



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

ARGUMENTAIRE

Stratégie de vaccination contre la dengue

Place du vaccin Qdenga

Document de travail - 5 juillet 2024

Mis à jour en juil. 2024

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la dengue Place du vaccin Qdenga
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	
Cibles concernées	Décideur public
Demandeur	Direction Générale de la santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé (HAS)
Pilotage du projet	-
Recherche documentaire	-
Auteurs	-
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base « Transparence-Santé » ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 5 juillet 2024
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juillet 2024 – ISBN : 978-2-11-172142-5

Sommaire

Synthèse	6
1. Introduction	16
2. Méthode	17
2.1. Questions d'évaluation	17
2.2. Groupe de travail	19
2.3. Consultation publique	19
2.4. Calendrier prévisionnel des productions	19
3. Contexte	20
3.1. La maladie	20
3.2. Diagnostic	21
3.3. Transmission	22
3.4. Prévention	22
3.5. Epidémiologie	23
3.5.1. Au niveau mondial	23
3.5.2. En Europe	24
3.5.3. En France	24
3.6. Vaccins contre la dengue	38
3.6.1. Dengvaxia	38
3.6.2. Qdenga	40
3.6.3. Butantan-DV	41
3.7. Stratégie vaccinale actuelle contre la dengue en France	41
4. Informations générales sur le vaccin Qdenga	44
4.1. Caractéristiques du vaccin	44
4.1.1. Présentation	44
4.1.2. Conservation	44
4.2. Autorisation de mise sur le marché	45
4.2.1. Indications	45
4.2.2. Schéma vaccinal	45
4.2.3. Contre-indications	45
4.2.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	45
4.2.5. Co-administration	46
4.3. Recommandations internationales sur l'utilisation du vaccin Qdenga	47
4.3.1. Recommandations de l'OMS	47
4.3.2. Recommandations de la PAHO (Organisation panaméricaine de la santé)	50
4.3.3. Recommandations en Europe et à l'international	51

5. Présentation des données disponibles	57
5.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement clinique du vaccin Qdenga (TAK-003)	57
5.2. Immunogénicité	65
5.2.1. Immunité à médiation humorale du vaccin TAK-003 dans les régions endémiques	65
5.2.1.1. Essais cliniques évaluant l'immunogénicité du vaccin TAK-003 dans les régions endémiques	65
5.2.1.2. Evolution des MGT des Ac neutralisants par sérotype	68
5.2.1.3. Evolution de la séropositivité, selon le statut sérologique à l'inclusion	76
5.2.1.4. Immunogénicité en sous-groupe dans les régions endémiques	80
5.2.2. Immunité à médiation humorale du vaccin TAK-003 dans les régions non endémiques	84
5.2.3. Corrélats de protection	85
5.2.4. Immunobridging	86
5.2.5. Immunité à médiation cellulaire	89
5.2.5.1. Essai DEN-105	89
5.2.5.2. Essai DEN-204	92
5.2.5.3. Essai DEN-313	93
5.2.6. Persistance de l'immunogénicité	94
5.2.7. Conclusions sur l'immunogénicité du vaccin TAK-003	95
5.3. Efficacité	97
5.3.1. Essai pivotale DEN-301	97
5.3.2. Caractéristiques de la population d'essai	100
5.3.3. Résultats d'efficacité vaccinale	103
5.3.4. Populations particulières	122
5.3.5. Interchangeabilité	122
5.3.6. Durée de protection	122
5.3.7. Efficacité de TAK-003 par génotype au sein des sérotypes de DENV	122
5.3.8. Efficacité comparative de Qdenga versus Dengvaxia et Butantan-DV	123
5.3.9. Conclusion sur l'efficacité à long terme du vaccin TAK-003	125
5.4. Tolérance	128
5.4.1. Evénements indésirables (hors DVC)	128
5.4.2. Tolérance à long terme (hors DVC)	130
5.4.3. Grossesse et allaitement	130
5.4.4. Décès	130
5.5. Innocuité	131
5.5.1. Risque de survenue de DVC dans l'essai DEN-203	131
5.5.2. Risque de survenue de DVC dans l'essai DEN-204	132
5.5.3. Risque de survenue de DVC dans l'essai DEN-301	133
5.5.4. Caractéristiques et sévérité des cas de DVC survenus après vaccination	144

5.5.5. Conclusions sur l'innocuité du vaccin TAK-003 en lien aux risques de survenues de DVC	148
5.5.6. Virémie vaccinale	149
5.5.7. Réversion des mutations au sein des <i>loci</i> d'atténuation	150
5.5.8. Données de pharmacovigilance post-commercialisation	151
5.6. Vaccinations concomitantes	152
5.6.1. Co-administration avec le vaccin contre la fièvre jaune	152
5.6.2. Co-administration avec le vaccin contre l'hépatite A	153
5.6.3. Co-administration avec le vaccin HPV nonavalent	154
5.7. Délai entre infection récente à la dengue et vaccination par TAK-003	155
5.8. Tests de dépistage rapide de la dengue	157
5.8.1. Dépistage d'une infection aigüe ou récente à la dengue	157
5.8.2. Dépistage d'une infection antérieure à la dengue	158
5.9. Acceptabilité vaccinale	160
5.9.1. Acceptabilité vaccinale en France métropolitaine et dans les DROM	160
5.9.2. Acceptabilité vaccinale au niveau international	160
5.9.3. Effet de la controverse liée au vaccin Dengvaxia sur l'acceptabilité vaccinale	161
5.9.4. Effet de la Covid-19 sur l'acceptabilité vaccinale contre la dengue	162
5.9.5. Facteurs associés à l'acceptabilité vaccinale et/ou à l'hésitation vaccinale	162
5.10. Données manquantes	163
5.11. Etudes en cours et à venir	163
5.12. Position du groupe de travail	165
6. Recommandation	167
Table des annexes	178
Références bibliographiques	236
Participants	242
Abréviations et acronymes	243

Synthèse

Le vaccin Qdenga a obtenu une AMM européenne le 5 décembre 2022¹ pour la prévention de la dengue symptomatique chez les enfants âgés de 4 ans et plus. La Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS en date du 3 avril 2023 afin « qu'elle émette pour la métropole et pour chacun des départements d'outre-mer, des recommandations relatives à la vaccination par le vaccin Qdenga dans différents groupes de population qu'elle aura identifiés, en termes d'âge, de statut immunitaire et de pathologies sous-jacentes ». L'objectif de ce rapport est d'évaluer d'une part les indicateurs épidémiologiques de la dengue en France métropolitaine et dans les DROM, et d'autre part d'évaluer l'ensemble des données d'immunogénicité, d'efficacité et de sécurité disponibles et soumises par le laboratoire, afin de préciser la place du vaccin Qdenga dans la stratégie actuelle de vaccination contre la dengue en France. Il est précisé que la vaccination des voyageurs se rendant en zones d'endémie de dengue n'est pas abordée dans cette recommandation.

Dans le cadre de son évaluation, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'évolution des données épidémiologiques en France métropolitaine et dans les DROM, sur les 10 dernières années :
 - En France métropolitaine, bien que le nombre de cas importés soit en forte augmentation depuis le début de l'année 2024, aucun cas de transmission autochtone n'a encore été identifié en métropole depuis le début de l'année 2024 (la période de surveillance renforcée ne commençant qu'au 1er mai de chaque année) ; l'hexagone n'est pas, à la date de ce rapport, considéré comme une zone de transmission élevée de dengue ;
 - Selon les indicateurs proposés par l'OMS quant à la définition de « forte transmission de la dengue » (ie séroprévalence à l'âge de 9 ans supérieure à 60 % ou âge moyen pour lequel on enregistre le pic des hospitalisations liées à la dengue inférieur à 16 ans) et d'après les indicateurs épidémiologiques communiqués par les antennes de Santé publique France dans les DROM-COM, Mayotte n'est pas considérée comme une région d'endémie de la dengue, et La Réunion n'apparaît pas comme une zone de forte intensité de transmission virale ; le fardeau, encore limité à l'échelle de la population, n'impacte pas à ce jour le système de soins ;
 - En revanche, pour les territoires des Antilles françaises et la Guyane, les données indiquent une forte transmission de la dengue, avec des épidémies en cours dans ces deux territoires. En Guyane, une étude en 2017 a retrouvé une séroprévalence de 52,8 % (IC à 95 % : 47,1 – 58,3) chez les enfants âgés de 2 à 14 ans, et une séroprévalence de 76,9 % (IC à 95 % : 71,6 – 81,4) chez les sujets âgés de 15 à 24 ans. Le pic d'hospitalisations pour dengue après passage aux urgences a été observé dans la tranche d'âge des sujets âgés de 15 à 29 ans avec un taux de 26 %, et le taux d'hospitalisation était de 17 % chez les sujets âgés de 6 à 14 ans, pendant les épidémies survenues entre 2019 et 2024. Aux Antilles, pour l'épidémie en cours, le fardeau de la dengue concerne surtout les sujets jeunes avec un pic de passages aux urgences observé chez les enfants âgés de 5 à 10 ans en Martinique et chez les enfants âgés de 10 à 15 ans en Guadeloupe. Ces résultats en Guyane et aux Antilles

¹ Agence européenne des médicaments. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_fr.pdf

françaises permettent de considérer que les critères de forte transmission de dengue établis par l'OMS sont atteints.

- Les 4 sérotypes de la dengue ont déjà circulé aux Antilles et en Guyane lors des différentes épidémies de dengue qui se sont succédé. Pour les épidémies en cours, en Guyane, les sérotypes DENV-3 (55 %) et DENV-2 (45 %) co-circulent ; aux Antilles, le sérotype viral DENV-2 circule majoritairement, avec les sérotypes DENV-1 et DENV-3 qui circulent également en Guadeloupe.
- Les recommandations actuellement en vigueur en France :
 - Selon les dernières recommandations émises par la HAS en janvier et mars 2019^{2,3}, non modifiées en 2022, la vaccination par le vaccin Dengvaxia pouvait être proposée en France uniquement aux personnes vivant dans les territoires français d'Amérique (Guadeloupe, Martinique et Guyane), pour lesquelles une infection antérieure par le virus de la dengue peut être prouvée par des examens biologiques (sérologie pré vaccinale) ;
 - Du fait des restrictions liées à son utilisation et de la faible demande, la production et la commercialisation du vaccin Dengvaxia ont été arrêtées le 31 mars 2024.
- Les recommandations de l'OMS, concernant le vaccin Qdenga :
 - L'OMS recommande aux pays d'envisager l'introduction du vaccin Qdenga dans leurs programmes de vaccination systématique, dans les zones où l'intensité de transmission pose un problème de santé publique important ;
 - Dans les zones de forte transmission de la dengue, l'OMS ne recommande pas la mise en place d'une stratégie de dépistage pré vaccinal qui permettrait de vacciner uniquement les personnes séropositives, car selon elle, cela réduirait l'impact de la vaccination sur la santé publique et augmenterait les coûts programmatiques ;
 - Dans les zones où la transmission de la dengue est élevée, l'OMS recommande d'utiliser le vaccin Qdenga chez les enfants âgés de 6 à 16 ans, avec une administration de préférence 1 à 2 ans avant l'âge correspondant au pic des hospitalisations liées à la dengue ;
 - L'OMS préconise une vaccination des enfants et adolescents en milieu scolaire, afin d'obtenir un impact optimal ;
 - L'OMS ne recommande pas l'utilisation du vaccin Qdenga chez les enfants de moins de 6 ans, en raison de sa moindre efficacité dans cette tranche d'âge ;
 - L'OMS ne recommande pas l'utilisation programmatique du vaccin Qdenga dans les zones où l'intensité de transmission de la dengue est faible à modérée, ceci tant que le profil efficacité-risques du vaccin Qdenga n'aura pas été plus approfondi vis-à-vis des sérotypes DENV-3 et DENV-4 chez les personnes séronégatives ;
 - L'OMS estime que la mise en œuvre d'une stratégie préventive reposant sur la vaccination systématique produit un impact plus important qu'une campagne réactive menée en riposte à une épidémie.

² Haute Autorité de Santé. Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer. L'île de La Réunion. Recommandations vaccinales. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2902964/fr/vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-de-lutte-contre-la-dengue-dans-les-departements-francais-d-outre-mer-l-ile-de-la-reunion

³ Haute Autorité de Santé. Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'outre-mer. Mayotte et les territoires français d'Amérique. Recommandations vaccinales. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912615/fr/recommandations-dengvaxia-mayotte-et-dans-les-territoires-d-amerique

- Les recommandations de la PAHO, concernant le vaccin Qdenga :
 - La PAHO ne recommande pas de mettre en œuvre, dès maintenant, des programmes de vaccination à l'échelle nationale utilisant le vaccin Qdenga, dans les territoires d'Amérique ;
 - Pour les territoires d'Amérique souhaitant néanmoins introduire le vaccin Qdenga dans des zones géographiques infranationales spécifiques, dans lesquelles il existe des preuves documentées d'un fardeau élevé de dengue et d'une intensité élevée de transmission, la PAHO est en accord avec la recommandation du SAGE quant à l'introduction du vaccin dans ces zones, sous réserve que des mesures soient mises en place afin d'assurer l'évaluation et le suivi de l'innocuité et de l'efficacité du vaccin, et que les professionnels de santé concernés soient pleinement informés des avantages et des risques potentiels du vaccin ;
 - La PAHO recommande que toute introduction du vaccin Qdenga dans un pays d'Amérique soit considérée comme un programme « pilote », et que cette introduction soit accompagnée d'une étude de phase IV de post commercialisation.

- Les recommandations internationales concernant l'utilisation du vaccin Qdenga :
 - *Au niveau européen*, le vaccin Qdenga a obtenu une autorisation européenne le 5 décembre 2022. Il est également autorisé au Royaume Uni, en Suisse, en Norvège et en Islande. Six pays ont récemment émis des recommandations concernant l'utilisation du vaccin Qdenga sur leur territoire (Royaume-Uni, Belgique, Allemagne, Italie, Espagne et Suisse). Quatre de ces six pays recommandent la vaccination par le vaccin Qdenga chez les voyageurs âgés de 4 ans et plus, ayant déjà eu une infection antérieure prouvée à la dengue (anamnèse ou confirmée en laboratoire), et désirant se rendre dans des régions endémiques de dengue. Au Royaume-Uni et en Allemagne, la vaccination est aussi recommandée chez les personnes exposées à la dengue dans leur activité professionnelle.
 - *Au niveau international*, le vaccin Qdenga est autorisé dans plusieurs pays (Indonésie, Brésil, Argentine, Thaïlande, Colombie et Malaisie). Parmi ces pays, seuls le Brésil et l'Argentine recommandent l'utilisation du vaccin Qdenga en population générale, indépendamment du statut sérologique des personnes. La stratégie vaccinale choisie par ces deux pays est une stratégie ciblée en fonction du fardeau induit par la dengue, selon le territoire concerné et la tranche d'âge, permettant d'atteindre un impact optimal de la stratégie vaccinale. Au Brésil, la campagne de vaccination de masse actuelle concerne les enfants de 10 à 14 ans. En Argentine, la campagne de vaccination réalisée dans la province de Misiones a concerné initialement la tranche d'âge des sujets âgés de 20 à 40 ans puis a été élargie à la population des sujets âgés de 20 à 59 ans. Dans la région de Salta, la vaccination a ciblé les personnes âgées de 25 à 39 ans.
 - *Aux Etats-Unis*, après avoir déposé son dossier auprès de la FDA en novembre 2022, le laboratoire Takeda a souhaité retirer sa demande en juillet 2023. Le vaccin Qdenga n'est actuellement pas autorisé aux Etats-Unis.

- Les données d'immunogénicité :
 - Le vaccin Qdenga induit une réponse immune à la fois humorale et cellulaire, chez les sujets séropositifs et séronégatifs à l'inclusion, vivant en régions endémiques ou non endémiques de dengue ;

- Les titres en Ac neutralisants étaient plus importants au cours du temps chez les sujets séropositifs que chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Ils étaient plus élevés contre la souche vaccinale DENV-2 et plus faibles contre les souches vaccinales DENV-3 et DENV-4, en particulier chez les sujets séronégatifs ;
 - Dans une analyse en sous-groupe, les titres en Ac neutralisants étaient les plus faibles dans la catégorie d'âge des enfants de 4- 5 ans ;
 - Malgré une persistance des Ac anti-dengue à $t_{51\text{mois}}$ post vaccination, leur effet protecteur ne peut être garanti, du fait de l'absence de corrélat de protection établi ;
 - Dans une étude cas témoins nichée de l'essai pivotal, évaluant la relation entre le niveau des titres en anticorps neutralisants (à 4 mois) et la survenue de DVC (entre 4 et 18 mois), les analyses préliminaires réalisées pour la mise en évidence d'un corrélat de protection n'ont pas permis d'établir de seuil clair de titres d'Ac anti-dengue protecteurs. La mise en évidence d'un corrélat de protection n'a pu être établie, notamment chez les sujets séronégatifs ;
 - L'analyse *d'immunobridging* , réalisée avec les données d'immunogénicité obtenues chez les sujets séronégatifs des essais DEN-301 (sujets âgés de 4 à 16 ans ; résidant en zones endémiques) et DEN-304 (sujets âgés de 18 à 60 ans ; résidant en zones non endémiques) n'a pas permis de démontrer, en analyse primaire réalisée sur des données obtenues à $t_4\text{mois}$ post vaccination, la non-infériorité des titres en Ac neutralisants dirigés contre la souche vaccinale DENV-3, chez les sujets âgés de 18 à 60 ans, vivant en régions non endémiques ; cette non-infériorité a cependant pu être mise en évidence en analyse secondaire à $t_{9\text{mois}}$. De plus, cet analyse *d'immunobridging* n'est pas interprétable du fait de l'absence de corrélation entre efficacité clinique et taux d'Ac neutralisants chez les sujets séronégatifs, observé dans l'essai DEN-301.
- Les données d'efficacité vaccinale :
- Dans l'essai pivotal DEN-301, conduit dans 8 pays endémiques de dengue, chez des enfants âgés de 4 à 16 ans, l'efficacité du vaccin Qdenga variait selon le statut sérologique du sujet, le sérotype viral DENV infectant, et la catégorie d'âge ;
 - *Dans la prévention de la dengue symptomatique*, et sur la période comprise entre la première dose et le mois 57, le vaccin Qdenga avait une EV globale cumulée de 59,2 %. L'efficacité était de 62,7 % chez les sujets séropositifs à l'inclusion et de 50,2 % chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Dans l'analyse combinée réalisée en fonction du statut sérologique et du sérotype viral, le vaccin Qdenga s'est montré efficace contre les quatre sérotypes DENV (avec une EV variant de 51,8 % à 80,2 %) chez les sujets séropositifs à l'inclusion. Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, le vaccin Qdenga ne s'est montré efficace que sur les sérotypes DENV-1 (EV = 43,0 % ; IC à 95 % : 22,0 – 58,3) et DENV-2 (EV = 86,7 % ; IC à 95 % : 75,4 – 92,8). L'efficacité sur les sérotypes DENV-3 et DENV-4 était respectivement de -7,5 % (IC à 95% : -94,8 – 40,6) et -103,1 % (IC à 95 % : -619,7 – 42,7).
 - *Dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC*, et sur la période comprise entre la première dose et le mois 57, le vaccin Qdenga avait une EV globale cumulée de 84,4 %. L'efficacité était de 87,2 % chez les sujets séropositifs à l'inclusion et de 77,9 % chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Dans l'analyse combinée réalisée en fonction du statut sérologique et du sérotype viral, le vaccin Qdenga s'est montré efficace contre les sérotypes DENV-1, DENV-2 et DENV-3 (avec une EV variant de 72 % à 98 %) chez les sujets séropositifs à l'inclusion. L'efficacité contre le sérotype DENV-4 n'a pu être démontrée, du fait d'un

faible nombre de cas dans les deux groupes. Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, le vaccin Qdenga s'est montré efficace sur le sérotype DENV-1 (EV = 78,7 %). Concernant le sérotype DENV-2, il y avait 0 cas dans le groupe vacciné et 20 cas dans le groupe placebo, donnant une EV de 100 % (IC non estimables). L'efficacité sur le sérotype DENV-3 était de -85,6 % (IC à 95 % : -565,3 - 48,2) ; l'efficacité sur le sérotype DENV-4 n'a pu être correctement estimée du fait d'un très faible nombre de cas dans chacun des groupes (1 cas dans le groupe placebo et 0 dans le groupe vacciné).

- *Dans la prévention des formes sévères de dengue*, l'efficacité vaccinale globale dans la prévention des dengues sévères n'a pas pu être démontrée au cours de la période étudiée, en raison d'un faible nombre de cas de dengues sévères rapportés. L'efficacité vaccinale globale dans la prévention des dengues hémorragiques (DHF) était, elle, de 71,7 % au cours de la période étudiée. Chez les sujets séropositifs, l'EV dans la prévention de la DHF était démontrée à 83,6 %. *A contrario*, chez les sujets séronégatifs, le vaccin Qdenga ne démontrait pas d'efficacité vaccinale dans la DHF sur la période considérée (EV = -2,6 % ; IC à 95 % : -460,1 - 81,2).
 - *Dans le sous-groupe d'analyse en fonction de la catégorie d'âge et du statut sérologique à l'inclusion*, les données indiquent que l'efficacité du vaccin TAK-003 n'était pas statistiquement significative dans la prévention de la DVC chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs. Dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, l'efficacité du vaccin n'était pas statistiquement démontrée chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séropositifs, ni chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs. Chez les enfants âgés de 6 à 16 ans, le vaccin Qdenga démontrait une efficacité vaccinale sur les deux critères, quel que soit le statut sérologique.
- Les données de tolérance :
- Le vaccin Qdenga apparaît bien toléré, indépendamment de l'âge et du statut sérologique à l'inclusion du sujet ;
 - *En termes de réactogénicité locale et systémique*, bien que l'administration du vaccin Qdenga soit associée à une proportion plus importante d'EI locaux et d'EI systémiques sollicités, les données suggèrent que le vaccin Qdenga présente une bonne tolérance. La douleur au site d'injection (41,8 % des EI locaux) et les céphalées (30,8 % des EI systémiques), étaient les EI sollicités les plus fréquents ;
 - En termes d'événements indésirables graves survenus au cours des essais cliniques (inclus dans l'ISA), les EIG les plus fréquemment rapportés étaient représentés par les infections et les infestations. La dengue était l'EIG le plus fréquemment rapporté dans le groupe placebo (0,55 pour 100 personnes-année) et les appendicites, dans le groupe TAK-003 (0,18 pour 100 personnes-année). Cinq sujets ont expérimenté des EIG considérés comme reliés : 4 sujets dans le groupe placebo et un sujet dans le groupe vacciné. Dans le groupe vacciné, il s'agissait d'un cas de suspicion de dengue, survenu deux semaines après l'administration du vaccin, Ce cas s'est résolu en 5 jours ;
 - L'analyse intégrée de sécurité n'a révélé aucune réaction anaphylactique en lien avec le vaccin Qdenga. En revanche, quelques cas de réaction d'hypersensibilité considérés comme reliés, et survenus au cours des 4 premiers jours suivant l'administration du placebo/vaccin, ont été rapportés (4 sujets, soit 0,03 % dans le groupe Qdenga et 4 sujets, soit 0,06 % dans le groupe placebo). Ces EI n'étaient pas considérés comme des EIG et se sont résolus en 2 à 7 jours ;

- Depuis le début de l'utilisation en vie réelle du vaccin Qdenga, dans le cadre de la campagne de vaccination de masse au Brésil, des cas d'anaphylaxie (16 cas) ont été signalés (4,4 cas pour 100 000 doses administrées) parmi lesquels 3 sujets ont présenté un choc anaphylactique (0,8 cas pour 100 000 doses administrées). L'anaphylaxie est considérée comme un risque potentiel important dans le plan de gestion de risques ;
 - *En termes de décès*, aucun des décès survenus lors du développement clinique du vaccin Qdenga n'a été considéré comme relié au vaccin.
- Les données de sécurité du vaccin Qdenga, vis-à-vis du risque d'exacerbation de la dengue à long-terme (phénomène ADE) :
- Dans l'essai DEN-204, conduit chez des sujets âgés de 2 à 17 ans résidant dans 3 pays endémiques de dengue, il y avait numériquement plus de cas de DVC à DENV-3 chez les sujets vaccinés pendant les 30 derniers mois de suivi comparés aux 18 premiers mois de suivi ;
 - Dans l'essai DEN-301 :
 - Le risque de DVC et le risque de DVC entraînant une hospitalisation chez les sujets vaccinés augmente au cours du temps et les incidences les plus élevées sont observées au cours de l'année 3 post-vaccination comparée aux autres années de suivi. Cette augmentation des incidences est plus marquée chez les sujets séronégatifs que chez les sujets séropositifs ;
 - Chez les sujets séronégatifs vaccinés, comparés au groupe placebo, c'est le sérotype viral DENV-3 qui a entraîné le plus d'hospitalisations (11/36 vs 2/15, respectivement) ;
 - Tous les cas de dengue sévère (2 cas) et de dengue hémorragique (4 cas) survenus chez les sujets séronégatifs vaccinés étaient dus au sérotype viral DENV-3 et sont survenus au cours des 3 premières années de suivi ;
 - Les valeurs de RR obtenues chez les sujets séronégatifs vaccinés (avec des proportions de cas numériquement plus élevées), semblent indiquer un risque potentiel d'hospitalisation lié à la dengue (RR = 1,81 [IC à 95 % : 0,51 - 6,48] ou de formes sévères de dengue (DHF : RR = 1,97 [IC à 95 % : 0,22 - 17,64], en lien avec le sérotype DENV-3, mais ne permettent pas de conclure, car les valeurs de RR ne sont pas statistiquement significatives, probablement du fait du très faible nombre de cas. Ceci soulève la question de la possibilité d'un manque d'efficacité vaccinale à l'égard du sérotype DENV-3 ou d'un risque de facilitation immune que pourrait induire le vaccin TAK-003 chez les sujets séronégatifs vaccinés, pouvant favoriser la survenue de formes graves chez ces sujets ;
 - Des signes de gravité, tels que des signes de fuites plasmatiques et de thrombocytopenie, ont été observés en proportion plus élevée, au cours des DVC à sérotype DENV-3, chez les sujets séronégatifs et vaccinés par le vaccin TAK-003 ;
 - Les données de la littérature publiées à date sur l'efficacité et la sécurité du vaccin TAK-003 font état de cette problématique de sécurité chez les sujets séronégatifs vaccinés, et infectés ultérieurement par le sérotype viral DENV-3. Les points de vue des auteurs divergent quant à la caractérisation de ce risque ;
 - Sur la base de ces observations, et considérant le risque de facilitation immune pouvant être induit par de tels vaccins, les données de sécurité obtenues à ce jour ne permettent pas d'écarter le risque potentiel d'hospitalisation et de formes sévères (dengue sévère et dengue hémorragique) associées à une infection au sérotype DENV-3 chez les sujets séronégatifs vaccinés, sur le long terme. Ce risque lié au sérotype DENV-3 est identifié

comme un risque potentiel important dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) du laboratoire Takeda.

- Par ailleurs, en raison d'un très faible effectif des cas de dengue liés au sérotype DENV-4, le risque associé à ce sérotype n'a pas pu être évalué.

- Les données concernant la durée de protection :
 - La durée de protection contre la DVC conférée par le vaccin Qdenga n'est pas déterminée à ce jour, du fait de l'absence de démonstration de corrélat de protection ;
 - Dans la prévention de la DVC, les données d'efficacité vaccinale disponibles à t_{57 mois} après la première dose indiquent une efficacité vaccinale globale cumulée de 59,2 %. L'EV s'établissait à 62,7 % chez les sujets séropositifs et 50,2 % chez les sujets séronégatifs ;
 - Dans la prévention de la DVC, les données disponibles indiquent un déclin rapide de la protection entre la première et la deuxième année post vaccination.

- Les données d'acceptabilité vaccinale :
 - Il n'y a pas, à ce jour, d'étude d'acceptabilité d'un vaccin contre la dengue, disponible en France métropolitaine ou dans les départements et régions d'outre-mer ;
 - Les données 2021 de SpF, via les résultats de l'enquête Baromètre Santé, indiquaient une baisse de l'adhésion vaccinale en général dans les DROM par rapport aux chiffres obtenus au cours de l'enquête de 2014. L'adhésion à la vaccination était de 64,6 % en Guadeloupe (79,6 % en 2014), de 71,6 % en Guyane (87,4 % en 2014), de 59,5 % à la Martinique (74,9 % en 2014) et de 72,8 % à la réunion (83,2 % en 2014) ;
 - L'acceptabilité vaccinale à l'égard des vaccins contre la dengue est plus élevée en Amérique Latine (60 %) comparée à celle retrouvée en Asie Pacifique (41 %). A noter qu'en Asie, la controverse liée au vaccin Dengvaxia a affecté de manière négative la confiance de la population à l'égard des vaccins contre la dengue.

- Les données de co-administration :
 - L'administration concomitante du vaccin Qdenga avec le vaccin contre le virus de l'hépatite A ne modifie pas les réponses immunes induites à l'égard des deux vaccins. Il en est de même pour l'administration concomitante du vaccin Qdenga avec le vaccin nonavalent contre les papillomavirus ;
 - En revanche, l'administration concomitante du vaccin Qdenga avec le vaccin contre la fièvre jaune modifie les réponses immunes induites par le vaccin Qdenga, notamment à l'égard du sérotype DENV-1 ; les réponses immunes baissant significativement. Par ailleurs, une diminution significative des réponses immunes dirigées contre la fièvre jaune a également été observée, à 6 et 7 mois de suivi, lorsque les deux vaccins étaient administrés de manière concomitante (comparée à une administration séquentielle) ;
 - En termes de réactogénicité, les données indiquent que l'administration concomitante du vaccin Qdenga avec d'autres vaccins (VHA, 9vHPV ou fièvre jaune) a été bien tolérée ;
 - Il n'y a actuellement pas de données disponibles concernant la co administration du vaccin Qdenga avec le vaccin DTCaP chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans ; Cependant, un essai clinique prévu dans le plan d'investigation pédiatrique prévoit d'étudier la co-administration du vaccin Qdenga avec le vaccin DcaT/VPI/Hib chez les nourrissons âgés de 12 à moins de 14 mois.

- Les données concernant le délai entre une infection récente à la dengue et la vaccination :
 - D'après les données de la littérature, un délai minimum de 6 mois est nécessaire entre une infection récente à la dengue et la vaccination par un vaccin vivant atténué contre la dengue, pour pouvoir escompter un bénéfice clinique optimal de la vaccination ;
 - Une vaccination réalisée dans les trois premiers mois après l'infection aurait seulement un faible bénéfice clinique, du fait des réponses immunitaires innées et adaptatives (spécifiques ou à réaction croisée), encore à des niveaux élevés quelques semaines à quelques mois après l'infection aiguë.

- Les données actualisées concernant les tests de dépistage d'une infection antérieure à la dengue :
 - Les tests de dépistage rapides d'une infection antérieure à la dengue, récemment conçus, ne permettent pas d'exclure de manière spécifique une réaction croisée avec les autres flavivirus ;
 - Dans son avis du 30 juin 2022⁴, la HAS rappelait que les incertitudes sur la performance des tests sérologiques rapides et les tests ELISA disponibles pour confirmer une infection précédente par le virus de la dengue ne permettaient pas d'envisager la mise en œuvre d'une stratégie de dépistage pré-vaccinal efficace. L'interprétation des tests sérologiques est problématique du fait de la faible spécificité et sensibilité des tests.

Au terme de son évaluation, compte tenu :

- de la forte transmission de la dengue au cours des dernières épidémies en Guyane et aux Antilles, évaluée selon les critères proposés par l'OMS (séroprévalence à l'âge de 9 ans supérieure à 60 % ou âge moyen pour lequel on enregistre le pic des hospitalisations liées à la dengue inférieur à 16 ans), de l'absence d'endémicité en France métropolitaine et à Mayotte ; ainsi que de la faible prévalence de la dengue en population générale selon les données actuellement connues et issues d'une étude de séroprévalence réalisée en 2014 à La Réunion ;
- de la population étudiée au cours de l'essai clinique pivotale DEN-301, ie les enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans, et de l'absence de données d'efficacité et de sécurité, à ce jour, dans la population adulte (≥ 17 ans) vivant en régions endémiques ;
- de la non-démonstration de la non-infériorité, en analyse primaire d'*immunobridging* réalisée à 4 mois, des titres d'Ac neutralisants dirigés contre la souche vaccinale DENV-3, obtenus chez des adultes séronégatifs âgés de 18 à 60 ans (résidant en zones non endémiques), comparés à ceux des sujets plus jeunes séronégatifs âgés de 4 à 16 ans (résidant en zones endémiques) ; ceci ne permettant pas de conclure à la non-infériorité globale des réponses immunes obtenues avec le vaccin Qdenga chez ces derniers ; et l'absence de corrélat de protection chez les sujets séronégatifs, dans l'essai DEN-301, qui rend ininterprétable cette analyse d'*immunobridging* ;
- des résultats d'efficacité vaccinale à t₅₇ mois, indiquant une efficacité dans la prévention de la dengue symptomatique vis-à-vis des quatre sérotypes DENV chez les sujets séropositifs à l'inclusion, mais d'une absence d'efficacité chez les sujets séronégatifs contre les sérotypes viraux DENV-3 et DENV-4 ; et d'une faible efficacité sur le sérotype viral DENV-1 ;

⁴ Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0038/SESPEV du 30 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Dengvaxia dans la stratégie vaccinale contre la dengue. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3350275/fr/avis-n2022-0038/sespev-du-30-juin-2022-du-college-de-la-has-relatif-a-la-place-du-vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-vaccinale-contre-la-dengue

- des résultats d'efficacité vaccinale à t₅₇ mois, indiquant une efficacité dans la prévention des hospitalisations liées à la dengue sur les trois sérotypes viraux DENV-1, DENV-2 et DENV-3 chez les sujets séropositifs, mais d'une absence d'efficacité sur le sérotype DENV-3 chez les sujets séronégatifs, et d'une efficacité non démontrée sur le sérotype DENV-4 ;
- de la non démonstration de l'efficacité du vaccin Qdenga, à t₅₇ mois, dans la prévention des dengues sévères, en raison d'un faible nombre de cas rapportés au cours de la période étudiée ;
- du faible effectif de cas d'infections causées par le sérotype DENV-4 sur la période étudiée, ne permettant pas de conclure sur l'efficacité du vaccin Qdenga à l'égard de ce sérotype, sur les différents critères, spécifiquement chez les sujets séronégatifs ;
- des résultats d'efficacité vaccinale à t₅₇ mois, obtenus en sous-groupe, par catégorie d'âge, indiquant une moindre efficacité chez les enfants âgés de 4 à 6 ans ; corrélée à une moindre immunogénicité observée dans ce sous-groupe d'âge ;
- de la durée de protection vaccinale, non déterminée, du fait de l'absence de corrélat de protection établi contre la dengue ;
- des données de sécurité démontrant un risque, à ce jour, insuffisamment caractérisé i) de faire une DVC à DENV-3 nécessitant une hospitalisation, ii) de développer une forme sévère de dengue (dengue sévère ou dengue hémorragique conduisant à une hospitalisation), spécifiquement chez les sujets séronégatifs vaccinés, en lien avec le sérotype viral DENV-3 ;
- des signes de gravité, tels que les fuites plasmatiques et les thrombocytopenies, observées en proportion plus élevée, au cours des DVC à sérotype DENV-3, chez les sujets séronégatifs et vaccinés par le vaccin Qdenga ;
- de la nécessité d'un délai minimum de 6 mois entre la vaccination et une infection récente à la dengue pour escompter un bénéfice clinique optimal de la vaccination ;
- de l'impossibilité de garantir à ce jour l'absence de réaction croisée aux autres flavivirus des tests de dépistage rapide actuellement disponibles, ne permettant pas ainsi de dépister de manière spécifique une infection antérieure à la dengue ;
- des dernières données d'acceptabilité vaccinale dans les DROM, indiquant en 2021 une baisse de l'adhésion vaccinale en général dans les DROM, par rapport aux chiffres obtenus au cours de la dernière enquête de 2014 ;

La HAS recommande la mise en place de la vaccination contre la dengue par le vaccin Qdenga pour les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans, résidant dans les territoires français d'Amérique (Antilles et Guyane), dont les parents ou tuteurs légaux sont dans la capacité de produire une preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue (biologiquement confirmée en laboratoire ou cliniquement diagnostiquée en contexte épidémique et inscrite dans le carnet de santé), pour l'enfant/adolescent à vacciner. La HAS estime que les tests sérologiques n'ont pas leur place dans la confirmation biologique d'une infection antérieure de dengue.

