dans les lignes directrices de l'OMS relatives à la dengue.¹¹

Diagnostic, traitement et prévention

La confirmation en laboratoire de l'infection par le virus de la dengue repose généralement sur une analyse sérologique (titrage immuno-enzymatique des anticorps IgM [MAC-ELISA], titrage ELISA des IgG, épreuve de neutralisation par réduction des plaques [PRNT]) ou sur des méthodes moléculaires (transcription inverse et amplification en chaîne par polymérase [RT-PCR] et détection de la protéine 1 non structurale de la dengue [NS1]); l'isolement du virus est une méthode moins souvent employée. Le diagnostic sérologique ne permet généralement pas d'établir le sérotype du virus responsable de l'infection (sauf par PRNT) et est susceptible de présenter une réactivité croisée avec d'autres flavivirus, d'avoir une sensibilité variable en fonction du moment choisi pour le prélèvement de l'échantillon et de nécessiter plusieurs prélèvements (échantillons IgG en phases aiguë et c-onvallescente). Les épreuves de RT-PCR et de NS1 permettent un diagnostic plus précoce et plus spécifique (sensibilité de 80%-90% si l'analyse est faite dans les 1 à 3 jours suivant le début de la maladie) et donnent des résultats considérés comme preuves virologiques de l'infection.¹²

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre la dengue. La prise en charge clinique repose sur un traitement de soutien, consistant principalement à assurer un remplacement volumique intravasculaire adéquat. L'amélioration de la prise en charge a entraîné un recul du taux de létalité des cas hospitalisés de dengue, ce dernier étant désormais inférieur à 1% alors qu'il pouvait autrefois atteindre 20%.^{13, 14}

Avant que ne soit mis au point le vaccin récemment homologué, le seul moyen de combattre ou de prévenir la transmission du virus de la dengue consistait à mener des interventions antivectionnelles, selon une gestion intégrée des vecteurs recommandée par l'OMS.¹¹ Bien que de nombreuses études fassent état d'une baisse des indicateurs entomologiques suite à la mise en œuvre de différentes méthodes de lutte antivectionnelle, les données existantes sont trop peu nombreuses pour démontrer l'effet de ces interventions sur l'incidence de la dengue.¹⁵

¹¹ World Health Organization. Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva, Switzerland: 2009. Available at <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>

¹² Hunsperger EA, et al. The Performance of Dengue Diagnostic Tests in a Single-Specimen Diagnostic Algorithm. *J Infect Dis.* 2016.

¹³ Monath TP. Dengue: the risk to developed and developing countries. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(7):2395–2400.

¹⁴ Simmons CP, et al. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine.* 2015;33(50):7061–7068.

¹⁵ Achee NL, et al. A critical assessment of vector control for dengue prevention. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(5):e0003655.

¹¹ World Health Organization. Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva, Switzerland: 2009. Disponible à l'adresse: <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>

¹² Hunsperger EA, et al. The Performance of Dengue Diagnostic Tests in a Single-Specimen Diagnostic Algorithm. *J Infect Dis.* 2016.

¹³ Monath TP. Dengue: the risk to developed and developing countries. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(7):2395–2400.

¹⁴ Simmons CP, et al. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine.* 2015;33(50):7061–7068.

¹⁵ Achee NL, et al. A critical assessment of vector control for dengue prevention. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(5):e0003655.

Some common strategies aim to prevent mosquitoes from accessing egg-laying habitats, using environmental management interventions including: disposing of solid waste properly; removing artificial man-made mosquito habitats; covering, emptying and cleaning of domestic water storage containers on a weekly basis; applying appropriate insecticides or predators to outdoor water storage containers; using personal and household protection such as window screens, long-sleeved clothes, insecticide or repellent treated materials, coils and vaporizers; improving community participation and mobilization for sustained vector control; and applying insecticides using space sprays during outbreaks as one of the emergency vector control measures.

Naturally-acquired immunity

Immune responses stimulated by natural exposure to bites of mosquitoes carrying dengue viruses are only partially understood and complicated by the inter-relatedness of host responses to the 4 distinct serotypes. Dengue virus infection induces high-titre neutralizing antibody, which is believed to be an important component of a protective immune response.^{16, 17} Following a primary infection with one dengue virus serotype, protection against the infecting serotype (homotypic protection) is considered long-lasting. Temporary cross-protection is induced to the other serotypes (heterotypic protection), lasting 2 years on average.^{18, 19} It is well accepted that following waning of cross-neutralizing antibodies, severe illness is more likely to occur with a second dengue virus infection than with the first dengue virus infection [relative risk (RR)~7,²⁰ although other studies have found higher^{21, 22} or lower²³ RRs]. Following recovery from a second infection, broadly neutralizing antibodies are induced (multitypic protection), such that severe disease with subsequent infections is considered rare.²⁴ The mechanism causing greater severity of the second dengue virus infection is not well understood although antibody-dependent enhancement, cytokine storm, or cross-reactive T cells have been implicated in the pathogenesis.

Certaines stratégies couramment employées visent à empêcher les moustiques d'accéder aux gîtes de ponte grâce à des interventions de gestion de l'environnement, consistant notamment à éliminer correctement les déchets solides; à éliminer les habitats de moustiques d'origine humaine artificielle; à couvrir, vider et nettoyer toutes les semaines les conteneurs servant au stockage de l'eau domestique; à épandre des insecticides ou utiliser des prédateurs adaptés pour l'eau stockée à l'extérieur; à prendre des mesures de protection individuelle et de protection du foyer par la pose de moustiquaires aux fenêtres, le port de vêtements à manches longues et l'utilisation de matériels imprégnés d'insecticide, de spirales et de pulvérisateurs; à améliorer la participation et la mobilisation des communautés pour une lutte antivectorielle durable; et à procéder à des pulvérisations d'insecticides à titre de mesure antivectorielle d'urgence en situation de flambée.

Immunité acquise naturellement

Les réponses immunitaires suscitées par une exposition naturelle aux piqûres de moustiques porteurs du virus de la dengue ne sont que partiellement comprises; elles sont compliquées par l'interdépendance des réponses des hôtes aux 4 sérotypes différents. L'infection par le virus de la dengue entraîne la production d'un titre élevé d'anticorps neutralisants, ce qui est considéré comme un élément important d'une réponse immunitaire protectrice.^{16, 17} Après une première infection par un sérotype particulier du virus de la dengue, on estime que la protection obtenue contre le sérotype responsable (protection homotypique) est durable. Une protection croisée temporaire, d'une durée de 2 ans en moyenne, est également induite contre les autres sérotypes (protection hétérotypique).^{18, 19} Il est généralement admis qu'après la diminution des anticorps à neutralisation croisée, le risque de contracter la forme sévère de la maladie est plus élevé lors d'une seconde infection par le virus de la dengue que lors de la première infection (risque relatif [RR]~7,²⁰ des valeurs plus élevées^{21, 22} ou plus faibles²³ ayant toutefois été obtenues dans d'autres études). Une fois le patient rétabli d'une seconde infection, des anticorps neutralisants à large spectre sont produits (protection multitypique), de sorte que les infections ultérieures donnent rarement lieu à une dengue sévère.²⁴ Le mécanisme responsable de la gravité accrue de la seconde infection par le virus de la dengue n'est pas bien compris, mais il a été observé qu'un effet facilitant dépendant des anticorps, un choc cytokinique ou des lymphocytes T à réactivité croisée jouent un rôle dans la pathogénèse.

¹⁶ Rodrigo WW, et al. Dengue virus neutralization is modulated by IgG antibody subclass and Fcγ receptor subtype. *Virology*. 2009;394(2):175–182.

¹⁷ Wu RS, et al. Neutralization of dengue virus in the presence of Fc receptor-mediated phagocytosis distinguishes serotype-specific from cross-neutralizing antibodies. *Antiviral Res*. 2012;96(3):340–343.

¹⁸ Montoya M, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2357.

¹⁹ Reich NG, et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *J R Soc Interface*. 2013;10(86):20130414.

²⁰ Endy TP, et al. Prospective cohort studies of dengue viral transmission and severity of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;338:1–13.

²¹ Graham RR, et al. A prospective seroepidemiologic study on dengue in children four to nine years of age in Yogyakarta, Indonesia I. studies in 1995–1996. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(3):412–419.

²² Thein S, et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Ibid*. 1997;56(5):566–572.

²³ Balmaseda A, et al. High seroprevalence of antibodies against dengue virus in a prospective study of schoolchildren in Managua, Nicaragua. *Trop Med Int Health*. 2006;11(6):935–942.

²⁴ Olkowski S, et al. Reduced risk of disease during postsecondary dengue virus infections. *J Infect Dis*. 2013;208(6):1026–1033.

¹⁶ Rodrigo WW, et al. Dengue virus neutralization is modulated by IgG antibody subclass and Fcγ receptor subtype. *Virology*. 2009;394(2):175–182.

¹⁷ Wu RS, et al. Neutralization of dengue virus in the presence of Fc receptor-mediated phagocytosis distinguishes serotype-specific from cross-neutralizing antibodies. *Antiviral Res*. 2012;96(3):340–343.

¹⁸ Montoya M, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2357.

¹⁹ Reich NG, et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *J R Soc Interface*. 2013;10(86):20130414.

²⁰ Endy TP, et al. Prospective cohort studies of dengue viral transmission and severity of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;338:1–13.

²¹ Graham RR, et al. A prospective seroepidemiologic study on dengue in children four to nine years of age in Yogyakarta, Indonesia I. studies in 1995–1996. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(3):412–419.

²² Thein S, et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Ibid*. 1997;56(5):566–572.

²³ Balmaseda A, et al. High seroprevalence of antibodies against dengue virus in a prospective study of schoolchildren in Managua, Nicaragua. *Trop Med Int Health*. 2006;11(6):935–942.

²⁴ Olkowski S, et al. Reduced risk of disease during postsecondary dengue virus infections. *J Infect Dis*. 2013;208(6):1026–1033.

Vaccines

One dengue vaccine has been registered in several countries (CYD-TDV, or Dengvaxia®); this is a live attenuated (recombinant) tetravalent vaccine. Several other dengue vaccine candidates are in clinical development. After CYD-TDV, the 2 most advanced candidates are also tetravalent live attenuated (recombinant) vaccines and are currently under evaluation in Phase 3 trials.^{25, 26} WHO has developed recommendations to ensure the quality, safety, and efficacy of live attenuated tetravalent dengue vaccines.²⁷

CYD-TDV has been evaluated in 2 parallel Phase 3 randomized clinical trials, known as CYD14 and CYD15. CYD14 was conducted at sites in 5 countries in Asia (Indonesia, Malaysia, Philippines, Thailand, and Viet Nam), with 10 275 participants aged 2–14 years at first vaccination.²⁸ CYD15 was conducted at sites in 5 countries in Latin America (Brazil, Colombia, Honduras, Mexico, and Puerto Rico (USA)), with 20 869 participants aged 9–16 years at first vaccination.²⁹ In each of these trials, participants were randomized to receive vaccine or placebo (0.9% solution of sodium chloride) in a 2:1 ratio. The study protocols included active surveillance for 13 months after the last dose of vaccine in the series (i.e. 25 months from dose 1) for the primary efficacy endpoint and included a hospital-based surveillance period of 4 years for additional safety evaluation, which is ongoing.

Detailed analysis of the immune response, including an assessment of the serological status at the time of study enrollment, was conducted in a subset of both clinical trial cohorts. Participants with PRNT₅₀ >10 against one or more serotypes were considered seropositive at baseline, which was interpreted as evidence of previous exposure to at least 1 of the 4 dengue viruses.

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

CYD-TDV is a prophylactic, tetravalent, live attenuated viral vaccine. The vaccination schedule consists of 3 injections of 0.5 mL administered at 6-month intervals. The indication from the first licenses is for the prevention of dengue illness caused by dengue virus serotypes 1, 2, 3, and 4 in individuals 9–45 years or 9–60 years of age (depending on the license), living in dengue endemic areas. The lower limit of the indication at 9 years of age was chosen due to a safety concern in children aged 2–5 years identified in the Phase 3 clinical trials (discussed under vaccine safety below).

Vaccins

Un vaccin contre la dengue est actuellement homologué dans plusieurs pays (CYD-TDV, ou Dengvaxia®). Il s'agit d'un vaccin tetravalent vivant atténué (recombinant). Plusieurs autres vaccins candidats sont en cours de développement clinique. Après le CYD-TDV, les 2 vaccins candidats les plus avancés, actuellement évalués dans le cadre d'essais de phase 3, sont également des vaccins tetravalents vivants atténués (recombinants).^{25, 26} L'OMS a formulé des recommandations pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins tetravalents vivants atténués contre la dengue.²⁷

Le CYD-TDV a fait l'objet de 2 essais cliniques randomisés de phase 3 parallèles, dénommés CYD14 et CYD15. L'étude CYD14, menée sur divers sites de 5 pays asiatiques (Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande et Viet Nam), comptait 10 275 participants âgés de 2 à 14 ans lors de la première vaccination.²⁸ L'essai CYD15 a pour sa part été réalisé sur des sites de 5 pays d'Amérique latine (Brésil, Colombie, Honduras, Mexique et Porto Rico (États-Unis d'Amérique)) auprès de 20 869 participants âgés de 9 à 16 ans lors de la première vaccination.²⁹ Dans ces 2 essais, les participants ont été répartis de manière aléatoire entre un groupe recevant le vaccin et un groupe recevant un placebo (solution à 0,9% de chlorure de sodium), selon un rapport 2:1. Les protocoles d'étude prévoyaient une surveillance active de 13 mois après la dernière dose de la série de vaccination (c'est-à-dire 25 mois après la première dose) pour le critère primaire d'évaluation de l'efficacité, ainsi qu'une période de surveillance en milieu hospitalier de 4 ans, actuellement en cours, pour une évaluation supplémentaire de la sécurité.

Une analyse détaillée de la réponse immunitaire, comprenant une évaluation de l'état sérologique au moment de l'inclusion dans l'essai, a été effectuée dans un sous-groupe de chacune des 2 cohortes d'étude. Les participants donnant un résultat de PRNT₅₀ >10 contre un ou plusieurs sérotypes étaient considérés comme séropositifs en début d'étude, un résultat interprété comme preuve d'une exposition préalable à au moins 1 des 4 virus de la dengue.

Propriétés, contenu, dosage, administration et conservation du vaccin

Le CYD-TDV est un vaccin viral tetravalent vivant atténué prophylactique. Le calendrier de vaccination prévoit 3 injections de 0,5 ml, administrées à 6 mois d'intervalle. Dans les premières homologations obtenues, le vaccin est indiqué pour la prévention de la dengue due aux virus de sérotypes 1, 2, 3 et 4 chez les sujets âgés de 9 à 45 ans ou de 9 à 60 ans (selon l'homologation) qui vivent dans des zones d'endémie de la dengue. La limite d'âge inférieure de 9 ans établie dans ces indications a été choisie en raison de problèmes de sécurité identifiés chez les enfants de 2 à 5 ans dans les essais cliniques de phase 3 (décrits dans la section consacrée à l'innocuité ci-après).

²⁵ Phase III Trial to Evaluate Efficacy and Safety of a Dengue 1,2,3,4 (Attenuated) Vaccine (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02406729>).

²⁶ Efficacy, Safety and Immunogenicity of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) in Healthy Children (TIDES) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02747927>).

²⁷ Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated). World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013. Available at http://who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_979_Annex_2.pdf?ua=1

²⁸ Capeding MR, 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):1358–1365.

²⁹ Villar L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372(2):113–123.

²⁵ Phase III Trial to Evaluate Efficacy and Safety of a Dengue 1,2,3,4 (Attenuated) Vaccine (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02406729>).

²⁶ Efficacy, Safety and Immunogenicity of Takeda's Tetravalent Dengue Vaccine (TDV) in Healthy Children (TIDES) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02747927>).

²⁷ Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated). World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2013. Disponible à l'adresse: http://who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_979_Annex_2.pdf?ua=1

²⁸ Capeding MR, 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):1358–1365.

²⁹ Villar L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372(2):113–123.

The active substances contained in the CYD-TDV dengue vaccine are 4 live attenuated recombinant viruses representing serotypes 1, 2, 3, and 4. Each monovalent CYD recombinant is obtained separately by replacing the genes encoding the prM and E proteins of the attenuated yellow fever (YF) 17D virus genome with the corresponding genes of the 4 wild-type dengue viruses. The final formulation contains 4.5–6.0 log₁₀ median cell-culture infectious doses (CCID₅₀) of each of the live attenuated dengue serotype 1, 2, 3 and 4 vaccine viruses.

CYD-TDV is available in a single-dose vial or in a multi-dose (5-dose) vial. It is a freeze-dried product to be reconstituted before injection with either a sterile solution of 0.4% sodium chloride for the single-dose presentation or a sterile solution of 0.9% sodium chloride for the 5-dose presentation. After reconstitution, the 0.5 mL dose is to be administered by the subcutaneous route. The diluent is provided as a pre-filled syringe for single-dose presentation or in a vial for the multi-dose presentation. The CYD-TDV dengue vaccine contains no adjuvant or preservatives. The shelf-life of CYD-TDV is 36 months when stored between 2 °C and 8 °C. After reconstitution with the solvent provided, the vaccine must be kept at between 2 °C and 8 °C and protected from light. In accordance with the WHO multi-dose vial policy, any reconstituted doses remaining at the end of the session should be discarded within 6 hours of opening/reconstitution or at the end of a vaccination session, whichever comes first.³⁰

The manufacturer stipulates that vaccination is contraindicated in: (1) individuals with a history of severe allergic reaction to any component of the dengue vaccine or after prior administration of the dengue vaccine or a vaccine containing the same components; (2) individuals with congenital or acquired immune deficiency that impairs cell-mediated immunity; (3) individuals with symptomatic HIV infection or with asymptomatic HIV infection when accompanied by evidence of impaired immune function; (4) pregnant or breastfeeding women; and that vaccination should be postponed in individuals with moderate to severe febrile or acute disease.

Immunogenicity

There is as yet no generally accepted correlate of protection induced by CYD-TDV, although a relationship has been described between vaccine-induced neutralizing antibody titres and probability of virologically-confirmed dengue illness.³¹

CYD-TDV induces neutralizing antibodies against all 4 dengue virus serotypes, as measured by PRNT₅₀. Post-vaccination titres are higher in individuals who were

Le vaccin CYD-TDV contre la dengue contient, comme substances actives, 4 virus recombinants vivants atténués représentant les sérotypes 1, 2, 3 et 4. Chaque recombinant CYD monovalent est obtenu séparément en remplaçant les gènes codant pour les protéines prM et E du génome du virus 17D atténué de la fièvre jaune par les gènes correspondants des 4 virus de la dengue de type sauvage. La formulation finale contient 4,5-6,0 log₁₀ de la dose infectieuse médiane en culture cellulaire (DI₅₀ en CC) des virus vaccinaux vivants atténués de chacun des sérotypes 1, 2, 3 et 4.