Le schéma vaccinal recommandé consiste en deux doses de vaccin espacées de 3 mois d'intervalle. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas encore été établie.

Dans un objectif de faciliter la vaccination et d'améliorer la couverture vaccinale, la HAS suggère que les rendez-vous du calendrier vaccinal prévus à l'âge de 6 ans (rappel DTcaP) ou à l'âge de 11-14 ans (rappel dTcaP ou HPV) soient l'occasion, pour les professionnels de santé, de proposer la vaccination par Qdenga, tout en soulignant que cette vaccination reste recommandée en-dehors de ces rendez-vous vaccinaux dans l'intervalle d'âge recommandé. La HAS

insiste sur l'importance que la vaccination avec le vaccin Qdenga soit renseignée dans le carnet de santé.

La HAS recommande que le schéma vaccinal soit réalisé en période inter-épidémique. En cas d'infection récente à la dengue, il est recommandé d'attendre un délai de 6 mois, avant de procéder à la première injection du vaccin Qdenga.

La HAS recommande que, pour les enfants et adolescents drépanocytaires particulièrement à risque de dengue sévère, ayant déjà été infectés par la dengue, et qui vont bénéficier de la vaccination par Qdenga, une surveillance clinique étroite soit réalisée par les équipes soignantes afin de permettre de recueillir des données de sécurité du vaccin dans cette population. La vaccination par Qdenga dans cette population devra être réalisée dans le respect des contre-indications des traitements concomitants.

S'agissant d'un vaccin vivant atténué, il est rappelé que les contre-indications sont mentionnées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin Qdenga⁵.

La HAS souligne que les sujets vaccinés par Qdenga doivent continuer à appliquer des mesures de protection individuelle à l'égard des piqûres de moustiques (répulsifs, vêtements longs, moustiquaires...) ; la lutte antivectorielle restant un moyen de prévention essentiel dans les programmes de lutte contre la dengue.

La HAS souligne le caractère indispensable d'une communication rigoureuse dans l'objectif de sensibiliser les parents ou tuteurs légaux aux bénéfices et aux risques liés à la vaccination par le vaccin Qdenga, permettant ainsi à ces derniers de prendre une décision éclairée quant à l'enfant/adolescent à vacciner. La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux parents ou tuteurs légaux des enfants/adolescents à vacciner.

En revanche, la HAS ne recommande pas la vaccination contre la dengue par le vaccin Qdenga pour les personnes résidant en France métropolitaine, à Mayotte et à La Réunion, du fait i) de l'absence d'endémicité en France métropolitaine et à Mayotte et ii) de la faible prévalence de la dengue à la Réunion selon les données actuellement disponibles.

En Guyane et aux Antilles françaises, la HAS ne recommande pas la vaccination des personnes âgées de 17 ans et plus en population générale, tant que le laboratoire Takeda ne produira pas de données d'efficacité et de sécurité dans cette catégorie d'âge.

La HAS souligne l'importance de la réalisation d'une étude post commercialisation en zone endémique, à grande échelle, permettant d'écarter les incertitudes quant au surrisque d'hospitalisations et de formes sévères liées à la dengue chez les sujets séronégatifs vaccinés, ultérieurement infectés par les sérotypes DENV-3 et DENV-4.

La HAS souligne également la nécessité de pouvoir disposer, d'études de séroprévalence récentes en population générale, réalisées en fonction de l'âge, et en période post-épidémique, permettant de déterminer l'intensité de la transmission de la dengue dans les DROM (en utilisant les indicateurs proposés par l'OMS comme la séroprévalence chez les enfants et le pic d'hospitalisations en fonction de l'âge).

⁵ Agence européenne des médicaments. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_fr.pdf

1. Introduction

La HAS a pour mission de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, sur demande et saisine de la Direction générale de la santé.

A ce titre, à la suite de l'avis favorable du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) et de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du vaccin contre la dengue Qdenga (Takeda), délivrée le 5 décembre 2022 (1), par la Commission Européenne, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS en date du 3 avril 2023 afin « *qu'elle émette pour la métropole et pour chacun des départements d'outre-mer, des recommandations relatives à la vaccination par le vaccin Qdenga dans différents groupes de population qu'elle aura identifiés, en termes d'âge, de statut immunitaire et de pathologies sous-jacentes* » (cf. Annexe 1).

À ce jour, il existe en France un vaccin disponible contre la dengue, le vaccin Dengvaxia (Sanofi Pasteur), qui a reçu une AMM en Europe en décembre 2018 (2). D'après le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), Dengvaxia est indiqué dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 6 à 45 ans, ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue confirmée par un test. Selon les recommandations établies en janvier et mars 2019 par la HAS (3, 4), complétées en juin 2022 (5), le vaccin Dengvaxia est indiqué chez les individus âgés de 9 à 45 ans, vivant dans les territoires français d'Amérique (Antilles et Guyane) où la dengue est endémique, ayant la preuve documentée d'une infection antérieure par la dengue. L'utilisation du vaccin Dengvaxia sur l'île de La Réunion et à Mayotte n'est actuellement pas recommandée.

Le vaccin Qdenga, développé par le laboratoire Takeda, a obtenu une AMM en Europe (procédure centralisée), le 5 décembre 2022 (1). Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, recombinant, quadrivalent, codant notamment pour les protéines d'enveloppe (E) et pour la protéine de pré-membrane (prM) des quatre sérotypes viraux, DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4. D'après son RCP, il est indiqué pour la prévention de la dengue chez des sujets à partir de l'âge de 4 ans. L'indication du vaccin Qdenga se distingue de celle du vaccin Dengvaxia, du fait de l'absence de nécessité d'une infection antérieure par le virus de la dengue, pour pouvoir en bénéficier.

Cette recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte marqué par une augmentation des cas de dengue en Europe. La France se présente comme l'un des rares territoires européens à présenter des zones où la dengue est endémo-épidémique (les DROM-COM) et des zones où seuls des cas autochtones sont rapportés (en métropole). Au 1er janvier 2024, *Aedes albopictus* était implanté dans 78 départements métropolitains sur 96 (6), ainsi que sur l'île de La Réunion, et *Aedes aegypti* était présent aux Antilles, en Guyane et à Mayotte. En 2023, c'est plus de 2 000 cas importés de dengue qui ont été enregistrés en France métropolitaine (7). Aux Antilles, face à l'évolution du nombre de cas de dengue, la Martinique et la Guadeloupe sont passées en phase épidémique depuis le 17 août 2023 (8). La Guyane, quant à elle, connaît une recrudescence des cas de dengue depuis janvier 2023 sur l'ensemble du territoire, avec plus de 11 000 cas confirmés à ce jour (9).

L'objectif de cette recommandation vaccinale est de déterminer la place du vaccin Qdenga dans la stratégie vaccinale contre la dengue en France, en population générale. Ce rapport n'inclut pas de recommandation sur la vaccination par le vaccin Qdenga des voyageurs se rendant en zone d'endémie de dengue.

La méthode de travail est indiquée ci-après.

2. Méthode

La méthode d'évaluation a été déterminée par le Service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS et examinée par la Commission technique des vaccinations (CTV). Une note de cadrage a été publiée le 18 septembre 2023 par la HAS (10).

Ces recommandations vaccinales entendent répondre à la saisine de la DGS et s'adressent aux pouvoirs publics.

Les services de la HAS ont élaboré cette recommandation vaccinale à partir de la revue de la littérature ; les données transmises par le laboratoire Takeda dans le cadre de cette saisine ont également été prises en compte.

La stratégie de recherche documentaire est présentée en Annexe 2

2.1. Questions d'évaluation

Afin d'établir des recommandations sur la place du vaccin Qdenga dans la stratégie vaccinale de lutte contre la dengue, les questions d'évaluation ci-après ont été identifiées au cours de l'élaboration de la note de cadrage (10).

Concernant le vaccin Qdenga :

- Y a-t-il un risque accru de dengue grave ou d'hospitalisation chez les sujets séronégatifs (ou sans antécédents d'infection antérieure) après l'administration du vaccin Qdenga ?
- Le vaccin Qdenga peut-il être utilisé en prévention de la dengue et de ses complications chez des adultes âgés de 18 ans et plus sans et avec comorbidités (évaluation de l'immunogénicité, efficacité clinique, sécurité) ?
- L'efficacité clinique du vaccin sur les formes symptomatiques et les hospitalisations varie-t-elle en fonction de l'âge, du sérotype du virus de la dengue auquel la personne est exposée et du statut sérologique d'une infection antérieure à la dengue (en termes d'immunogénicité et d'efficacité clinique) ?
- La sécurité du vaccin, en particulier sur le risque de formes compliquées, est-elle suffisamment établie et varie-t-elle en fonction de l'âge, du statut sérologique, d'une infection antérieure à la dengue et du nombre d'injections reçues (1 ou 2) ?
- Quelles sont les données disponibles relatives à la durée de protection conférée par le vaccin Qdenga ? Y a-t-il des données disponibles sur le besoin d'un rappel, si oui, à quel intervalle ?
- Quelles sont les données relatives à la co-administration de Qdenga avec d'autres vaccins en termes d'immunogénicité et de sécurité ?

Concernant l'acceptabilité vaccinale :

- Quelles sont les données d'acceptabilité parmi la population générale (chez les adultes, chez les parents), parmi les professionnels de santé ?
- Quelles sont les données sur l'acceptabilité de la vaccination contre la dengue en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer, ainsi qu'à l'étranger ?

La déclinaison en PICOT de ces questions d'évaluation est décrite dans le Tableau 1 ci-dessous Tableau 1.

Tableau 1 : Format PICOT des questions d'évaluation relatives à l'immunogénicité, l'efficacité clinique, tolérance/innocuité, à l'acceptabilité du vaccin TAK-003

	Immunogénicité	Efficacité clinique	Tolérance/Innocuité	Acceptabilité
Patients	Population âgée de 4 à 17 ans (présence ou non de comorbidités) Population adulte de 18 à 60 ans (présence ou non de comorbidités) *			Population générale et professionnels de santé
Interventions	Vaccination avec le vaccin Qdenga			Vaccination contre la dengue
Comparateurs				-
Outcomes (Critères de jugement)	Réponse cellulaire et humorale au vaccin et aux autres vaccins coadministrés (hépatite virale A, fièvre jaune et HPV) Persistance de la réponse immunitaire	Efficacité vaccinale contre : – Dengue symptomatique post vaccinale – Hospitalisation pour dengue – Dengue sévère (dont dengue hémorragique et syndrome de choc lié à la dengue) – Mortalité liée à la dengue	– Événements locaux (réactogénicité) – Événements systémiques indésirables non graves – Événements systémiques indésirables graves – Risque de formes graves de la dengue post-vaccination – Virémie vaccinale induite et risque de transmission	Etudes et enquêtes sur l'adhésion à une vaccination contre la dengue
Types d'études	– Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études comparatives ou non – Etudes comparatives randomisées			– Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse – Etudes observationnelles

*Chez les adultes âgés de 18 à 60 ans, seuls les critères d'immunogénicité et de tolérance/innocuité ont été évalués. Il s'agissait de plus, de sujets résidant en zones non endémiques.

En complément de ces questions d'évaluation, la HAS a procédé à :

- Un état des lieux de la situation épidémiologique dans les DROM (Antilles, Guyane, Mayotte, La Réunion) en lien avec Santé publique France (SpF) ;
- Un état des lieux des recommandations vaccinales en Europe et à l'international à l'égard du vaccin Qdenga ;
- Une analyse de la performance des tests diagnostiques rapides disponibles, récemment conçus.

2.2. Groupe de travail

Un groupe de travail externe et multidisciplinaire a été constitué par la HAS, comprenant des professionnels de santé (exerçant en France métropolitaine et dans les DROM) et des représentants de parties prenantes.

Le groupe de travail s'est réuni les 28 mars et 23 mai 2024, dans le but de valider de façon collégiale les propositions de recommandations émises quant à la place du vaccin Qdenga dans la stratégie vaccinale contre la dengue. Les points essentiels abordés au cours de ces séances sont retranscrits dans la section 5.12 « Position du groupe de travail ».

2.3. Consultation publique

Une consultation publique est organisée au cours de l'été 2024 afin de recueillir l'avis de l'ensemble des parties prenantes.

2.4. Calendrier prévisionnel des productions

- Réunions du groupe de travail : mars 2024 et mai 2024
- Premier examen de la recommandation vaccinale en CTV : juin 2024
- Consultation publique : juillet 2024

3. Contexte

3.1. La maladie

La dengue est une maladie virale à transmission vectorielle causée par un arbovirus (arbovirose). Le virus est transmis à l'être humain lors de piqûres par des moustiques femelles, du genre *Aedes*. Le virus de la dengue est un virus à ARN de la famille des *Flaviviridae* (du genre *flavivirus*). Il existe quatre sérotypes différents de ce virus (DENV-1, 2, 3 et 4) qui présentent des différences génétiques, même s'ils ont plusieurs antigènes structuraux en commun. L'infection à un sérotype induit habituellement une immunité à vie à ce sérotype, mais seulement une protection croisée temporaire vis-à-vis des autres sérotypes. Par ailleurs, une infection ultérieure par un autre sérotype de la dengue augmente le risque de complication grave.

La maladie touche indifféremment les nourrissons, les jeunes enfants et les adultes. Il n'y a pas de transmission interhumaine directe (11).

La dengue est asymptomatique dans 50 à 90 % des cas (ce pourcentage est variable selon les épidémies) (12). La dengue « classique » se manifeste brutalement dans les 3 à 14 jours (4 à 7 jours en moyenne) qui suivent la piqûre par le moustique.

La forme « classique » se manifeste par un syndrome grippal, avec la survenue d'une forte fièvre, de début brutal. Elle est souvent accompagnée de frissons, de maux de tête, de douleurs rétro-orbitaires, de nausées, de vomissements, de douleurs articulaires et musculaires et d'éruptions cutanées. Les symptômes persistent deux à sept jours, et l'évolution est le plus souvent favorable au bout de quelques jours. La convalescence peut s'étendre sur environ deux semaines. La dengue « classique », bien que fort invalidante, n'est pas considérée comme une maladie sévère (13).

Chez certains patients, le tableau clinique de la maladie peut évoluer vers une dengue sévère. La forme sévère (ou dengue grave) peut survenir dans moins de 1 à 5 % des cas symptomatiques. Elle est caractérisée par une augmentation de la perméabilité vasculaire, pouvant conduire à un état de choc et des hémorragies pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Une hospitalisation est souvent nécessaire en cas de dengue sévère. La dengue sévère peut se présenter sous deux formes cliniques :

- La dengue hémorragique : cette forme représente environ 1 % des cas de dengue dans le monde. En plus des douleurs abdominales sévères et des vomissements persistants, les symptômes associés sont des hémorragies multiples, particulièrement gastro-intestinales, cutanées et cérébrales. Chez les enfants de moins de quinze ans notamment, un état de choc hypovolémique (état de choc provoqué par une baisse importante du volume sanguin total) peut s'installer. Il se caractérise par un refroidissement des extrémités, une peau moite et un pouls imperceptible signalant une défaillance circulatoire qui peut, sans perfusion, aboutir au décès du malade.

- La dengue avec syndrome de choc : cette forme de dengue est mortelle, et se caractérise par i) un collapsus circulatoire, c'est-à-dire une défaillance profonde de la fonction circulatoire et ii) une défaillance multiviscérale, c'est-à-dire une dégradation rapide de la fonction d'un ou de plusieurs organes.

Les situations à risque de dengue grave sont la grossesse (en particulier au troisième trimestre), les âges extrêmes (âge < 2 ans, grand âge), l'immunodépression, les pathologies chroniques comme le diabète, l'obésité, l'insuffisance cardiaque, l'asthme, les hépatopathies chroniques et les syndromes drépanocytaires majeurs (phénotypes SS ou SC ou S Béta-thalassémie). Aux Antilles et en Guyane, la drépanocytose est associée à un surrisque de formes graves et de décès au cours de la dengue. Une surveillance particulière des personnes atteintes de syndrome drépanocytaire majeur est donc requise lors des épidémies de dengue (14).

A noter que l'on parle de dengue « primaire » lors d'une première infection par un des quatre sérotypes viraux de la dengue. On parle de dengue « secondaire » quand un sujet est réinfecté par un autre sérotype viral que le premier. Le risque de développer une forme grave (notamment une dengue hémorragique) est plus important lors d'une dengue secondaire que lors d'une dengue primaire. Un individu est susceptible d'être infecté par chacun des quatre sérotypes de la dengue tout au long de sa vie.

En termes de sévérité, les données d'une méta analyse indiquent que les infections par le sérotype DENV-3 sont les plus grandes pourvoyeuses de cas graves lors d'une primo-infection à la dengue en Asie du Sud-Est. Lors des infections secondaires, ce sont les sérotypes DENV-2 et DENV-4 qui sont associés à des formes sévères de dengue dans cette même région, et les sérotypes DENV-2 et DENV-3 dans les autres régions du monde (15).

Dans tous les cas, le traitement de la dengue est uniquement symptomatique. Il n'y a pas de traitement antiviral spécifique. Les symptômes associés à la maladie (douleur, fièvre) sont traités avec des antalgiques.

3.2. Diagnostic

Le diagnostic clinique de la dengue basé uniquement sur les symptômes est peu fiable, surtout en période non épidémique, en raison du large éventail de symptômes non spécifiques pendant la maladie fébrile.

Des techniques de diagnostic spécifiques et sensibles sont disponibles, adaptées aux différentes phases de la maladie (16) :

- Pendant la phase précoce de l'infection (< 5 jours), la dengue peut être diagnostiquée par l'isolement du virus, la détection de l'ARN viral (test d'amplification de l'acide nucléique comme la RT-PCR) ou la détection d'antigènes viraux tels que l'Ag NS1. La détection de l'Ag NS1, d'intérêt limité dans les zones géographiques où l'incidence de la maladie est faible, n'est pas recommandée en France métropolitaine en raison de sa faible valeur prédictive négative (12) ;
- Après cette période (> 5 jours après l'infection), l'ARN du virus de la dengue et les antigènes peuvent ne plus être détectables, car la virémie a diminué et les réponses en anticorps sont établies. La détection d'anticorps spécifiques par des méthodes sérologiques (détection des IgM ou IgG anti-dengue) est la plus appropriée à ce stade. Les IgM apparaissent à partir du cinquième jour après l'apparition des signes cliniques et persistent en moyenne 2 à 3 mois. Les IgG apparaissent peu après (dengue primaire) ou en même temps (dengue secondaire) que les IgM, et persistent toute la vie.

Le test de neutralisation par réduction de plaque (PRNT) constitue une autre méthode de détection des anticorps, en permettant de déterminer la spécificité des anticorps. Cette méthode évalue les anticorps neutralisants capables d'inhiber l'infection par le virus de la dengue, et offre ainsi, une grande spécificité pour différencier les anticorps dirigés contre le virus de la dengue des autres anticorps dirigés contre d'autres flavivirus (16). Il s'agit d'une méthode plus longue, réservée aux laboratoires experts.

D'après l'algorithme décisionnel présenté dans le guide relatif aux modalités de mise en œuvre du plan anti-dissémination de la dengue en métropole (17), la confirmation biologique de la dengue peut être effectuée selon plusieurs méthodes :

- Dans les 5 premiers jours après le début des signes : RT-PCR ou détection de l'antigène NS1 (test non recommandé en zone non endémique, mais pratiqué par certains laboratoires et qui a son intérêt au retour de zones endémo-épidémiques),

- Entre 5 et 7 jours après le début des signes : RT-PCR et sérologie,
- Plus de 7 jours après le début des signes : sérologie uniquement (IgM et IgG). Un 2nd prélèvement peut être réalisé au plus tôt 10 jours après le premier, s'il est positif aux IgM.

La dengue est une maladie à déclaration obligatoire (18).

3.3. Transmission

Le virus de la dengue est transmis à l'être humain lors de piqûres par des moustiques femelles, du genre *Aedes* (*Aedes albopictus*, aussi appelé « moustique tigre », et *Aedes aegypti*). La transmission interhumaine se fait principalement par l'intermédiaire de moustiques vecteurs.

Aedes aegypti est répandu dans les régions tropicales et subtropicales, tandis qu'*Aedes albopictus* est répandu dans les régions tempérées. Ces deux espèces de moustique se développent majoritairement en milieu urbain et périurbain ; les sites de ponte étant essentiellement des gîtes avec une présence d'eau stagnante. Seules les femelles participent à la transmission du virus de la dengue, piquant uniquement en journée. Les moustiques du genre *Aedes* peuvent également transmettre d'autres flavivirus responsables d'autres maladies, telles que les maladies à virus chikungunya, zika, ainsi que la fièvre jaune.

Le moustique s'infecte en se nourrissant du sang d'un sujet infecté . Le virus se multiplie ensuite dans les intestins et les glandes salivaires du moustique pendant une durée de 10 jours environ. Le délai qui s'écoule entre l'ingestion du virus et la transmission à un nouvel hôte est appelé « période d'incubation extrinsèque » (PEI). La PEI dure environ 8 à 12 jours lorsque la température ambiante est comprise entre 25°C et 28°C.

A l'issue de cette phase, le moustique infecté peut, à l'occasion d'une autre piqûre, transmettre le virus et infecter une nouvelle personne. Une fois qu'il est infectieux, un moustique peut transmettre le virus jusqu'à sa mort (19).

Chez les sujets infectés, la phase virémique commence 1 à 2 jours environ avant le début des signes cliniques et dure jusqu'à 7 jours après. Les personnes infectées par le virus de la dengue peuvent transmettre l'infection pendant 4 à 5 jours et au maximum 12 jours après l'apparition des premiers symptômes (12).

De manière plus rare, le virus peut se transmettre par transmission verticale (de la femme enceinte à son bébé), ou par la transfusion ou la greffe (d'organes ou de cellules). Chez la femme enceinte, la transmission verticale est peu fréquente et dépend du moment où l'infection a été contractée au cours de la grossesse.

3.4. Prévention

La prévention de la dengue repose sur des actions à la fois individuelles et collectives (12).

Du fait des restrictions d'utilisation du vaccin Dengvaxia, seul vaccin actuellement disponible en France, la prévention individuelle repose essentiellement sur les moyens de protection contre les piqûres de moustiques : répulsifs en sprays ou crèmes, diffuseurs, vêtements longs, moustiquaires. Néanmoins, il est rappelé que *Aedes*, contrairement aux anophèles, est silencieux et pique en journée ; la prévention s'avère de ce fait plus complexe.

La prévention collective repose sur la lutte antivectorielle et la lutte communautaire.

La lutte antivectorielle, à l'échelle des territoires, consiste en des opérations de démoustication réalisées par des opérateurs publics. La lutte chimique a deux composantes : i) larvicide, dont l'action est dirigée spécifiquement contre les larves de moustiques et ii) adulticide, dont l'action est dirigée spécifiquement contre les moustiques adultes.

La lutte communautaire, de la responsabilité de tous, consiste en la destruction des gîtes larvaires potentiels autour des habitations (eau stagnante dans les soucoupes, gouttières, vases, seaux, débris...), pour priver les moustiques des endroits où leurs larves peuvent se développer.

3.5. Epidémiologie

3.5.1. Au niveau mondial

La dengue sévit dans les régions tropicales et subtropicales du monde entier, principalement dans les zones urbaines et semi-urbaines. La maladie est endémique dans plus de 120 pays, dans les régions d'Afrique, des Amériques, de la Méditerranée orientale, de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique Occidental. Les régions des Amériques, de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique Occidental sont les plus gravement touchées. L'Asie concentre environ 70 % de la charge de la morbidité mondiale.

Initialement présente dans les zones tropicales et subtropicales du monde, la dengue atteint aujourd'hui de nouvelles zones géographiques du fait du réchauffement climatique, de la globalisation de l'économie et de l'augmentation des échanges des biens et des personnes.

Au cours des 20 dernières années, l'incidence de la dengue a progressé de manière spectaculaire dans le monde entier : les cas signalés à l'OMS sont passés de 505 500 en 2000 à 5,2 millions en 2019 (19). La majorité des cas sont asymptomatiques ou bénins, pouvant induire une sous-estimation du nombre réel de cas de dengue.

Selon des estimations issues d'une modélisation, 390 millions d'infections par le virus de la dengue se produisent chaque année, dont 96 millions se manifestent cliniquement (20). Selon une autre étude sur la prévalence de la dengue, 3,9 milliards de personnes sont exposées à un risque d'infection par le virus de la dengue (21).

En outre, comme pour d'autres affections fébriles, de nombreux cas sont mal diagnostiqués.

Le nombre de cas de dengue notifiés dans le monde a atteint son point culminant en 2019. Toutes les régions étaient touchées. Dans les Amériques, 3,1 millions de cas, dont plus de 25 000 cas sévères, ont été notifiés. En Asie, de nombreux cas ont été notifiés au Bangladesh (101 000), en Malaisie (131 000), aux Philippines (420 000) et au Viet Nam (320 000) (19).

En 2023, une recrudescence des cas de dengue a été constatée à l'échelle mondiale, avec des cas recensés dans toutes les régions de l'OMS. Les pays de la région d'Asie du Sud-Est et ceux de la région du Pacifique Occidental ont signalé une transmission virale plus élevée que les années précédentes (22). La majorité des cas de dengue ont été signalés dans la région des Amériques, faisant de la dengue l'arbovirose la plus répandue dans la région. D'après la *Pan American Health Organization* (PAHO), pour l'année 2023, l'incidence cumulée de la dengue dans la région des Amériques était de 421 cas pour 100 000 habitants. Ce chiffre était supérieur de 52 % au nombre de cas signalés en 2022 (23). Le plus grand nombre de cas de dengue a été observé au Brésil (2 376 522 cas), suivi du Pérou (188 326 cas) et de la Bolivie (133 779 cas). Le plus grand nombre de cas de dengue sévère étaient recensés au Brésil (1 249 cas), au Pérou (701 cas), en Colombie (683 cas), en Bolivie (591 cas) et au Mexique (141 cas).

Les quatre sérotypes du virus de la dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4) sont présents dans la région des Amériques. En 2023, une circulation simultanée des quatre sérotypes a été détectée au Brésil, en Colombie, au Costa Rica, au Guatemala, au Honduras, au Mexique et au Venezuela ; tandis que les sérotypes DENV-1, DENV-2 et DENV-3 ont co-circulé en Argentine, au Panama, au Pérou et à Porto Rico, et les sérotypes DENV-1, DENV-3 et DENV-4 au Nicaragua.

Depuis le début de l'année 2024, plus de cinq millions de cas de dengue et plus de 2 000 décès liés à la dengue ont été signalés par 69 pays/territoires dans le monde. La plupart des cas dans le monde ont été signalés dans la région PAHO de l'OMS, le Brésil rapportant la majorité des cas (24). Entre les semaines 1 et 18 de l'année 2024, un total de 7 861 445 cas suspects de dengue ont été rapportés dans la région de la PAHO, donnant une incidence cumulée de 833 pour 100 000 habitants. Parmi ces cas, 3 678 587 (47 %) sont des cas de dengue biologiquement confirmés, 7 717 (0,1 %) sont classés comme dengue sévère et 3 577 décès ont été enregistrés. Le Brésil a enregistré 285 616 cas de dengue pour la semaine 18 de l'année 2024 (25).

L'OMS estime que le risque épidémique est élevé dans la région des Amériques du Sud avec des conséquences graves en raison de l'expansion du virus en dehors des zones historiques de transmission des moustiques vecteurs, où les populations et les agents de santé n'ont pas connaissance des manifestations cliniques sévères et dans laquelle les populations n'ont pas développé d'immunité (26).

3.5.2. En Europe

L'Europe connaît actuellement un réchauffement climatique, où les vagues de chaleur et les inondations deviennent de plus en plus fréquentes et sévères. Cela génère des conditions plus favorables à la circulation des espèces *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti*. En 2013, *Aedes albopictus* était établi dans 8 pays de l'Union Européenne ou de l'Espace Economique Européen (UE/EEE), avec 114 régions touchées. En 2023, il est établi dans 13 pays et 337 régions (27).

Même si la dengue n'est pas endémique dans l'UE/EEE continentale, des cas de transmission autochtone sont possibles à la suite de l'introduction du virus de la dengue par des voyageurs malades au retour d'une zone endémique, dans les zones où le moustique vecteur est établi (*Aedes albopictus* est établi dans une grande partie de l'Europe ; *Aedes aegypti* est établi à Chypre, autour de la Mer Noire et dans la région de Madère). Depuis 10 ans, la France, l'Italie et l'Espagne sont régulièrement touchées par des cas de transmission autochtones (28). A noter que tous les foyers autochtones de dengue survenant sur le territoire continental de l'Union Européenne surviennent sur la période comprise entre les mois de juin et novembre. Néanmoins, aucun cas autochtone n'a été signalé en Europe depuis le début de l'année 2024 selon l'ECDC (données mises à jour en juin 2024) (28).

3.5.3. En France

Aedes albopictus (ou moustique tigre) est implanté dans le sud de la France métropolitaine depuis 2004 et s'étend progressivement depuis. Dans les DROM, *Aedes aegypti* est présent aux Antilles, en Guyane et à Mayotte ; et *Aedes albopictus* est présent sur l'île de La Réunion.

En France, SpF a la charge de la surveillance épidémiologique de la dengue. Le dispositif est adapté aux différentes situations épidémiologiques et au risque vectoriel en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer. Il s'inscrit dans les dispositifs de lutte contre les arboviroses.

En France métropolitaine

En France métropolitaine, le dispositif de surveillance de la dengue est basé sur la déclaration obligatoire des cas documentés biologiquement, probables et confirmés, qu'ils soient importés ou autochtones. Cette surveillance est mise en place toute l'année sur l'ensemble du territoire métropolitain. La surveillance est renforcée pendant la période d'activité du vecteur, du 1^{er} mai au 30 novembre, considérée comme la période à risque de transmission locale (29).

La surveillance de la dengue en France métropolitaine comporte i) le nombre de cas importés de dengue, ii) le nombre de cas autochtones ainsi que iii) le nombre de départements où le moustique tigre est installé au 1^{er} janvier de chaque année. Les premières transmissions autochtones de dengue en métropole ont été observées en 2010. Depuis, ces épisodes se répètent et deviennent habituels chaque année.

Entre 2010 et 2022, selon SpF, 28 épisodes de transmission autochtone de dengue ont été recensés sur la période, entraînant 114 cas autochtones. Ces cas étaient majoritairement décrits et localisés en région PACA (Alpes-Maritimes, Var) et en région Occitanie (Hérault, Gard, Haute Garonne), dans des départements anciennement colonisés par le vecteur, où la densité vectorielle est la plus importante (cf. Tableau 2 Figure 1 dessous) (30).

La Figure 1 ci-dessous présente les données des épisodes de transmission autochtone de dengue, chikungunya et zika identifiés en France métropolitaine depuis la première identification en 2010, jusqu'en 2022.

Année	Dengue	Chikungunya	Zika	Total
2010	1 (2)	1 (2)	0 (0)	2 (4)
2011	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2012	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2013	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
2014	3 (4)	1 (12)	0 (0)	4 (16)
2015	1 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (8)
2016	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2017	0 (0)	1 (17)	0 (0)	1 (17)
2018	3 (8)	0 (0)	0 (0)	3 (8)
2019	2 (9)	0 (0)	1 (3)	3 (12)
2020	6 (14)	0 (0)	0 (0)	6 (14)
2021	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
2022	9 (66)	0 (0)	0 (0)	9 (66)
TOTAL	28 (114)	3 (31)	1 (3)	32 (148)

Figure 1 : Nombre d'épisodes de transmission autochtone (nombre de cas autochtones) de dengue, chikungunya et zika identifiés chaque année, en France métropolitaine, 2010 - 2022 d'après Santé publique France, 2023 (30)

Pour l'année 2023, les données de la surveillance renforcée indiquent **2 019 cas importés de dengue** (cas probables ou confirmés). Les cas importés proviennent majoritairement de Martinique (755 cas importés), de Guadeloupe (612 cas importés), du Mexique (100 cas importés) de Thaïlande (93 cas importés). En termes de transmission autochtone, les données au 1^{er} mai 2023 indiquaient que 71 départements (sur 96) étaient colonisés par le moustique vecteur *Aedes albopictus*. En 2023, 8 foyers de transmission autochtone de dengue ont été identifiés (3 foyers en région Paca, 3 en région Occitanie, 1 en région Rhône-Alpes, et 1 en Ile-de-France), totalisant un nombre de 43 cas autochtones. Pour chacun de ces foyers, des investigations entomologiques et épidémiologiques ont immédiatement été mises en œuvre ainsi que des actions de lutte antivectorielle (7).

Le Tableau 2 ci-dessous synthétise, sur les 10 dernières années, l'évolution du nombre de cas importés de dengue et du nombre de cas autochtones en France métropolitaine, ainsi que l'évolution du nombre de départements colonisés par le vecteur *Aedes albopictus*.