Le CYD-TDV est disponible en flacon monodose ou multidoses (5 doses). Il se présente sous forme de produit lyophilisé, à reconstituer avant injection à l'aide d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,4% pour la présentation monodose ou à 0,9% pour la présentation multidoses. Après reconstitution, la dose de 0,5 ml est administrée par voie sous-cutanée. Le diluant est fourni dans une seringue préremplie pour la présentation monodose ou dans un flacon pour la présentation multidoses. Le vaccin CYD-TDV contre la dengue ne contient aucun agent adjuvant ou conservateur. La durée de conservation du CYD-TDV est de 36 mois à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Après reconstitution à l'aide du solvant fourni, le vaccin doit être conservé entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière. Conformément à la politique de l'OMS relative aux flacons multidoses, toute dose reconstituée non utilisée doit être jetée à la fin de la séance de vaccination ou dans les 6 heures suivant l'ouverture et la reconstitution, selon l'éventualité se présentant en premier.³⁰

Le fabricant a stipulé que le vaccin est contre-indiqué chez les sujets suivants: 1) personnes présentant des antécédents de réactions allergiques graves à un quelconque composant du vaccin contre la dengue, ou ayant présenté de telles réactions après une administration précédente du vaccin contre la dengue ou d'un vaccin contenant les mêmes composants; 2) personnes atteintes d'un déficit immunitaire congénital ou acquis compromettant l'immunité à médiation cellulaire; 3) personnes présentant une infection à VIH symptomatique, ou une infection à VIH asymptomatique accompagnée de signes d'altération de la fonction immunitaire; 4) femmes enceintes ou allaitantes; le fabricant a en outre indiqué que la vaccination devrait être retardée chez les personnes présentant un état fébrile modéré à sévère ou une maladie aiguë.

Immunogénicité

À ce jour, il n'existe pas d'indicateur généralement reconnu de la protection conférée par le CYD-TDV, bien qu'une relation ait été décrite entre les titres d'anticorps neutralisants induits par la vaccination et la probabilité de survenue d'une dengue virologiquement confirmée.³¹

Le CYD-TDV induit la production d'anticorps neutralisants dirigés contre l'ensemble des 4 sérotypes du virus de la dengue, comme indiqué par la mesure de PRNT₅₀. Les titres après vacci-

³⁰ WHO Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP). World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135972/1/WHO_IVB_14.07_eng.pdf

³¹ Jackson N, et al. Abstract 576: Investigations of the observed efficacy of the CYD tetravalent dengue vaccine in the Phase 2b trial in Ratchaburi, Thailand. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2014;91(5 Suppl 1):172.

³⁰ Déclaration de politique générale de l'OMS: révision de la politique relative aux flacons multidoses. Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse), 2014. Disponible à l'adresse: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135973/1/WHO_IVB_14.07_fre.pdf

³¹ Jackson N, et al. Abstract 576: Investigations of the observed efficacy of the CYD tetravalent dengue vaccine in the Phase 2b trial in Ratchaburi, Thailand. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2014;91(5 Suppl 1):172.

seropositive at the time of vaccination compared to individuals who were seronegative.³² T-cell responses against structural antigens of dengue virus are also induced, as well as against non-structural antigens of the YF vaccine virus.

Based on data collected from Phase 2 studies, following 2 doses the majority of seropositive subjects have a tetravalent response.³² In seronegative subjects, the proportion with a tetravalent response is lower than in the seropositive subjects. The 3-dose series increased the proportion of subjects with a tetravalent response as compared to the 2-dose series, although many seronegative subjects still did not have a tetravalent response after 3 doses.³² However, seroconversion alone does not predict protection. Additional investigations are ongoing to further characterize the relationship between immunologic markers and protection against disease.

NRAs have approved the use of the product in individuals over 16 years of age, although vaccine efficacy data were available only up to 16 years of age. Safety and immunogenicity studies were undertaken in 294 individuals aged 18–45 years in endemic settings.^{32, 33} Although there is no correlate of protection that could be used for bridging beyond the age groups included in the efficacy trials, it has been shown in Phase 2 studies that seropositivity at baseline is associated both with increased age and with higher neutralization antibody titres post vaccination. As efficacy was demonstrated in those aged 9–16 years, it was predicted to be similar or better in adult populations living in endemic areas.

Efficacy

Vaccine efficacy against virologically-confirmed dengue illness was assessed during the active phase of surveillance (25 months post-enrolment) in CYD14 and CYD15. Per protocol vaccine efficacy against virologically-confirmed symptomatic dengue illness of any serotype was 56.5% (95% CI 43.8%–66.4%) in CYD14,²⁸ and 60.8% (95% CI 52.0%–68.0%) in CYD15²⁹ (from one month post dose 3 for 12 months). In both trials, vaccine efficacy was lower against serotypes 1 (50.2%, 95% CI 35.6%–61.5%) and 2 (39.6%, 95% CI 18.7%–55.2%) than against serotypes 3 (74.9%, 95% CI 65.1%–82.0%) and 4 (76.6%, 95% CI 65.0%–84.4%). Vaccine efficacy estimates were similar in the 2 Phase 3 trials despite variable epidemiological settings and ages at vaccination (2–14 years in CYD14 and 9–16 years in CYD15).³⁴

nation sont plus élevés chez les personnes qui étaient séropositives au moment de la vaccination que chez les sujets séronégatifs.³² La vaccination induit également une réponse des lymphocytes T contre les antigènes structuraux des virus de la dengue, ainsi que contre les antigènes non structuraux du virus vaccinal de la fièvre jaune.

Les études de phase 2 ont montré qu'après 2 doses, la majorité des sujets séropositifs présentaient une réponse tétravalente.³² Parmi les personnes séronégatives, la proportion de sujets présentant une réponse tétravalente était plus faible. Dans la série à 3 doses, la proportion de sujets présentant une réponse tétravalente était plus forte que dans la série à 2 doses, mais un nombre important de sujets séronégatifs ne manifestaient toujours pas de réponse tétravalente après 3 doses.³² Toutefois, la séroconversion ne suffit pas à elle seule à prédire le degré de protection. Des enquêtes complémentaires sont en cours pour caractériser de manière plus détaillée la relation entre les marqueurs immunologiques et la protection conférée contre la maladie.

Les autorités nationales de réglementation ont approuvé l'utilisation du vaccin chez les personnes de plus de 16 ans, bien que les données sur l'efficacité du vaccin ne soient disponibles que jusqu'à l'âge de 16 ans. Des études sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin ont été entreprises auprès de 294 personnes de 18 à 45 ans dans des zones d'endémie.^{32, 33} Malgré l'absence d'indicateur de la protection permettant d'extrapoler les résultats à des tranches d'âge allant au-delà des groupes inclus dans les études d'efficacité, les essais de phase 2 ont démontré qu'une séropositivité en début d'étude est associée aussi bien à un âge plus avancé qu'à des titres supérieurs d'anticorps neutralisants après la vaccination. L'efficacité du vaccin ayant été démontrée dans la tranche d'âge de 9 à 16 ans, les chercheurs ont prédit qu'elle serait d'un niveau comparable, voire supérieur, chez les adultes vivant dans les zones d'endémie.

Efficacité

L'efficacité du vaccin contre la dengue virologiquement confirmée a été évaluée durant la phase active de surveillance des essais CYD14 et CYD15 (période de 25 mois après l'inclusion dans l'étude). L'analyse selon le protocole a montré que l'efficacité du vaccin contre la dengue symptomatique virologiquement confirmée, tous sérotypes confondus, était de 56,5% (IC à 95%: 43,8%-66,4%) dans l'essai CYD14²⁸ et de 60,8% (IC à 95%: 52,0%-68,0%) dans l'essai CYD15²⁹ (période de 12 mois à compter du mois suivant la dose 3). Dans les 2 essais, le vaccin était moins efficace contre les sérotypes 1 (50,2%, IC à 95%: 35,6%-61,5%) et 2 (39,6%, IC à 95%: 18,7%-55,2%) que contre les sérotypes 3 (74,9%, IC à 95%: 65,1%-82,0%) et 4 (76,6%, IC à 95%: 65,0%-84,4%). Les estimations de l'efficacité vaccinale étaient comparables dans ces 2 essais de phase 3, malgré les différences de contexte épidémiologique et d'âge à la vaccination (2-14 ans pour CYD14 et 9-16 ans pour CYD15).³⁴

³² Background Paper on Dengue Vaccines. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016. Available at http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf

³³ No clinical data have been generated from individuals older than 45 years living in endemic settings.

³⁴ GRADE Table 1. See footnote 32.

³² Background Paper on Dengue Vaccines. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2016. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2016/april/1_Background_Paper_Dengue_Vaccines_2016_03_17.pdf

³³ Aucune donnée clinique n'a été produite concernant les sujets de plus de 45 ans vivant dans des zones d'endémie.

³⁴ Tableau GRADE 1. Voir note de bas de page 32.

Vaccine efficacy estimates against virologically-confirmed dengue illness for all serotypes were similar in the per protocol analysis cited above and in the intent-to-treat (ITT) analyses starting from the first dose.^{28, 29} The overall pooled estimate for CYD14 and CYD15 combined for virologically-confirmed dengue illness of any serotype in the 25 months post-dose 1 (ITT) was 60.3% (95% CI 55.7%–64.5%).³⁵ Vaccine efficacy was lower in the youngest group aged 2–5 years (CYD14 only) at 33.7% (95% CI 11.7%–50.0%), and was highest in the oldest age groups [74.4% (95% CI 59.2%–84.3%) in CYD14 and 67.6% (95% CI 59.3%–74.3%) in CYD15 among participants 12–14 or 12–16 years of age, respectively].^{28, 29} Vaccine efficacy was higher in individuals who were seropositive at baseline compared to those who were seronegative at baseline, with pooled vaccine efficacies of 78.2% (95% CI 65.4–86.3) and 38.1% (95% CI -3.4–62.9), respectively.³⁵ Age and seropositivity were highly correlated in the trials.^{28, 29}

The summary vaccine efficacy estimates reported above have included children of all ages in the Phase 3 trials, including those <9 years of age who are not included in the currently indicated age ranges. A post-hoc pooled analysis limited to those ≥9 years of age in CYD14 and CYD15 was carried out. Pooled efficacy estimates in the 25 months following dose 1 limited to participants aged ≥9 years are similar to those for the full trial population. Vaccine efficacy was 65.6% (95% CI 60.7%–69.9%) against virologically-confirmed dengue illness of any serotype in the ≥9 years population, and in the subset for which baseline serostatus was assessed the efficacy was 81.9% (95% CI 67.2%–90.0%) in those seropositive at baseline and 52.5% (95% CI 5.9%–76.1%) in those seronegative at baseline.³⁵

Vaccine efficacy varied by country, with efficacy ranging from 31.3% (95% CI 1.3%–51.9%) in Mexico to 79.0% (95% CI 52.3%–91.5%) in Malaysia.^{28, 29} This variability in efficacy likely reflects at least in part the baseline seropositivity and circulating serotypes, both of which affect the performance of the vaccine.

As completion of the 3-dose series in the Phase 3 trials was very high (over 90%), efficacy after each dose could not be assessed, except in the 6 months following each dose. In the pooled analysis in the indicated age range (9–16 years), vaccine efficacy between doses 1 and 2 was 70.8% (95% CI 58.1%–79.6%), between doses 2 and 3 efficacy was 66.6% (95% CI 54.5%–75.5%), and between dose 3 and 6 months post-dose 3 efficacy was 62.4% (95% CI 51.4%–70.9%).³² The protective effect of doses 1 and 2 beyond 6 months after these doses is unknown, as is the additional protection derived from doses 2 and 3. Second and third doses may influence the duration of efficacy and may have different effects in those seropositive or seronegative at baseline. These research gaps remain to be addressed.

Pour tous les sérotypes, les estimations de l'efficacité vaccinale contre la dengue virologiquement confirmée obtenues dans l'analyse selon le protocole évoquée ci-dessus étaient comparables aux résultats des analyses selon l'intention de traiter (ITT) à partir de la première dose.^{28, 29} Tous sérotypes confondus, l'estimation globale combinée, pour CYD14 et CYD15, de l'efficacité contre la dengue virologiquement confirmée dans la période de 25 mois suivant la première dose (analyse ITT) était de 60,3% (IC à 95%: 55,7%-64,5%).³⁵ L'efficacité vaccinale était plus faible dans le groupe le plus jeune des enfants de 2 à 5 ans (essai CYD14 uniquement), où elle s'établissait à 33,7% (IC à 95%: 11,7%-50,0%), et atteignait son niveau le plus élevé chez les groupes les plus âgés (74,4% [IC à 95%: 59,2%-84,3%] dans l'essai CYD14 et 67,6% [IC à 95%: 59,3%-74,3%] dans l'essai CYD15 parmi les participants de 12-14 ans et de 12-16 ans, respectivement).^{28, 29} Le vaccin était plus efficace chez les sujets séropositifs en début d'étude que chez les sujets séronégatifs, avec une efficacité globale de 78,2% (IC à 95%: 65,4-86,3) contre 38,1% (IC à 95%: -3,4-62,9).³⁵ Il existait une forte corrélation entre l'âge et la séropositivité dans ces essais.^{28, 29}

Les estimations globales de l'efficacité vaccinale fournies ci-dessus incluent les enfants de tous âges ayant participé aux essais de phase 3, y compris les enfants de <9 ans, pour lesquels le vaccin n'est actuellement pas indiqué. Une méta-analyse post-hoc limitée aux participants de ≥9 ans des essais CYD14 et CYD15 a été réalisée. Les estimations globales de l'efficacité dans les 25 mois suivant la première dose obtenues pour les participants de ≥9 ans sont comparables à celles de la population entière de l'essai. L'efficacité du vaccin s'élevait à 65,6% (IC à 95%: 60,7%-69,9%) contre la dengue virologiquement confirmée, tous sérotypes confondus, chez les sujets de ≥9 ans; dans la sous-population ayant fait l'objet d'une détermination du statut sérologique en début d'étude, l'efficacité était de 81,9% (IC à 95%: 67,2%-90,0%) chez les sujets initialement séropositifs et 52,5% (IC à 95%: 5,9%-76,1%) chez les sujets initialement séronégatifs.³⁵

L'efficacité vaccinale variait selon le pays, allant de 31,3% (IC à 95%: 1,3%-51,9%) au Mexique à 79,0% (IC à 95%: 52,3%-91,5%) en Malaisie.^{28, 29} Cette variabilité reflète vraisemblablement, au moins en partie, la séropositivité de départ et les sérotypes en circulation, 2 facteurs qui influent sur la performance du vaccin.

Le taux d'achèvement de la série de 3 doses dans le cadre des essais de phase 3 était très élevé (plus de 90%). Ainsi, l'efficacité après chaque dose n'a pas pu être évaluée, sauf dans les 6 mois suivant chaque dose. Dans la méta-analyse réalisée auprès de la tranche d'âge pour laquelle le vaccin est indiqué (9-16 ans), l'efficacité vaccinale était de 70,8% (IC à 95%: 58,1%-79,6%) entre les doses 1 et 2, de 66,6% (IC à 95%: 54,5%-75,5%) entre les doses 2 et 3, et de 62,4% (IC à 95%: 51,4%-70,9%) dans les 6 mois suivant la dose 3.³² L'effet protecteur des doses 1 et 2 au-delà de 6 mois après l'administration est inconnu, de même que la protection supplémentaire conférée par les doses 2 et 3. Les doses 2 et 3 peuvent avoir une incidence sur la durée de l'efficacité et leurs effets peuvent différer selon que les sujets sont séropositifs ou séronégatifs en début d'étude. Des travaux de recherche demeurent nécessaires pour répondre à ces questions.

³⁵ Hadinegoro SR, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1195–1206.

³⁵ Hadinegoro SR, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1195–1206.

Vaccine efficacies against virologically-confirmed dengue illness resulting in hospitalization or non-hospitalized severe dengue illness were higher in the 25 months following dose 1 than for virologically-confirmed dengue illness of any severity. Pooled vaccine efficacies against hospitalized dengue illness were 72.7% (95% CI 62.3%–80.3%) and 80.8% (95% CI 70.1%–87.7%) among participants of all ages and those ≥ 9 years, respectively.³⁵ The corresponding pooled efficacy estimates against virologically-confirmed severe dengue illness were 79.1% (95% CI 60.0%–89.0%) and 93.2% (95% CI 77.3%–98.0%) among participants of all ages and those ≥ 9 years, respectively.³⁵

An increased risk of hospitalized dengue was identified in one age group (2–5 years) in the third year of follow up post dose 1. This is discussed under vaccine safety.

Duration of protection

Vaccine efficacy against virologically-confirmed dengue illness of any severity has been measured in the first and second years post dose 1. Active surveillance is currently being re-initiated, so that vaccine efficacy 5–6 years post dose 1 can be evaluated.

Data on hospitalized dengue illness have been collected throughout the trials, though with different surveillance systems in different phases of the trial. These data were reviewed for assessment of protection during the duration of the Phase 3 trials. For hospitalized dengue illness in ages included in the indication (9–16 years), the estimated yearly RR of hospitalized dengue illness typically remained below 1, suggesting a sustained protective effect.³² In all age groups, the RR of severe dengue illness among vaccinated compared to controls was lower during the first 2 years of the trials than during the later years.³⁶ These data may reflect potential waning of protection among all age groups.³⁷

Vaccine safety

Local and systemic adverse reactions following CYD-TDV are comparable to those recorded for other live attenuated vaccines. Safety data across multiple clinical trials that used the final formulation and final vaccination schedule have been pooled for the age range of 9–60 years, both in endemic and non-endemic areas.³⁸ Solicited systemic reactions occurred in 66.5% of CYD-TDV recipients compared to 59% of placebo recipients.³² The most common solicited systemic reactions were headache (>50%), malaise (>40%), and myalgia (>40%). Fever occurred in 5% and 16% of participants in the

L'efficacité du vaccin contre la dengue virologiquement confirmée entraînant une hospitalisation ou la dengue sévère sans hospitalisation était plus importante, dans les 25 mois après la dose 1, que contre la dengue virologiquement confirmée tous niveaux de gravité confondus. L'efficacité globale du vaccin contre la dengue exigeant une hospitalisation s'élevait à 72,7% (IC à 95%: 62,3%-80,3%) chez les participants tous âges confondus, et à 80,8% (IC à 95%: 70,1%-87,7%) chez les sujets de ≥ 9 ans.³⁵ Les estimations globales correspondantes de l'efficacité contre la dengue sévère virologiquement confirmée étaient de 79,1% (IC à 95%: 60,0%-89,0%) chez les participants tous âges confondus, et de 93,2% (IC à 95%: 77,3%-98,0%) chez les sujets de ≥ 9 ans.³⁵

Un risque accru d'hospitalisation pour dengue a été identifié dans la tranche d'âge de 2 à 5 ans lors de la troisième année de suivi après la dose 1. Ce résultat est abordé dans la section consacrée à l'innocuité du vaccin.