Tableau 2 : Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine de 2013 à 2023 (période du 1^{er} mai au 30 novembre de chaque année)

Année	Nombre de cas importés de dengue en France métropolitaine	Nombre de départements métropolitains avec implantation documentée de <i>A. albopictus</i>	Nombre de cas autochtones de dengue identifiés en France métropolitaine
2023	2019	71	43
2022	272	67	65
2021	164	64	2
2020	834	58	13
2019	657	51	9
2018	189	42	8
2017	137	33	0
2016	167	30	0
2015	127	22	6
2014	163	-	4
2013	188	-	1

A noter qu'au 1^{er} janvier 2024, le moustique tigre était implanté dans 78 départements sur 96 (soit 7 départements de plus qu'en 2023). Entre le 1^{er} janvier et le 19 avril 2024, plus de 1 679 cas de dengue ont été importés en métropole, contre 131 cas sur la même période en 2023 (cf. Figure 2). Plus de 80 % de ces cas revenaient de Martinique ou de Guadeloupe, et 6 % de Guyane, où des épidémies sont actuellement en cours depuis la mi-2023. L'essentiel des cas importés est représenté par des voyageurs de retour des Antilles. Au 28 mai 2024, aucun cas de transmission autochtone n'a encore été identifié en métropole depuis le début de l'année 2024 (la période de surveillance renforcée ne commençant qu'au 1^{er} mai de chaque année) (6).

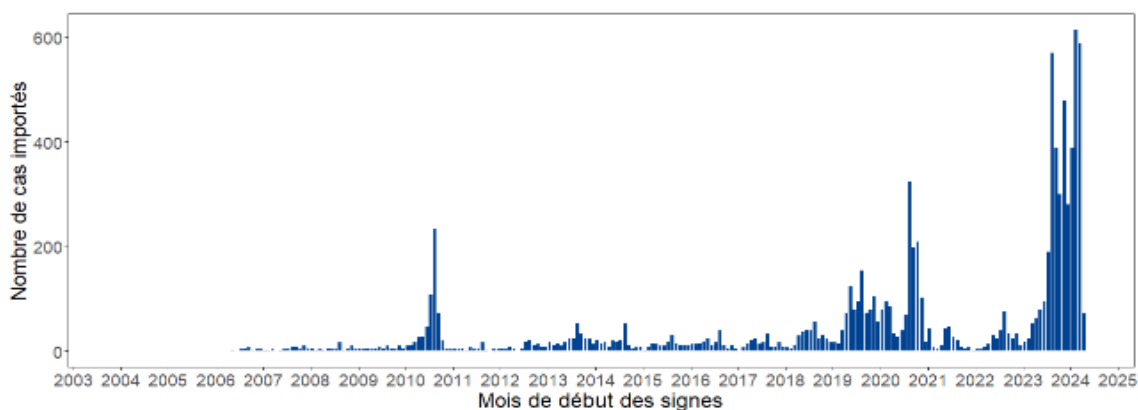


Figure 2 : Courbe des cas de dengue par mois importés en France hexagonale (2006 à 2024 – données de 2024 non consolidées) d'après Santé publique France, 2024 (31)

En raison de la circulation active de la dengue dans les territoires français des Amériques (Martinique, Guadeloupe et Guyane) et de l'augmentation importante du nombre de cas importés dans l'hexagone depuis le début d'année 2024, les autorités sanitaires françaises ont souhaité appeler à la vigilance les professionnels de santé et la population afin de limiter le risque de circulation de la dengue en France métropolitaine (32). Cette communication a fait l'objet d'un DGS-Urgent le 23 avril 2024 (33).

Dans les DROM-COM

Les départements d'outre-mer disposent d'un dispositif de surveillance de la dengue spécifique à leur contexte épidémiologique. Dans ces territoires, le système de surveillance de la dengue est renforcé toute l'année.

Dans le cadre de l'établissement d'une recommandation vaccinale pour le vaccin Qdenga, la HAS a procédé à l'audition, au cours des mois de janvier, février et mars 2024, des épidémiologistes de Santé publique France en régions (SpF Antilles, SpF La Réunion, SpF Mayotte et SpF Guyane) afin de recueillir les indicateurs épidémiologiques chiffrés et actualisés de la dengue au niveau local, pour connaître le fardeau lié à la maladie sur chaque territoire. Les comptes-rendus de ces auditions se trouvent en annexes de ce rapport. L'ensemble des données recueillies par territoire est synthétisé dans le Tableau 3.

1) Mayotte

Deux épidémies de dengue sont survenues à Mayotte pendant les 10 dernières années (une en 2014 et une en 2019/2020).

L'épidémie de 2019/2020 était de grande ampleur avec 4 294 cas confirmés, soit un taux d'incidence de 1 540 cas pour 100 000 habitants. Il était noté que l'incidence de la dengue augmentait avec l'âge, avec un taux d'incidence plus élevé (environ 4 500 cas pour 100 000 habitants) dans la tranche d'âge des 70 à 74 ans. Depuis cette épidémie, seuls quelques cas sporadiques ont été signalés les années suivantes avec 8 cas en 2021, 5 cas en 2022, 4 cas en 2023 et 1 cas sur la période du 1er janvier au 19 février 2024 (cf. Figure 3).

En termes de sévérité, parmi les plus de 4 000 cas confirmés en 2019/2020, 440 patients ont fait l'objet d'une hospitalisation. Vingt-et-un [21] patients diagnostiqués comme présentant une dengue sont décédés au cours de leur prise en charge dont 7 décès étaient liés directement à la dengue (34).

Depuis la pandémie de Covid-19, une étude de séroprévalence conduite par l'ARS Mayotte en 2021 en population générale, a permis d'actualiser le taux moyen de séroprévalence à 66 %, avec de légères variations observées en fonction de l'âge (enquête MayCOV, ARS Mayotte 2021) (cf. Annexe 3). D'après épidémiologistes de SpF Mayotte, lors de l'audition du 15 janvier 2024, **Mayotte n'est pas considérée comme une zone d'endémie de dengue.**

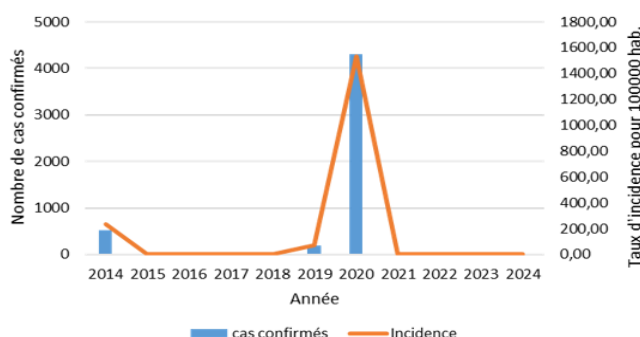


Figure 3 : Evolution du nombre de cas confirmés et du taux d'incidence de la dengue à Mayotte de 2014 à 2024 (Source : Compte-rendu de l'audition entre Santé publique France Mayotte et la HAS du 15 janvier 2024, cf. Annexe 3)

2) Ile de La Réunion

Après 40 ans de circulation virale limitée, l'île de la Réunion a connu depuis 2018 quatre épidémies de dengue récurrentes dont l'intensité et la gravité ont augmenté progressivement (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Jusqu'en 2020, malgré de nombreux cas, les épidémies ont eu un impact limité en termes de santé publique en raison du faible nombre de cas graves, de la faible létalité et de l'absence de répercussions sur le système de soins. Cependant, en 2021, le nombre de cas confirmés (29 577), ainsi que le nombre de formes sévères parmi les cas hospitalisés [245] ont significativement augmenté, de même que le nombre de cas pédiatriques (de 8 % en 2018 à 15 % en 2021), ainsi que les formes cliniques atypiques de la dengue (108 cas de maculopathie post-dengue) (35). En 2021, le taux de déclaration était de 3 417 cas pour 100 000 habitants, et le taux de létalité de 0,14 %.

Il est noté que l'âge médian des cas confirmés de dengue est situé autour de 40 ans, et qu'il reste stable entre les épidémies. La sévérité de la dengue augmente avec l'âge. Entre 2018 et 2022, l'âge médian des cas hospitalisés et sévères variait de 55 à 63 ans, et l'âge médian des décès variait de 66 à 74 ans.

Entre 2018 et 2021, 75 décès ont été notifiés au total, parmi les 70 724 cas de dengue notifiés. La létalité était significativement plus élevée en cas d'infection secondaire par rapport à une primo-infection.

Les années 2022 (1 206 cas confirmés) et 2023 (213 cas confirmés) restent des années de faible circulation virale ; La Réunion se trouvant en phase inter-épidémique de dengue. Les cas sont majoritairement rapportés dans le sud de l'île. Avec un faible nombre de passage aux urgences, ainsi qu'un faible nombre d'hospitalisations de plus de 24h, et très peu de formes sévères rapportées, l'impact sanitaire a été négligeable en 2022 et 2023 (aucun décès signalé en 2023).

En termes de distribution des sérotypes viraux circulants, quelques cas de co-infection à DENV-1 et DENV-2 ont été détectés en 2019 (4 cas) et en 2020 (3 cas). En 2023, après deux années de circulation exclusive du sérotype DENV-1, c'est le sérotype DENV-2 qui est dorénavant présent sur le territoire.

Il est à noter qu'il n'y a pas de données de séroprévalence récentes ; une étude de 2014 réalisée avant les quatre vagues épidémiques de 2018-2021 rapportait une séroprévalence de 3 %.

En 2023, comme en 2022, l'île de la Réunion était en phase inter-épidémique de dengue, avec une absence d'épidémies rapportées sur ces deux années (36). **Depuis le début de l'année 2024, la circulation virale est plus active** ; l'île observe une augmentation progressive des cas (cf. Figure 5), avec 684 cas rapportés au 21 avril 2024, dépassant le nombre de cas totaux de 2023, mais également le nombre de cas de 2022, pour la même période (659 cas à la semaine 15). L'impact sanitaire reste faible, avec 18 hospitalisations enregistrées depuis le début de l'année, mais il est en progression. Le sérotype circulant est toujours le sérotype viral DENV-2 (37). **L'île de La Réunion est actuellement qualifiée comme une zone endémo-épidémique de dengue.**

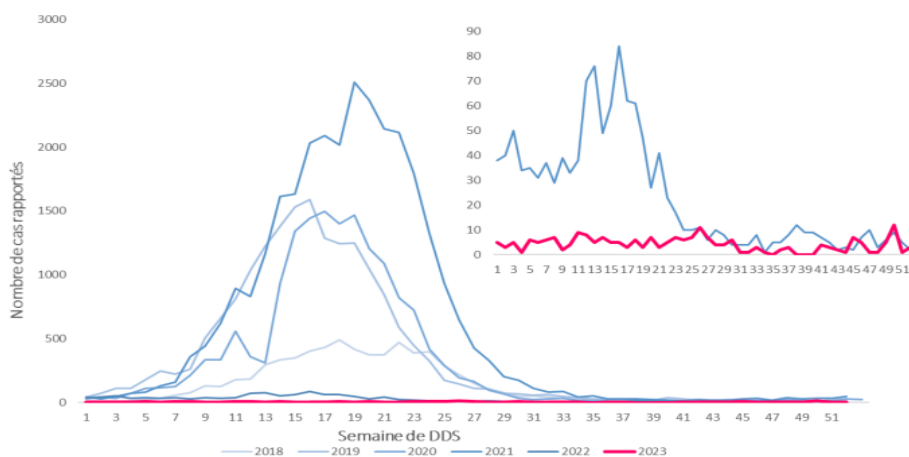


Figure 4 : Nombre de cas de dengue hebdomadaire signalés, par semaine de début des signes (DDS), 2018-2023 et zoom 2022-2023 d'après Santé publique France, 2024 (36)

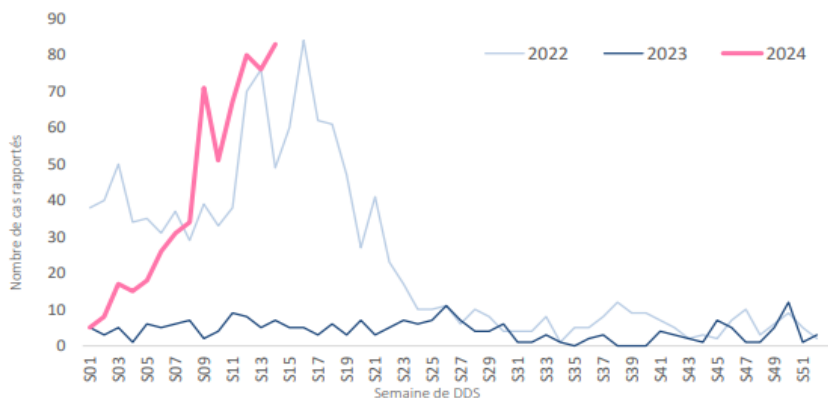


Figure 5 : Nombre de cas confirmés de Dengue – Tous âges - la Réunion, S01/2022 à S15/2024 d'après Santé publique France, 2024 (37)

3) Guyane

Depuis les 10 dernières années, trois épidémies de dengue se sont déclarées en Guyane : une en 2012/2013, une en 2021/2022 et une en 2023/2024, qui est en cours. Après l'épidémie de 2012/13, la Guyane a connu deux autres épidémies d'arboviroses émergentes : une épidémie de chikungunya en 2014/15 et une épidémie de zika en 2016 (26) (cf. Figure 6 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). A la suite de ces émergences et durant près de trois ans, aucun cas confirmé de dengue n'a été répertorié sur le territoire. En 2019, à la suite de cas importés, les épidémies de dengue ont repris en Guyane, avec une épidémie en 2020/21 et une autre en 2023/24, en cours.

L'épidémie actuelle 2023/2024 semble être associée avec le taux d'incidence le plus élevé (9,9 cas pour 1 000 habitants en 2023, et 14,5 cas pour 1 000 habitants au 20 février 2024). Les indicateurs ont atteint des niveaux supérieurs à ceux observés durant le pic de la précédente épidémie en 2020, quel que soit le secteur (38). Au 20 février 2024, l'épidémie est encore en cours (39) (cf. Figure 7).

En termes de sévérité, le taux d'incidence des cas de dengue hospitalisés était de 0,67 pour 1 000 habitants en 2023 ; il est de 0,43 pour 1 000 habitants au 20 février 2024. Le taux de sévérité est de 12 % pour l'épidémie en cours et le taux de morbidité associé est de 69 %, avec 4 % de décès. Depuis l'année 2020, la proportion de dengue sévère parmi les cas hospitalisés reste faible.

Entre 2019 et 2024, années représentées par une reprise épidémique, ce sont les classes d'âge de 15 à 29 ans (26 %) et de 30 à 34 ans (21 %) qui sont les plus hospitalisées, suivies de la tranche d'âge des 6 à 14 ans (17 %). En termes de sévérité, il y avait davantage de cas de dengue sévère dans la tranche d'âge des 15 à 44 ans (47 % dans l'épidémie de 2020/2021 et 53 % dans l'épidémie actuelle). Néanmoins, il est noté que dans l'épidémie actuelle (2023/2024), la part des cas de dengue sévère parmi les cas hospitalisés est plus élevée dans les âges extrêmes : 38 % chez les plus de 64 ans et 16 % chez les moins de 7 ans.

En termes de distribution des sérotypes viraux, lors de l'épidémie de 2020/2021, c'est le sérotype DENV-2 qui a initialement circulé, suivi du sérotype DENV-1 qui est devenu majoritaire avec le temps. Au cours de l'épidémie actuelle 2023/2024, c'est le sérotype DENV-3 qui a initialement circulé ; une co-circulation avec le sérotype DENV-2 a par la suite été observée (ce dernier devenant équivalent au sérotype DENV-3 en 2024). Il est noté qu'il y a numériquement davantage de cas sévères dus au sérotype DENV-3 (10 cas) que ceux dus au sérotype DENV-2 (2 cas).

Une étude de séroprévalence des arboviroses a été conduite en population générale, de juin à octobre 2017, et a permis d'estimer la séroprévalence de la dengue à 73,1 %, pour la Guyane entière. La séroprévalence augmentait avec l'âge et était de 52,8 % chez les enfants de 2 à 14 ans, de 76,9 % chez les personnes de 15 à 24 ans, de 77,6% chez les personnes de 25 à 34 ans, de 79,1 % chez les personnes de 35 à 44 ans, de 86,2 % chez les personnes de 45 à 54 ans, de 85,6 % chez les personnes de 55 à 64 ans, et de 90,5 % chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Il n'y a pas de données de séroprévalence plus récentes.

Après une forte hausse de la circulation du virus de la dengue en Guyane depuis le début de l'année 2024, celle-ci s'est stabilisée à un niveau très élevé avant d'entamer une baisse au début du mois de mars 2024. Malgré la forte baisse, la vigilance reste de vigueur avec la reprise de la saison des pluies, condition favorable à une reprise de l'épidémie (39).

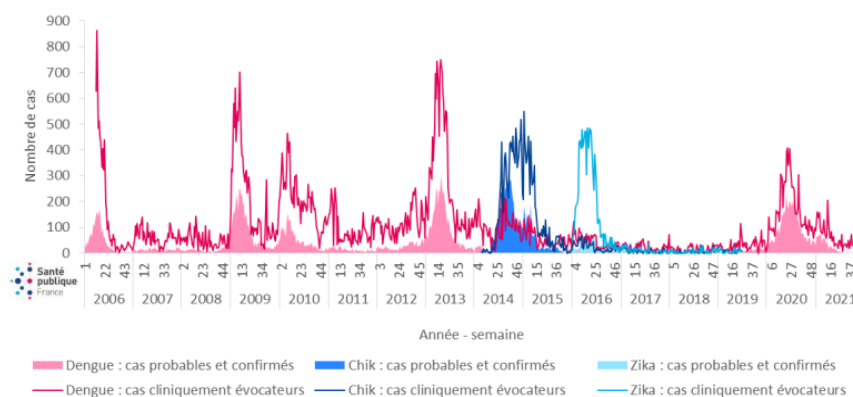


Figure 6 : Evolution hebdomadaire du nombre estimé de cas cliniquement évocateurs ayant consulté en médecine de ville ou en centre de santé, et du nombre de cas probables ou confirmés de dengue diagnostiqués en laboratoire ou en centre de santé, pour la dengue, le chikungunya et le zika, Guyane, 2006 à 2021 d'après Santé publique France, 2023 (26)

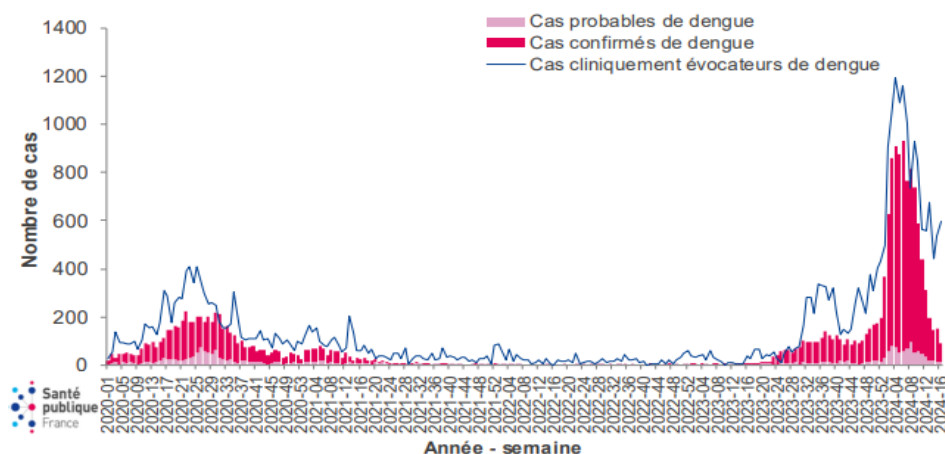


Figure 7 : Nombre hebdomadaire estimé de cas cliniquement évocateurs de dengue ayant consulté en médecine de ville ou dans un centre de santé et nombre de cas probables et confirmés de dengue, Guyane, depuis janvier 2020 d'après Santé publique France, 2024 (39)

4) Antilles (Guadeloupe, Martinique, Saint-Martin et Saint-Barthélemy)

La situation épidémiologique de la dengue aux Antilles est caractérisée par une circulation continue du virus de la dengue avec des épidémies récurrentes depuis les années 2000, survenant selon des cycles de 2 à 3 ans, généralement en période de pluie (de juin à novembre), d'ampleur et de sévérité variables.

Sur les 10 dernières années, 3 épidémies majeures de dengue se sont succédé en Martinique et en Guadeloupe, avec des caractéristiques épidémiologiques différentes (une en 2013/2014, une en 2020/2021 et une qui sévit actuellement depuis le milieu de l'année 2023, cf. Figure 8). A noter que ces territoires ont connu deux autres émergences d'arboviroses (une épidémie de chikungunya en 2014 et une épidémie de zika en 2016), période durant laquelle aucune circulation de la dengue n'a été observée dans ces territoires.

Il est important de souligner qu'en 2023, plus de 70 % des cas de dengue importés en France hexagonale correspondaient à des cas de dengue contractée aux Antilles, et exportés vers l'hexagone par des voyageurs.

En Martinique, pour l'épidémie de 2019/2021, le taux d'incidence de cas cliniques était de 9 272 pour 100 000 habitants et le taux d'incidence des cas graves parmi les cas cliniques était de 141,9 pour 100 000 habitants. Pour l'épidémie en cours, les données indiquent des taux d'incidence de 4 101,4 pour 100 000 habitants (pour les cas cliniques) et 182,2 pour 100 000 habitants (pour les cas graves parmi les cas cliniques).

En Guadeloupe, pour l'épidémie de 2019/2021, le taux d'incidence de cas cliniques était de 6 176,6 pour 100 000 habitants et le taux d'incidence des cas graves parmi les cas cliniques était de 12,7 pour 100 000 habitants. Pour l'épidémie en cours, les données indiquent des taux d'incidence de 3 228,7 pour 100 000 habitants (pour les cas cliniques) et 387,3 pour 100 000 habitants (pour les cas graves parmi les cas cliniques).

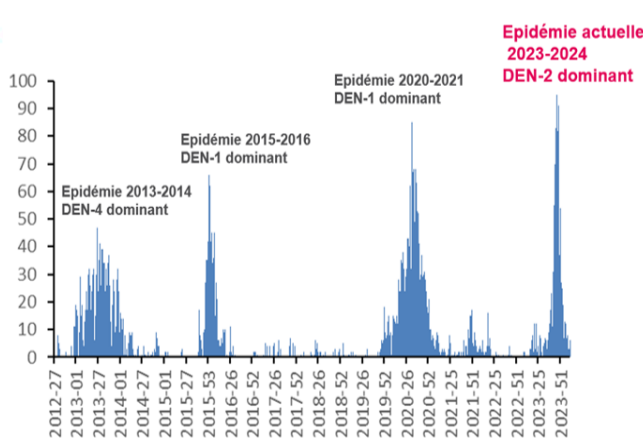
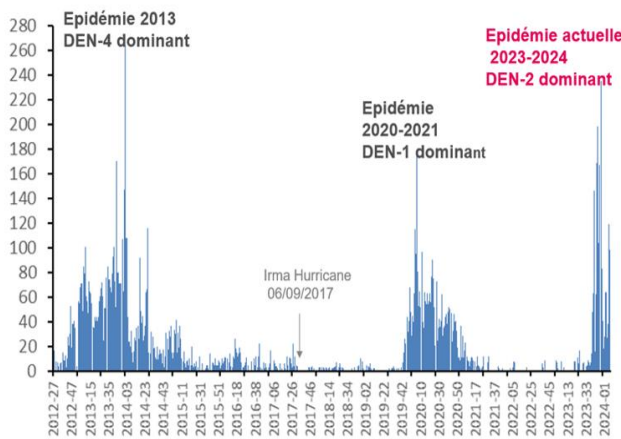
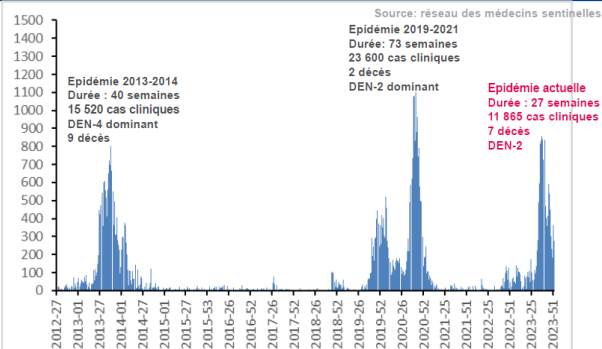
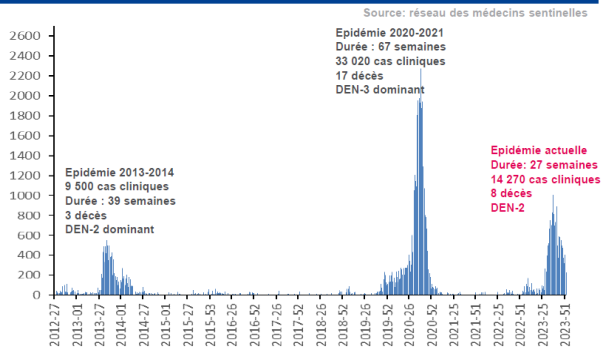


Figure 8 : Historique des épidémies de dengue depuis l'année 2012 aux Antilles françaises (panel haut : Martinique et Guadeloupe ; panel bas : Saint-Martin et Saint-Barthélemy - Source : Compte-rendu de l'audition entre Santé publique France Antilles et la HAS du 6 février 2024)

La distribution par âge du nombre de passages aux urgences pour suspicion de dengue en Guadeloupe et en Martinique pour l'épidémie actuelle (2023/2024) indique que dans les deux territoires, ce sont les sujets de moins de 25 ans qui consultent le plus aux urgences pour suspicion de dengue, avec un pic chez les enfants de 5 à 10 ans en Martinique et un pic chez les enfants de 10 à 15 ans en Guadeloupe. Il est également observé un pic chez les adultes de 45 à 65 ans en Guadeloupe.

A l'inverse de la Guyane, le sérotype DENV-2 a été identifié dans la majorité des cas notifiés en 2023. Au cours de l'épidémie actuelle (2023/2024), le sérotype DENV-2 est majoritaire dans les 2 territoires avec 3 sérotypes circulants identifiés en Guadeloupe (DENV-1, DENV-2 et DENV-3) et 1 sérotype circulant identifié en Martinique (DENV-2).

Une étude de séroprévalence de 2011, conduite chez des donneurs de sang a mis en évidence une séroprévalence de la dengue de 93,5 %. Elle était de 86,7 % chez les sujets âgés de 18 à 19 ans (40). Aucune donnée n'est disponible pour les personnes âgées de moins de 18 ans résidant aux Antilles françaises.

Etat des lieux de l'épidémie de dengue en cours aux Antilles (au 25 avril 2024) (41)

Le 17 août 2023, les comités techniques de suivi de la dengue de Guadeloupe et de Martinique ont conclu que la situation épidémiologique de la dengue dans ces deux territoires répondait aux critères d'une phase épidémique (8).

En Guadeloupe, l'épidémie est actuellement en phase descendante. Depuis le début de l'épidémie qui a démarré fin juillet 2023, 1 288 passages aux urgences pour suspicion de dengue ont été recensés dont 181 (14 %) ont été suivis d'une hospitalisation. 55 cas graves de dengue ont été recensés dont 24 concernent des enfants (les services de pédiatrie signalent des cas de thrombopénies sévères). Parmi les 55 cas graves, 7 décès directement imputables à la dengue ont été recensés.

En Martinique, l'épidémie est toujours en cours. Depuis le début de l'épidémie qui a démarré fin juillet 2023, 1 611 passages aux urgences pour syndrome de dengue ont été recensés parmi lesquels 375 (23 %) passages ont été suivis d'une hospitalisation. Trente [30] cas graves de dengue ont été recensés dont 11 concernent des enfants (les services de réanimation adulte et pédiatrique ont également signalé des cas de thrombopénies sévères). Parmi les 27 cas graves, 9 décès ont été rapportés, dont 6 directement imputables à la dengue, et 3 indirectement imputables.

A Saint-Martin comme à Saint-Barthélemy, la circulation de la dengue est aujourd'hui revenue à des niveaux faibles, confirmant ainsi le retour à une situation normale observée depuis la mi-mars 2024. Seuls quelques cas sporadiques et des foyers isolés sont observés, sans lien épidémiologique apparent.

Evaluation de l'intensité de la transmission de la dengue dans les DROM, selon les indicateurs épidémiologiques proposés par l'OMS

L'OMS, dans sa note de synthèse sur les vaccins contre la dengue publiée en mai 2024 (42), souligne que les pays devraient examiner les données de séroprévalence de la dengue selon l'âge et/ou les données d'hospitalisations pour dengue selon l'âge afin de déterminer l'intensité de la transmission. Il n'existe pas actuellement de seuil précis de séroprévalence selon l'âge, au-delà duquel la vaccination est indiquée. Néanmoins, l'OMS suggère deux indicateurs d'une forte transmission de la dengue : i) une séroprévalence à l'âge de 9 ans supérieure à 60 % ou ii) un âge moyen pour lequel on enregistre le pic des hospitalisations liées à la dengue inférieur à 16 ans.

En Guyane, une étude de séroprévalence réalisée en 2017 en population générale (43), a retrouvé une séroprévalence sur toute la Guyane de 73,1 % (IC à 95 % : 70,6 – 75,4) toutes tranches d'âge confondues, avec une séroprévalence de 52,8 % (IC à 95 % : 47,1 - 58,3) chez les enfants âgés de 2 à 14 ans et une séroprévalence de 76,9 % (IC à 95 % : 71,6 – 81,4) chez les jeunes âgés de 15 à 24 ans. Entre les épidémies de 2019 – 2024, le pic d'hospitalisations est observé dans la tranche d'âge des 15 à 29 ans (26 %). Dans la tranche d'âge des 6 à 14 ans, le taux d'hospitalisation était de 17 % (cf. Annexe 5).

Aux Antilles, une étude de séroprévalence réalisée chez les adultes en 2011 (40), a révélé une séroprévalence de 93,5 % (IC à 95 % : 91,5 - 95,1) chez les sujets âgés de 18-70 ans. Il n'y a pas de données de séroprévalence chez les enfants de moins de 18 ans. Néanmoins, cette forte prévalence en population générale pourrait suggérer une séroprévalence élevée chez les enfants. En Martinique, lors de l'épidémie de 2023/2024, le pic de passages aux urgences (il n'y a pas de données sur le pic d'hospitalisations) est observé dans la tranche d'âge des 5 à 10 ans avec 31 % des cas graves retrouvés chez les moins de 15 ans. En Guadeloupe, 28,2 % des passages aux urgences concernent les enfants âgés de 10 à 15 ans avec 50 % des cas graves retrouvés chez les enfants de moins de 15 ans (cf. Annexe 6).

A **Mayotte**, une étude de séroprévalence réalisée en population générale par l'ARS Mayotte en 2021 (enquête MayCOV - données non publiées), retrouve une séroprévalence de 66 % sur l'ensemble de l'archipel, avec une séroprévalence d'environ 59 % chez les enfants âgés de 6 à 9 ans, 54 % chez les sujets âgés de 10 à 14 ans et 65 % chez les sujets âgés de 15 à 24 ans. D'après les épidémiologistes

de SpF, Mayotte n'est cependant pas considérée à ce jour comme une zone endémique de dengue (cf. Annexe 3).

Sur l'île de La Réunion, une étude de séroprévalence réalisée en population générale en 2014, retrouve une séroprévalence de 3 % sur l'ensemble de l'île (44). Il est possible que cette séroprévalence soit beaucoup plus élevée à la suite des quatre vagues épidémiques survenues entre 2019 et 2024. Le fardeau de la dengue (hospitalisations et formes sévères) concerne davantage les sujets âgés (cf. Annexe 4). Les épidémiologistes de SpF considèrent La Réunion comme une zone endémo-épidémique de dengue.

Ainsi, **les critères de forte transmission de dengue proposés par l'OMS peuvent être considérés comme atteints en Guyane et aux Antilles.**

En synthèse,

En France métropolitaine, l'implantation du vecteur *Aedes albopictus* progresse chaque année, avec 78 départements sur 96 colonisés au 1^{er} janvier 2024. Dans ces départements, le risque d'une circulation autochtone de dengue à la suite de l'introduction du virus par un voyageur malade est possible. Le nombre de cas importés est variable d'une année sur l'autre ; l'année 2023 a été une année où le nombre de cas a explosé (2 019 cas importés majoritairement de Martinique et de Guadeloupe), et le début de l'année 2024 est marqué par une augmentation très importante des cas importés (plus de 1 679 cas importés entre le 1^{er} janvier et le 19 avril 2024). Après une circulation des sérotypes viraux DENV-1 et DENV-2 entre 2010 et 2018, l'année 2022 a été la première année d'introduction du sérotype DENV-3 sur le territoire métropolitain.

Dans les DROM-COM, en l'état actuel des indicateurs épidémiologiques communiqués par les antennes de Santé publique France en régions, à date de février 2024, Mayotte n'est pas considérée comme une région d'endémie de la dengue, et La Réunion n'apparaît pas comme une zone de forte intensité de transmission virale ; le fardeau, encore limité à l'échelle de la population, n'impacte pas à ce jour le système de soins.

En revanche, pour les territoires des Antilles et de la Guyane, les données indiquent une forte transmission de la dengue au regard des critères proposés par l'OMS (séroprévalence à l'âge de 9 ans supérieure à 60 % ou âge moyen pour lequel on enregistre le pic des hospitalisations liées à la dengue inférieur à 16 ans).

Aux Antilles, pour l'épidémie en cours, ce sont les sujets de moins de 25 ans qui vont le plus aux urgences pour suspicion de dengue, avec un pic de passages aux urgences chez les enfants âgés de 5 à 10 ans vivant en Martinique, et chez les enfants âgés de 10 à 15 ans vivant en Guadeloupe.

En Guyane, la séroprévalence était de 52,8 % (IC à 95 % : 47,1 - 58,3) chez les enfants âgés de 2 à 14 ans et de 76,9 % (IC à 95 % : 71,6 – 81,4) dans la tranche d'âge des 15 à 24 ans, lors d'une étude réalisée en 2017. Pendant les épidémies qui ont sévit entre 2019 et 2024 en Guyane, le pic d'hospitalisations pour la dengue après passage aux urgences était observé dans la tranche d'âge des 15 à 29 ans (26 %). Ce taux était de 17 % chez les enfants âgés de 6 à 14 ans.

Pour les épidémies en cours, en Guyane, ce sont les sérotypes DENV-3 (55 %) et DENV-2 (45 %) qui circulent majoritairement ; aux Antilles, le sérotype viral DENV-2 circule majoritairement, avec les sérotypes DENV-1 et DENV-3 qui circulent également en Guadeloupe.

Tableau 3 : Synthèse des indicateurs épidémiologiques de la dengue sur les 10 dernières années, recueillis au cours des auditions des épidémiologistes de Santé publique France en DROM-COM (Mayotte, Ile de La Réunion, Guyane, Antilles), au cours des mois de février et mars 2024.