Durée de la protection

L'efficacité du vaccin contre la dengue virologiquement confirmée, quel qu'en soit le degré de gravité, a été mesurée durant la première et la deuxième année après l'administration de la dose 1. Une surveillance active est en cours d'être rétablie pour évaluer l'efficacité vaccinale 5 à 6 ans après la dose 1.

Des données sur les cas d'hospitalisation pour dengue ont été recueillies tout au long des essais, quoiqu'avec différents systèmes de surveillance à différentes phases de l'étude. Ces données ont été examinées afin d'évaluer la protection conférée durant les essais de phase 3. Concernant l'hospitalisation pour dengue dans la tranche d'âge pour laquelle le vaccin est indiqué (9–16 ans), le risque relatif annuel estimé d'hospitalisation pour dengue est généralement inférieur à 1, ce qui semble indiquer un effet protecteur durable.³² Dans toutes les tranches d'âge, on observe que le risque relatif de dengue sévère chez les personnes vaccinées par rapport aux groupes témoins est plus faible durant les 2 premières années de l'essai qu'il ne l'est ultérieurement.³⁶ Ces données peuvent être le reflet d'un affaiblissement potentiel de la protection dans tous les groupes d'âge.³⁷

Innocuité du vaccin

Les réactions indésirables locales et systémiques observées après la vaccination par le CYD-TDV sont comparables à celles d'autres vaccins vivants atténués. Les données d'innocuité issues de plusieurs essais cliniques, utilisant la formulation et le calendrier vaccinal définitifs, ont été regroupées pour la fourchette d'âge allant de 9 ans à 60 ans, tant dans les zones d'endémie que de non-endémie.³⁸ Des réactions systémiques signalées sur demande ont été constatées chez 66,5% des sujets vaccinés par le CYD-TDV, contre 59% des personnes ayant reçu le placebo.³² Parmi les réactions systémiques signalées sur demande, les plus fréquentes étaient les céphalées (>50%), les

³⁶ N. Ferguson Comparative modelling of dengue vaccine impact. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization, 2016. Geneva, Switzerland. See slide 7, available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/3_Ferguson_Comparative_Dengue_Modelling_SAGE.pdf?ua=1

³⁷ GRADE Table 2. See footnote 32.

³⁸ Chuenkitmongkol S, et al. Safety of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine: pooled analysis of 20,667 individuals aged 9 through 60 years of age. Joint International Tropical Medicine Meeting; 2015; Bangkok, Thailand.

³⁶ N. Ferguson Comparative modelling of dengue vaccine impact. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization, 2016. Geneva, Switzerland. Voir diapositive 7, disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/3_Ferguson_Comparative_Dengue_Modelling_SAGE.pdf?ua=1

³⁷ Tableau GRADE 2. Voir note de bas de page 32.

³⁸ Chuenkitmongkol S, et al. Safety of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine: pooled analysis of 20,667 individuals aged 9 through 60 years of age. Joint International Tropical Medicine Meeting; 2015; Bangkok, Thailand.

CYD-TDV recipients aged 18–60 years and 9–17 years, respectively.³²

Approximately 10% of solicited systemic reactions were Grade 3, mostly related to headache and fever. Solicited injection-site reactions occurred in 49.6% of CYD-TDV recipients compared to 38.5% of placebo recipients.³² Among solicited injection site reactions, the most common was pain, reported by 45.2% of CYD-TDV recipients aged 18–60 years and 49.2% in those aged 9–17 years. Of all solicited injection site reactions, <1% were Grade 3. In the Phase 3 trials, the number of serious adverse events was similar in the CYD and placebo groups (respectively 5% and 6% in CYD14, and 4.1% and 4.4% in CYD15).^{28, 29, 39} There is a hypothetical risk of acute viscerotropic or neurotropic disease due to the YF 17D backbone, but no cases have been detected to date.

During the course of the hospital-based surveillance, a signal emerged from the youngest age group (2–5 years, an age group included only in CYD14). During both the first and second years post dose 1, the RR of hospitalized dengue illness between vaccine and placebo arms in the 2–5 year age group was 0.6 (not statistically significant in either year).³² **During the third year post dose 1, there were 15 hospitalized cases in the CYD-TDV group compared to 1 hospitalized case in the placebo group (2:1 randomization), a RR of 7.5 (95% CI 1.2–313.8).**³⁹ **During year 4 and year 5, the RRs diminished to 1.4 (95% CI 0.6–4.0) and 1.5 (95% CI 0.3–15.2), respectively.**³² The cumulative RR during the entire trial period to date was greater than 1.3 (95% CI 0.8–2.1), not statistically significant. In contrast, **among older age groups (6–8, 9–11, and 12–16 years), an increased risk of hospitalization was not seen consistently across the trials.** Similar patterns were seen for severe dengue illness, with a greater point-estimate in the hospital-based surveillance phase for trial participants aged 2–5 years.³²

The findings in children aged 2–5 years are unlikely to be due to chance. Several hypotheses have been suggested to explain the results, including that in seronegative children, of whom there is a higher percentage in the younger age groups, the vaccine may act as a silent natural infection that primes seronegative vaccinees to experience a secondary-like infection upon their first exposure to dengue virus.⁴⁰ Younger age (<5 years) may also contribute to the increased risk observed. For the indications, it was decided to exclude those aged 6–8 years as a precautionary measure, and start the indicated age range at 9 years. Vaccination may be inef-

malaises (>40%) et la myalgie (>40%). Parmi les participants ayant reçu le CYD-TDV, une fièvre est survenue chez 5% des sujets de 18 à 60 ans et chez 16% des sujets de 9 à 17 ans.³²

Environ 10% des réactions systémiques signalées sur demande étaient de grade 3, associées pour la plupart à de la fièvre et à des céphalées. Des réactions au site d'injection signalées sur demande sont survenues chez 49,6% des sujets vaccinés par le CYD-TDV, contre 38,5% des personnes ayant reçu le placebo.³² Parmi les réactions au site d'injection déclarées sur demande, la plus fréquente était la douleur, signalée par 45,2% des sujets vaccinés par le CYD-TDV dans la tranche d'âge 18–60 ans et 49,2% dans la tranche d'âge 9–17 ans. De toutes les réactions au site d'injection signalées sur demande, <1% étaient de grade 3. Dans les essais de phase 3, les groupes ayant reçu le vaccin et le placebo ont présenté un taux comparable de manifestations indésirables graves (soit respectivement 5% et 6% dans l'essai CYD14, et 4,1% et 4,4% dans l'essai CYD15).^{28,29, 39} Il existe un risque hypothétique de maladie viscérotrope ou neurotrophe aiguë en raison de l'utilisation de la souche 17D (*backbone*) de la fièvre jaune, mais aucun cas n'a été détecté à ce jour.

Pendant la période de surveillance en milieu hospitalier, un signal a été observé dans la tranche d'âge la plus jeune (2-5 ans, incluse uniquement dans l'essai CYD14). Au cours de la première et de la deuxième année qui ont suivi l'administration de la dose 1, le risque relatif d'hospitalisation pour dengue entre le bras vacciné et le groupe placebo pour la tranche d'âge 2-5 ans était de 0,6 (non statistiquement significatif pour l'une ou l'autre des 2 années).³² Durant la troisième année après l'administration de la dose 1, on a compté 15 cas d'hospitalisation pour dengue dans le groupe vacciné par le CYD TDV, contre 1 cas dans le groupe placebo (randomisation 2:1), soit un risque relatif de 7,5 (IC à 95%: 1,2-313,8).³⁵ Durant les années 4 et 5, le risque relatif est redescendu à 1,4 (IC à 95%: 0,6-4,0) et 1,5 (IC à 95%: 0,3-15,2) respectivement.³² Le risque relatif cumulé durant toute la période d'essai jusqu'à ce jour était supérieur à 1,3 (IC à 95%: 0,8-2,1), non statistiquement significatif. En revanche, dans les tranches d'âge supérieures (6-8 ans, 9-11 ans et 12-16 ans), aucune augmentation systématique du risque d'hospitalisation n'a été observée dans les 2 essais. Une tendance semblable a été constatée pour la dengue sévère, avec une estimation ponctuelle plus élevée chez les participants âgés de 2 à 5 ans durant la phase de surveillance en milieu hospitalier.³²

Il est peu probable que les résultats obtenus pour les enfants de 2 à 5 ans soient le fruit du hasard. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ces résultats. On a notamment fait valoir que chez les enfants séronégatifs, qui sont en proportion plus importante parmi les groupes les plus jeunes, la vaccination pourrait s'apparenter à une infection naturelle silencieuse, rendant les enfants vaccinés séronégatifs susceptibles de présenter une infection assimilable à une surinfection lorsqu'ils sont exposés pour la première fois au virus de la dengue.⁴⁰ Le jeune âge (<5 ans) pourrait également contribuer au risque accru observé. Pour les indications, il a été décidé d'exclure la tranche d'âge de 6-8 ans par mesure de précaution et de fixer à 9 ans

³⁹ GRADE Table 3. See footnote 32.