DROM	Situation épidémiologique	Sérotypes circulants	Séroprévalence (SP)
Mayotte	<p>2 épidémies de dengue depuis 2013</p> <p>2014 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'incidence : 230 pour 100.000 hab. - 60 cas hospitalisés - 1 cas sévère - Pas de décès <p>2019-2020 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'incidence : 1 540 cas pour 100 000 hab. - Pic d'hospitalisations chez les sujets âgés de 20 à 40 ans - 26 cas en service de réanimation - 8 décès en lien à la dengue avec un âge médian de 51 ans (min = 25 ans et max = 73 ans) 	<p>2014 : DENV-2 seul</p> <p>2019-2020 : DENV-1 majoritaire, Rares cas à DENV-2</p>	<p>Enquête MayCOV réalisée en 2021 :</p> <p>Population générale : 66 %</p> <p>Répartition par tranche d'âge :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 – 9 ans : 59 % - 10 – 14 ans : 54 % - 15 - 24 ans : 65 % - 25 – 34 ans : 69 % - 35 – 44 ans : 70 % - 55 – 64 ans : 69 % - 65 – 74 ans : 63 % - 75 ans et plus : 66 %
La Réunion	<p>4 vagues épidémiques de dengue entre 2019 et 2024</p> <p>2019 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'incidence : 2110 cas pour 100 000 hab. - Pic d'hospitalisations (~27%) chez les [60 - 75 ans] - 75 cas sévères hospitalisés - Âge médian des cas sévères : 63 ans - Taux de létalité de 0,09 % <p>2020 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'incidence : 1870 cas pour 100 000 hab. - Pic d'hospitalisations (~32%) chez [60 - 75 ans] - 108 cas sévères hospitalisés - Âge médian des cas sévères : 59 ans - Taux de létalité de 0,08 % <p>2021 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'incidence : 3417 cas pour 100 000 hab., - Pic d'hospitalisations (~33%) chez [60 - 75 ans] suivi des [30 – 44 ans] (25 %) - 245 cas sévères hospitalisés - Âge médian des cas sévères : 57 ans 	<p>2019 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-2 (87 %), - DENV-1 (12 %) - Formes sévères dues à DENV-2 +++ <p>2020 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-1 (84 %), - DENV-2 (11 %), - DENV-3 (3 %) - Formes sévères dues à DENV-1 +++ <p>2021 : DENV-1 (100 %)</p>	<p>Une étude réalisée avant les 4 vagues épidémiques (2014) :</p> <p>SP = 3 %</p>

DROM	Situation épidémiologique	Sérotypes circulants	Séroprévalence (SP)
	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de létalité de 0,14 % <p>2022 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'incidence : 139 cas pour 100 000 hab. - Pic d'hospitalisations (25%) chez les [30 - 44 ans] - 61 cas sévères hospitalisés - Âge médian des cas sévères : 41 ans - Taux de létalité de 0,11 % 	<p>2022 : DENV-1 (100 %)</p>	
Guyane	<p>3 vagues épidémiques depuis 2012</p> <p>2012-2013 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ages les plus touchés : [11-17 ans] et [25-39 ans] - Taux d'incidence : ~1210 cas pour 100 000 hab., - 700 cas hospitalisés - Taux de sévérité de 0.6 % - 6 décès <p>2020-2021 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'incidence : ~1510 cas pour 100 000 hab., - 47 % de dengue sévère chez [15-44 ans] <p>2023-2024 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'incidence : 990 cas pour 100 000 hab. en 2023 et 1450 pour 100 000 hab. en 2024 - 55 % de dengue sévère chez [15-44 ans], 38 % chez 64 ans et plus, 16 % chez moins de 7 ans - Taux de morbidité de 69 % - Taux de létalité de 6 % <p>Entre 2019 et 2024 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pic d'hospitalisations : 17 % chez [6-14 ans] ; 26 % chez [15-29 ans] et 21 % chez [30-44 ans], 	<p>2012 -2013 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-2 (95 %) - DENV-4 (5 %) - DENV-1 et DENV-3 (<1 %) <p>2021 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-1 (98 %) - DENV-2 (2 %) - DENV-3 (1 %) - Formes sévères DENV-1 +++ <p>2024 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-2 (45 %) - DENV-3 (55 %) - 10 cas sévères à DENV-3 et 2 cas sévère à DENV-2 <p>Pour les cas à DENV-3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Moins de 7 ans : 2 sujets - 7 à 14 ans : 1 sujets - 15 à 44 ans : 5 sujets 	<p>Etude réalisée en 2017 :</p> <p>Guyane entière : 73,1 (IC à 95 % : 70,6 – 75,4)</p> <p>Répartition par tranche d'âge : % (IC à 95 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 à 14 ans : 52,8 (47,1- 58,3) - 15 à 24 ans : 76,9 (71,6–81,4) - 25 à 34 ans : 77,6 (72,7–81,8) - 35 à 44 ans : 79,1 (73,6–83,8) - 45 à 54 ans : 86,2 (81,3–89,8) - 55 à 64 ans : 85,6 (80,1–89,8) - ≥65 : 90,5 (82,9–95,0) <p>Répartition de la séroprévalence par sérotype :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-1 : 68,9 % - DENV-2 : 38,8 % - DENV-3 : 42,3 % - DENV-4 : 56,1 %
Martinique	<p>3 épidémies de dengue depuis 2013</p> <p>2013-2014 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 9 500 cas cliniques - Taux d'incidence : 2474,5 pour 100 000 hab. 	<p>2013-2014 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-2 majoritaire - DENV-3 - DENV-4 - DENV-1 	<p>Etude en 2011 : % (IC à 95 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18-70 ans : 93,5 (91,5 - 95,1) - 18-19 ans : 86,7 (69,3 – 96,2) - 20-29 ans : 91,7 (86,8 – 95,2) - 30-39 ans : 90,0 (84,8 – 93,9)

DROM	Situation épidémiologique	Sérotypes circulants	Séroprévalence (SP)
	<ul style="list-style-type: none"> - 3 décès 2019-2021 : <ul style="list-style-type: none"> - Epidémie ayant la plus grande ampleur avec 33 020 cas cliniques - Taux d'incidence : 9272,4 pour 100 000 hab. - Taux d'incidence cas graves : 141,9 pour 100 000 hab. - 17 décès 2023-2024 : <ul style="list-style-type: none"> - 14 270 cas cliniques - Taux d'incidence : 4101,4 - Taux d'incidence cas graves : 182,2 pour 100 000 hab. - Pic des passages aux urgences chez [5-15ans] : 34% - 31% des cas graves chez les moins de 15 ans (8 sur 26 cas totaux), âge médian des cas graves : 19 ans - 8 décès 	<p>2019-2021 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-3 majoritaire - DENV-1 - DENV-2 <p>2023-2024 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-2 - 	<ul style="list-style-type: none"> - 40-49 ans : 96,9 (93,4 – 98,9) - 50-59 ans : 96,6 (92,2 – 98,9) - 60-70 ans : 96,7 (95,7 – 98,5)
Guadeloupe	<p>3 épidémies de dengue depuis 2013</p> <p>2013-2014 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15 520 cas cliniques - Taux d'incidence : 3810,7 pour 100 000 hab. - 9 décès <p>2019-2021 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epidémie ayant la plus grande ampleur avec 23 600 cas cliniques - Taux d'incidence : 6176,6 pour 100 000 hab. - Passages aux urgences : 27,6% chez [5-15ans] - Taux d'incidence cas graves : 12,7 pour 100 000 hab. - 2 décès <p>2023-2024 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 11 865 cas cliniques - Taux d'incidence : 3228,7 pour 100 000 hab. - Taux d'incidence cas graves : 387,3 pour 100 000 hab. - Passages aux urgences : 28,2% chez [5-15ans] - 50% des cas graves chez les moins de 15 ans (25 sur 49 cas); âge médian : 18 ans - 7 décès 	<p>2013-2014 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-4 majoritaire - DENV-2 - DENV-3 - DENV-1 <p>2019-2021 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-2 majoritaire - DENV-1 - DENV-3 <p>2023-2024 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DENV-2 majoritaire - DENV-1 - DENV-3 	

3.6. Vaccins contre la dengue

Le vaccin Dengvaxia (laboratoire Sanofi Pasteur) et le vaccin Qdenga (laboratoire Takeda) sont les deux vaccins autorisés au niveau européen et indiqués dans la prévention de la dengue. En France, seul le vaccin Dengvaxia dispose aujourd'hui d'une recommandation vaccinale. Un autre vaccin tétravalent vivant atténué, développé par l'Institut Butantan de l'État de São Paulo au Brésil, est actuellement en développement clinique (phase III).

3.6.1. Dengvaxia

Le vaccin Dengvaxia (Sanofi Pasteur), est le premier vaccin autorisé et indiqué dans la prévention de la dengue. Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, composé de quatre sérotypes vaccinaux (obtenus par recombinaison génétique entre le virus de la fièvre jaune et les sérotypes sauvages du virus de la dengue), et administré selon un schéma en trois doses espacées de 6 mois (M0, M6, M12). Il est autorisé en Europe depuis décembre 2018 (2), aux États-Unis depuis mai 2019, ainsi que dans de nombreux autres pays à l'international.

Rappel de la problématique liée au vaccin Dengvaxia (45)

Avant d'être approuvé en Europe et aux États-Unis, le vaccin Dengvaxia a d'abord été autorisé au Mexique, aux Philippines et au Brésil en décembre 2015, puis ultérieurement au Salvador, au Costa Rica, au Paraguay, au Guatemala, au Pérou, en Indonésie, en Thaïlande et à Singapour au cours de l'année 2016. Le Brésil et les Philippines ont été les deux premiers pays à introduire le vaccin dans des programmes de vaccination. En juillet 2016, l'OMS avait émis ses premières recommandations quant à l'utilisation du vaccin Dengvaxia dans des programmes de vaccination (46).

Du fait d'une flambée épidémique de dengue touchant majoritairement des enfants et adolescents, les autorités de santé philippines ont lancé dès le mois d'avril 2016 un programme public de vaccination, destiné à 800 000 enfants âgés de 9 à 14 ans. En juin 2016, presque 250 000 enfants âgés de 9 ans et plus avaient été vaccinés par le vaccin Dengvaxia.

Au cours de l'année 2017, en raison d'un nombre accru d'hospitalisations associées à des épisodes graves de dengue, survenant chez des enfants vaccinés et n'ayant jamais eu d'antécédent de dengue, le laboratoire Sanofi Pasteur, dans une étude cas-cohorte, a procédé à des analyses sérologiques rétrospectives (basées sur un test ELISA IgG anti-NS1) sur des prélèvements de sang provenant de sujets inclus au cours de trois essais cliniques antérieurs, ceci afin de réévaluer le risque de survenue de DVC, le risque d'hospitalisations liées aux DVC et le risque de survenue de dengue sévère en fonction du statut sérologique.

Les analyses ont démontré que les sujets âgés de 9 à 16 ans et qui n'avaient pas été préalablement exposés au virus de la dengue avant la vaccination (c'est-à-dire les sujets naïfs à la dengue, et séro-négatifs au test NS1), présentait un surrisque d'hospitalisation liée à la dengue (rapport de risque [RR] : 1,41 ; IC à 95 % : 0,74-2,68) et de dengue sévère (RR : 2,44 ; IC à 95 % : 0,47-12,56) sur les 5 années de suivi. Cet excès de risque n'était pas statistiquement significatif, compte tenu de la petite taille de l'échantillon. En revanche, les sujets ayant présenté une infection antérieure (et par conséquent séro-positifs au test NS1) avaient, eux, un risque réduit d'hospitalisation liée à la dengue (rapport de risque [RR] : 0,21 ; IC à 95 % : 0,14-0,31) et un risque réduit de dengue sévère (RR : 0,16 ; IC à 95 % : 0,07-0,37) sur la période d'observation considérée (47).

Les données indiquaient, sur une période de 5 ans, que le risque attribuable pour 1000 personnes séronégatives vaccinées était de 4,78 (IC à 95 % : -13,99 à 24,00) pour l'hospitalisation liée à la

dengue et de 2,30 (IC 95 % : -7,00 à 10,67) pour les dengues sévères. Le risque attribuable correspondant pour 1000 personnes séropositives vaccinées était de -15,08 (IC à 95 %, -25,44 à -4,97) et de -4,05 (IC à 95 % : -9,59 à 0,63), respectivement.

L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) notait que c'était au cours de la 3^{ème} année post vaccination, que le risque de dengue sévère et d'hospitalisations liées à la dengue devenait plus élevé chez les sujets vaccinés et séronégatifs que chez les sujets contrôles, et ce indépendamment de l'âge des sujets. En effet, l'évolution du risque en fonction de la date de la vaccination était comme suit : plus faible au cours des deux premières années suivant la vaccination (rapport de risque [RR] : 0,77 ; IC à 95 % : 0,26-2,73), maximum au cours de la troisième année (RR : 2,64 ; IC à 95 % : 0,64-10,93), diminution ensuite au cours des cinquième et sixième années (RR : 0,80 ; IC à 95 % : 0,48-2,61) (48).

Les raisons de ces excès de cas d'hospitalisations liées à la dengue et de cas de dengue sévère chez les personnes vaccinées et séronégatives à l'inclusion ont par la suite été investiguées (49). Une des hypothèses émises par les équipes scientifiques est que l'effet du vaccin diffère de celui de l'infection naturelle, notamment du fait qu'il n'induit que très peu de réponse lymphocytaire T. L'effet délétère de Dengvaxia chez les sujets sans antécédent de dengue pourrait s'expliquer par la conjonction d'un effet ADE (*Antibody Dependant Enhancement*) lié à une réplication non équivalente des 4 sérotypes vaccinaux *in vivo* et d'une réponse lymphocytaire T non optimale, du fait de l'absence des gènes codant pour les protéines non-structurales principales cibles de celle-ci (50).

Chez un sujet séronégatif et vacciné, une infection ultérieure due au virus, survenant après la vaccination, s'assimilerait à une deuxième infection, conduisant ainsi à un risque plus important de forme sévère, comme c'est également le cas chez les sujets non vaccinés, subissant une deuxième infection naturelle par le virus sauvage.

En décembre 2017, à la suite de plusieurs notifications de cas de dengue sévère et d'une dizaine de décès chez des enfants, les autorités de santé des Philippines ont suspendu le programme public de vaccination. C'est au total 837 000 enfants philippins scolarisés qui ont bénéficié, entre 2016 et 2017, de cette vaccination par le vaccin Dengvaxia.

Les systèmes de surveillance mis en place ont mis en évidence, depuis le début de la commercialisation du vaccin, et jusqu'au mois de septembre 2018, 51 cas de décès, enregistrés dans les bases de pharmacovigilance du titulaire de l'AMM (51). La majorité des cas sont survenus chez des enfants et adolescents âgés de 9 à 13 ans, résidant aux Philippines, et 15 de ces 51 cas étaient des décès liés à la dengue. Le Comité GACVS de l'OMS, indiquait à l'époque être dans l'incapacité de déterminer l'imputabilité de 14 de ces décès, du fait de l'absence de critères permettant de discriminer les décès du fait d'un échec vaccinal ou du fait d'un phénomène de facilitation immune.

Ceci a conduit l'OMS, à réviser, en septembre 2018, ses premières recommandations de juillet 2016. Dans le même temps, le RCP du vaccin Dengvaxia était modifié par le titulaire de l'AMM, en le réservant aux personnes âgées de 6 à 45 ans, ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue, confirmé par un test.

Rappel sur le phénomène de facilitation immune

Le phénomène ADE est une réponse immune inadéquate à la réinfection ou à la vaccination : les sujets ayant déjà acquis une immunité contre l'agent infectieux sont susceptibles de développer une infection plus sévère lorsqu'ils sont exposés ultérieurement à un sérotype viral différent du premier.

Un des mécanismes à l'origine de la survenue de formes sévères de dengue après l'infection ou la vaccination, conduisant à des hospitalisations voire à des décès, serait lié à une facilitation de l'infection dépendante des Ac. Les flavivirus, dont fait partie le virus de la dengue, sont des virus connus pour induire ce phénomène.

L'infection à la dengue par un sérotype donné induit 3 types d'Ac : i) des anticorps homotypiques neutralisants spécifiques du sérotype initial, ii) des anticorps hétérotypiques neutralisants induisant une réponse croisée (moins neutralisante) et iii) des anticorps hétérotypiques non neutralisants, dits également « facilitants », mais susceptibles de se fixer aux différents sérotypes viraux. La balance entre ces deux derniers types d'Ac varie au cours du temps. Peu après l'infection, il persiste des anticorps hétérotypiques neutralisants et donc une réponse croisée protectrice. Ces anticorps vont diminuer, alors que les anticorps facilitants perdurent, expliquant l'apparition à distance de l'infection des phénomènes d'ADE et de formes sévères.

Chez les sujets séronégatifs, la vaccination contre la dengue induit des Ac homotypiques neutralisants spécifiques de chacun des Ag des quatre sérotypes vaccinaux (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4). Il apparaît aussi une immunité croisée hétérotypique neutralisante qui diminue au cours du temps. La vaccination induit également des Ac facilitants. Au-delà d'une certaine période de protection vaccinale, et en dessous d'un certain seuil de concentration en Ac hétérotypiques neutralisants, les Ac hétérotypiques facilitants préexistants peuvent être à l'origine d'un phénomène d'ADE en cas d'infection ultérieure pouvant entraîner une forme sévère de dengue chez ces sujets séronégatifs vaccinés.

Un des premiers mécanismes envisagés serait que l'opsonisation des virus par les anticorps favorise l'entrée du virus dans certaines cellules de l'hôte, en particulier les monocytes, les cellules dendritiques et les macrophages (via le fragment Fc de l'Ac et le récepteur FcγR présent à la surface de ces cellules). Une fois infectées, ces cellules vont augmenter leur production de TNF, d'IL6 et d'IL10 et diminuer la production d'interféron de type I (IFN-I), créant ainsi des conditions favorables à la réplication virale et par conséquent à la génération de titres viraux élevés, conduisant ainsi à une maladie plus sévère. Un autre type d'opsonisation et donc de facilitation via l'infection des monocytes-macrophages passerait par l'activation de la voie classique du complément, par laquelle la molécule C1q interagit en premier avec les complexes virus-Ac. L'ensemble du complexe virus-Ac-C1q se lie aux récepteurs du complément présents à la surface des cellules et favorise la fusion de la glycoprotéine d'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, et *in fine*, l'endocytose virale (52, 53).

Selon cette hypothèse, ce phénomène d'ADE serait à l'origine d'une exacerbation et d'une aggravation de la maladie chez les sujets vaccinés et secondairement infectés, et donc de survenue de formes sévères de dengue, pouvant nécessiter une hospitalisation, voire entraîner des décès.

3.6.2. Qdenga

Le vaccin Qdenga a reçu un avis favorable du CHMP de l'EMA (*European Medicines Agency*) le 13 octobre 2022, et son AMM européenne lui a été octroyée le 5 décembre de la même année (1). Il s'agit d'un vaccin tétravalent vivant atténué chimérique recombinant, constitué de 4 virus recombinants, chacun construit sur la base du sérotype viral DENV-2 et exprimant les protéines de surface des 4 virus de la dengue (DENV-1 à DENV-4). D'après son RCP, il est indiqué dans la prévention de la dengue chez les sujets à partir de 4 ans, quel que soit leur statut sérologique, avec un schéma d'administration à deux doses (0,5 mL), données par voie sous-cutanée, et à trois mois d'intervalle.

La laboratoire Takeda, titulaire de l'AMM, revendique que la vaccination par Qdenga soit proposée en routine, aux enfants dès l'âge de 6 ans, résidant dans les territoires ultramarins français où la dengue est endémique ou épidémique (DROM-COM), avec un rattrapage possible jusqu'à 18 ans révolus, et ce indépendamment du statut sérologique du sujet (sujets tant séronégatifs que séropositifs). Le laboratoire suggère que la vaccination par Qdenga soit incluse au calendrier vaccinal, à l'âge de 6 ans, au moment du rendez-vous vaccinal pour la vaccination de rappel DTCaP.

Qdenga fait l'objet de la présente recommandation vaccinale. Il bénéficie de recommandations vaccinales déjà publiées dans certains pays de l'espace européen (Royaume-Uni, Allemagne, Belgique, Suisse, Italie, Espagne), comme à l'international (Brésil, Argentine) (voir section 4.3 Recommandations internationales sur l'utilisation du vaccin Qdenga).

Les informations concernant l'utilisation ce vaccin sont détaillées dans les sections 4.1 et 4.2 de ce rapport.

3.6.3. Butantan-DV

Le vaccin Butantan-DV est un vaccin vivant atténué, développé par l'Institut Butantan au Brésil en collaboration avec le NIH (*National Institute of Health*) et l'ATCC (*American Type Culture Collection*). Il s'agit d'un vaccin tétravalent, composé des quatre sérotypes viraux de la dengue. Le schéma vaccinal consiste en une dose unique de vaccin. Le développement clinique est en cours, avec une étude de phase III conduite en double aveugle, contre placebo, chez des enfants, adolescents et adultes âgés de 2 à 59 ans, résidant au Brésil. Un suivi clinique d'une durée de 5 ans est prévu. Les premiers résultats d'efficacité vaccinale, obtenus 2 ans après vaccination, ont été récemment publiés (54) (voir aussi section 5.3.8 Efficacité comparative de Qdenga versus Dengvaxia et Butantan-DV).

3.7. Stratégie vaccinale actuelle contre la dengue en France

Le vaccin Dengvaxia est le seul vaccin autorisé et indiqué dans la prévention de la dengue, disposant aujourd'hui d'une recommandation vaccinale en France.

En juin 2016, saisi par la DGS, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) publiait un avis relatif à la vaccination contre la dengue dans les territoires français d'Amérique, à La Réunion et à Mayotte, avec le vaccin Dengvaxia. Ce vaccin était, à l'époque, en cours d'évaluation à l'EMA. Le HCSP était saisi sur l'opportunité d'une éventuelle utilisation de ce vaccin avant octroi de l'autorisation de mise sur le marché européenne, du fait du caractère endémo-épidémique dans les territoires français d'Amérique (Guyane, Martinique, Guadeloupe, ...). Considérant que Mayotte et La Réunion ne répondaient pas à l'époque, aux critères de haute ou moyenne endémicité (*les essais cliniques conduits avec le vaccin Dengvaxia n'avaient été conduits que dans des zones de haute endémicité de la dengue, chez des enfants et adolescents âgés de 9 à 16 ans*), le HCSP n'a pas souhaité recommander l'introduction de la vaccination contre la dengue avec Dengvaxia, à la Réunion et à Mayotte (55).

En juillet 2016, l'OMS publiait ses premières recommandations à l'égard du vaccin Dengvaxia et indiquait que le vaccin devait être introduit dans les zones géographiques où les données épidémiologiques indiquaient une forte charge de morbidité (séroprévalence de l'ordre de 70 % ou plus dans le groupe d'âge visé par la vaccination). En raison de l'association du vaccin Dengvaxia avec un risque accru d'hospitalisation et de maladie grave due à la dengue dans le groupe d'âge des enfants de 2 à 5 ans, l'utilisation du vaccin n'a pas été recommandée chez les enfants de moins de 9 ans. L'OMS

précisait également qu'une surveillance à long terme des cas de dengue sévère, survenant en particulier chez les sujets vaccinés séronégatifs, devait être effectuée dans les zones concernées (46).

Au cours des essais cliniques, le vaccin Dengvaxia a démontré une efficacité dans la prévention de la dengue symptomatique et dans la réduction du nombre de cas hospitalisés et du nombre de cas graves chez les enfants âgés de 9 à 16 ans, ayant déjà eu un contact avec le virus de la dengue (sujets séropositifs). *A contrario*, il a été démontré *a posteriori* que le vaccin induisait une augmentation du risque d'hospitalisation et de formes graves de dengue (principalement des dengues hémorragiques de grade 1 ou 2), chez les personnes non antérieurement infectées par le virus de la dengue (sujets séronégatifs), en particulier chez les jeunes enfants.

En septembre 2018, à la suite de ces observations, l'OMS a publié de nouvelles recommandations quant à l'utilisation du vaccin Dengvaxia (49) : elle recommandait aux pays de mettre en place une stratégie de dépistage pré-vaccinal afin de ne vacciner que les personnes âgées de plus de 9 ans et présentant des preuves d'infection antérieure par le virus de la dengue (sur la base d'un test de détection des anticorps ou d'un antécédent d'infection confirmée par le virus de la dengue). L'OMS considérait que la vaccination, sans réalisation préalable d'un test de dépistage du statut sérologique, pouvait néanmoins être envisagée dans les zones où le taux de séoprévalence à la dengue était d'au moins 80 %, chez les enfants de 9 ans et plus.

Le vaccin Dengvaxia a obtenu une AMM européenne le **12 décembre 2018** (2). L'AMM initiale restreignait l'indication aux sujets âgés de 9 à 45 ans, vivant en zone d'endémie et ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue. Le RCP précisait également que le vaccin ne devait pas être utilisé dans un contexte de flambée épidémique de dengue dans les régions non-endémiques et qu'il n'était pas recommandé chez les voyageurs vivant dans des zones non endémiques et se rendant dans des zones endémiques.

En janvier 2019, sur saisine de la DGS, la HAS a émis une première recommandation sur l'utilisation du vaccin Dengvaxia dans la stratégie de lutte contre la dengue à La Réunion. Sur la base de différents arguments, la HAS n'a pas recommandé l'utilisation du vaccin Dengvaxia pour les personnes qui vivent ou qui se rendent à La Réunion (3).

De même, **en mars 2019**, en réponse à la question de l'utilisation du vaccin Dengvaxia à Mayotte et dans les territoires français d'Amérique (4), **la HAS n'a pas recommandé l'utilisation du vaccin Dengvaxia i) pour les personnes qui vivent dans les territoires français d'Amérique (excepté pour celles apportant une preuve documentée d'une infection confirmée ; ii) pour les personnes qui se rendent dans les territoires français d'Amérique et iii) pour les personnes qui vivent ou se rendent à Mayotte**. La HAS complétait sa position en indiquant que la vaccination par le vaccin Dengvaxia pouvait être proposée aux personnes vivant dans les territoires français d'Amérique et apportant la preuve documentée d'une infection antérieure par le virus de la dengue confirmée virologiquement.

A noter qu'en 2021, des modifications ont été apportées à l'AMM du vaccin Dengvaxia (56). Le RCP mentionne dorénavant que le vaccin est indiqué dans la tranche d'âge des sujets âgés de 6 à 45 ans. Il est également précisé que la vaccination dans des zones non endémiques ou de faible transmission doit être limitée aux personnes ayant un antécédent d'infection à la dengue, confirmé par un test et présentant une forte probabilité d'exposition future à la dengue.

Depuis, la HAS a été une nouvelle fois saisie en **mars 2022** par la DGS afin qu'elle actualise les premières recommandations émises en 2019. Du fait de l'absence de nouvelles données justifiant une modification de ses recommandations vaccinales initiales, en juin 2022, **la HAS n'a pas modifié la teneur de ses recommandations initiales émises à l'égard du vaccin Dengvaxia en janvier et**

mars 2019 : la vaccination par le vaccin Dengvaxia peut être proposée en France **uniquement aux personnes vivant dans les territoires français d'Amérique (Guadeloupe, Guyane et Martinique) pour lesquelles une infection antérieure par le virus de la dengue a été prouvée par des examens biologiques**. Pour ces personnes, le schéma vaccinal comporte 3 doses, espacées de 6 mois (5).

Il est à noter qu'aujourd'hui, le HCSP ne recommande pas de vacciner les voyageurs contre la dengue (57).

D'après des informations communiquées par l'ANSM, du fait des restrictions liées à son utilisation, et de la faible demande, la production et la commercialisation du vaccin Dengvaxia ont été arrêtées au 31 mars 2024.

Dans les DROM, la demande en vaccin Dengvaxia a été faible. Les données du GERS confirment, sur les années 2019 à 2022, l'absence de ventes réalisées pour ce vaccin, notamment dans les DROM.

4. Informations générales sur le vaccin Qdenga

4.1. Caractéristiques du vaccin

Le vaccin Qdenga est un vaccin vivant atténué, tétravalent, recombinant, chimérique, composé des quatre sérotypes viraux de la dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3, et DEN-4), produits sur cellules VERO par la technologie de l'ADN recombinant. La plateforme utilisée pour la construction du vaccin est le sérotype DENV-2 ; les sérotypes vaccinaux DENV-1, DENV-3 et DENV-4 sont obtenus par recombinaison génétique entre le génome du sérotype DENV-2 et les gènes des protéines de surface spécifiques aux sérotypes DENV-1, DENV-3 et DENV-4 du virus de la dengue.

Chaque sérotype vaccinal recombinant code pour la protéine de pré-membrane M (prM) et pour la protéine d'enveloppe E (E), et contient trois mutations situées dans les régions non codantes 5'NCR, et dans les loci NS1 et NS3. Ces trois mutations sont nécessaires et suffisantes pour atténuer le phénotype viral sauvage du sérotype viral 2 (DENV-2).

Le principal mécanisme d'action du vaccin Qdenga consiste à se répliquer localement dans des cellules cibles, et à générer des réponses immunitaires humorales et cellulaires contre les quatre sérotypes viraux de la dengue, notamment des anticorps neutralisants ciblant les protéines E et PrM visant à inactiver le virus et à prévenir la pénétration dans les cellules hôtes et la réplication virale dans ces dernières.

Qdenga agit en activant différentes voies du système immunitaire, en induisant i) des anticorps de liaison, ii) des anticorps fixant le complément, iii) des anticorps fonctionnels dirigés contre la protéine non structurale 1 (NS1) et iv) des réponses immunitaires à médiation cellulaire (CD4+, CD8+ et cellules NK).

Qdenga est un vaccin en présentation monodose, qui ne possède pas d'adjuvant.

4.1.1. Présentation

Qdenga est un vaccin comprenant un flacon contenant le vaccin lyophilisé et un flacon ou une seringue pré-remplie contenant le solvant. Le vaccin lyophilisé doit être reconstitué avec le solvant avant l'administration. Chaque flacon est monodose, et permet d'administrer une dose unique de 0,5 mL (1).

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient :

- $\geq 3,3 \log_{10}$ UFP**/dose du sérotype 1 du virus de la dengue (vivant, atténué),
- $\geq 2,7 \log_{10}$ UFP**/dose du sérotype 2 du virus de la dengue (vivant, atténué),
- $\geq 4,0 \log_{10}$ UFP**/dose du sérotype 3 du virus de la dengue (vivant, atténué),
- $\geq 4,5 \log_{10}$ UFP**/dose du sérotype 4 du virus de la dengue (vivant, atténué).

**UFP = unités formant plages

4.1.2. Conservation

Les flacons de vaccin non ouverts peuvent être conservés 18 mois à une température comprise entre 2°C et 8°C.

Une fois reconstitué, le vaccin doit être utilisé immédiatement.

Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, le vaccin doit être utilisé dans les deux heures, s'il est conservé à température ambiante (1).

4.2. Autorisation de mise sur le marché

4.2.1. Indications

Le vaccin Qdenga est indiqué pour la prévention de la dengue chez des sujets à partir de l'âge de 4 ans. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

La sécurité et l'efficacité de Qdenga chez les enfants âgés de moins de 4 ans n'ont pas été établies (1).

4.2.2. Schéma vaccinal

Le vaccin Qdenga est injecté par voie sous-cutanée, selon un schéma à 2 doses (0,5 mL chacune) administrées à 0 et 3 mois. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie.

Le vaccin Qdenga doit être administré, de préférence dans le haut du bras, dans la région du muscle deltoïde. Qdenga ne doit pas être injecté par voie intravasculaire, intradermique ni intramusculaire.

Le vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou médicaments parentéraux dans la même seringue (1).

4.2.3. Contre-indications

S'agissant d'un vaccin vivant atténué, le vaccin Qdenga est contre-indiqué dans les situations suivantes (1) :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients contenus dans le vaccin ou hypersensibilité à une dose antérieure de Qdenga,
- Sujets présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis, y compris avec des traitements immunosuppresseurs comme une chimiothérapie ou des doses élevées de corticostéroïdes systémiques (par ex. 20 mg/jour ou 2 mg/kg de poids corporel par jour de prednisone pendant 2 semaines ou plus) dans les 4 semaines précédant la vaccination, comme avec les autres vaccins vivants atténués,
- Sujets présentant une infection au VIH symptomatique ou une infection au VIH asymptomatique accompagnée de signes d'altération de la fonction immunitaire,
- Les femmes enceintes,
- Les femmes allaitantes.

4.2.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Anaphylaxie

Comme pour tous les vaccins injectables, un traitement médical et une surveillance adéquate doivent toujours être facilement disponibles en cas de réaction anaphylactique rare à la suite de l'administration du vaccin.

Examen des antécédents médicaux

La vaccination doit être précédée d'un examen des antécédents médicaux du sujet (en particulier en ce qui concerne les vaccinations antérieures et les possibles réactions d'hypersensibilité survenues après une vaccination).

Maladie concomitante

La vaccination par Qdenga doit être reportée chez les sujets présentant une maladie fébrile sévère aiguë. En revanche, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne justifie pas le report de la vaccination.

Limites de l'efficacité du vaccin

Il est possible qu'une réponse immunitaire protectrice avec Qdenga ne soit pas obtenue contre tous les sérotypes du virus de la dengue chez tous les sujets vaccinés et puisse diminuer avec le temps. **Il n'est actuellement pas établi si un manque de protection pourrait entraîner une augmentation de la gravité de la dengue. Il est recommandé de continuer à prendre des mesures de protection personnelle contre les piqûres de moustiques après la vaccination.** Les sujets doivent demander des soins médicaux s'ils développent des symptômes de la dengue ou des signes indicateurs de la dengue.

Aucune donnée sur l'utilisation de Qdenga chez des sujets de plus de 60 ans n'est disponible. Des données limitées chez les patients souffrant d'affections médicales chroniques sont disponibles.

Femmes en âge de procréer

Comme avec d'autres vaccins vivants atténués, les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse pendant au moins un mois après la vaccination. Il convient de conseiller de retarder la vaccination chez les femmes qui envisagent une grossesse.

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction. Il existe des données limitées sur l'utilisation de Qdenga chez la femme enceinte. Ces données ne sont pas suffisantes pour conclure à l'absence d'effets potentiels de Qdenga sur la grossesse, le développement embryo-fœtal, la parturition et le développement postnatal.

Qdenga est un vaccin vivant atténué, par conséquent, il est contre-indiqué pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si Qdenga est excrété dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Qdenga est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction. Aucune étude spécifique n'a été réalisée sur la fertilité chez l'être humain (1).

4.2.5. Co-administration

Utilisation avec d'autres vaccins

Si Qdenga doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, le ou les vaccins doivent alors toujours être administrés en des sites d'injection différents.

Qdenga peut être administré en même temps qu'un vaccin contre l'hépatite A. L'administration concomitante a été étudiée chez les adultes.

Qdenga peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la fièvre jaune. Dans une étude clinique impliquant environ 300 sujets adultes ayant reçu Qdenga en même temps que le vaccin contre la fièvre jaune 17D, il n'y a eu aucun effet sur le taux de séroprotection contre la fièvre jaune. Les réponses en anticorps contre la dengue ont diminué à la suite de l'administration concomitante de

Qdenga et du vaccin contre la fièvre jaune 17D. La signification clinique de cette observation est inconnue.

Utilisation avec d'autres médicaments

Pour les patients recevant un traitement par des immunoglobulines ou des produits sanguins contenant des immunoglobulines, tels que du sang ou du plasma, il est recommandé d'attendre au moins 6 semaines, et de préférence 3 mois, après la fin du traitement avant d'administrer Qdenga, afin d'éviter une neutralisation des virus vivants atténués contenus dans le vaccin.

Qdenga ne doit pas être administré aux sujets ayant reçu des traitements immunosuppresseurs comme une chimiothérapie ou des doses élevées de corticostéroïdes systémiques dans les 4 semaines précédant la vaccination (1).

4.3. Recommandations internationales sur l'utilisation du vaccin Qdenga

4.3.1. Recommandations de l'OMS

En novembre 2023, l'OMS a publié les conclusions et les recommandations du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) sur la place du vaccin Qdenga dans la stratégie mondiale de vaccination des populations contre la dengue (58).

En mai 2024, dans sa note de synthèse sur les vaccins contre la dengue (42), l'OMS recommande aux pays d'envisager l'introduction du vaccin TAK-003 dans leurs programmes de vaccination systématique, dans les zones où l'intensité de la transmission de la dengue pose un problème de santé publique important. Dans de nombreux pays, l'intensité de la transmission peut être géographiquement hétérogène, de sorte qu'une introduction ciblée à l'échelle infranationale peut être envisagée.

Pour déterminer l'intensité de la transmission, l'OMS indique que les pays doivent examiner les données sur la séroprévalence de la dengue selon l'âge et/ou sur les hospitalisations pour dengue selon l'âge. Il n'existe pas de seuil précis de séroprévalence selon l'âge au-delà duquel la vaccination est indiquée ; les avantages de la vaccination sont d'autant plus importants que la séroprévalence est élevée, et on peut s'attendre à une meilleure performance du vaccin chez les personnes séropositives. L'OMS précise qu'il appartient aux pays de décider du seuil de séroprévalence minimale pour la mise en œuvre de la vaccination. En règle générale, une séroprévalence à l'âge de 9 ans supérieure à 60 % peut être considérée comme un indicateur d'une forte transmission de la dengue. En outre, lorsque l'âge moyen pour lequel on enregistre le pic des hospitalisations liées à la dengue est inférieur à 16 ans, il peut être considéré qu'il s'agit d'un indicateur de forte transmission de la maladie.

Dans les zones de forte transmission de la dengue, l'OMS ne recommande pas de mettre en place une stratégie de dépistage pré vaccinal, afin de vacciner uniquement les personnes séropositives, car selon elle, cela réduirait sensiblement l'impact de la vaccination sur la santé publique et augmenterait les coûts programmatiques.

A contrario, l'OMS indique que tant que le profil efficacité-risque du vaccin TAK-003 n'aura pas été plus approfondi vis-à-vis des sérotypes DENV-3 et DENV-4 chez les personnes séronégatives, elle ne recommande pas l'utilisation programmatique de ce vaccin dans les zones où la transmission de la dengue est faible à modérée.

Tranche d'âge ciblée par la vaccination

L'OMS recommande d'utiliser le vaccin TAK-003 chez les enfants âgés de 6 à 16 ans dans les zones où l'intensité de la transmission de la dengue est élevée. À l'intérieur de cette tranche d'âge, le vaccin devrait de préférence être administré environ 1 à 2 ans avant l'âge correspondant au pic d'incidence des hospitalisations liées à la dengue, bien qu'il soit également important de tenir compte des possibilités d'alignement avec l'administration d'autres vaccins et d'autres interventions sanitaires en milieu scolaire.

Une vaccination de rattrapage peut également être envisagée pour d'autres groupes d'âge appartenant à la tranche d'âge 6 à 16 ans, au moment de l'introduction du vaccin.

De plus, l'OMS préconise que pour obtenir un impact optimal, il faudrait que la vaccination contre la dengue soit administrée aux enfants et aux adolescents scolarisés. Cela implique de disposer de plateformes solides pour la vaccination en milieu scolaire et pour la vaccination des adolescents. La co-administration avec d'autres vaccins destinés à cette tranche d'âge, tels que les vaccins contre le papillomavirus humain et contre le tétanos et la diphtérie, peut contribuer à optimiser la couverture et à réduire les coûts opérationnels globaux.

L'OMS précise qu'elle ne recommande pas l'utilisation programmatique du vaccin TAK-003 chez les enfants âgés de moins de 6 ans, en raison de sa moindre efficacité dans cette tranche d'âge, en indiquant que le taux de séropositivité à la dengue est généralement faible dans cette tranche d'âge, même dans les zones de forte transmission de la maladie.

Personnes présentant des comorbidités

L'OMS fait part de sa position concernant les personnes atteintes de comorbidités : les personnes atteintes de comorbidités telles que la drépanocytose, le diabète, l'hypertension ou d'autres comorbidités sous-jacentes susceptibles d'entraîner des tendances hémorragiques (par exemple, rectocolite hémorragique) présentent un risque plus élevé d'issues graves de la maladie lorsqu'elles sont infectées par le virus de la dengue. Il s'agit généralement de personnes plus âgées. **La vaccination peut être proposée aux personnes présentant des comorbidités qui vivent dans des pays d'endémie de la dengue, même si elles n'appartiennent pas à la tranche d'âge recommandée pour l'utilisation programmatique du vaccin (soit 6 - 16 ans), à condition que le pays concerné enregistre une charge substantielle d'issues graves de la dengue dans ces sous-populations.**

Les personnes concernées doivent être informées que le vaccin peut ne pas conférer de protection contre le DENV-3 et le DENV-4 chez les sujets séronégatifs et que les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure le risque de dengue sévère chez les personnes séronégatives qui sont exposées au DENV3 et au DENV4. En attendant que davantage de données soient disponibles sur les profils efficacité-innocuité, l'OMS recommande de fixer la limite d'âge inférieure à 6 ans et la limite d'âge supérieure à 60 ans pour la vaccination.

Recommandation de l'OMS pour la vaccination des voyageurs

L'OMS indique que chez les personnes qui vivent dans des pays où la dengue n'est pas endémique et qui ont déjà été infectées par l'un des 4 sérotypes du virus de la dengue à la suite d'un voyage dans un pays d'endémie, **la vaccination par le vaccin TAK-003 peut être utile pour prévenir une deuxième infection** (et donc une infection potentiellement plus sévère), lorsqu'elles se rendent de nouveau dans un pays d'endémie.

Les avantages de la vaccination par le vaccin TAK-003 sont moindres pour les voyageurs qui n'ont jamais été infectés par le virus de la dengue (et qui sont donc séronégatifs) que pour les voyageurs séropositifs.

D'après l'OMS, les voyageurs doivent être informés que le vaccin peut ne pas conférer de protection contre les sérotypes DENV-3 et DENV-4 chez les personnes séronégatives et qu'il existe un risque potentiel de dengue sévère pour les personnes séronégatives qui sont exposées aux sérotypes DENV-3 et DENV-4. Les voyageurs doivent également être informés que la transmission de la dengue est hétérogène à l'intérieur des pays et que les sérotypes en circulation peuvent varier selon les périodes. Les circonstances dans lesquelles le vaccin offre le plus grand bénéfice et le plus faible risque sont celles où une épidémie due au DENV-2 ou au DENV-1 est en cours sur le lieu de destination.

Bien qu'un dépistage pré vaccinal du statut sérologique ne soit pas nécessaire, cette mesure pourrait être envisagée, lorsqu'elle est disponible, pour faciliter l'évaluation des risques et des avantages de la vaccination.

La protection débute 14 jours après la première dose et il a été démontré que les personnes vaccinées sont protégées entre la première et la deuxième dose. Par conséquent, la première dose peut être administrée jusqu'à 14 jours avant un voyage dans un pays d'endémie. Pour garantir la durabilité de la protection, une deuxième dose est nécessaire après un intervalle minimum de 3 mois. En attendant que davantage de données soient disponibles sur les profils efficacité-innocuité, l'OMS recommande de fixer la limite d'âge inférieure à 6 ans et la limite d'âge supérieure à 60 ans pour la vaccination des voyageurs.

L'OMS conclut que la vaccination contre la dengue doit être considérée comme l'un des éléments d'une stratégie intégrée comprenant également d'autres mesures de lutte contre cette maladie, notamment la lutte antivectorielle, la prise en charge adéquate des cas, l'éducation et la mobilisation des communautés. Elle souligne que le vaccin Qdenga ne prévient pas tous les cas de dengue, et que la mise en œuvre de mesures exhaustives de lutte antivectorielle reste une composante fondamentale des programmes de lutte contre la dengue.

Elle indique également que la mise en œuvre d'une stratégie préventive reposant sur la vaccination systématique produit un impact plus important qu'une campagne réactive menée en riposte à une épidémie.

Elle souligne l'importance d'une communication rigoureuse et bien conçue afin de sensibiliser le public aux bénéfices et aux risques de la vaccination par Qdenga, et l'aider à faire des choix éclairés.

L'OMS recommande la conduite d'études post commercialisation afin de produire des estimations plus précises du profil efficacité-risques du vaccin TAK-003, contre les sérotypes DENV-3 et DENV-4, chez les personnes séronégatives ;

Cette note de synthèse a été suivie d'une communication le 15 mai 2024, informant de la préqualification du vaccin Qdenga par l'OMS ; ceci représente une étape importante dans l'élargissement de l'accès mondial aux vaccins contre la dengue, car ce dernier peut désormais être acheté par les agences des Nations Unies, notamment l'UNICEF et la *Pan American Health Organization (PAHO)* (59).

4.3.2. Recommandations de la PAHO (Organisation panaméricaine de la santé)

En janvier 2024, la PAHO a publié ses recommandations concernant l'utilisation du vaccin Qdenga dans les programmes de vaccination au sein des territoires d'Amérique, en se référant notamment aux recommandations émises par le groupe SAGE de l'OMS, en novembre 2023 (60).

En préambule, la PAHO note que la définition d'une zone « à fardeau élevé de dengue et à intensité élevée de transmission » repose sur l'obtention préalable de données de séroprévalence ou d'incidence, en fonction de l'âge des sujets au sein de la population cible ; données qui ne sont pas toujours disponibles ou difficiles à recueillir dans certains territoires d'Amériques, en amont de la vaccination.

Aussi, la PAHO ne recommande pas de mettre en œuvre, dès maintenant, des programmes de vaccination à l'échelle nationale utilisant le vaccin Qdenga, dans les territoires d'Amérique. En outre, la PAHO souligne que la disponibilité des doses de vaccin TAK-003 pour les territoires d'Amériques est limitée, pour les années 2024 et 2025.

La PAHO insiste sur la nécessité que le laboratoire Takeda mette en place rapidement un essai clinique de phase IV, permettant de répondre aux questions en suspens concernant l'efficacité et la sécurité du vaccin Qdenga sur les sérotypes viraux DENV-3 et DENV-4 chez les sujets séronégatifs.

Pour les pays souhaitant néanmoins introduire le vaccin Qdenga dans des zones géographiques infranationales spécifiques, dans lesquelles il existe des preuves documentées d'un fardeau élevé de dengue et d'une intensité élevée de transmission, la PAHO est en accord avec la recommandation du SAGE quant à l'introduction du vaccin dans ces zones, sous réserve que des mesures soient mises en place afin d'assurer l'évaluation et le suivi de l'innocuité et de l'efficacité du vaccin, et que les professionnels de santé concernés soient pleinement informés des avantages et des risques potentiels du vaccin.

La PAHO recommande que toute introduction du vaccin Qdenga dans un pays soit considérée comme un programme « pilote », et que cette introduction soit accompagnée d'une étude de phase IV de post commercialisation, qui i) utilise des données de séroprévalence spécifiques de l'âge (ou d'autres marqueurs renseignant l'intensité de transmission qui soit spécifiques de l'âge), afin d'identifier les zones géographiques où la transmission de la dengue est élevée, justifiant ainsi l'utilisation du vaccin Qdenga et qui ii) inclut la mise en place d'une sérologie pré-vaccinale, afin de permettre une évaluation plus approfondie de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin chez les personnes séronégatives, en particulier contre les sérotypes DENV-3 et DENV-4.

La PAHO précise qu'avant de procéder à l'introduction du programme « pilote » et à l'étude de phase IV de post-commercialisation, les pays doivent s'assurer au préalable que les éléments suivants sont en place et qu'ils sont renforcés :

- Mise en place de systèmes robustes de surveillance de la dengue, pour permettre l'identification de cas suspects de dengue et surveiller la transmission de la maladie au niveau infranational ;
- Mise en place de systèmes robustes de surveillance de l'innocuité du vaccin, afin de détecter et réagir aux événements potentiellement attribuables à la vaccination ou à l'immunisation ;
- Mise en place d'autres stratégies essentielles à la lutte contre la dengue et à la lutte contre d'autres maladies transmises par les moustiques, comme la lutte antivectorielle, la protection de l'environnement, le renforcement des capacités de diagnostic des laboratoires, l'amélioration de la surveillance et la formation du personnel de santé impliqué dans la prise en charge de la dengue ;
- Mise en place d'une campagne de communication claire et efficace, décrivant les risques et les bénéfices du vaccin TAK-003, ainsi que l'importance de maintenir d'autres mesures de santé publique pour enrayer la transmission ;

La PAHO indique que les États Membres qui envisagent l'introduction pilote du vaccin TAK-003 chez les enfants et les adolescents doivent préalablement évaluer les ressources et les coûts, compte tenu de la nécessité de rattrapage vaccinal pour les enfants non vaccinés, ainsi que la nécessité de maintenir une couverture vaccinale élevée pour tous les autres vaccins.

L'absence de données sur la co-administration du vaccin Qdenga avec les vaccins HPV, coquelucheux et méningococcique constitue un obstacle à son administration chez les adolescents. L'introduction du vaccin dans d'autres groupes d'âge doit être fondée sur des données épidémiologiques solides concernant le fardeau, la sévérité de l'infection, les hospitalisations et d'autres indicateurs qui démontrent qu'il s'agit de populations à haut risque. Dans ces cas, il convient de rappeler que des données d'immunogénicité (études d'*immunobridging*) et des données de sécurité - mais pas d'efficacité - existent pour les personnes âgées de 17 à 60 ans.

4.3.3. Recommandations en Europe et à l'international

Le vaccin TAK-003 dispose de plusieurs autorisations de mise sur le marché délivrées au niveau national et au niveau européen. Le Tableau 4 ci-dessous résume les dates des AMM obtenues.

Tableau 4 : Etat des lieux des AMM obtenues pour le vaccin TAK-003 (à date de mai 2024)

Pays	Date de l'AMM
Indonésie	Août 2022
Union Européenne (27 Etats membres), Liechtenstein, Irlande du Nord	Décembre 2022
Norvège	Décembre 2022
Islande	Décembre 2022
Royaume Uni	Janvier 2023
Brésil	Mars 2023
Argentine	Avril 2023
Thaïlande	Mai 2023
Colombie	Novembre 2023
Malaisie	Février 2024

Des soumissions de dossiers ont également eu lieu à Mexico, à Singapour et au Sri Lanka, au cours de l'année 2024.

Aux Etats-Unis, après avoir officiellement déposé son dossier de demande d'AMM auprès de la FDA en novembre 2022⁶, le laboratoire Takeda a retiré sa demande en juillet 2023⁷. Ce retrait est dû à l'incapacité de l'industriel de produire certaines données requises par l'agence américaine.

⁶ Takeda's Biologics License Application (BLA) for dengue vaccine candidate (TAK-003) granted priority review by U.S. Food and Drug Administration, november 22, 2022. <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2022/takedas-biologics-license-application-bla-for-dengue-vaccine-candidate-tak-003-granted-priority-review-by-us-food-and-drug-administration>

⁷ Takeda announces voluntary withdrawal of U.S. Biologics License Application (BLA) for dengue vaccine candidate TAK-003, july 11, 2023. <https://www.takeda.com/newsroom/statements/2023/takeda-announces-voluntary-withdrawal-of-us-biologics-license-application-for-dengue-vaccine-candidate-TAK-003>

Au niveau européen, les recommandations vaccinales émises par l'Allemagne, la Belgique, l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni et la Suisse sont disponibles pour les voyageurs. L'Allemagne, la Belgique, le Royaume-Uni et la Suisse réservent l'utilisation du vaccin Qdenga aux voyageurs qui ont eu une infection antérieure prouvée à la dengue (anamnèse ou infection confirmée en laboratoire), désirant se rendre dans des zones endémiques.

L'Espagne et l'Italie proposent la vaccination par Qdenga aux voyageurs, indépendamment du statut sérologique à la dengue du sujet devant se vacciner.

Au niveau international, quelques pays recommandent l'utilisation du vaccin Qdenga en population générale comme le Brésil et l'Argentine. Une campagne de vaccination de masse est en cours actuellement au Brésil, depuis janvier 2024 (61), et en Argentine.

La synthèse de ces recommandations sur le vaccin Qdenga, émises par les différents NITAG (*National Immunization Technical Advisory Group*) et publiées à date, est résumée dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Etat des lieux des recommandations de vaccination contre la dengue, avec le vaccin Qdenga, en Europe et à l'international

Pays	Existence d'une recommandation ? en population générale ou chez le voyageur	Recommandation
<p>Allemagne (62)</p>	<p>Non en population générale Oui chez le voyageur</p>	<p>La STIKO (Standing Commission on Vaccination) recommande la vaccination contre la dengue avec le vaccin Qdenga en tant que vaccin recommandé aux voyageurs, notamment chez les personnes âgées de plus de 4 ans qui ont des antécédents d'infection par le virus de la dengue, confirmés en laboratoire et qui se rendent en zone d'endémie de dengue, où elles courent un risque accru d'exposition (par ex. séjour prolongé, flambée épidémique). Un schéma complet de vaccination doit être réalisé avant le départ (c'est-à-dire 2 doses de vaccin données à au moins 3 mois d'intervalle).</p> <p>Pour les personnes qui n'ont pas été infectées antérieurement par le virus de la dengue (« sujets naïfs »), la STIKO n'émet pas de recommandation générale de vaccination, en raison des données limitées dont elle dispose pour cette population.</p> <p>Si, après une consultation médicale approfondie, une vaccination chez les sujets naïfs de la dengue est envisagée individuellement et conformément à l'autorisation, la personne à vacciner doit être informée que le risque d'exacerbation de la maladie en cas d'infection ultérieure ne peut être exclu. Les données actuellement disponibles n'ont pas permis de démontrer une protection contre les maladies associées au DENV-3 et 4 chez les personnes naïves de la dengue après vaccination. Si la vaccination devait tout de même être effectuée, un schéma complet de vaccination doit être réalisé avant le départ (c'est-à-dire 2 doses de vaccin données à au moins 3 mois d'intervalle).</p> <p>Les personnes dont l'anamnèse révèle une infection par le virus de la dengue confirmée en laboratoire et qui exercent des activités professionnelles ciblées sur les virus de la dengue en dehors des zones d'endémie (par ex. dans des instituts de recherche ou des laboratoires) devraient recevoir un schéma complet (c'est-à-dire 2 doses de vaccin à un intervalle minimum de 3 mois), en tant que vaccination indiquée pour des raisons professionnelles.</p>
<p>Belgique (63)</p>	<p>Non en population générale Oui chez le voyageur</p>	<p>Le CSS (Conseil Supérieur de la Santé) recommande la vaccination contre la dengue avec le vaccin Qdenga chez les personnes qui prévoient une durée de séjour de plus de 4 semaines, les voyageurs de longue durée (> 4 semaines) ou les voyageurs fréquents à partir de l'âge de quatre ans qui répondent à l'ensemble des 3 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1. Avoir déjà eu la dengue (sur la base d'une anamnèse ou d'une confirmation en laboratoire) ; - 2. Voyager dans une région où la dengue est endémique ; - 3. Recevoir les deux doses d'amorçage avant le départ. <p>Compte tenu des nombreuses incertitudes concernant les effets favorables et défavorables du vaccin, il est important de discuter avec les voyageurs des bénéfices attendus et des effets secondaires du vaccin.</p> <p>Qdenga n'est actuellement pas recommandé pour les voyageurs à long terme ou fréquents dans les régions endémiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1. Qui n'ont pas d'antécédents d'infection de dengue ; OU - 2. Qui ont déjà eu la dengue et qui répondent à un (ou plusieurs) des trois critères ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> • Qui n'ont pas pu obtenir deux doses d'amorçage (jour 0 - mois 3) avant le départ ; • Qui partent pour un voyage de courte durée ;

Pays	Existence d'une recommandation ? en population générale ou chez le voyageur	Recommandation
		<ul style="list-style-type: none"> • Qui présentent une contre-indication médicale aux vaccins vivants atténués (CSS 9158).
Espagne (64)	<p>Non en population générale</p> <p>Oui chez le voyageur</p>	<p>L'indication de vaccination par Qdenga, chez les voyageurs âgés de 4 ans et plus, se rendant dans des zones endémiques ou épidémiques de dengue, doit être évaluée au cas par cas, en tenant compte des éléments suivants :</p> <p>Le bénéfice de la vaccination est plus faible chez les voyageurs qui n'ont jamais eu d'infection par la dengue (sujets séronégatifs) que chez les voyageurs qui ont déjà eu une infection par la dengue (sujets séropositifs). Les voyageurs fréquents, les voyageurs de longue durée, les migrants et les expatriés sont davantage susceptibles d'avoir eu une infection par la dengue dans le passé. Ces voyageurs sont plus exposés à l'infection, en raison d'une exposition plus longue ; ce qui fait d'eux les principaux candidats à la vaccination.</p> <p>Les autres groupes de voyageurs pour lesquels la vaccination doit être considérée comme une priorité sont ceux qui présentent des facteurs ou des circonstances susceptibles de favoriser l'apparition d'une dengue sévère :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Enfants de moins de 10 ans (à partir de 4 ans) ; – Les personnes souffrant de diabète ou d'obésité (IMC ≥ 40) ; – Personnes souffrant de maladies chroniques : cardiovasculaires, rénales, hépatiques et respiratoires ; – Personnes présentant un risque de saignement, à la fois en raison d'une maladie ou d'une affection sous-jacente et en raison d'un traitement médicamenteux ; – Femmes en âge de procréer qui envisagent une grossesse dans une zone à haut risque d'infection par la dengue ; Il devrait être recommandé d'éviter toute grossesse pendant les 4 semaines suivant la dernière dose de vaccin ; – Personnes devant recevoir un traitement immunosuppresseur, à condition qu'elles soient en mesure d'effectuer le schéma complet de vaccination au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur. <p>Age supérieur à 60 ans : il n'y a pas de données d'immunogénicité chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Une attention particulière doit être accordée à ce groupe d'âge.</p> <p>Les voyageurs doivent être informés que l'efficacité de Qdenga n'a pas été démontrée contre les sérotypes DENV-3 et DENV-4, s'ils sont séronégatifs. Si les personnes séronégatives vaccinées sont exposées ultérieurement à ces sérotypes, il n'est pas exclu qu'elles augmentent leur risque de contracter la maladie.</p>
Italie (65)	<p>Non en population générale</p> <p>Oui chez le voyageur</p>	<p>La Société italienne de médecine des voyages et des migrations (SIMVIM) a formulé les indications suivantes :</p> <p>La dengue n'est pas une maladie endémique en Italie à ce jour : la vaccination ne doit pas être envisagée pour la population générale ;</p> <p>Le vaccin peut être administré à toutes les personnes âgées de 4 ans et plus, séropositives et séronégatives à la dengue, sans qu'un test sérologique préalable soit nécessaire ;</p> <p>Le vaccin n'est pas systématiquement recommandé pour tous les voyageurs ;</p> <p>Le vaccin peut être recommandé pour des voyages d'une durée d'au moins 3 semaines et/ou des voyages récurrents dans des zones endémiques ou épidémiques, en particulier pour les voyageurs déjà séropositifs à la dengue ;</p>

Pays	Existence d'une recommandation ? en population générale ou chez le voyageur	Recommandation
		Le vaccin peut toutefois être envisagé pour tous les voyageurs se rendant dans des zones endémiques ou épidémiques, quel que soit leur statut sérologique (le voyageur devant être dûment informé que l'efficacité est moindre chez les personnes séronégatives que chez les personnes séropositives).
Suisse (66)	Non en population générale Oui chez le voyageur	Qdenga n'est pas encore autorisé en Suisse, l'évaluation est en cours. Le CECM (Comité suisse d'experts pour la médecine des voyages) a évalué les données publiées et non publiées pour le vaccin Qdenga et émet la recommandation suivante : 1. La vaccination contre le virus de la dengue par Qdenga chez les personnes n'ayant jamais été infectées par la dengue n'est pas recommandée. 2. La vaccination par Qdenga peut être recommandée aux voyageurs âgés de 4 ans ou plus, ayant déjà été infectés par la dengue, c'est-à-dire i) une infection par la dengue confirmée en laboratoire (PCR, antigénique ou séroconversion) ou ii) des antécédents cliniques clairs avec un test sérologique IgG positif. ET qui seront exposés dans une région où la transmission de la dengue est importante.
Royaume Uni (67)	Non en population générale Oui chez le voyageur	Le JCVI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation) recommande le vaccin Qdenga aux personnes âgées de 4 ans et plus qui ont déjà eu la dengue dans le passé et qui : - planifient de voyager dans les régions à risque de dengue ou dans les régions où il y a une flambée épidémique de la dengue ; OU - sont exposés à la dengue dans leur activité professionnelle, par exemple, des personnels de laboratoire qui travaillent sur le virus de la dengue A l'heure actuelle, le JCVI a déclaré que la vaccination par Qdenga ne pouvait pas être recommandée pour les individus séronégatifs au Royaume-Uni.
Brésil (68)	Oui, en population générale	Les membres du CONITEC (Commission Nationale pour l'Incorporation des Technologies dans le Système de Santé Unifié) en décembre 2023 étaient en faveur de l'incorporation du vaccin tétravalent Qdenga contre la dengue dans le Système de Santé Unifié sous réserve d'étude de pharmacovigilance active, afin d'assurer le suivi des données d'efficacité et de sécurité dans la population brésilienne. En 2024, le vaccin contre la dengue (atténué) est indiqué pour les enfants et les adolescents âgés de 10 à 14 ans, 11 mois et 29 jours, indépendamment de l'infection antérieure par la dengue (séropositive et séronégative). Le schéma vaccinal recommandé correspond à l'administration de 2 (deux) doses, avec un intervalle de 3 (trois) mois entre les doses. Après une infection par le virus de la dengue : il est recommandé d'attendre six mois pour le début du schéma vaccinal avec le vaccin contre la dengue (atténué). Si l'infection survient après le début du régime, il n'y a pas de changement dans l'intervalle entre J1 et J2, tant que J2 n'est pas effectué moins de 30 jours après le début de la maladie. Cet intervalle n'altère pas la réponse immunitaire pour compléter le calendrier de vaccination, et il n'est pas nécessaire de la redémarrer.

Pays	Existence d'une recommandation ? en population générale ou chez le voyageur	Recommandation
Argentine (69)	Oui, en population générale	<p>Recommandation de la CONAIN (Commission Nationale d'Immunisation) :</p> <p>1) A l'heure actuelle, compte tenu de la situation épidémiologique, il n'y a pas de vaccin à inclure dans le calendrier national pour toutes les juridictions du pays. Une stratégie ciblée est proposée.</p> <p>2) La population cible de la stratégie de vaccination ciblée sera les personnes âgées de 15 à 39 ans, résidant dans les départements prioritaires en fonction de la situation épidémiologique. Elle débutera par étapes, avec la population âgée de 15 à 19 ans, et progressera de manière dynamique, progressive et échelonnée en fonction de la disponibilité des vaccins et des stratégies déjà mises en œuvre par les juridictions. Il est essentiel de commencer avant la période de plus forte circulation virale afin de compléter le calendrier prévu et de donner la priorité à la population séropositive, du point de vue de la communication, dans les juridictions sélectionnées. Il n'y a pas de données actuellement disponibles sur les campagnes réactives d'arrêt des épidémies avec le vaccin contre la dengue.</p> <p>3) Cette stratégie devrait s'accompagner d'une surveillance accrue de la sécurité des vaccins. Il est convenu de poursuivre les études économiques et d'efficacité.</p> <p>Les provinces de Misiones et de Salta mettent en œuvre la vaccination comme stratégie de santé publique. Dans la province de Misiones, la stratégie de vaccination a commencé à la mi-janvier, faisant des personnes âgées de 20 à 40 ans la population cible. Par la suite, le groupe cible a été élargi et la population âgée de 20 à 59 ans a été incluse. D'autre part, la province de Salta a commencé la stratégie de vaccination le 1er février, en vaccinant les personnes âgées de 25 à 39 ans avec une couverture publique exclusive. Les deux provinces ont géré directement avec le laboratoire Takeda l'acquisition du vaccin.</p>
Mexique (70)	Non	<p>Avis de la COFEPRIS (Commission fédérale pour la prévention des risques sanitaires) en mai 2021 :</p> <p>Le vaccin tétravalent vivant atténué contre la dengue (Dengvaxia) et le vaccin tétravalent contre la dengue à base de virus vivants atténués (Qdenga) ont reçu des avis défavorables de la part des experts du Comité des Nouvelles Molécules (CMN).</p> <p>La Cofepris rapporte que le vaccin tétravalent vivant atténué contre la dengue (Qdenga) a reçu un avis défavorable de la part des experts, dans l'indication de la prévention de la dengue causée par n'importe quel sérotype du virus chez les individus âgés de 4 à 60 ans.</p> <p>Cette décision s'inscrit dans le cadre du processus d'approbation requis par la Cofepris pour le respect des exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité nécessaires lors de l'examen d'un produit, et le laboratoire a été invité à fournir des informations complémentaires.</p>

5. Présentation des données disponibles

5.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement clinique du vaccin Qdenga (TAK-003)

Le plan de développement clinique du vaccin TAK-003 est composé de 19 études (5 essais de phase I, 6 essais de phase II et 8 essais de phase III) portant sur plus de 27 000 sujets (19 980 sujets ayant reçu une dose de vaccin TAK-003) provenant de régions endémiques et non endémiques de dengue, et couvrant une tranche d'âge de 1,5 à 60 ans. Le détail des études est présenté dans le Tableau 6 Tableau 6ci-dessous.

Les études sont réparties de la manière suivante :

- 5 études de phase I : DEN-101, DEN-102, DEN-103, DEN-104 et DEN-105,
- 6 études de phase II : DEN-106, DEN-203, DEN-313, DEN-204, DEN-205 et DEN-210,
- 8 études de phase III : DEN-301, DEN-304, DEN-315, DEN-305, DEN-314, DEN-303 et DEN-307, DEN-308.

Huit études de phase I/II ont particulièrement contribué :

- au choix de la composition finale, de la voie d'administration et du schéma posologique final du vaccin TAK-003 (études DEN-101, DEN-102, DEN-103, DEN-104, DEN-106, DEN-203, DEN-205),
- au choix de la voie d'administration sous-cutanée (SC) (DEN-101 et DEN-102),
- au choix du schéma posologique (DEN-204),
- à évaluer la tolérance au vaccin TAK-003 (DEN-105).

Huit études de phase II/III ont contribué à la caractérisation de la réponse immunitaire induite par le vaccin TAK-003 (DEN-204, DEN-205, DEN-301, DEN-304, DEN-305, DEN-313, DEN-314, DEN-315).

Les études de phase III visaient à démontrer :

- L'efficacité vaccinale (EV), l'immunogénicité et la sécurité du vaccin dans une population de plus de 20 000 personnes à risque d'infection symptomatique par la dengue, chez des sujets âgés de 4 à 16 ans vivant dans des régions endémiques, séropositifs ou séronégatifs à l'inclusion (DEN-301) ;
- L'évaluation d'une dose de rappel administrée 36 mois après la première dose, chez des sujets adolescents et adultes au Mexique et aux Etats-Unis (DEN-303). Il est prévu que le suivi de la sécurité et de l'immunogénicité de cette dose se fasse jusqu'à 6 mois après son administration. Jusqu'à 600 sujets précédemment vaccinés dans les essais DEN-304 et DEN-315 seront inclus. Ces données ne sont à ce jour pas disponibles ;
- L'immunogénicité et la sécurité du vaccin TAK-003 (toutes les études, dont DEN-315) ;
- L'extrapolation de l'efficacité vaccinale aux adultes vivant dans des régions non endémiques via les résultats d'immunogénicité, ainsi que l'homogénéité des lots dans l'immunogénicité du vaccin TAK-003 (DEN-304) ;
- L'efficacité vaccinale lorsque le vaccin TAK-003 est administré après 2 ans de conservation (DEN-307) ;
- L'immunogénicité et la sécurité lorsque le vaccin TAK-003 est coadministré avec le vaccin contre la fièvre jaune (DEN-305) ou le vaccin contre l'hépatite A (DEN-314), ou le vaccin contre le papilloma virus humain (HPV) (DEN-308).