⁴⁰ Flasche S et al., Comparative modelling of dengue vaccine public health impact. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/2_CMD-VI_Report_FINAL.pdf. [A manuscript is in preparation that will provide updated figures].

³⁹ Tableau GRADE 3. Voir note de bas de page 32.

⁴⁰ Flasche S et al., Comparative modelling of dengue vaccine public health impact. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/2_CMDVI_Report_FINAL.pdf. [Un document contenant des figures actualisées est en cours de préparation].

fective or may theoretically even increase the future risk of hospitalized or severe dengue illness in those who are seronegative at the time of first vaccination regardless of age.⁴¹ If this is the case, even in high transmission settings there may be increased risk among seronegative persons despite a reduction in dengue illness at the population level. Although data are limited by the trial designs, data collected from the immunogenicity subset and followed over the 5 years of the ongoing Phase 3 and Phase 2b trials did not show evidence of enhanced risk in seronegative individuals ≥ 9 years of age, whereas there was a suggestion of enhanced risk in seronegative children < 9 years of age.^{32, 42}

Co-administration

Co-administration studies previously conducted in children outside the indicated age range, in which CYD-TDV was co-administered with YF vaccine, DTaP-IPV/Hib, and MMR, did not identify any safety concerns (data were comparable when vaccines were co-administered or given alone), and that the immunogenicity profiles were satisfactory both for CYD-TDV and for co-administered vaccines.^{32, 43} A co-administration study with YF vaccine in adults (for which the schedule differed from the current 0/6/12 month schedule) identified a lower response to dengue serotype 4. Clinical trials are planned to assess safety and immunogenicity with human papillomavirus (HPV) and tetanus toxoid and reduced-dose diphtheria (TdaP) vaccines in endemic settings.³²

Estimated impact of CYD-TDV vaccination programmes

Mathematical models have been developed to predict the impact of CYD-TDV when administered in a routine immunization programme.

A comparison of several mathematical models of the potential impact of CYD-TDV was carried out.⁴⁰ The models assumed that (i) the vaccine mimics a silent natural infection, providing temporary cross-protection against all serotypes and (ii) subsequently modifies in the long-term the likelihood of experiencing symptomatic and severe dengue according to previous exposure to dengue at the time of vaccination. The models also assumed that vaccination is implemented in settings with existing dengue control interventions and treatment. With an assumed vaccine coverage of 80% for the 3-dose series and vaccination at 9 years of age, all models found that deployment of CYD-TDV would result in an overall reduction in dengue illness in settings with moderate to high transmission intensity (seroprevalence $\geq 50\%$ at 9 years). The impact of vaccination was greatest in high transmission intensity

l'âge à partir duquel le vaccin est indiqué. Il est possible que la vaccination soit inefficace, ou même, en théorie, qu'elle augmente le risque futur d'hospitalisation ou de dengue sévère chez les personnes séronégatives au moment de la première vaccination, quel que soit leur âge.⁴¹ Si c'est le cas, il pourrait y avoir, même dans des contextes de forte transmission, un risque accru pour les personnes séronégatives, en dépit d'un recul de la dengue au niveau de la population. Bien que les données soient limitées par les protocoles d'essai, les données provenant de la sous-population d'étude de l'immunogénicité, suivie durant les 5 années de la phase 2b et de la phase 3 actuelle, ne révèlent pas de risque accru pour les personnes séronégatives de ≥ 9 ans, alors qu'il existe des signes de risque accru chez les enfants séronégatifs de < 9 ans.^{32, 42}

Administration concomitante

Les études de coadministration préalablement menées chez des enfants en dehors de la fourchette d'âge indiquée, dans lesquelles le CYD-TDV était coadministré avec le vaccin anti-amaril, le DTaP-IPV/Hib et le vaccin ROR, n'ont révélé aucun problème de sécurité (obtention de données comparables lorsque les vaccins sont coadministrés et lorsqu'ils sont administrés seuls) et ont donné des profils d'immunogénicité satisfaisants aussi bien pour le CYD-TDV que pour les vaccins coadministrés.^{32, 43} Une étude de coadministration avec le vaccin anti-amaril chez l'adulte (avec un calendrier de vaccination différent du calendrier actuel à 0/6/12 mois) a mis en évidence une réponse plus faible au sérotype 4 du virus de la dengue. Il est prévu de procéder à des essais cliniques pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité en coadministration avec le vaccin anti-papillomavirus humain et le vaccin antioquelucheux acellulaire, associé à de l'anatoxine tétanique et à une dose réduite de vaccin DTaP dans les zones d'endémie.³²

Estimation de l'impact des programmes de vaccination par le CYD-TDV

Des modèles mathématiques ont été mis au point pour prédire l'impact du CYD-TDV lorsqu'il est administré dans le cadre des programmes de vaccination systématique.

Plusieurs modèles mathématiques de l'impact potentiel du CYD-TDV ont été comparés.⁴⁰ Ces modèles reposaient sur les hypothèses suivantes: i) le vaccin imite une infection naturelle silencieuse, entraînant une protection croisée temporaire contre tous les sérotypes et ii) il modifie ensuite à long terme la probabilité de contracter une dengue symptomatique et sévère, en fonction de l'exposition préalable à la dengue au moment de la vaccination. Les modèles présumaient également que la vaccination avait lieu dans un contexte où étaient déjà appliquées des mesures de traitement et de lutte contre la dengue. En supposant que la couverture vaccinale pour la série de 3 doses est de 80% et que la vaccination est effectuée à l'âge de 9 ans, tous les modèles ont montré que le déploiement du CYD-TDV entraînerait une baisse globale de la dengue dans les zones où la transmission est d'intensité modérée à forte (séroprevalence $\geq 50\%$ à 9 ans). L'impact le plus important est escompté dans les contextes à forte transmission (séropreva-

⁴¹ GRADE Table 4. See footnote 32.

⁴² Smith P. Dengue vaccine clinical trial results. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization, 2016, Geneva, Switzerland. Available at http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2016/april/2_Smith_Clinical_Trial_Results_SAGE.pdf

⁴³ Crevat D, et al. First Experience of Concomitant Vaccination Against Dengue and MMR in Toddlers. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(8):884-92.

⁴¹ Tableau GRADE 4. Voir note de bas de page 32.

⁴² Smith P. Dengue vaccine clinical trial results. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization, 2016, Geneva, Switzerland. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2016/april/2_Smith_Clinical_Trial_Results_SAGE.pdf

⁴³ Crevat D, et al. First Experience of Concomitant Vaccination Against Dengue and MMR in Toddlers. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(8):884-92.

settings (seroprevalence $\geq 70\%$ at 9 years), where the reduction in symptomatic and hospitalized dengue predicted by the models ranged from 10% to 30% over the 30-year period.

All models predicted that in very low transmission intensity settings (seroprevalence 10% at 9 years) vaccination of 9 year-olds was likely to increase dengue hospitalization rates. Some models predicted the same effect when seroprevalence at 9 years was 30%. This was due to a key assumption used in the models, that vaccination acts like an asymptomatic natural infection and hence primes seronegative recipients to have a secondary-like infection when they are exposed to dengue for the first time. In low transmission settings, where a high proportion of the population never experiences a second dengue virus infection, vaccination could therefore lead to an increase in the incidence of dengue illness. The assumption on which this conclusion is based cannot be confirmed or refuted by the clinical trial data collected to date, but it allows the models to match the currently available trial data.

Cost-effectiveness

The cost-effectiveness of CYD-TDV was assessed in the modelling comparison outlined above. Because the cost of vaccine procurement and delivery was unknown, the analyses were presented as costs per fully vaccinated person with CYD-TDV.⁴⁰ One DALY averted was valued in the base case at US\$ 2000 based on benchmarking the costs against alternative intervention strategies to prevent dengue and alternative vaccines used in at least some dengue-endemic countries. Against this benchmark, in settings with seroprevalence at age 9 years in the range 50%–90%, vaccination was predicted to be cost-effective using the public health payer perspective only if the total cost of fully vaccinating one person were less than US\$ 15–40, or, using a societal perspective, if the total cost of fully vaccinating one person were less than US\$ 100–150. It should be noted, however, that the modelling comparison results were based on regional indicators and should not be used as a substitute for country-specific analyses to inform local decision-making.

WHO position

Countries should consider introduction of the dengue vaccine CYD-TDV only in geographic settings (national or subnational) where epidemiological data indicate a high burden of disease.

In defining populations to be targeted for vaccination, prior infection with dengue virus of any serotype, as measured by seroprevalence, should be approximately 70% or greater in the age group targeted for vaccination in order to maximize public health impact and cost-effectiveness. Vaccination of populations with seroprevalence between 50% and 70% is acceptable but the impact of the vaccination programme may be lower. The vaccine is not recommended when seroprevalence is below 50% in the age group targeted for vaccination.

lence $\geq 70\%$ à 9 ans), où les modèles prévoient une baisse de 10% à 30% du nombre de cas de dengue symptomatique et d'hospitalisations pour dengue sur une période de 30 ans.