Tableau 6 : Panorama des études réalisées dans le cadre du développement clinique du vaccin TAK-003

Étude	Type d'étude	Effectifs	Population étudiée	Schémas vaccinaux	Critères principaux d'évaluation
Etudes de phase I					
DEN-101 Terminé (06/2010 - 04/2012)	Etude de phase 1 en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo Suivi : 6 mois après la seconde dose	72 (48 TAK-003, 24 PBO)	Sujets sains adultes (18 à 45 ans), séro-négatifs au virus de la dengue. Etats-Unis (non endémique)	2 doses (Mois 0/Mois 3) Injection SC ou ID 1 – SC; LD TAK-003/LD TAK-003 or PBO/PBO 2 – ID; LD TAK-003/LD TAK-003 or PBO/PBO 3 – SC; HD TAK-003/HD TAK-003 or PBO/PBO 4 – ID; HD TAK-003/HD TAK-003 or PBO/PBO	Nombre de sujets présentant des EIG associés au vaccin, sollicités ou non à partir de la première dose de vaccin et jusqu'à la fin de l'étude, et le nombre de sujets présentant réactogénicité, basée sur l'évaluation des EI sollicités enregistrés 14 jours après la vaccination prime ou boost.
DEN-102 Terminé (10/2010 - 11/2011)	Etude de phase 1 en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo Suivi : 6 mois après la seconde dose	96 (79 TAK-003, 17 PBO)	Sujets sains adultes (18 à 45 ans) séro-négatifs au virus de la dengue. Colombie (zone endémique)	2 doses (Mois 0/Mois 3) Injection SC ou ID 1 – SC; LD TAK-003/LD TAK-003 or PBO/PBO 2 – ID; LD TAK-003/LD TAK-003 or PBO/PBO 3 – SC; HD TAK-003/HD TAK-003 or PBO/PBO 4 – ID; HD TAK-003/HD TAK-003 or PBO/PBO	Fréquence et gravité des réactions locales (au point d'injection) et des effets secondaires systémiques associés au vaccin Fréquence et gravité des événements indésirables sollicités et non sollicités
DEN-103 Terminé (03/2013 - 06/2014)	Etude de phase 1b en aveugle partiel, randomisée, contrôlée par placebo Suivi : 6 mois après la seconde dose	67 (tous TAK-003)	Sujets sains adultes (18 à 45 ans) séro-négatifs au virus de la dengue. Etats-Unis (non endémique)	2 doses (Mois 0/Mois 3) : Dose M0 avec 2 injections (Groupe 1, Groupe 2) injection ID 1 – PharmaJet: LD TAK-003, PBO/LD TAK-003 2 – PharmaJet: LD TAK-003, LD TAK-003/PBO 3 – Needle-syringe: LD TAK-003, PBO/LD TAK-003 4 – PharmaJet; LD TAK-003, LD	Fréquence et gravité des événements indésirables autodéclarés Mesure des paramètres hématologiques et biochimiques de routine Titres d'anticorps neutralisants contre chacun des quatre sérotypes de la dengue Taux de séroconversion pour les quatre sérotypes de la dengue.
DEN-104 Terminé (01/2012 - 01/2014)	Etude de phase 1b, en double aveugle, randomisée (ratio 1:1:1 ratio pour la partie 1, ratio 1:1 pour la partie 2), et en ouvert pour la partie 3	140 (tous TAK-003)	Sujets sains adultes (18 à 45 ans) séro-négatifs au virus de la dengue.	2 doses (Mois 0/Mois 3) Injection SC Partie 1 : Dose du mois 0 avec 2 injections (bras 1, bras 2) : 1 – HD TAK-003, PBO/HD TAK-003	Fréquence et gravité des réactions locales (au point d'injection) et des effets secondaires systémiques associés au vaccin

Étude	Type d'étude	Effectifs	Population étudiée	Schémas vaccinaux	Critères principaux d'évaluation
	Suivi : 1 mois après la seconde dose		Etats-Unis (non endémique)	<p>2 – HD TAK-003, HD TAK-003/PBO</p> <p>3 – HD TAK-003, HD TAK-003/HD TAK-003</p> <p>Partie 2 : Dose du mois 0 et du mois 3 avec 2 injections (bras 1, groupe 2) :</p> <p>4 – HD2 TAK-003, PBO/HD2 TAK-003, PBO</p> <p>5 – HD2 TAK-003, HD2 TAK-003/ HD2 TAK-003, HD2 TAK-003</p> <p>Partie 3 : Dose du mois 0 et du mois 3 avec injections simples :</p> <p>6 – HD/10 TAK-003/HD/10 TAK-003</p>	<p>Fréquence et gravité des événements indésirables sollicités et non sollicités</p> <p>Taux de séroconversion (%) pour chacun des quatre sérotypes de la dengue au jour 120 (30 jours après la deuxième dose)</p>
DEN-105 Terminé (01/2013 - 11/2013)	<p>Etude de phase 1b, en ouvert, randomisée (ratio 1 :1 :1 :1 :1)</p> <p>Suivi : 1 mois après la seconde dose</p>	80 (tous TAK-003)	<p>Sujets sains adultes (18 à 45 ans) séro-négatifs au virus de la dengue.</p> <p>Etats-Unis (non endémique)</p>	<p>1 dose (Mois 0) avec 2 injections (bras 1, groupe 2) ou 2 doses (mois 0 et mois 3) avec injections uniques</p> <p>Injection SC ou IM</p> <p>1 – Aiguille SC; Month 0: LD TAK-003, LD TAK-003</p> <p>2 – Aiguille IM; Month 0: LD TAK-003, LD TAK-003</p> <p>3 – Aiguille IM; Month 0/Month 3 LD TAK-003/LD TAK-003</p> <p>4 – SC PharmaJet; Month 0: LD TAK-003, LD TAK-003</p> <p>5 – IM PharmaJet; Month 0: LD TAK-003, LD TAK-003</p>	<p>Fréquence et gravité des réactions locales (au point d'injection) et des effets secondaires systémiques associés au vaccin</p> <p>Taux de séroconversion (%) pour chacun des quatre sérotypes de la dengue au jour 28 après la première vaccination et environ 30 jours après la deuxième vaccination</p>
Etudes de phase II					
DEN-106 Terminé (07/2014 - 05/2015)	Etude de phase 2, en double-aveugle, randomisée (ratio 2 :1 :1 :6)	996 (tous TAK-003)	<p>Sujets sains adultes (18 à 49 ans) séro-négatifs au virus de la dengue.</p> <p>Etats-Unis (non endémique)</p>	<p>2 doses (Month 0/Month 3)</p> <p>SC injection</p> <p>1 – HD TAK-003/PBO</p> <p>2 – HD TAK-003/HD TAK-003</p> <p>3 – HD TAK-003 (IDT liq)/ HD TAK-003 (IDT liq)</p> <p>4 – HD TAK-003 (IDT Iyo)/ HD TAK-003 (IDT Iyo)</p>	Moyennes géométriques des titres (TMG) des anticorps neutralisants pour chacun des quatre sérotypes DENV 1 mois après la première dose comparant le groupe D aux groupes A et B (combinés).

Étude	Type d'étude	Effectifs	Population étudiée	Schémas vaccinaux	Critères principaux d'évaluation
DEN-203 Terminé (11/2011 – 04/2016)	Etude de phase 2, randomisée (rapport 2:1 pour la partie 1; rapport 3:1 pour la partie 2), en double aveugle, contrôlée par placebo, par classe d'âge Suivi : 36 mois après la première dose	360 (249 HD TAK-003) Partie 1 : 148 Partie 2 : 212	Partie 1 : Adultes (21-45 ans) Partie 2 : Enfants (1,5-11 ans) Séropositifs ou séronégatifs à la dengue à l'inclusion Colombie, Puerto Rico, Singapour, Thaïlande (endémique)	2 doses (Mois 0/Mois 3) Injection SC 1 – HD TAK-003/HD TAK-003 2 – PLACEBO/PLACEBO	Fréquence et gravité des réactions locales (au point d'injection) et des effets secondaires systémiques associés au vaccin. Fréquence et gravité des événements autodéclarés. Taux de séropositivité (%) pour chacun des quatre sérotypes de la dengue au jour 120 (30 jours après la deuxième dose)
DEN-204 Terminé (12/2014 – 02/2019)	Etude de phase 2, randomisée (rapport 1:2:5:1), en double aveugle, contrôlé par placebo Suivi : 48 mois après la première dose	1794 (1596 TAK-003) Sous-groupe d'immunogénicité : 562 (469 TAK-003)	Enfants, adolescents (2-17 ans) Séropositifs ou séronégatifs à la dengue à l'inclusion République Dominicaine, Panama, Philippines (Endémique)	2 doses (Mois 0/Mois 3) plus injection au Mois 12 Injection SC 1 – TAK-003/TAK-003 plus PBO 2 – TAK-003/PLACEBO plus PLACEBO 3 – TAK-003/PLACEBO plus TAK-003 4 – PLACEBO/PLACEBO plus PLACEBO	Moyennes géométriques des titres (TMG) des anticorps neutralisants pour chacun des quatre sérotypes du virus de la dengue aux mois 1, 3, 6, 12, 13, 18, 24, 36 et 48.
DEN-205 Terminé (06/2015-09/2017)	Etude de phase 2 randomisé » (rapport 1:1), en double aveugle Suivi : 12 mois après la dose unique	351 (176 HD TAK-003 [Iyo], 175 TAK-003)	Adultes (21-45 ans) Séropositifs ou séronégatifs à la dengue à l'inclusion Singapour (Endémique)	1 dose (Mois 0) Injection SC 1 – HD TAK-003 (Iyo) 2 – TAK-003	Moyennes géométriques des titres (TMG) des anticorps neutralisants pour chacun des quatre sérotypes de la dengue post-vaccination aux jours 15, 30 (mois 1), 90 (mois 3), 180 (mois 6), 365 (mois 12). Taux de séropositivité (% de sujets) pour chacun des quatre sérotypes de la dengue post-vaccination aux jours 15, 30 (mois 1), 90 (mois 3), 180 (mois 6), 365 (mois 12)

Étude	Type d'étude	Effectifs	Population étudiée	Schémas vaccinaux	Critères principaux d'évaluation
DEN-210 Terminé (12/2018 – 03/2021)	Etude de phase 2, en ouvert, à deux groupes (groupe 1 : sujets séronégatifs à tous flavivirus, groupe 2 : sujets séropositifs à la dengue -DENV-1 ou DENV-3) Suivi prévu : 9 mois après La deuxième dose	Prévu : 44 sujets, actuellement 30 (tous TAK-003)	Adultes (18-60 ans) séronégatifs à tous flavivirus ou séropositifs à la dengue à l'inclusion États-Unis (Non endémique)	1 dose (Mois 0) Injection SC 1 – TAK-003/TAK-003	Moyennes géométriques des titres (TMG) des anticorps neutralisants pour chacun des quatre sérotypes de la dengue post-vaccination aux jours 15, 30 (mois 1) 60 (mois 2), 90 (mois 3), 105, 120 (mois 4), 150 (mois 5), 180 (mois 6), 270 (mois 9), 360 (mois 12).
DEN-313 Analyse des données disponible jusqu'au mois 9 (04/2017 - 09/2020)	Etude de phase 2, en ouvert, à un seul bras Suivi terminé : 6 mois après la deuxième dose Analyse continue du suivi : jusqu'à 3 ans après la deuxième dose	200	Enfants, adolescents (4-16 ans) séropositifs ou séronégatifs à la dengue à l'inclusion Panama, Philippines (Endémique)	2 doses (Mois 0/Mois 3) Injection SC 1 – TAK-003/TAK-003	Fréquence des réponses immunitaires cellulaires à 2 doses de TAK-003 1 mois après la deuxième vaccination (jour 120 [mois 4]).
Etudes de phase III					
DEN-303 En cours	Mois 0 à mois 15 (c.-à-d. 21 à 36 mois après la première dose dans l'étude parent) : en ouvert et à bras unique À partir du mois 15 : randomisé (rapport 1:1), en double aveugle, contrôlé par placebo	365 (365 TAK-003 dans l'étude parent)	Adultes et adolescents (≥13-≤63 ans) déjà vaccinés par Qdenga® (des études DEN-304 et DEN-315) États-Unis et Mexique (Non endémique)	1 dose (Mois 15 de l'étude = Mois 36 après la première dose du vaccin de l'étude parent) : Injection SC 1 – TAK-003 (booster) 2 – DPB	Moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps neutralisants pour chacun des 4 sérotypes de la dengue et taux de séropositivité pour chacun des 4 sérotypes de la dengue et séropositivité multivalente (2, 3 ou 4) à la visite 1 (jour 1 [M0]), à la visite 2 (jour 360 [M12]) et à la visite 3 (jour 450 [M15]); avant l'administration de la dose de rappel chez les sujets randomisés dans les groupes 1 et 2, puis à la visite 4 (jour 480 [M16]) et à la visite 5 (jour 630 [M21]) pour les sujets randomisés dans les groupes 1 et 2 par

Étude	Type d'étude	Effectifs	Population étudiée	Schémas vaccinaux	Critères principaux d'évaluation
	Suivi prévu : jusqu'à 36 mois après la première vaccination plus 6 mois après la dose de rappel				groupe d'essai, par groupe d'essai et essai parent, et par groupe d'essai et statut sérologique à l'inclusion dans les essais parents.
DEN-307 Terminé (03/2019 – 03/2020)	Etude de phase 3, en ouvert, à bras unique Suivi : 6 mois après la deuxième dose	200 (tous TAK-003)	Adulte (18-60 ans) séropositifs ou séro-négatifs à la dengue à l'inclusion États-Unis (Non endémique)	2 doses (Mois 0/Mois 3) Injection SC 1 – Lot TAK-003 naturellement vieilli / Lot TAK-003 naturellement vieilli	Moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps neutralisants pour chacun des 4 sérotypes de la dengue au jour 120 (M4)
DEN-314 Terminé (05/2018 – 07/2019)	Etude de phase 3, randomisée (rapport 1:1:1), observateur aveugle, multicentrique Suivi : 6 mois après la deuxième dose	897 (598 TAK-003, 300 TAK-003 seulement [Groupe 2])	Adulte (18-60 ans) séropositifs ou séro-négatifs à la dengue à l'inclusion Royaume-Uni (Non endémique)	2 doses (Mois 0/Mois 3) Injection SC : TAK-003, PBO Injection IM : vaccin contre le VHA, PBO 1 – Vaccin contre le VHA + PBO/PBO 2 – TAK-003 + PBO/TAK-003 3 – TAK-003 + vaccin contre le VHA/TAK-003	Proportion de sujets naïfs au VHA/DENV à l'inclusion, qui sont séroprotégés contre le VHA au jour 30 (mois 1 [M1])
DEN-305 Terminé (02/2018 - 05/2019)	Etude de phase 3, randomisée (rapport 1:1:1), observateur aveugle, multicentrique Suivi : 6 mois après l'injection du mois 6	900 (873 TAK-003, 300 TAK-003 seulement [Groupe 2])	Adultes (18-60 ans) séropositifs ou séro-négatifs à la dengue à l'inclusion États-Unis (Non endémique)	3 doses (Mois 0/Mois 3/Mois 6) Injection SC 1 – Vaccin contre la fièvre jaune + PBO/TAK-003/TAK-003 2 – TAK-003 + vaccin PBO/TAK-003/Vaccin contre la fièvre jaune 3 – TAK-003 + vaccin contre la fièvre jaune/TAK-003/PBO	Proportions de sujets naïfs à la fièvre jaune et à DENV à l'inclusion, qui sont séroprotégés contre le virus de la fièvre jaune au jour 30 (mois 1 [M1])
DEN-308 En cours	Etude de phase 3, randomisée (rapport 1:1), en ouvert, multicentrique	614 (307 par bras)	Sujets âgés de 9 à 15 ans Thaïlande (Endémique)	3 doses (Mois 0/Mois 3/Mois 6) Injection SC 1 – 9vHPV + TAK-003/TAK-003/9vHPV 2 – 9vHPV/9vHPV	Moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps neutralisants pour chacun des sérotypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 du virus du papillome humain (HPV) au jours 210 (mois 7)

Étude	Type d'étude	Effectifs	Population étudiée	Schémas vaccinaux	Critères principaux d'évaluation
	Suivi : 6 mois après l'injection du mois 6				
DEN-315 Terminé (12/2017 - 01/2019)	Etude de phase 3, randomisée (ratio 3:1), à double aveugle, contrôlée par placebo Suivi : 6 mois après la deuxième dose	400 (300 TAK-003)	Adolescents (12-17 ans) séropositifs ou séronégatifs à la dengue à l'inclusion Mexique (Non endémique)	2 doses (Mois 0/Mois 3) Injection SC 1 – TAK-003/TAK-003 2 – PBO/PBO	MGT d'anticorps neutralisants pour chacun des 4 sérotypes de la dengue 1 mois après la deuxième dose (Jour 120 [Mois 4 (M4)]).
DEN-304 Terminé (02/2018 - 01/2019)	Etude de phase 3, randomisée (rapport 2:2:2:1), en double aveugle, contrôlée par placebo Suivi : 6 mois après la deuxième dose	919 (788 TAK-003)	Adultes (18-60 ans) séropositifs ou séronégatifs à la dengue à l'inclusion États-Unis (Non endémique)	2 doses (Mois 0/Mois 3) Injection SC 1 – TAK-003/TAK-003 (lot 1) 2 – TAK-003/TAK-003 (lot 2) 3 – TAK-003/TAK-003 (lot 3) 4 – PBO/PBO	MGT d'anticorps neutralisants pour chacun des 4 sérotypes de la dengue 1 mois après la deuxième dose (Jour 120 [Mois 4 (M4)]) dans le sous-groupe d'immunogénicité.
DEN-301 Phase 3 Partie 1, Partie 2, Partie 3 terminée Surveillance de la sécurité à long terme en cours;	Etude pivot de phase 3, randomisée (ratio 2:1), à double aveugle, contrôlée par placebo Partie 1 : de la première dose jusqu'à 12 mois après la deuxième dose (surveillance active) Partie 2 : de 13 à 18 mois après la deuxième dose (surveillance active) Partie 3 : 2,5-3 ans de surveillance active supplémentaire modifiée après la fin de la partie 2	Parties 1 à 3 : 20,071 (13 384 TAK-003) Parties 1 à 3, Per Protocol Set for Immunogenicity: 3993 (2663 TAK-003) Phase de rappel : 10,500	Enfants et adolescents (4-16 ans; phase de rappel: 4-11 ans) séropositifs ou séronégatifs à la dengue à l'inclusion Thaïlande, Philippines, Sri Lanka, Brésil, Panama, République Dominicaine, Colombie, Nicaragua (Endémique)	2 doses (Mois 0/Mois 3) : Injection SC 1 – TAK-003/TAK-003 2 – PBO/PBO Dose de rappel (prévu; Mois 48-56): 1 – TAK-003 2 – PBO	Efficacité vaccinale de deux doses de Qdenga administrées à 0 et 3 mois pour la prévention de la dengue virologiquement confirmée (DVC – dengue virologiquement confirmée) induite par un sérotype DENV, quelle qu'en soit la gravité, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 12 mois après cette dernière

Étude	Type d'étude	Effectifs	Population étudiée	Schémas vaccinaux	Critères principaux d'évaluation
Partie 4 + 5 (phase de rappel)	Parties 4 + 5 (en cours) : dose de rappel administrée au jour 1 de la partie 4 chez des sujets du groupe PPS âgés de 4 à 11 ans au moment de la randomisation de l'étude, 2 ans de suivi après la dose de rappel du vaccin	(7000 TAK-003)			

Abréviations PBO : placebo ; SC : Sous cutanée ; ID : Intra dermique ; DVC : Dengue virologiquement confirmée ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; LD : Faible dose de vaccin TAK-003 ; HD : Forte dose du vaccin TAK-003 ; VHA : Virus de l'hépatite A

5.2. Immunogénicité

Au cours du développement clinique du vaccin TAK-003, l'évaluation de l'immunogénicité induite par le vaccin incluait l'immunité à médiation humorale et cellulaire.

5.2.1. Immunité à médiation humorale du vaccin TAK-003 dans les régions endémiques

Les sujets inclus dans les essais cliniques étaient classés en 2 groupes selon leur statut sérologique à l'inclusion : sujets séropositifs et sujets séronégatifs. Le statut sérologique à l'inclusion des sujets inclus était déterminé par un test de microneutralisation entraînant une réduction du titre d'au moins 50% (test MNT₅₀). Un sujet était défini comme séropositif à l'inclusion s'il était séropositif à un ou plusieurs sérotypes de la dengue et avait un titre d'Ac supérieur ou égal à 10.

Les critères d'évaluation de l'immunité à médiation humorale incluaient les moyennes géométriques des titres (MGT) d'Ac neutralisants et le taux de séropositivité.

- Les MGT étaient mesurées par un test MNT₅₀ pour chaque sérotype de la dengue. Le test MNT₅₀ a été qualifié pour une utilisation dans les essais de phase II et validé pour une utilisation dans les essais de phase III.
- Le taux de séropositivité post-vaccination pour chaque sérotype de la dengue, ainsi que pour plusieurs sérotypes (séropositivité trivalente ou tétravalente) était déterminé comme suit :
 - La séropositivité à un sérotype viral était définie par un titre neutralisant réciproque (déterminé par MNT₅₀) supérieur ou égal à 10 (pour au moins un sérotype), qui correspond à la limite inférieure de détection.
 - Le taux de séropositivité chez les sujets initialement séronégatifs était utilisé pour mesurer la proportion de sujets répondeurs au vaccin. Il s'agit d'une séropositivité tétravalente qui reflète la réponse des sujets vaccinés aux quatre sérotypes viraux. La séropositivité trivalente était également utilisée, et mesurait la réponse des sujets vaccinés à au moins 3 sérotypes, quels qu'ils soient.

5.2.1.1. Essais cliniques évaluant l'immunogénicité du vaccin TAK-003 dans les régions endémiques

Les données d'immunogénicité du vaccin TAK-003 obtenues chez des sujets résidant en régions endémiques présentées ci-dessous sont issues de 3 essais cliniques :

1. essai de phase II, DEN-204 chez les sujets inclus dans le groupe 1, âgés de 2 à 17 ans et ayant reçu 2 doses de TAK-003 à 3 mois d'intervalle ;
2. essai de phase II, DEN-313 chez des sujets âgés de 4 à 16 ans ;
3. essai pivotale de phase III, DEN-301 chez des sujets âgés de 4 à 16 ans.

Pour chaque essai, les données d'immunogénicité sont issues de la population d'analyse de l'immunogénicité qui comprenait l'ensemble des sujets randomisés ayant reçu au moins une dose de produit expérimental (vaccin TAK-003 ou placebo) **et** qui avaient au moins un échantillon de sang valide qui permettait d'évaluer les réponses immunes en pré-vaccination et en post-vaccination **et** qui ne présentaient pas de déviations majeures au protocole. Les données présentées dans cette partie concernent la **population d'analyse d'immunogénicité en per protocol**, ie l'ensemble des sujets de la population d'analyse de l'immunogénicité ayant reçu les 2 doses de vaccin à 3 mois d'intervalle et sans déviation majeure au protocole d'étude.

Essai DEN-204

L'essai DEN-204 est un essai clinique de phase II, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, avec 4 bras, conduit au Panama, aux Philippines et en République Dominicaine. L'objectif principal de cet essai était d'évaluer la réponse immune humorale du vaccin TAK-003 chez des sujets âgés de 2 à 17 ans et vivant dans des régions endémiques de dengue. L'évaluation du taux de séropositivité, de la réponse immune cellulaire ainsi que la sécurité du vaccin TAK-003 étaient des objectifs secondaires de l'essai.

Cet essai comportait 4 groupes et les sujets inclus ont été randomisés selon un ratio (1 :2 :5 :1) :

- groupe 1 (administration de 2 doses de vaccin TAK-003 à 0 et 3 mois),
- groupe 2 (administration d'une seule dose de vaccin à 0 mois),
- groupe 3 (administration d'une dose de vaccin à 0 mois et d'une dose de rappel à 12 mois),
- groupe 4 (placebo).

Dans cette section, les données d'immunogénicité ne sont présentées que pour le groupe 1 de l'essai qui a reçu les doses de vaccin TAK-003 selon le schéma vaccinal final choisi (2 doses à 3 mois d'intervalle).

Le premier sujet a été inclus le 05 décembre 2014 et l'essai s'est terminé le 18 mars 2019. Le suivi pour chaque sujet a duré **48 mois**. Au total, 1800 sujets ont été randomisés dans l'essai, dont 1794 avaient reçu au moins une dose de produit expérimental (vaccin TAK-003 ou placebo). Deux cents sujets (soit 11,1 %) étaient dans le groupe 1. Parmi ces sujets du groupe 1, 83 sujets (soit 41,3 %) étaient inclus dans la population d'analyse d'immunogénicité *en per protocol* (41 sujets séropositifs à l'inclusion, soit 49,4 % et 42 sujets séronégatifs à l'inclusion, soit 50,6 %).

Concernant les caractéristiques à l'inclusion des sujets du groupe 1, l'âge moyen était de 8,4 ans et plus de 2/3 des sujets avaient 6 ans et plus (72,3 %). Il y avait beaucoup plus de sujets de sexe masculin (56,6 %). Quant aux antécédents médicaux, il y avait moins d'antécédents médicaux rapportés dans le groupe 1 (15,6%) que dans les autres groupes (33,3% pour le groupe 2 ; 24,1% pour le groupe 3 et 34,0% pour le groupe 4). La répartition des sujets séropositifs et séronégatifs à l'inclusion était équilibrée (49,4% et 50,6 % respectivement). Le taux de séropositivité à l'inclusion était moins élevé chez les sujets âgés de 2 à 5 ans (30,8 %) par rapport aux sujets plus âgés (58,8% dans la tranche d'âge de 6 à 11 ans inclus et 58,8 % dans la tranche d'âge de 12 à 17 ans). Ce qui suggère que l'exposition au virus de la dengue augmente avec l'âge : les sujets plus jeunes sont moins exposés à la dengue, comparés aux sujets plus âgés.

Essai DEN-313

L'essai DEN-313 est un essai clinique de phase II, en ouvert, simple bras, conduit au Panama et aux Philippines. L'objectif principal de cet essai était d'évaluer la réponse immune cellulaire de 2 doses de vaccin TAK-003 chez des sujets sains âgés de 4 à 16 ans un mois après la seconde dose de vaccin. Un des objectifs secondaires était d'évaluer la réponse immune humorale au vaccin TAK-003.

Le premier sujet a été inclus le 03 avril 2017 et l'essai s'est terminé le 14 décembre 2020. Le suivi pour chaque sujet inclus a duré **9 mois**. Au total, 200 sujets ont été inclus dans l'essai parmi lesquels 195 (soit 97,5 %) étaient inclus dans la population d'analyse d'immunogénicité *en per protocol* (97 sujets au Panama et 98 aux Philippines).

Les données d'immunogénicité présentées dans cette section ne concernent que les réponses immunes humorales. Les réponses immunes cellulaires seront détaillées dans la section 5.2.5 *Immunité à médiation cellulaire* du document.

Concernant les caractéristiques à l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 6,6 ans, et plus de la moitié des sujets inclus avaient 6 à 11 ans (59,4%) ; 35,4 % étaient âgés de 4 à 5 ans et seulement 5,1% étaient dans la tranche d'âge de 12 à 16 ans. La répartition par sexe était équilibrée (49,2 % étaient du sexe masculin). Quant aux antécédents médicaux, 2,5 % des sujets ont rapporté des antécédents de dengue fébrile et 15 % des sujets ont rapporté des comorbidités parmi lesquelles 8% étaient des problèmes respiratoires, thoraciques ou médiastinales. Cent-neuf sujets (55,9 %) étaient séropositifs à l'inclusion (46,4% au Panama et 65,3 % aux Philippines). La proportion des sujets séropositifs à l'inclusion était plus élevée dans la tranche d'âge de 6 à 11 ans (61,4 %) par rapport à la tranche d'âge de 4 à 5 ans (36,4 %). Un seul sujet avait plus de 11 ans et était séropositif à l'inclusion. Ce qui suggère que les sujets plus jeunes sont moins exposés à la dengue dans cette population. Cela est également reflété par le taux de séropositivité à l'inclusion qui était moins élevé chez les sujets plus jeunes (47,8 % chez les sujets de 4 à 5 ans inclus et plus de 60 % chez les sujets de 6 ans et plus).

Essai DEN-301

L'essai pivotale DEN-301 est un essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, double bras, conduit dans 8 pays (Thaïlande, Philippines, Sri Lanka, Brésil, Panama, République Dominicaine, Colombie, Nicaragua). L'objectif principal de cet essai est d'évaluer l'efficacité de 2 doses de vaccin TAK-003 dans la prévention de la dengue symptomatique quelle que soit sa sévérité, et quel que soit le sérotype, chez des enfants âgés de 4 à 16 ans. L'évaluation de l'immunogénicité était un des objectifs secondaires de cet essai.

L'essai comprend 5 phases de surveillance des maladies fébriles potentiellement en lien avec la dengue. Les phases 1, 2 et 3 concernent tous les sujets :

- les parties 1 et 2 sont des phases de surveillance active pour l'évaluation du critère principal d'efficacité (phase 1 - 16 mois) et des critères secondaires d'efficacité, d'immunogénicité et de sécurité du vaccin (phase 2 - 6 mois),
- la partie 3 consiste en une surveillance active pour la sécurité à long terme du vaccin TAK-003 (3 ans).
- les parties 4 (13 mois) et 5 (1 an) sont des phases de surveillance active pour l'évaluation exploratoire de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité d'une dose de rappel chez les sujets âgés de 4 à 11 ans au moment de la randomisation.

Le premier sujet a été inclus le 26 avril 2016. Les parties 1, 2 et 3 sont terminées mais les parties 4 et 5 sont encore en cours. La fin estimée de l'essai est en 2025.

Au total, 20 099 sujets âgés de 4 à 16 ans ont été randomisés selon un ratio 2 :1 dont 20 071 sujets avaient reçu au moins une dose de produit expérimental (vaccin TAK-003 ou placebo) parmi lesquels 13 384 sujets étaient dans le groupe TAK-003 et 6 687 sujets étaient dans le groupe placebo. La population d'analyse de l'immunogénicité en *per protocol* incluait 3 765 sujets (18,75 %) dont 2 518 sujets du groupe TAK-003 (soit 66,9 %) avec 702 sujets séronégatifs et 1816 sujets séropositifs à l'inclusion ; et 1 247 sujets du groupe placebo (soit 33,1 %) avec 345 sujets séronégatifs et 902 sujets séropositifs à l'inclusion. Ainsi, 72% des sujets inclus dans ce sous-ensemble était séropositifs à l'inclusion. A noter que, la proportion des sujets séropositifs (72,3 %) et séronégatifs (27,6 %) était similaire dans le groupe TAK-003 et dans le groupe placebo.

Les données d'immunogénicité de l'essai présentées dans cette section sont les données obtenues jusqu'à 54 mois de suivi après la première dose de vaccin.

Concernant les caractéristiques démographiques à l'inclusion des sujets inclus dans la population d'analyse de l'immunogénicité, l'âge médian était de 9,0 ans, et plus de la moitié (55,0 %) des sujets inclus avaient entre 6 et 11 ans. La tranche d'âge de 4 à 5 ans était la moins représentée (12,7 %). La répartition par sexe était équilibrée (50,7 % étaient du sexe masculin). La répartition par statut sérologique n'est pas présentée dans les données.

Au total, dans les 3 essais, DEN-301, DEN-313 et DEN-204, il y avait respectivement 2 718 (72,3 %), 109 (55,9 %) et 41 (49,4 %) sujets séropositifs et 1 047 (23,6 %), 86 (44,1 %) et 42 (50,6 %) sujets séronégatifs à l'inclusion. Il est à noter que le nombre total de sujets évalués diminuait au cours du temps, du fait de perdus de vue.

5.2.1.2. Evolution des MGT des Ac neutralisants par sérotype

L'évolution dans le temps des MGT des Ac neutralisants contre chaque sérotype vaccinal du vaccin TAK-003 (administré en deux doses à trois mois d'intervalle) était similaire entre les 3 essais menés en régions endémiques (cf. Tableau 7Tableau 7).

Chez les sujets séropositifs à l'inclusion

Dans l'ensemble, le vaccin était immunogène vis-à-vis des 4 sérotypes vaccinaux chez les sujets séropositifs, mais à des niveaux d'Ac différents. Le vaccin induit une meilleure réponse contre le sérotype DENV-2, en lien probablement à des différences de réplication des 4 souches vaccinales *in vivo* après la vaccination, la souche vaccinale DENV-2 se réplique davantage comparée aux autres sérotypes vaccinaux.

A l'inclusion, les sujets séropositifs avaient déjà un niveau élevé d'Ac (MGT à 411,3 pour DENV-1, 753, 1 pour DENV-2 ; à 357,7 pour DENV-3 et à 218,4 pour DENV-4 dans l'essai DEN-301).

Dans les 3 essais, les MGT des Ac neutralisants pour chaque sérotype ont augmenté après la première dose de vaccin pour atteindre **un pic un mois** après la première dose de vaccin. Le pic était significativement plus élevé pour le sérotype DENV-2 par rapport aux 3 autres sérotypes. En effet, dans l'essai DEN-301, les niveaux d'Ac dirigés contre le sérotype DENV-2 (6 695,7) étaient 3 fois plus élevés que ceux dirigés contre les sérotypes DENV-1 et DENV-3 (2 403,1 et 2 254,4 respectivement) et 6 fois plus élevés que ceux dirigés contre le sérotype DENV-4 (1 305,7). Par ailleurs, les réponses immunes humorales induites par le vaccin diffèrent en fonction de la souche vaccinale. Les réponses sont meilleures pour le sérotype DENV-2. En effet, dans l'essai DEN-301, les niveaux d'Ac dirigés contre le sérotype DENV-2 un mois après la première dose (6 695,7) était 9 fois plus élevés que les niveaux d'Ac à l'inclusion (753,1). En revanche, les niveaux d'Ac un mois après la première dose comparés aux niveaux d'Ac à l'inclusion étaient 6 fois plus élevés pour le sérotype DENV-1 (2 403,7 vs 411,3), 6 fois plus élevés pour le sérotype DENV-3 (2 254,4 vs 357,7) et 5 fois plus élevés pour le sérotype DENV-4 (1 103,7 vs 218,4).

Cette différence de réponses immunes entre les 4 sérotypes a également été retrouvée dans les essais DEN-204 et DEN-313 (Tableau 7Tableau 7). Il a été observé dans les 3 essais que, chez les sujets séropositifs à l'inclusion, **le vaccin induit une meilleure réponse immunitaire contre le sérotype DENV-2 et dans une moindre mesure contre les 3 autres sérotypes**. Ces résultats sont à corrélérer avec les données d'efficacité et d'innocuité.

Trois mois après la vaccination (M3), dans les 3 essais, les MGT ont diminué pour l'ensemble des 4 sérotypes puis ont re-augmenté légèrement à 4 mois en réponse à la seconde dose de vaccin sans atteindre le pic du mois 1. Dans l'essai DEN-301, cette augmentation allait de 4 825,9 (M3) à 4897,4

(M4) pour le sérotype DENV-2. Pour les 3 autres sérotypes, elle allait de 1 946,7 à 2 115,2 pour DENV-1, de 1 563,3 à 1 761,0 pour DENV-3 et de 1 002,3 à 1 129,4 pour DENV-4. Ce profil d'évolution des Ac a également été observé dans l'essai DEN-313. L'augmentation due à la seconde dose n'a pas pu être évaluée spécifiquement dans l'essai DEN-204 car il n'y avait pas de données disponibles à 4 mois.

La seconde dose de vaccin, donnée à M3, n'induit pas un effet comparable à celui induit par la première dose de vaccin un mois après son administration.

Neuf mois après la vaccination (M9), les MGT diminuent progressivement pour les 4 sérotypes. Il est à noter que cette observation a été faite à M6 pour l'essai DEN-204 et que le suivi de l'essai DEN-313 s'est terminé à M9.

Dans l'essai DEN-301, la cinétique d'élimination des titres d'Ac dirigés contre le sérotype DENV-2 est plus rapide par rapport aux autres sérotypes jusqu'à M27. Par la suite, on note une diminution plus lente des titres jusqu'à M51 (cf. Figure 9).