Tous les modèles ont prédit que dans les contextes à très faible transmission (séroprévalence de 10% à 9 ans), la vaccination des enfants de 9 ans entraînerait probablement une augmentation des taux d'hospitalisation pour dengue. Certains modèles ont prédit le même effet pour une séroprévalence de 30% à 9 ans. Cela s'explique par une hypothèse de base de ces modèles, selon laquelle la vaccination s'apparente à une infection naturelle asymptomatique, rendant donc les sujets séronégatifs susceptibles de présenter une infection assimilable à une surinfection lorsqu'ils sont exposés pour la première fois au virus de la dengue. Dans les contextes de faible transmission, où une forte proportion de la population ne contracte jamais de seconde infection par le virus de la dengue, la vaccination pourrait donc accroître l'incidence de la dengue. L'hypothèse sur laquelle se fonde cette conclusion ne peut pas être confirmée ou démentie par les données recueillies à ce jour dans le cadre des essais cliniques, mais elle permet aux modèles de se conformer aux données d'essai actuellement disponibles.

Rapport coût/efficacité

Le rapport coût/efficacité du CYD-TDV a été évalué dans le cadre de la comparaison de modèles évoquée ci-dessus. Étant donné que les coûts liés à l'acquisition et à l'administration des vaccins étaient inconnus, les analyses ont été présentées sous forme de coût par personne entièrement vaccinée par le CYD-TDV.⁴⁰ Une DALY évitée a été évaluée à US \$2000 dans le scénario de base, en comparant les coûts liés au CYD-TDV par rapport aux coûts de référence d'autres stratégies d'intervention pour prévenir la dengue et d'autres vaccins utilisés, au moins dans certains pays d'endémie. Par rapport à ces points de référence, il a été estimé que dans les contextes où la séroprévalence à l'âge de 9 ans est comprise entre 50% et 90%, la vaccination présente un bon rapport coût/efficacité, du point de vue du financement de la santé publique, uniquement si le coût total de la vaccination intégrale d'une personne demeure inférieur à US \$15-40, ou, du point de vue sociétal, si ce coût est inférieur à US \$100-150. Notons toutefois que les résultats de cette comparaison modélisée reposent sur des indicateurs régionaux et ne peuvent se substituer aux analyses spécifiques aux pays pour guider le processus de décision local.

Position de l'OMS

Les pays devraient envisager l'introduction de vaccin CYD-TDV contre la dengue uniquement dans les contextes géographiques (nationaux ou infranationaux) où les données épidémiologiques indiquent une forte charge de morbidité de la dengue.

Les populations à cibler seront définies comme étant celles où la présence d'une infection préalable par un virus de la dengue de n'importe quel sérotype, mesurée par la séroprévalence, est d'environ 70% ou plus dans la tranche d'âge ciblée par la vaccination afin d'optimiser le rapport coût/efficacité et l'impact de la vaccination sur la santé publique. La vaccination de populations dont la séroprévalence est comprise entre 50% et 70% est acceptable, mais l'incidence du programme de vaccination pourra s'avérer plus faible. Ce vaccin n'est pas recommandé dans les contextes de séroprévalence inférieure à 50% dans la tranche d'âge visée par la vaccination.

The seroprevalence criteria for vaccine introduction are based on the differential performance of CYD-TDV in seronegative compared to seropositive persons. Seroprevalence of 50% and above reflects the settings in which the Phase 3 clinical trials were conducted. The overall seroprevalence in trial participants aged 9–16 years in the Phase 3 studies was approximately 80%. Use of CYD-TDV in populations in which seroprevalence is low in the age group considered for vaccination is not recommended because of low efficacy and potential longer-term risks of severe dengue in vaccinated seronegative individuals. While age-stratified serosurveys are currently the best method for selecting populations suitable for vaccination, subnational, age-stratified surveillance data may be used to help guide vaccine decision-making. Preferably a combination of seroprevalence, surveillance data, and programmatic factors should define the target population.

Dengue vaccine introduction should be a part of a comprehensive dengue control strategy, including well-executed and sustained vector control, evidence-based best practices for clinical care for all patients with dengue illness, and strong dengue surveillance. Vaccine introduction must be accompanied by a targeted communication strategy. Decisions about introduction require careful assessment at the country level, including consideration of local priorities, national and subnational dengue epidemiology, predicted impact and cost-effectiveness with country-specific inputs, affordability and budget impact. At the time of introduction, countries are encouraged to have a functional pharmacovigilance system with at least minimal capacity to monitor and manage adverse events following immunization.⁴⁴ Countries considering vaccination should also have a dengue surveillance system able to detect and report hospitalized and severe dengue cases consistently over time.

If CYD-TDV is introduced, it should be administered as a 3-dose series given on a 0/6/12 month schedule. However, additional evidence is needed to determine whether simplified schedules may elicit equivalent or better protection. Should a vaccine dose be delayed for any reason, the vaccine course should be resumed (not restarted), maintaining the 6-month interval between subsequent doses. Because of the 12-month duration of the immunization schedule and to enable better vaccine monitoring, countries should have systems in place for tracking vaccination.

Because of the association of CYD-TDV with increased risk of hospitalized and severe dengue illness in the 2–5 year age group, CYD-TDV is not recommended for use in children under 9 years of age, consistent with

Les critères de séroprévalence retenus pour l'introduction du vaccin se fondent sur la performance différentielle du CYD-TDV chez les sujets séronégatifs par rapport aux sujets séropositifs. Une séroprévalence de 50% ou plus reflète les conditions dans lesquelles les essais cliniques de phase 3 ont été menés. La séroprévalence globale des enfants âgés de 9 à 16 ans ayant participé aux études de phase 3 était d'environ 80%. Il n'est pas recommandé d'utiliser le CYD-TDV dans les populations où la séroprévalence est faible dans la tranche d'âge visée par la vaccination, en raison de la faible efficacité vaccinale et des risques potentiels à long terme de dengue sévère chez les sujets séronégatifs vaccinés. La réalisation d'enquêtes sérologiques stratifiées selon l'âge représente actuellement la meilleure méthode de sélection des populations à vacciner, mais les données de surveillance infranationales stratifiées selon l'âge peuvent aussi être utilisées pour guider la prise de décisions concernant le vaccin. La population cible sera définie de préférence en tenant compte à la fois de la séroprévalence, des données de surveillance et des facteurs programmatiques.

L'introduction du vaccin contre la dengue doit s'inscrire dans une stratégie globale de lutte contre la dengue comprenant des activités efficaces et soutenues de lutte antivectorielle, la prestation de soins cliniques selon les meilleures pratiques fondées sur des données probantes pour les patients atteints de dengue et une surveillance solide de la maladie. Elle devra également s'accompagner d'une stratégie ciblée de communication. Les décisions relatives à cette introduction doivent reposer sur une évaluation minutieuse de la situation au niveau de chaque pays, en tenant notamment compte des priorités locales, de l'épidémiologie nationale et infranationale de la dengue, de l'impact et du rapport coût/efficacité escomptés selon les contributions de chaque pays, de l'accessibilité financière et de l'incidence budgétaire. Lors de l'introduction du vaccin, il est recommandé aux pays de disposer d'un système fonctionnel de pharmacovigilance capable, au minimum, d'assurer le suivi et la prise en charge des manifestations postvaccinales indésirables.⁴⁴ Les pays envisageant de mettre en œuvre la vaccination devraient également être dotés d'un système de surveillance de la dengue permettant de détecter et de notifier les cas de dengue sévère et d'hospitalisation pour dengue de manière systématique et durable.

Si l'introduction du CYD-TDV est décidée, il convient d'adopter un calendrier d'administration à 3 doses, à 0, 6 et 12 mois. Cependant, des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si un calendrier simplifié pourrait conférer une protection équivalente, voire meilleure. Si l'administration d'une dose est retardée pour une raison quelconque, le schéma de vaccination devra être continué (et non recommencé) en maintenant un intervalle de 6 mois entre les doses suivantes. En raison de la durée du calendrier de vaccination, qui est de 12 mois, et pour assurer une meilleure surveillance du vaccin, les pays doivent disposer de systèmes permettant un suivi de la vaccination.

Compte tenu de l'association identifiée entre le CYD-TDV et le risque accru de dengue sévère et d'hospitalisation dans la tranche d'âge de 2 à 5 ans, le CYD-TDV n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 9 ans, conformément à l'étiquetage

⁴⁴ World Health Organization. Global vaccine safety blueprint. Available at http://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/70919/1/WHO_IVB_12.07_eng.pdf?ua=1

⁴⁴ World Health Organization. Global vaccine safety blueprint. Disponible à l'adresse: http://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/70919/1/WHO_IVB_12.07_eng.pdf?ua=1

current labelling. The target age for routine vaccination should be defined by each country, based on maximizing vaccination impact and programmatic feasibility of targeting specific age groups.⁴⁵ Some countries may experience the highest incidence of dengue illness among adults and may consider vaccinating populations up to 45 years of age in routine programmes.

Introduction of a routine CYD-TDV vaccination programme at 9 years of age in settings meeting the criteria outlined above is expected to result in a 10%–30% reduction in symptomatic and hospitalized dengue illness over 30 years. Catch-up campaigns targeting older age groups may be considered if additional impact is desired and the additional costs can be met, although most models predicted that a one-off catch-up campaign for children aged 9–17 years prevented a similar number of symptomatic and hospitalized dengue cases per dose of vaccine delivered as in a routine vaccination programme at 9 years of age.⁴⁰

Because the risk of immunological interference due to co-administration of live with non-live vaccines is considered small, co-administration is permissible with these and other non-live attenuated vaccines. Co-administration may be desirable to reduce programmatic costs associated with school-based vaccination programmes.⁴⁶

CYD-TDV has not been studied as an intervention for dengue outbreak control. Although the 3-dose vaccine may be introduced during an outbreak as part of an overall dengue control strategy, vaccination is not expected to have a significant impact on the course of the ongoing outbreak. Any deployment of the vaccine in the context of an outbreak should only be done in areas that meet the recommended seroprevalence criteria for introduction of dengue vaccine in routine programmes.

There is presently no recommendation concerning CYD-TDV in pregnant and lactating women due to lack of sufficient data in this population. However, the limited data collected during the clinical trials on inadvertent immunization of pregnant women have yielded no evidence of harm to the fetus or pregnant woman.³² Women of child-bearing age who are targeted for vaccination do not need to be tested for pregnancy.

Until data become available from forthcoming studies in HIV-infected individuals or other persons with immune deficiency, there is no recommendation concerning the use of CYD-TDV in HIV-infected or immunocompromised individuals. **There is no recommendation for vaccination of travellers or health-care workers at this time.**

actuel. Il revient à chaque pays de définir l'âge cible de la vaccination systématique en tenant compte des possibilités d'optimisation de l'impact et de la faisabilité programmatique du ciblage de tranches d'âges spécifiques.⁴⁵ Il est ainsi possible que certains pays enregistrant une incidence particulièrement élevée de la dengue chez les adultes envisagent une vaccination systématique jusqu'à l'âge de 45 ans.

On estime que la mise en place d'un programme de vaccination systématique par le CYD-TDV à l'âge de 9 ans dans les contextes répondant aux critères cités ci-dessus devrait entraîner une baisse de 10%-30% du nombre de cas de dengue symptomatique et d'hospitalisations pour dengue sur une période de 30 ans. On pourra envisager des campagnes de rattrapage auprès de groupes plus âgés si un impact plus important est recherché et si les coûts supplémentaires peuvent être couverts. Toutefois, la majorité des modèles prédisent qu'une campagne de rattrapage ponctuelle chez les sujets âgés de 9 à 17 ans permettrait de prévenir un nombre de cas de dengue symptomatique et d'hospitalisations comparable, par dose de vaccin administré, à celui d'un programme de vaccination systématique à 9 ans.⁴⁰

Les risques d'interférence immunologique liés à l'administration concomitante de vaccins vivants et non vivants étant jugés faibles, la coadministration du CYD-TDV avec ces vaccins et d'autres vaccins atténués non vivants est possible. La coadministration peut être souhaitable pour réduire les coûts programmatiques associés à la vaccination en milieu scolaire.⁴⁶

Aucune étude n'a été menée sur l'utilisation du CYD-TDV à titre d'intervention de riposte en cas de flambée de dengue. Bien qu'une vaccination à 3 doses puisse être mise en place lors d'une flambée dans le cadre d'une stratégie globale de lutte contre la dengue, on ne peut escompter d'effets significatifs de cette vaccination sur l'évolution de la flambée en cours. Tout déploiement du vaccin en situation de flambée devra se limiter aux zones répondant aux critères de séroprévalence recommandés pour l'introduction du vaccin dans le programme de vaccination systématique.

Aucune recommandation n'a été établie à ce jour concernant l'administration du CYD TDV aux femmes enceintes et allaitantes, car on ne dispose pas de données suffisantes dans cette population. Cependant, les données limitées recueillies sur les femmes enceintes vaccinées par inadvertance durant les essais cliniques n'ont révélé aucun préjudice pour le fœtus ou la femme enceinte.³² Il n'est pas nécessaire de faire subir des tests de grossesse aux femmes en âge de procréer visées par la vaccination.

En attendant les résultats d'études à venir chez les sujets infectés par le VIH ou d'autres personnes immunodéprimées, aucune recommandation n'est émise quant à l'utilisation du CYD-TDV dans cette population. Aucune recommandation n'a été formulée pour l'instant concernant la vaccination des voyageurs ou des agents de santé.

⁴⁵ For highly endemic settings (e.g. seroprevalence at 9 years of age of approximately 90% or greater), modelling predicts vaccination at 9 years of age will maximize programme impact. In settings where seroprevalence at 9 years of age is between 50% and 90%, higher impact may be achieved with vaccination at 11–14 years of age.

⁴⁶ See "Administration of multiple injectable vaccines in a single visit" in Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2015: conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(22):261–278.

⁴⁵ Dans les situations de forte endémicité (par exemple une séroprévalence à 9 ans s'élevant à environ 90% ou plus), les modèles prédisent qu'une vaccination à l'âge de 9 ans permet un impact programmatique maximal. Dans les contextes où la séroprévalence à l'âge de 9 ans se trouve entre 50% et 90%, il est possible que l'impact soit plus important si la vaccination a lieu entre 11 et 14 ans.

⁴⁶ Voir «Administration en une seule visite de plusieurs vaccins injectables», Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2015: conclusions et recommandations. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 2015;90(22):261–278.

Dengue surveillance should be strengthened, particularly in the context of emerging infections with clinical similarities to dengue and in areas of the world for which data are scarce or absent. Use of standardized case definitions is encouraged to enhance data sharing and comparability across regions. With the increase in false-positive results from serological testing of CYD-TDV vaccinated individuals,⁴⁷ diagnostic testing should move to virological confirmation whenever possible.

Important research and implementation questions remain for CYD-TDV. Research on reduced or shorter interval dosing schedules and safety in pregnant women are high priorities. An approach to evaluate epidemiologic data based on high-quality age-stratified surveillance is needed to infer likely seroprevalence by age in order to target vaccination efforts where seroprevalence data are not available. As the vaccine is introduced in endemic countries, determination of vaccine effectiveness by dose and duration of protection and long-term impact of vaccine programmes will be research priorities. However, it should be noted that using surveillance data to monitor population impact of a vaccination programme may be challenging as the year-to-year variability in dengue virus transmission may be greater than the expected vaccine impact on dengue illness. Special studies should be conducted to monitor the occurrence over time of severe dengue illness in vaccinated persons, particularly among vaccinated seronegative persons. ■

Il importe de renforcer la surveillance de la dengue, en particulier en présence d'infections émergentes présentant des similitudes cliniques avec la dengue et dans les régions du monde où les données sont rares ou inexistantes. Il est recommandé d'appliquer des définitions de cas standardisées pour favoriser l'échange et la comparabilité des données entre les régions. Compte tenu du nombre croissant de résultats faussement positifs des tests sérologiques réalisés chez les personnes vaccinées par le CYD-TDV,⁴⁷ il est recommandé de faire évoluer les méthodes de diagnostic pour les fonder si possible sur la confirmation virologique.

D'importantes questions persistent concernant la recherche sur le CYD-TDV et la mise en œuvre de la vaccination. Une priorité élevée doit être accordée aux travaux de recherche portant sur la réduction ou la contraction des intervalles du calendrier vaccinal, ainsi que sur la sécurité du vaccin chez la femme enceinte. Il importe de définir une méthode d'évaluation des données épidémiologiques issues d'une surveillance de qualité stratifiée selon l'âge pour déterminer la séroprévalence probable en fonction de l'âge, ce qui permettra de mieux cibler les efforts de vaccination lorsque les données de séroprévalence ne sont pas disponibles. À mesure que le vaccin sera introduit dans les pays d'endémie, la priorité sera accordée à la recherche sur l'efficacité vaccinale selon la dose, sur la durée de protection et sur l'impact à long terme des programmes de vaccination. Il convient toutefois de noter que l'utilisation des données de surveillance pour suivre l'impact des programmes de vaccination sur la population peut présenter de réelles difficultés, la variabilité de la transmission de la dengue d'une année à l'autre pouvant être plus importante que l'impact attendu du vaccin sur la maladie. Des études spéciales visant à surveiller la survenue de la dengue sévère chez les personnes vaccinées au cours du temps, en particulier parmi les sujets séronégatifs vaccinés, devraient être menées. ■

⁴⁷ Plennevaux E, et al. Detection of dengue cases by serological testing in a dengue vaccine efficacy trial: Utility for efficacy evaluation and impact of future vaccine introduction. *Vaccine*. 2016;34(24):2707–2712.

⁴⁷ Plennevaux E, et al. Detection of dengue cases by serological testing in a dengue vaccine efficacy trial: Utility for efficacy evaluation and impact of future vaccine introduction. *Vaccine*. 2016;34(24):2707–2712.

How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW server: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to listserv@who.int. The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

- (1) Par le serveur Web de l'OMS: À l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- (2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à listserv@who.int en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

www.who.int/wer

Email • send message **subscribe wer-reh** to listserv@who.int
Content management & production • wantzc@who.int or werreh@who.int

www.who.int/wer

Email • envoyer message **subscribe wer-reh** à listserv@who.int
Gestion du contenu & production • wantzc@who.int or werreh@who.int