Tableau 7 : Evolution des moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps neutralisants obtenues pour chaque sérotype vaccinal de dengue, à M1, M4, M6/M9, pour les trois essais cliniques DEN-301, DEN-204 et DEN-313, réalisés en régions endémiques et selon le statut sérologique du sujet à l'inclusion (sous-groupe d'immunogénicité).

		Sujets séronégatifs à l'inclusion			Sujets séropositifs à l'inclusion		
Visite	Sérotype	DEN -301 (Groupe TAK -003) ^a	DEN -204 (Groupe 1) ^b	DEN -313 (Tous les sujets) ^c	DEN -301 (Groupe TAK -003) ^d	DEN -204 (Groupe 1) ^e	DEN -313 (Tous les sujets) ^f
Inclusion							
	N évalués	702	42	86	1816	41	109
DENV -1	MGT IC 95%	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (NE - NE)	5,0 (NE - NE)	411,3 (366,0 - 462,2)	474,0 (211,1 - 1064,2)	154,3 (95,6 - 249,0)
DENV -2	MGT IC 95%	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (NE - NE)	5,0 (NE - NE)	753,1 (681,0 - 832,8)	640,6 (284,3 - 1443,3)	357,4 (235,7 - 541,9)
DENV -3	MGT IC 95%	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (NE - NE)	5,0 (NE - NE)	357,7 (321,3 - 398,3)	251,4 (112,9 - 559,8)	95,6 (63,1 - 144,8)
DENV -4	MGT IC 95%	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (NE - NE)	5,0 (NE - NE)	218,4 (198,1 - 240,8)	163,8 (80,3 - 334,2)	100,0 (67,9 - 147,2)
M1							
	N évalués	660	42	83	1693	41	102
DENV -1	MGT IC 95%	117,8 (106,0 - 130,8)	288,7 (179,2 - 465,2)	88,0 (64,6 - 119,8)	2403,7 (2203,6 - 2622,1)	2093,3 (1151,2 - 3806,6)	1385,6 (905,0 - 2121,5)
DENV -2	MGT IC 95%	6277,4 (5647,9 - 6977,1)	5021,5 (2703,9 - 9325,5)	4876,4 (3630,4 - 6549,9)	6695,7 (6300,4 - 7115,8)	3719,7 (2068,3 - 6689,8)	6030,4 (4959,2 - 7333,0)
DENV -3	MGT IC 95%	194,5 (173,6 - 217,9)	43,5 (27,0 - 69,9)	129,4 (93,5 - 179,0)	2254,4 (2093,4 - 2427,8)	1117,9 (546,0 - 2289,0)	1171,9 (824,8 - 1665,0)
DENV -4	MGT IC 95%	110,7 (97,6 - 125,5)	73,5 (50,2 - 107,7)	50,2 (35,8 - 70,4)	1305,7 (1223,5 - 1393,3)	553,2 (290,3 - 1053,9)	949,6 (655,6 - 1375,6)
M3							
	N évalués	701	42	86	1814	41	109
DENV -1	MGT IC 95%	91,1 (81,6 - 101,7)	113,3 (66,5 - 193,0)	54,7 (38,1 - 78,4)	1946,7 (1792,7 - 2113,8)	1625,5 (865,0 - 3054,6)	962,9 (648,2 - 1430,2)
DENV -2	MGT IC 95%	1681,9 (1543,3 - 1833,0)	962,3 (620,9 - 1491,5)	1525,9 (1209,1 - 1925,6)	4825,9 (4571,0 - 5095,1)	3457,8 (2319,9 - 5153,8)	4338,1 (3473,0 - 5418,6)

		Sujets séronégatifs à l'inclusion			Sujets séropositifs à l'inclusion		
Visite	Sérotype	DEN -301 (Groupe TAK -003) ^a	DEN -204 (Groupe 1) ^b	DEN -313 (Tous les sujets) ^c	DEN -301 (Groupe TAK -003) ^d	DEN -204 (Groupe 1) ^e	DEN -313 (Tous les sujets) ^f
DENV -3	MGT IC 95%	94,0 (85,0 - 103,9)	23,7 (16,7 - 33,6)	47,8 (36,8 - 62,1)	1563,3 (1453,3 - 1681,7)	873,7 (482,8 - 1581,0)	725,6 (504,7 - 1043,2)
DENV -4	MGT IC 95%	63,0 (57,0 - 69,8)	30,1 (20,5 - 44,0)	31,1 (23,8 - 40,6)	1002,3 (939,9 - 1068,8)	520,1 (292,3 - 925,6)	700,9 (495,6 - 991,3)

M4 (DEN -301 et DEN -313) / M6 (DEN -204) *

		N évalués	641	42	78	1621	41	104
DENV -1	MGT IC 95%	184,2 (168,6 - 201,3)	157,9 (106,2 - 234,7)	162,8 (118,0 - 224,7)	2115,2 (1957,0 - 2286,3)	1308,7 (704,8 - 2429,9)	1373,0 (935,6 - 2015,0)	
DENV -2	MGT IC 95%	1729,9 (1613,7 - 1854,6)	719,5 (480,3 - 1078,0)	1520,3 (1262,6 - 1830,7)	4897,4 (4645,8 - 5162,5)	3020,2 (2094,9 - 4354,1)	4449,3 (3636,9 - 5443,3)	
DENV -3	MGT IC 95%	228,0 (211,6 - 245,7)	38,4 (30,2 - 48,9)	126,3 (101,8 - 156,5)	1761,0 (1645,9 - 1884,1)	606,7 (331,1 - 1111,5)	967,4 (692,4 - 1351,5)	
DENV -4	MGT IC 95%	143,9 (133,6 - 155,1)	32,5 (23,4 - 45,2)	126,1 (103,8 - 153,1)	1129,4 (1066,3 - 1196,2)	377,1 (224,2 - 634,3)	1066,7 (796,1 - 1429,3)	

M9 (DEN -301 et DEN -313) / M12 (DEN -204) *

		N évalués	607	41	80	1589	38	107
DENV -1	MGT IC 95%	87,8 (79,0 - 97,7)	131,6 (76,5 - 226,5)	95,4 (64,6 - 141,0)	1445,6 (1328,4 - 1573,2)	1133,4 (611,8 - 2099,7)	893,9 (607,8 - 1314,8)	
DENV -2	MGT IC 95%	929,0 (855,1 - 1009,1)	475,8 (304,0 - 744,7)	785,1 (618,4 - 996,7)	3691,4 (3495,7 - 3898,2)	2565,1 (1661,5 - 3960,3)	3122,8 (2520,7 - 3868,8)	
DENV -3	MGT IC 95%	71,7 (65,8 - 78,1)	45,6 (27,4 - 75,8)	53,3 (40,2 - 70,5)	1088,1 (1008,1 - 1174,4)	676,0 (359,2 - 1272,0)	555,9 (393,8 - 784,7)	
DENV -4	MGT IC 95%	64,0 (58,7 - 69,7)	30,7 (19,4 - 48,5)	45,7 (33,8 - 61,7)	778,0 (729,5 - 829,7)	273,6 (161,2 - 464,3)	534,6 (395,7 - 722,2)	

M15 (DEN -301 et DEN -313) / M18 (DEN -204) *

		N évalués	605	41	NA	1610**	40	NA
DENV -1	MGT IC 95%	77,2 (68,6 - 86,7)	148,1 (73,6 - 298,2)	NA	1251,1 (1146,1 - 1365,7)	1574,3 (913,9 - 2711,8)	NA	
DENV -2	MGT IC 95%	656,1 (600,5 - 716,8)	500,9 (313,2 - 801,3)	NA	2994,2 (2832,2 - 3165,4)	2995,6 (1989,7 - 4510,0)	NA	

		Sujets séronégatifs à l'inclusion			Sujets séropositifs à l'inclusion		
Visite	Sérotype	DEN -301 (Groupe TAK -003) ^a	DEN -204 (Groupe 1) ^b	DEN -313 (Tous les sujets) ^c	DEN -301 (Groupe TAK -003) ^d	DEN -204 (Groupe 1) ^e	DEN -313 (Tous les sujets) ^f
DENV -3	MGT IC 95%	53,7 (48,8 - 59,2)	70,5 (40,4 - 123,2)	NA	803,6 (742,0 - 870,4)	1197,0 (645,0 - 2221,4)	NA
DENV -4	MGT IC 95%	64,0 (58,0 - 70,7)	31,0 (19,4 - 49,5)	NA	818,3 (766,5 - 873,6)	321,7 (197,2 - 524,8)	NA

M24 (DEN -204) / M27 (DEN -301) *

	MGT IC 95%	481	37	NA	1423	34	NA
DENV -1	MGT IC 95%	72,7 (62,9 - 84,1)	172,7 (93,1 - 320,4)	NA	1137,2 (1035,4 - 1249,0)	1403,8 (781,7 - 2521,0)	NA
DENV -2	MGT IC 95%	356,4 (320,2 - 396,8)	589,5 (408,7 - 850,3)	NA	1657,0 (1550,3 - 1771,0)	3564,6 (2128,9 - 5968,5)	NA
DENV -3	MGT IC 95%	54,5 (48,3 - 61,5)	60,6 (36,5 - 100,7)	NA	726,8 (666,8 - 792,2)	1100,5 (585,7 - 2067,5)	NA
DENV -4	MGT IC 95%	56,3 (50,2 - 63,1)	50,6 (34,2 - 74,9)	NA	637,0 (593,5 - 683,6)	716,3 (400,2 - 1282,2)	NA

M36 (DEN -204) / M39 (DEN -301) *

	N évalués	702***	36	NA	1816***	30	NA
DENV -1	MGT 95% CI	76,7 (65,9 - 89,2)	262,6 (111,0 - 621,0)	NA	1065,3 (968,0 - 1172,5)	1060,4 (537,4 - 2092,5)	NA
DENV -2	MGT 95% CI	293,7 (264,0 - 326,8)	796,3 (500,2 - 1267,7)	NA	1375,5 (1283,2 - 1474,4)	2730,4 (1525,6 - 4886,8)	NA
DENV -3	MGT 95% CI	52,3 (46,0 - 59,4)	115,5 (62,1 - 214,8)	NA	650,3 (595,1 - 710,5)	704,7 (345,4 - 1437,5)	NA
DENV -4	MGT 95% CI	52,9 (47,2 - 59,3)	89,7 (48,4 - 166,3)	NA	541,2 (503,9 - 581,3)	534,0 (290,8 - 980,2)	NA

M48 (DEN -204) / M51 (DEN -301) *

	N évalués	702***	36	NA	1816***	29	NA
DENV -1	MGT 95% CI	69,2 (59,5 - 80,5)	174,9 (87,6 - 349,0)	NA	1009,9 (924,0 - 1103,8)	983,0 (514,4 - 1878,3)	NA
DENV -2	MGT 95% CI	216,8 (196,7 - 238,9)	503,8 (352,7 - 719,5)	NA	1143,3 (1068,9 - 1222,9)	2623,4 (1545,0 - 4454,4)	NA

		Sujets séronégatifs à l'inclusion			Sujets séropositifs à l'inclusion		
Visite	Sérotype	DEN -301 (Groupe TAK -003) ^a	DEN -204 (Groupe 1) ^b	DEN -313 (Tous les sujets) ^c	DEN -301 (Groupe TAK -003) ^d	DEN -204 (Groupe 1) ^e	DEN -313 (Tous les sujets) ^f
DENV -3	MGT 95% CI	53,1 (47,0 - 59,9)	67,1 (41,3 - 109,1)	NA	654,8 (602,0 - 712,3)	638,3 (320,3 - 1272,2)	NA
DENV -4	MGT 95% CI	43,5 (39,0 - 48,5)	58,3 (35,1 - 96,6)	NA	468,2 (435,5 - 503,2)	499,8 (283,5 - 881,1)	NA

Sources : Section 15. Table 15.2.1.23.3 et Table 15.4.2.3, CSR DEN-204 Table 11.b, CSR DEN-204 Table 11.c, CSR DEN-301 Table 11.sss.

Abréviations : N : effectif ; NE : non estimable ; NA : non disponible

^a : groupe de sujets séronégatifs à l'inclusion inclus dans l'essai DEN-301 ayant reçu 2 doses de vaccin TAK-003 selon le schéma vaccinal final (une dose à M0 et une dose à M3) et qui sont inclus dans le sous-groupe d'immunogénicité.

^b : groupe de sujets inclus dans l'essai DEN-204 ayant reçu une première dose de vaccin TAK-003 à M0, une seconde dose à M3 et un placebo à M12, et qui sont inclus dans le sous-groupe d'immunogénicité.

^c : groupe de sujets séronégatifs à l'inclusion dans l'essai DEN-313. Il s'agit d'un essai à simple bras. L'ensemble des sujets inclus ont reçus 2 doses de vaccin TAK-003 selon le schéma vaccinal final : une dose à M0 et une dose à M3.

^d : groupe de sujets séropositifs à l'inclusion inclus dans l'essai DEN-301 ayant reçu 2 doses de vaccin TAK-003 selon le schéma vaccinal final (une dose à M0 et une dose à M3) et qui sont inclus dans le sous-groupe d'immunogénicité.

^e : groupe de sujets séropositifs à l'inclusion inclus dans l'essai DEN-204 ayant reçu une première dose de vaccin TAK-003 à M0, une seconde dose à M3 et un placebo à M12, et qui sont inclus dans le sous-groupe d'immunogénicité.

^f : groupe de sujets séronégatifs à l'inclusion dans l'essai DEN-313. Il s'agit d'un essai à simple bras. L'ensemble des sujets inclus ont reçus 2 doses de vaccin TAK-003 selon le schéma vaccinal final : une dose à M0 et une dose à M3.

* : Les moments du suivi après la 2ème dose de vaccin (M3) variaient entre l'essai DEN-301 (M4, 9, 15, 27, 39, 51), l'essai DEN-313 (M4 et M9) et l'essai DEN-204 (M6, 12, 13, 18, 24, 36 et 48). Les données à M13 de l'essai DEN-204 ne sont pas présentées dans le tableau.

** : N= 1608 pour DENV-1, N= 1609 pour DENV-2 et N=1610 pour DENV-3 et DENV-4

*** : N évalués incluant les sujets ayant des données manquantes

Pour les 3 autres sérotypes, on observe également à partir de M9, une diminution progressive des Ac mais avec une cinétique d'élimination plus lente que celle du sérotype DENV-2 et une tendance à se stabiliser dans le temps jusqu'à M51 (cf. Figure 9).

Il est à noter qu'à M48 (essai DEN-204) et M51 (essai DEN-301), les niveaux d'Ac dirigés contre les 4 sérotypes restaient au-dessus des niveaux d'Ac à l'inclusion. Cependant, les niveaux des MGT dirigés contre le sérotype DENV-3 et DENV-4 étaient plus proches des niveaux d'inclusion par rapport à ceux des sérotypes DENV-1 et DENV-2 (1 009,9 vs 411,3 pour DENV-1, 1 113,3 vs 753,1 pour DENV-2, 654,8 vs 357,7 pour DENV-3 et 468,2 vs 218,4 pour DENV-4 dans l'essai DEN-301).

Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion

Dans l'ensemble, le vaccin était également immunogène chez les sujets séronégatifs, vivant en zones endémiques, vis à vis des 4 sérotypes vaccinaux, mais avec des niveaux d'Ac statistiquement moins élevés que chez les sujets séropositifs à l'inclusion, spécifiquement pour les 3 sérotypes DENV-1, DENV-3 et DENV-4. Le vaccin induit également une meilleure réponse immune humorale contre le sérotype DENV-2, comme observé chez les sujets séropositifs.

A l'inclusion, les niveaux d'Ac des sujets séronégatifs étaient inférieurs à 10 qui était la limite inférieure de détection du test MNT₅₀. Consensuellement, les niveaux étaient mis à 5 dans le tableau 3.

Un mois après la vaccination (M1), dans les 3 essais, les MGT des Ac neutralisants contre chaque sérotype ont augmenté après la première dose de vaccin pour atteindre un pic un mois après la première dose de vaccin. Le pic était nettement très élevé pour le sérotype DENV-2 par rapport aux autres sérotypes. Pour illustrer, dans l'essai DEN-301, les niveaux d'Ac dirigés contre DENV-2 (MGT à 6 277,4) étaient 30 à 55 fois plus élevés que pour les 3 autres sérotypes (MGT à 117,8 pour DENV-1, à 194,5 pour DENV-3, à 110,7 pour DENV-4). Il est à noter que seulement DENV-2 provoque une augmentation comparable à celle observée chez les sujets séropositifs à M1 (MGT à 6 277,4 et 6 695,7 respectivement, dans l'essai DEN-301). Cependant, pour les 3 sérotypes DENV-1, DENV-3 et DENV-4, les niveaux d'Ac au pic, à M1, étaient 2 à 3,5 fois moins élevés que les niveaux d'Ac à l'inclusion observés chez les sujets séropositifs dans l'essai DEN-301 (117,8 vs 411,3 pour DENV-1, 194,5 vs 357,7 pour DENV-3 et 110,7 vs 218,4 pour DENV-4) (cf. Tableau 7Tableau 7).

Il est observé dans les 3 essais que, **chez les séronégatifs, le vaccin induit une meilleure réponse contre le sérotype DENV-2, à des niveaux similaires à celle observée chez les sujets séropositifs ; et dans une moindre mesure pour les 3 autres sérotypes.**

Trois mois après la vaccination (M3), les MGT ont diminué pour l'ensemble des 4 sérotypes dans les 3 essais. Il est noté une diminution très rapide des titres d'Ac pour DENV-2 chez les sujets séronégatifs (allant de 6 277,4 à M1 à 1 681,9 à M3) par rapport aux sujets séropositifs (allant de 6 695,7 à M1 à 4 825,9 à M3).

Un mois après la seconde dose de vaccin (M4), comme observé chez les sujets séropositifs, les MGT ont légèrement augmenté sans atteindre le pic à M1. Dans l'essai DEN-301, cette augmentation allait de 1 681,9 (M3) à 1 729,9 (M4) pour le sérotype DENV-2. Pour les 3 autres sérotypes, elle allait de 91,1 à 184,2 pour DENV-1, de 94,0 à 228,0 pour DENV-3 et de 63,0 à 143,9 pour DENV-4.

Comme observé chez les sujets séropositifs, la seconde dose de vaccin n'induit pas un effet comparable à celui induit par la première dose de vaccin un mois après son administration.

Neuf mois après la vaccination (M9), les MGT diminuent rapidement pour les 4 sérotypes. **Il est à noter que la cinétique d'élimination des Ac est plus rapide chez les sujets séronégatifs par**

rapport aux sujets séropositifs. Comme spécifié plus haut, cette observation a été faite à 6 mois pour l'essai DEN-204 et que le suivi de l'essai DEN-313 s'est terminé à M9.

Comme observé chez les séropositifs, dans l'essai DEN-301, la cinétique d'élimination est plus rapide pour les Ac dirigés contre DENV-2 par rapport aux autres sérotypes jusqu'à M27. On note par la suite une diminution plus lente jusqu'à M51 (cf. Figure 9).

Pour les 3 autres sérotypes, on observe également à partir du M9 une diminution progressive des Ac mais avec une cinétique d'élimination plus lente que celle du sérotype DENV-2 et une tendance à se stabiliser dans le temps jusqu'à M51 (cf. Figure 9).

Il est à noter qu'à M48 (essai DEN-204) et M51 (essai DEN-301), les niveaux d'Ac dirigés contre les 4 sérotypes restaient au-dessus des niveaux d'Ac à l'inclusion, mais étaient à des niveaux 4 à 6 fois plus faibles que les niveaux d'Ac à l'inclusion des sujets séropositifs (69,2 vs 411,3 pour DENV-1 ; 216,8 vs 753,1 pour DENV-2 ; 53,1 vs 357,7 pour DENV-3 et 43,5 vs 218,4 pour DENV-4 dans l'essai DEN-301).

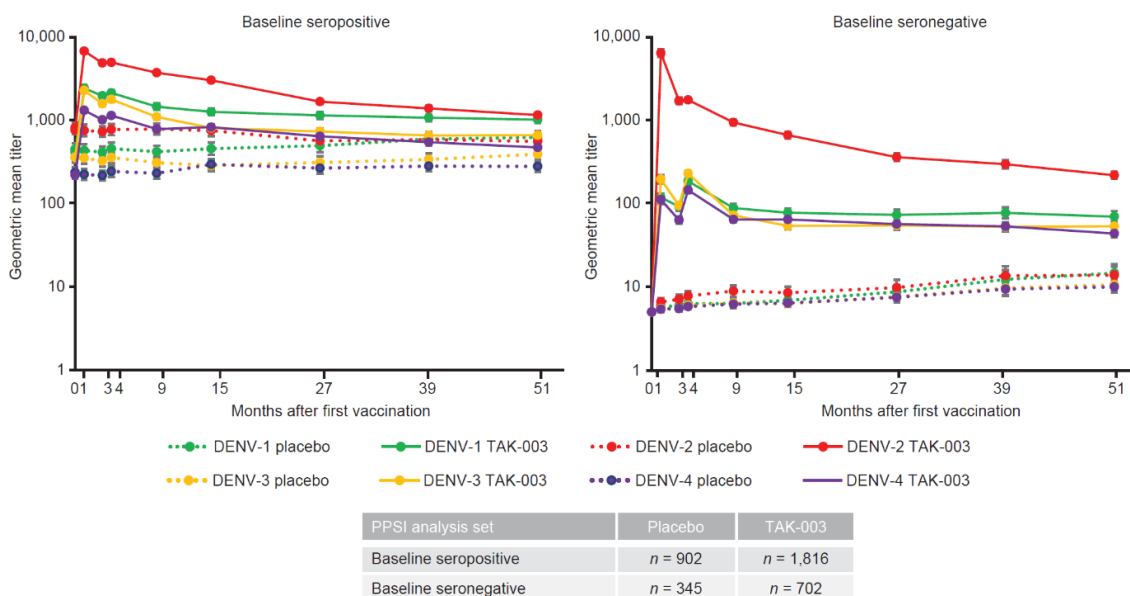


Figure 9 : Essai DEN-301 : Evolution des moyennes géométriques des titres (IC 95%) en anticorps neutralisants obtenus pour chaque sérotype vaccinal entre le début de l'étude et 54 mois après la deuxième vaccination (sous-groupe d'immunogénicité per protocole) d'après Tricou *et al.*, 2024 (71).

Il est remarqué la présence d'un pic d'Ac neutralisants à distance de la seconde dose, à différents moments du suivi dans l'essai DEN-204. Il est plus marqué chez les sujets séronégatifs. Ce pic n'est pas commenté/discuté par le laboratoire Takeda. Une des hypothèses émises serait un boost naturel à la suite d'une infection asymptomatique lors d'une éventuelle épidémie dans les régions où se sont déroulés les essais cliniques, mais il n'est pas possible de conclure formellement.

Dans les régions endémiques de dengue, l'immunogénicité à médiation humorale a été évaluée uniquement chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans. Elle n'a pas été évaluée chez les adultes.

En synthèse, le vaccin TAK-003 s'est révélé immunogène avec une meilleure réponse immunitaire notée chez les sujets séropositifs au moment de l'inclusion, excepté pour le sérotype DENV-2, pour

lequel la réponse immunitaire était comparable dans les 2 groupes de sujets. Cependant, un déclin plus rapide des titres d'Ac pour DENV-2 est observé chez les sujets séronégatifs. Il est à noter que la réponse immunitaire induite par le vaccin atteint son maximum un mois après la première dose pour les 4 sérotypes, tandis que la seconde dose de vaccin n'induit pas une réponse comparable. Globalement, un déclin des titres d'Ac est noté à partir de M4 avec une tendance à se stabiliser dans le temps à partir de M9 pour les DENV-1, 3 et 4 et à partir de M27 pour DENV-2.

Les données à long terme (M48 et M51), suggèrent une persistance dans le temps des titres d'Ac neutralisants. Cependant, en l'absence de corrélat de protection établi pour la dengue, il est difficile de conclure sur l'impact de la persistance de ces Ac à ces niveaux par rapport à l'efficacité vaccinale attendue.

Dans l'ensemble, le vaccin induit une meilleure réponse immunitaire humorale contre le sérotype DENV-2 ; elle était moindre contre les sérotypes DENV-3 et DENV-4. Ces données sont à corréler avec les données d'efficacité et d'innocuité.

5.2.1.3. Evolution de la séropositivité, selon le statut sérologique à l'inclusion

Les données concernant le taux de séropositivité présentées ici proviennent de l'essai pivot DEN-301, car c'est l'essai qui a permis un suivi assez long de la séropositivité (jusqu'à 51 mois).

Les taux de séropositivité pour chaque sérotype et par statut sérologique sont présentés dans le Tableau 8 et les données de la séropositivité trivalente et tétravalente par statut sérologique à l'inclusion dans le Tableau 9.

Chez les sujets séropositifs à l'inclusion :

– Taux de séropositivité pour chaque sérotype individuel

A l'inclusion, les taux de séropositivité pour chaque sérotype individuel étaient déjà élevés chez les sujets séropositifs, à la fois dans le groupe TAK-003 et dans le groupe placebo (89,1 % vs 90,6 % pour DENV-1, 96,5 % vs 97,2 % pour DENV-2, 88,1 % vs 88,0 % pour DENV-3 et 88,1 % vs 87,4 % pour DENV-4, respectivement).

Après la vaccination, dans le groupe TAK-003, les taux de séropositivité pour chaque sérotype individuel ont augmenté pour atteindre un **maximum un mois après la seconde dose de vaccin (M4)** avec des taux supérieurs à **99,9 %** pour DENV-1, **99,9 %** pour DENV-2, **99,8 %** pour DENV-3 et supérieurs à **99,9 %** pour DENV-4. Les taux sont restés stables tout au long du suivi. **A M51**, ils se situaient entre **98,8 %** et **>99,9 %**.

– Séropositivité trivalente et tétravalente

A l'inclusion, dans le groupe TAK-003, la plupart des sujets présentaient au moins une séropositivité trivalente ou tétravalente (87,5 % et 83,5 %, respectivement).

Après la vaccination, la séropositivité trivalente et tétravalente augmentait pour atteindre un **maximum un mois après la seconde dose (M4)** avec **99,9 %** et **99,8 %** respectivement et sont restées plus ou moins stables tout au long du suivi. **A M51**, elles étaient restées élevées avec **99,0%** de séropositivité trivalente et **98,2%** tétravalente.

En revanche, dans le groupe placebo, les taux de séropositivité pour chaque sérotype individuel, ainsi que la séropositivité trivalente et tétravalente n'ont que légèrement augmenté au cours de l'étude, sans changement significatif par rapport à l'inclusion.

Il est néanmoins important de rappeler qu'une réactivité croisée peut être observée avec le vaccin et que les données présentées ne permettent pas de distinguer la part de cette réactivité croisée par rapport à une réponse en anticorps protecteurs homotypiques dirigés contre 3 ou 4 sérotypes, surtout au long cours.

Tableau 8 : Essai DEN-301 : Taux de séropositivité pour chaque sérotype par visite (M0, M1, M3, M4, M9, M15, M27, M39, M51) – Sujets séropositifs et sujets séronégatifs à l'inclusion (sous-groupe d'analyse d'immunogénicité en per protocole)

Sérotype	Visites	Sujets séropositifs		Sujets séronégatifs	
		Placebo (N=902)	TAK-003 (N=1816)	Placebo (N=345)	TAK-003 (N=702)
DENV-1	Inclusion	90,6 (88,5 - 92,4)	89,1 (87,6 - 90,5)	0 (0 - 1,1)	0 (0 - 0,5)
	M1	88,6 (86,3 - 90,7)	99,5 (99,1 - 99,8)	4,9 (2,8 - 7,8)	94,1 (92,0 - 95,8)
	M3	90,2 (88,1 - 92,1)	99,3 (98,8 - 99,6)	6,1 (3,8 - 9,2)	91,6 (89,3 - 93,5)
	M4	90,3 (88,1 - 92,3)	>99,9 (99,7 - 100)	8,3 (5,5 - 11,9)	99,5 (98,6 - 99,9)
	M9	89,8 (87,5 - 91,8)	99,6 (99,1 - 99,8)	9,0 (6,0 - 12,8)	95,1 (93,0 - 96,6)
	M15	90,3 (88,0 - 92,2)	99,3 (98,7 - 99,6)	10,2 (7,1 - 14,1)	93,1 (90,7 - 95,0)
	M27	90,6 (88,2 - 92,7)	99,2 (98,5 - 99,6)	14,6 (10,6 - 19,5)	90,4 (87,5 - 92,9)
	M39	90,8 (88,4 - 92,8)	98,9 (98,2 - 99,4)	20,3 (15,6 - 25,7)	87,2 (84,1 - 90,0)
	M51	91,5 (89,2 - 93,4)	99,0 (98,3 - 99,4)	24,4 (19,5 - 29,8)	83,9 (80,6 - 86,9)
DENV-2	Inclusion	97,2 (95,9 - 98,2)	96,5 (95,6 - 97,3)	0 (0 - 1,1)	0 (0 - 0,5)
	M1	93,3 (91,4 - 94,9)	99,9 (99,6 - 100)	10,7 (7,5 - 14,5)	98,6 (97,4 - 99,4)
	M3	93,9 (92,1 - 95,4)	>99,9 (99,7 - 100)	12,2 (8,9 - 16,1)	99,0 (98,0 - 99,6)
	M4	93,6 (91,7 - 95,2)	99,9 (99,6 - 100)	14,7 (11,0 - 19,1)	100 (99,4 - 100)
	M9	94,6 (92,8 - 96,1)	100 (99,8 - 100)	18,3 (14,1 - 23,2)	100 (99,4 - 100)
	M15	92,9 (90,9 - 94,6)	>99,9 (99,7 - 100)	13,1 (9,5 - 17,3)	100 (99,4 - 100)
	M27	93,6 (91,4 - 95,3)	>99,9 (99,6 - 100)	15,4 (11,2 - 20,4)	99,8 (98,8 - 100)
	M39	93,4 (91,3 - 95,1)	>99,9 (99,6 - 100,0)	21,5 (16,6 - 26,9)	100 (99,3 - 100)
	M51	93,3 (91,2 - 95,0)	>99,9 (99,6 - 100)	23,7 (18,9 - 29,0)	99,6 (98,7 - 100)
DENV-3	Inclusion	88,0 (85,7 - 90,1)	88,1 (86,5 - 89,6)	0 (0 - 1,1)	0 (0 - 0,5)
	M1	87,6 (85,1 - 89,7)	99,8 (99,4 - 99,9)	4,0 (2,1 - 6,7)	96,1 (94,3 - 97,4)
	M3	87,3 (84,9 - 89,4)	99,5 (99,1 - 99,8)	2,0 (0,8 - 4,1)	94,4 (92,5 - 96,0)
	M4	87,9 (85,5 - 90,1)	99,8 (99,5 - 100)	5,1 (2,9 - 8,2)	100 (99,4 - 100)
	M9	87,1 (84,6 - 89,4)	99,7 (99,4 - 99,9)	7,7 (4,9 - 11,3)	96,4 (94,6 - 97,7)
	M15	86,3 (83,7 - 88,6)	99,5 (99,0 - 99,8)	8,3 (5,5 - 11,9)	92,7 (90,4 - 94,7)
	M27	88,4 (85,8 - 90,7)	99,2 (98,6 - 99,6)	12,7 (8,9 - 17,4)	91,7 (88,8 - 94,0)
	M39	88,2 (85,5 - 90,5)	98,8 (98,0 - 99,3)	17,2 (12,9 - 22,4)	87,1 (83,9 - 89,8)
	M51	89,8 (87,4 - 91,9)	98,8 (98,2 - 99,3)	20,6 (16,0 - 25,7)	87,2 (84,1 - 89,9)

Sérotype	Visites	Sujets séropositifs		Sujets séronégatifs	
		Placebo (N=902)	TAK-003 (N=1816)	Placebo (N=345)	TAK-003 (N=702)
DENV-4	Inclusion	87,4 (85,0 - 89,5)	88,1 (86,5 - 89,6)	0 (0 - 1,1)	0 (0 - 0,5)
	M1	86,6 (84,1 - 88,8)	99,6 (99,2 - 99,9)	1,8 (0,7 - 3,9)	90,5 (88,0 - 92,6)
	M3	86,9 (84,5 - 89,0)	99,3 (98,8 - 99,7)	2,9 (1,4 - 5,3)	92,0 (89,8 - 93,9)
	M4	88,3 (85,9 - 90,4)	>99,9 (99,7 - 100)	4,8 (2,7 - 7,8)	99,8 (99,1 - 100)
	M9	87,6 (85,1 - 89,9)	99,7 (99,3 - 99,9)	6,3 (3,9 - 9,7)	97,0 (95,4 - 98,2)
	M15	88,8 (86,4 - 90,9)	99,6 (99,2 - 99,9)	8,0 (5,2 - 11,5)	95,0 (93,0 - 96,6)
	M27	89,8 (87,2 - 91,9)	99,7 (99,3 - 99,9)	13,1 (9,2 - 17,8)	94,2 (91,7 - 96,1)
	M39	90,3 (87,9 - 92,4)	99,8 (99,4 - 100,0)	18,4 (13,9 - 23,6)	93,4 (91,0 - 95,4)
	M51	90,5 (88,2 - 92,6)	99,0 (98,3 - 99,4)	22,0 (17,3 - 27,2)	87,9 (84,9 - 90,5)

Source : CSR DEN-301, Table 11.rrr

Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion :

- Taux de séropositivité pour chaque sérotype individuel

À l'inclusion, les taux de séropositivité étaient nuls chez les sujets séronégatifs.

Après la vaccination, dans le groupe TAK-003, les taux de séropositivité pour chaque sérotype individuel ont augmenté (cf. Tableau 8 Tableau 8).

Pour le sérotype DENV-2, le taux augmentait un mois après la première dose de vaccin (M1) et atteint un maximum à 4 mois, un mois après la seconde dose (**100 %**). Puis il est resté **plus ou moins stable tout au long du suivi comme observé chez les sujets séropositifs**. À M51, **99,6 %** des sujets du groupe TAK-003 étaient séropositifs à DENV-2.

Pour les 3 autres sérotypes, les taux augmentaient un mois après la première dose de vaccin (M1) puis diminuaient à M3 et augmentaient pour atteindre **un maximum à M4** (un mois après la seconde dose de vaccin) avec des taux avoisinants ceux observés pour ces 3 sérotypes, au même instant t, chez les sujets séropositifs avec 99,5 % pour DENV-1, 100 % pour DENV-3 et 99,8 % pour DENV-4. Par la suite, les taux de séropositivité **déclinaient progressivement dans le temps** pour arriver à des taux avoisinant les taux à l'inclusion chez les sujets séropositifs à M51 (83,9 % vs 89,1 % pour DENV-1, 87,2 % vs 88,1 % pour DENV-3 et 87,9 % vs 88,1 % pour DENV-4).

Tableau 9 : Essai DEN-301 : Taux de séropositivité trivalente et tétravalente par visite (M0, M1, M3, M4, M9, M15, M27, M39, M51) – Sujets séropositifs et sujets séronégatifs à l'inclusion (sous-groupe d'analyse d'immunogénicité en per protocole)

Séropositivité	Sujets séropositifs		Sujets séronégatifs	
	Placebo (N=902)	TAK-003 (N=1816)	Placebo (N=345)	TAK-003 (N=702)
Au moins trivalente				
Inclusion	87,3 (84,9 - 89,4)	87,5 (85,9 - 89,0)	0 (0,0 - 1,1)	0 (0,0 - 0,5)
M1	87,2 (84,7 - 89,4)	99,8 (99,5 - 100,0)	1,2 (0,3 - 3,1)	96,5 (94,8 - 97,8)

Séropositivité	Sujets séropositifs		Sujets séronégatifs	
	Placebo (N=902)	TAK-003 (N=1816)	Placebo (N=345)	TAK-003 (N=702)
M3	87,7 (85,3 - 89,7)	99,7 (99,3 - 99,9)	1,7 (0,6 - 3,7)	94,9 (93,0 - 96,4)
M4	88,4 (86,0 - 90,5)	99,9 (99,6 - 100,0)	4,2 (2,2 - 7,0)	99,8 (99,1 - 100,0)
M9	87,3 (84,7 - 89,5)	99,7 (99,4 - 99,9)	5,7 (3,3 - 8,9)	97,5 (96,0 - 98,6)
M15	87,3 (84,8 - 89,5)	99,5 (99,0 - 99,8)	7,6 (5,0 - 11,2)	94,5 (92,4 - 96,2)
M27	89,2 (86,6 - 91,4)	99,4 (98,9 - 99,8)	13,1 (9,2 - 17,8)	92,7 (90,0 - 94,9)
M39	89,0 (86,5 - 91,3)	99,2 (98,6 - 99,6)	18,0 (13,5 - 23,2)	91,2 (88,4 - 93,4)
M51	90,2 (87,9 - 92,3)	99,0 (98,4 - 99,5)	22,0 (17,3 - 27,2)	87,5 (84,5 - 90,2)
Tétravalente				
Inclusion	83,5 (80,9 - 85,8)	83,5 (81,7 - 85,2)	0 (0,0 - 1,1)	0 (0 - 0,5)
M1	82,9 (80,2 - 85,4)	99,1 (98,5 - 99,5)	0,9 (0,2 - 2,6)	85,3 (82,4 - 87,9)
M3	83,6 (81,0 - 86,0)	98,6 (97,9 - 99,1)	1,4 (0,5 - 3,3)	84,3 (81,4 - 86,9)
M4	85,2 (82,6 - 87,6)	99,8 (99,5 - 100,0)	3,5 (1,8 - 6,2)	99,5 (98,6 - 99,9)
M9	84,6 (81,9 - 87,0)	99,2 (98,7 - 99,6)	5,3 (3,1 - 8,5)	91,3 (88,7 - 93,4)
M15	84,6 (82,0 - 87,1)	99,1 (98,5 - 99,5)	7,0 (4,4 - 10,4)	87,8 (84,9 - 90,3)
M27	86,4 (83,6 - 88,9)	98,8 (98,1 - 99,3)	12,3 (8,6 - 16,9)	85,9 (82,4 - 88,9)
M39	86,9 (84,1 - 89,3)	98,3 (97,4 - 98,9)	17,2 (12,9 - 22,4)	80,3 (76,7 - 83,6)
M51	87,2 (84,6 - 89,6)	98,2 (97,4 - 98,8)	20,6 (16,0 - 25,7)	76,2 (72,4 - 79,7)

Source : CSR DEN-301, Table 11.qqq

– Séropositivité trivalente et tétravalente

De même, les séropositivités trivalente et tétravalente dans le groupe TAK-003 augmentaient un mois après la première dose de vaccin (M1) puis diminuaient à M3 et augmentaient pour atteindre un maximum à M4 (un mois après la seconde dose de vaccin) avec des taux avoisinants ceux observés chez les sujets séropositifs (99,8 % et 99,5 %, respectivement). Par la suite, elles **déclinaient progressivement dans le temps** pour arriver à des taux avoisinants le taux à l'inclusion chez les sujets séropositifs à M51 pour la séropositivité trivalente (87,5 %) et inférieure au taux d'inclusion chez les sujets séropositifs pour la tétravalente (76,2 % vs 83,5 %). Ces données suggèrent que 23,3 % des sujets séronégatifs qui ont eu une séroconversion aux 4 sérotypes après la vaccination n'étaient plus séropositifs à l'ensemble des 4 sérotypes à M51.

En revanche, dans le groupe placebo, les taux de séropositivité (pour chaque sérotype, trivalente et tétravalente) augmentaient progressivement au cours du temps jusqu'à M51 (cf. Tableau 8Tableau 8 et Tableau 9Tableau 9) avec des taux avoisinants les 20 %. La séroconversion chez les sujets du groupe placebo pourrait suggérer une infection naturelle soit par le virus de la dengue soit par d'autres flavivirus. Ce qui pourrait suggérer aussi que le déclin au fil du temps de la séropositivité trivalente et tétravalente observé chez les sujets séronégatifs vaccinés serait encore plus marqué en l'absence de contamination par le virus sauvage.

Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, la séropositivité tétravalente (c'est-à-dire pour l'ensemble des 4 sérotypes) a été atteinte très rapidement chez 99,1 % des sujets, un mois après la première dose de vaccin (M1). Cette séropositivité tétravalente a persisté dans le temps avec un taux de 98,2% à 51 mois de suivi.

Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, la séropositivité tétravalente a été atteinte chez 99,5 % des sujets et uniquement à M4 (ie un mois après la seconde dose de vaccin), avec un déclin observé dans le temps (76,2 % à M51). Ce qui suggère que 23,8 % des sujets séronégatifs à l'inclusion, qui ont eu une séroconversion à l'ensemble des 4 sérotypes, après la vaccination, perdent cette séropositivité tétravalente à 51 mois de suivi.

5.2.1.4. Immunogénicité en sous-groupe dans les régions endémiques

Selon l'âge

Des analyses de l'immunogénicité du vaccin TAK-003 ont été effectuées par sous-groupes d'âge dans l'essai pivotale DEN-301.

Les résultats des analyses d'immunogénicité par groupe d'âge (4-5 ans, 6-11 ans, et 12-16 ans) dépendaient des différentes proportions de sujets séropositifs et séronégatifs à l'inclusion dans chaque groupe d'âge. Il y avait moins de sujets séropositifs dans le groupe d'âge de 4 à 5 ans que dans les 2 autres groupes.

Chez l'ensemble des sujets, les résultats montraient que, les MGT à l'inclusion était significativement plus faibles chez les sujets âgés de 4 à 5 ans par rapport aux 2 autres groupes et les MGT augmentaient avec l'âge (cf. Tableau 10). Tout au long du suivi, les MGT étaient significativement plus faibles chez les sujets âgés de 4 à 5 ans, plus élevées chez ceux âgés de 6 à 11 ans et très élevées chez ceux âgés de 12 à 16 ans pour chaque sérotype, probablement en raison de la plus faible proportion de sujets séropositifs dans le groupe des plus jeunes (58,7 %), en comparaison aux groupes d'âges plus élevés (68,9 % et 83,7 %, respectivement).

Il est à noter que chez les sujets séropositifs, cette augmentation des MGT avec l'âge a été observée également de manière significative. En revanche, chez les sujets séronégatifs, cet effet âge était observé mais n'était pas statistiquement significatif.

Cette augmentation des MGT avec l'âge a également été rapporté par **Sirivichayakul et al.** en 2022 (72), dans le suivi à long terme (3 ans) de la tolérance et de l'immunogénicité du vaccin TAK-003 dans l'essai de phase 2 DEN-203. Dans cette étude, les sujets ont été répartis dans 5 groupes d'âge (groupe 1 : 21 à 45 ans, n=38 ; groupe 2 : 12 à 20 ans, n=36 ; groupe 3 : 6 à 11 ans, n=38 ; groupe 4 : 1,5 à 5 ans, n=36 et groupe 5 : 1,5 à 11 ans, n=212). L'évaluation de l'immunogénicité étaient un des objectifs principaux de cet essai. Les auteurs rapportent que le degré de réponse immunitaire variait avec les groupes d'âge avec une tendance plus élevée des MGT dans les groupes des plus âgés chez les sujets séropositifs.

Dans l'ensemble, la tendance d'évolution des Ac dans chaque groupe était similaire à celle décrite pour l'ensemble des sujets des régions endémiques, c'est-à-dire, une augmentation des Ac dirigés contre chaque sérotype pour chaque groupe d'âge à M1, une diminution des Ac à M3 puis une légère augmentation à M4 (un mois après la seconde dose de vaccin) et un déclin progressif par la suite jusqu'à M9. Ensuite, pour DENV-2, une diminution rapide des titres est observée jusqu'à M27 puis un déclin lent jusqu'à M51. Pour les 3 autres sérotypes, une tendance à se stabiliser dans le temps est notée de M9 à M51. Pour chaque groupe d'âge, les MGT à M51 restaient supérieurs aux niveaux d'inclusion.

Tableau 10 : Distribution par âge des MGT pour chaque sérotype de dengue selon le statut sérologique à l'inclusion. Sous-groupe d'immunogénicité en *per protocol*.

		Sujets séronégatifs à l'inclusion			Sujets séropositifs à l'inclusion			Ensemble des sujets		
Visite	Sérotype	4 à 5 ans (N=132)	6 à 11 ans (N=433)	12 à 16 ans (N=137)	4 à 5 ans (N=184)	6 à 11 ans (N=953)	12 à 16 ans (N=679)	4 à 5 ans (N=316)	6 à 11 ans (N=1386)	12 à 16 ans (N=816)
Inclusion										
	N évalués	132	433	137	184	953	679	316	1386	816
DENV-1	MGT 95% CI	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (5,0 - 5,0)	161,6 (112,9 - 231,3)	322,7 (274,2 - 379,8)	744,6 (622,2 - 891,1)	37,8 (28,5 - 50,2)	87,8 (75,4 - 102,1)	321,4 (263,9 - 391,5)
DENV-2	MGT 95% CI	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (5,0 - 5,0)	289,0 (210,8 - 396,2)	617,3 (537,7 - 708,7)	1291,7 (1104,8 - 1510,2)	53,1 (39,8 - 70,8)	137,1 (117,9 - 159,5)	507,8 (418,6 - 616,0)
DENV-3	MGT 95% CI	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (5,0 - 5,0)	161,0 (113,1 - 229,2)	261,4 (225,0 - 303,7)	690,5 (589,1 - 809,4)	37,8 (28,6 - 49,9)	75,9 (65,9 - 87,5)	301,6 (251,1 - 362,2)
DENV-4	MGT 95% CI	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (5,0 - 5,0)	5,0 (5,0 - 5,0)	109,2 (79,0 - 150,9)	177,1 (154,5 - 203,0)	353,7 (305,3 - 409,8)	30,1 (23,4 - 38,8)	58,1 (51,1 - 66,0)	173,0 (146,8 - 203,9)
M1										
	N évalués	124	403	133	180	882	631	304	1285	764
DENV-1	MGT 95% CI	116,9 (91,5 - 149,4)	123,5 (108,1 - 141,1)	102,6 (80,5 - 130,9)	1455,6 (1088,4 - 1946,8)	2189,9 (1932,4 - 2481,9)	3159,2 (2781,6 - 3588,1)	520,4 (408,2 - 663,3)	888,8 (788,2 - 1002,3)	1739,8 (1503,4 - 2013,3)
DENV-2	MGT 95% CI	5798,9 (4776,6 - 7040,1)	6180,4 (5399,7 - 7074,0)	7085,5 (5367,5 - 9353,4)	5369,3 (4381,4 - 6579,9)	6998,0 (6425,7 - 7621,2)	6704,1 (6094,5 - 7374,7)	5540,6 (4800,6 - 6394,6)	6730,6 (6261,5 - 7234,8)	6769,0 (6173,4 - 7422,1)
DENV-3	MGT 95% CI	163,7 (124,0 - 216,3)	193,0 (167,3 - 222,6)	233,6 (180,7 - 302,0)	1649,6 (1302,4 - 2089,3)	1975,3 (1782,2 - 2189,3)	2964,7 (2637,2 - 3332,9)	642,9 (515,7 - 801,4)	952,5 (859,9 - 1055,1)	1904,9 (1678,7 - 2161,6)
DENV-4	MGT 95% CI	92,1 (68,8 - 123,4)	108,6 (93,2 - 126,6)	138,9 (101,2 - 190,7)	1013,1 (802,7 - 1278,5)	1245,5 (1136,5 - 1365,0)	1499,4 (1360,4 - 1652,5)	381,0 (304,3 - 477,1)	579,5 (524,2 - 640,8)	990,9 (882,1 - 1113,2)
M3										
	N évalués	132	432	137	184	951	679	316	1383	816
DENV-1	MGT 95% CI	92,3 (70,8 - 120,3)	87,0 (76,2 - 99,2)	104,2 (78,3 - 138,6)	1116,8 (841,9 - 1481,3)	1705,2 (1516,2 - 1917,8)	2723,7 (2415,5 - 3071,2)	394,2 (310,2 - 501,0)	673,0 (599,2 - 756,0)	1574,7 (1370,7 - 1809,1)
DENV-2	MGT 95% CI	1273,0 (1051,1 - 1541,6)	1657,1 (1484,1 - 1850,2)	2305,6 (1908,2 - 2785,7)	3249,2 (2686,2 - 3930,1)	4777,7 (4439,5 - 5141,8)	5450,2 (4996,5 - 5945,2)	2196,7 (1899,7 - 2540,2)	3432,2 (3212,0 - 3667,5)	4717,2 (4346,4 - 5119,7)

		Sujets séronégatifs à l'inclusion			Sujets séropositifs à l'inclusion			Ensemble des sujets		
Visite	Sérotype	4 à 5 ans (N=132)	6 à 11 ans (N=433)	12 à 16 ans (N=137)	4 à 5 ans (N=184)	6 à 11 ans (N=953)	12 à 16 ans (N=679)	4 à 5 ans (N=316)	6 à 11 ans (N=1386)	12 à 16 ans (N=816)
DENV-3	MGT 95% CI	85,4 (67,8 - 107,4)	91,1 (80,6 - 103,1)	113,5 (88,0 - 146,3)	943,0 (728,5 - 1220,9)	1330,9 (1203,8 - 1471,4)	2244,9 (2010,4 - 2506,8)	345,7 (277,2 - 431,2)	576,0 (519,8 - 638,2)	1360,0 (1198,0 - 1544,0)
DENV-4	MGT 95% CI	54,8 (43,0 - 69,9)	61,6 (3,59) (54,6 - 69,5)	77,7 (59,6 - 101,3)	676,0 (533,3 - 856,9)	902,3 (824,2 - 987,8)	1292,2 (1177,1 - 1418,6)	236,7 (190,1 - 294,6)	390,1 (353,7 - 430,2)	806,1 (718,6 - 904,2)

M4

	N évalués	123	394	124	169	838	614	292	1232	738
DENV-1	MGT 95% CI	232,9 (191,4 - 283,5)	173,4 (154,7 - 194,2)	177,2 (144,6 - 217,1)	1454,2 (1150,2 - 1838,6)	1900,8 (1700,6 - 2124,6)	2713,3 (2407,0 - 3058,6)	672,3 (556,3 - 812,6)	883,8 (796,0 - 981,2)	1715,4 (1508,6 - 1950,6)
DENV-2	MGT 95% CI	1490,0 (1297,8 - 1710,7)	1678,3 (1533,2 - 1837,2)	2208,8 (1876,0 - 2600,7)	3289,5 (2743,7 - 3943,8)	4827,7 (4498,7 - 5180,8)	5572,2 (5115,4 - 6069,7)	2356,4 (2074,0 - 2677,2)	3443,4 (3235,2 - 3665,1)	4769,8 (4402,6 - 5167,7)
DENV-3	MGT 95% CI	224,0 (191,4 - 262,0)	234,9 (213,8 - 258,1)	211,1 (174,4 - 255,6)	1229,8 (967,4 - 1563,5)	1549,5 (1415,0 - 1696,9)	2314,6 (2080,1 - 2575,5)	600,2 (500,7 - 719,5)	847,6 (778,9 - 922,3)	1547,9 (1380,6 - 1735,5)
DENV-4	MGT 95% CI	149,1 (125,0 - 177,8)	145,1 (132,5 - 159,0)	135,4 (112,1 - 163,5)	907,5 (752,0 - 1095,1)	1033,7 (953,7 - 1120,3)	1353,5 (1237,5 - 1480,4)	424,0 (359,0 - 500,9)	551,7 (509,1 - 597,9)	919,3 (830,2 - 1018,1)

M9

	N évalués	114	371	122	165	826	598	279	1197	720
DENV-1	MGT 95% CI	97,3 (76,0 - 124,6)	84,3 (74,0 - 96,0)	90,5 (68,9 - 118,8)	890,1 (677,0 - 1170,3)	1216,9 (1079,9 - 1371,4)	2096,4 (1845,8 - 2381,2)	360,3 (286,5 - 453,1)	532,0 (474,0 - 597,0)	1230,8 (1065,9 - 1421,3)
DENV-2	MGT 95% CI	747,2 (619,3 - 901,4)	892,2 (802,9 - 991,5)	1287,3 (1073,6 - 1543,5)	2433,7 (2004,0 - 2955,7)	3431,0 (3184,5 - 3696,6)	4581,5 (4215,6 - 4979,1)	1502,2 (1288,4 - 1751,4)	2260,1 (2106,4 - 2424,9)	3694,7 (3400,0 - 4015,1)
DENV-3	MGT 95% CI	59,8 (49,6 - 72,1)	73,9 (66,8 - 81,9)	77,2 (61,2 - 97,5)	692,1 (537,6 - 890,9)	893,8 (805,4 - 991,9)	1617,7 (1436,8 - 1821,4)	254,5 (204,4 - 316,8)	412,8 (372,8 - 457,2)	966,2 (844,3 - 1105,7)
DENV-4	MGT 95% CI	65,0 (52,7 - 80,1)	63,4 (57,3 - 70,2)	64,7 (51,2 - 81,6)	524,3 (413,3 - 665,1)	678,4 (621,4 - 740,7)	1048,1 (951,6 - 1154,4)	223,4 (182,2 - 273,8)	325,5 (296,8 - 357,0)	653,8 (581,3 - 735,3)

M15

	N évalués	109	379	117	166	838	604	275	1217	721

		Sujets séronégatifs à l'inclusion			Sujets séropositifs à l'inclusion			Ensemble des sujets		
Visite	Sérotypage	4 à 5 ans (N=132)	6 à 11 ans (N=433)	12 à 16 ans (N=137)	4 à 5 ans (N=184)	6 à 11 ans (N=953)	12 à 16 ans (N=679)	4 à 5 ans (N=316)	6 à 11 ans (N=1386)	12 à 16 ans (N=816)
DENV-1	MGT 95% CI	88,0 (66,3 - 116,7)	70,7 (61,5 - 81,2)	90,6 (66,5 - 123,4)	669,6 (493,8 - 908,0)	1057,5 (935,9 - 1195,0)	1875,8 (1646,8 - 2136,8)	299,5 (234,6 - 382,5)	455,4 (404,8 - 512,4)	1147,1 (992,3 - 1326,2)
DENV-2	MGT 95% CI	524,1 (426,3 - 644,2)	633,8 (570,1 - 704,7)	904,7 (720,5 - 1136,0)	1824,5 (1482,2 - 2245,8)	2836,6 (2624,8 - 3065,5)	3696,8 (3411,8 - 4005,6)	1112,8 (942,9 - 1313,2)	1778,7 (1652,0 - 1915,1)	2942,8 (2702,1 - 3204,9)
DENV-3	MGT 95% CI	51,6 (40,4 - 65,8)	51,3 (45,9 - 57,3)	64,9 (49,9 - 84,5)	455,2 (342,5 - 605,1)	635,8 (570,7 - 708,4)	1298,1 (1151,9 - 1463,0)	192,0 (152,0 - 242,5)	290,3 (261,4 - 322,5)	799,5 (698,3 - 915,3)
DENV-4	MGT 95% CI	61,8 (48,1 - 79,5)	63,8 (57,0 - 71,3)	67,0 (50,7 - 88,6)	559,4 (439,6 - 711,9)	684,9 (625,1 - 750,5)	1161,4 (1057,9 - 1275,0)	233,6 (188,0 - 290,3)	327,0 (297,4 - 359,5)	732,0 (650,4 - 824,0)

M33 (Partie 3 - 1 an)

	N évalués	93	301	87	150	741	532	243	1042	619
DENV-1	MGT 95% CI	83,0 (62,5 - 110,1)	66,1 (55,4 - 79,0)	87,8 (56,9 - 135,3)	584,5 (432,8 - 789,4)	965,3 (843,1 - 1105,3)	1723,6 (1506,7 - 1971,8)	276,9 (216,7 - 353,7)	445,0 (390,1 - 507,6)	1134,2 (972,7 - 1322,6)
DENV-2	MGT 95% CI	310,0 (232,5 - 413,4)	333,9 (294,2 - 378,9)	518,7 (402,8 - 668,1)	860,4 (690,1 - 1072,8)	1519,6 (1385,1 - 1667,1)	2248,5 (2037,7 - 2481,2)	582,2 (483,9 - 700,4)	980,9 (900,0 - 1069,0)	1829,7 (1655,6 - 2022,1)
DENV-3	MGT 95% CI	56,0 (42,8 - 73,2)	50,4 (43,6 - 58,3)	69,3 (49,7 - 96,7)	426,1 (320,5 - 566,3)	560,4 (497,4 - 631,4)	1213,7 (1068,8 - 1378,2)	196,0 (154,5 - 248,5)	279,5 (249,0 - 313,7)	811,6 (704,1 - 935,7)
DENV-4	MGT 95% CI	61,6 (46,8 - 81,1)	52,2 (45,8 - 59,4)	66,3 (47,1 - 93,5)	360,9 (282,9 - 460,5)	548,1 (496,4 - 605,3)	921,7 (832,9 - 1019,8)	183,5 (148,4 - 226,9)	277,8 (250,7 - 307,9)	636,7 (563,3 - 719,8)

M45 (Partie 3 - 2 ans)

	N évalués	101	324	98	132	735	494	233	1059	592
DENV-1	MGT 95% CI	77,9 (56,0 - 108,4)	74,6 (61,3 - 90,8)	87,1 (59,9 - 126,7)	461,2 (330,6 - 643,4)	886,5 (773,9 - 1015,5)	1677,7 (1462,9 - 1924,2)	213,4 (164,3 - 277,1)	415,8 (364,7 - 474,0)	1028,1 (878,6 - 1203,0)
DENV-2	MGT 95% CI	253,5 (194,8 - 330,0)	281,9 (246,5 - 322,4)	392,0 (306,2 - 501,9)	702,6 (554,1 - 891,0)	1232,1 (1119,8 - 1355,6)	1927,8 (1734,5 - 2142,6)	451,7 (374,7 - 544,6)	784,6 (718,5 - 856,8)	1481,0 (1329,3 - 1650,0)
DENV-3	MGT 95% CI	50,3 (38,1 - 66,4)	51,5 (43,8 - 60,5)	60,8 (43,6 - 84,8)	322,9 (237,6 - 438,8)	532,8 (471,4 - 602,2)	1054,7 (922,9 - 1205,3)	144,2 (113,3 - 183,6)	260,6 (231,7 - 293,2)	657,7 (565,7 - 764,5)
DENV-4	MGT 95% CI	54,4 (41,6 - 71,2)	51,1 (44,2 - 59,1)	59,3 (44,8 - 78,4)	290,6 (225,4 - 374,7)	479,2 (433,5 - 529,8)	767,2 (691,1 - 851,7)	140,6 (113,7 - 174,0)	241,6 (217,9 - 267,9)	502,2 (443,3 - 568,9)

Selon les régions et les vaccinations antérieures

Les tendances observées dans les analyses des MGT et des taux de séropositivité des sous-groupes par région (région Asie-Pacifique vs Amérique Latine) ou par pays étaient similaires à celles décrites dans l'ensemble de la population des régions endémiques sans différence de réponse immunitaire notable entre les sous-groupes. Une vaccination préalable contre la fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise ne semble pas avoir d'effet marqué sur les réponses en MGT ou sur les taux de séropositivité.

5.2.2. Immunité à médiation humorale du vaccin TAK-003 dans les régions non endémiques

Les données d'immunogénicité dans les régions non endémiques sont issues de quatre essais cliniques : DEN-304 mené aux Etats-Unis (sujets âgés de 18 à 60 ans), DEN-305 mené aux Etats-Unis (Groupe 2 : sujets âgés de 18 à 60 ans), DEN-314 mené au Royaume-Uni (Groupe 2 : sujets âgés de 18 à 60 ans) et DEN-315 mené à Mexico City (sujets âgés de 12 à 17 ans).

Dans ces essais, les sujets séropositifs à l'inclusion étaient exclus du sous-groupe d'analyse d'immunogénicité de la population *per protocole*. Les résultats présentés ci-dessous **ne concernent que les sujets séronégatifs à l'inclusion**.

Il n'y a pas eu d'évaluation de l'immunogénicité chez les enfants de moins de 11 ans dans les régions non endémiques.

En général, la cinétique des MGT des Ac neutralisants induits par le vaccin TAK-003 administré en deux doses à trois mois d'intervalle était similaire dans les 4 essais menés dans les régions non endémiques (cf. Annexe 8 – tableau 1).

Un mois après la vaccination (M1), dans les DEN-305 et DEN-314, les MGT des Ac neutralisants pour chaque sérotype ont augmenté après la première dose de vaccin pour atteindre un pic un mois après la première dose de vaccin. Le pic était nettement très élevé pour le sérotype DENV-2 par rapport aux autres sérotypes. En effet, les niveaux d'Ac dirigés contre DENV-2 (MGT à 5431,1 dans l'essai DEN-305 et MGT à 2897,9 dans l'essai DEN-314) étaient 24 à 38 fois plus élevés que pour les 3 autres sérotypes dans l'essai DEN-305 et 27 à 40 fois plus élevés dans l'essai DEN-314 (cf Annexe 8 – tableau 1).

En général, les taux de séropositivité après l'administration du vaccin TAK-003 étaient similaires dans les 4 essais menés dans les régions non endémiques (DEN-304, DEN-305, DEN-314 et DEN-315).

Une séropositivité tétravalente était obtenue à 4 mois chez 95,6 % des sujets inclus dans l'essai DEN-304 et 99,6 % (IC à 95 % : 97,7 à 100,0) dans l'essai DEN-315, démontrant une proportion élevée de réponders au vaccin. A 9 mois, les taux de séropositivité tétravalente avaient légèrement diminué avec des taux de 85,1 % dans l'essai DEN-304 et 85,8 % (IC à 95% 80,9 à 89,9 %) dans l'essai DEN-315. La séropositivité tétravalente induite par le vaccin TAK-003 dans l'essai DEN-315 conduit à Mexico City chez les sujets séronégatifs (région non endémique, sujets âgés de 12 à 17 ans) est comparable avec celle retrouvée chez un sous-ensemble de sujets adolescents séronégatifs résidant en Amérique Latine de l'essai DEN-301 (cf. Annexe 8 – figure 2).

En synthèse, les trois critères suivants : i) l'évolution des MGT dans le temps ainsi que ii) le taux de séropositivité pour chaque sérotype et iii) la séropositivité tétravalente observés dans les essais cliniques menés dans les régions non endémiques **étaient similaires** à ceux observés chez les sujets séronégatifs à l'inclusion des essais menés dans les régions endémiques.

5.2.3. Corrélat de protection

Dans une approche descriptive pour évaluer un potentiel corrélat de protection, les MGT de l'étude de phase III DEN-301 ont été comparées globalement et par statut sérologique à l'inclusion, chez les « cas » (c'est-à-dire les sujets ayant eu une DVC jusqu'à 18 mois après la deuxième dose) et chez les « témoins » (c'est-à-dire les sujets n'ayant pas eu de DVC sur la période des 18 mois). Le sous-ensemble utilisé pour les analyses de corrélat de protection issue de la population *per protocole* incluait 1 404 sujets dans le groupe placebo et 2 603 sujets dans le groupe TAK-003.

Les analyses préliminaires réalisées sur la mise en évidence d'un corrélat de protection n'ont pas permis d'établir de seuil clair de titres d'Ac anti-dengue protecteurs.

Néanmoins, les résultats issus d'une analyse exploratoire basée i) sur les titres d'Ac neutralisants obtenus à 4 mois de suivi (*ie* un mois après la seconde dose de vaccin) et ii) sur la survenue de dengue virologiquement confirmée entre 4 mois et 18 mois post seconde dose, indiquent :

- Pour l'ensemble des sujets, les sujets qui font des DVC sur la période, présentent des taux de MGT statistiquement plus faibles que ceux observés chez les sujets témoins, quel que soit le sérotype ; et les titres en Ac neutralisants chez les cas et les témoins étaient statistiquement plus élevés dans le groupe TAK-003 comparé à ceux du groupe placebo, quel que soit le statut sérologique à l'inclusion.
- Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, les sujets vaccinés qui font des DVC sur la période, présentent des taux de MGT statistiquement plus faibles que ceux observés chez les témoins vaccinés, quel que soit le sérotype ;
- Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, la différence de MGT des Ac neutralisants entre les cas et les témoins n'était pas statistiquement significative, et ce pour les 4 sérotypes. **Chez les sujets séronégatifs vaccinés, les sujets qui faisaient des DVC présentaient des taux de MGT similaires aux personnes séronégatives vaccinées, n'en faisant pas (témoins). Ceci démontre l'absence de corrélat de protection chez les sujets séronégatifs** (cf. tableau 11).

En synthèse, ces données indiquent qu'il y a une association entre les anticorps neutralisants et la prévention des DVC chez les sujets séropositifs, **mais cela n'est pas retrouvé chez les sujets séronégatifs.**

Tableau 11 : Essai DEN-301 : Synthèse des MGT des anticorps neutralisants contre la dengue, par sérotype, dans les groupes cas et témoins, au mois 4 – Etude cas-témoins nichée (sous-groupe d'immunogénicité *per protocole*)

	Sérotype	Cas/Témoins	Placebo	TAK-003
Global			N=1404	N=2603
	DENV-1	Cas	46,0 (33,4 - 63,3)	371,8 (288,9 - 478,4)
		Témoins	140,1 (118,2 - 166,1))	1064,9 (986,4 - 1149,7)
	DENV-2	Cas	75,4 (54,2 - 105,0)	1958,6 (1634,5 - 2347,0)
		Témoins	217,8 (183,3 - 258,7)	3658,8 (3491,0 - 3834,7)
	DENV-3	Cas	36,4 (27,3 - 48,5)	319,6 (256,4 - 398,3)
		Témoins	116,0 (98,7 - 136,4)	992,9 (929,9 - 1060,1)
	DENV-4	Cas	41,2 (30,5 ; 55,7)	394,3 (300,1 ; 518,2)
Témoins		86,4 (74,5 ; 100,2)	627,5 (590,8 ; 666,6)	
Séropositifs			N=1020	N=1870

	Sérotype	Cas/Témoins	Placebo	TAK-003	
	DENV-1	Cas	101,0 (70,8 - 144,1)	568,3 (421,5 - 766,3)	
		Témoins	458,5 (386,7 - 543,5)	2135,7 (1975,5 - 2308,9)	
	DENV-2	Cas	190,8 (136,5 - 266,5)	2083,4 (1654,9 - 2622,9)	
		Témoins	778,0 (664,0 - 911,4)	4916,3 (4663,6 - 5182,7)	
	DENV-3	Cas	73,5 (53,3 - 101,4)	459,9 (353,3 - 598,6)	
		Témoins	360,3 (306,9 - 423,1)	1780,4 (1663,9 - 1905,0)	
	DENV-4	Cas	87,0 (62,4 - 121,4)	719,3 (530,0 - 976,2)	
		Témoins	241,9 (208,5 - 280,7)	1124,3 (1061,2 - 1191,1)	
	Séronégatifs			N=384	N=733
		DENV-1	Cas	5,2 (4,8 - 5,6)	164,5 (116,3 - 232,7)
Témoins			6,1 (5,6 - 6,7)	183,2 (167,6 - 200,3)	
DENV-2		Cas	5,8 (4,9 - 6,8)	1739,5 (1288,8 - 2347,9)	
		Témoins	7,5 (6,6 - 8,6)	1733,2 (1615,7 - 1859,4)	
DENV-3		Cas	5,2 (4,8 - 5,6)	158,8 (117,8 - 214,0)	
		Témoins	5,8 (5,3 - 6,4)	226,7 (210,3 - 244,4)	
DENV-4		Cas	5,2 (4,8 - 5,6)	124,2 (91,7 - 168,3)	
		Témoins	5,7 (5,2 - 6,2)	143,6 (133,2 - 154,8)	

Source : CSR DEN-301 – Tableau 11 www

5.2.4. Immunobridging

Le vaccin TAK-003 est indiqué pour la prévention de la dengue chez des sujets à partir de 4 ans. Le développement clinique de TAK-003 a concerné des sujets âgés de 1,5 à 60 ans résidant dans des régions endémiques et non endémiques. Il n'y a pas eu d'essais cliniques effectués chez les sujets âgés de plus de 60 ans.

L'essai pivotale DEN-301 a été conduit chez des sujets âgés de 4 à 16 ans résidant dans des régions endémiques de la dengue, afin de permettre l'inclusion d'une proportion suffisamment importante de sujets séronégatifs à l'inclusion, et de colliger suffisamment de cas de DVC pour les analyses des différents sous-groupes. En effet, cette tranche d'âge est considérée comme moins exposée à la dengue que les sujets adultes, qui sont considérés comme plus exposés.

Ainsi, l'extension de l'indication à la catégorie des sujets âgés de 18 à 60 ans repose sur les données d'immunogénicité disponibles chez les sujets plus jeunes, via une analyse d'immunobridging.

L'analyse primaire d'*immunobridging* a comparé les données de réponse immunitaire chez les sujets séronégatifs entre l'essai DEN-301 (enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans en régions endémiques) et l'essai DEN-304 (sujets adultes âgés de 18 à 60 ans vivant en région non endémique ; les données des 3 groupes TAK-003, correspondants aux 3 lots de TAK-003, ont été combinées). Pour ces deux essais, les données d'immunogénicité obtenues à 4 mois (1 mois après la seconde dose du vaccin) et à 9 mois (6 mois après la seconde dose du vaccin) ont été utilisées.

Les analyses ont été effectuées à l'aide des données d'immunogénicité basées sur le MNT₅₀ validé des sujets vaccinés, recueillies 1 mois après la deuxième dose (mois 4 ; analyse primaire) et 6 mois après la seconde dose (mois 9 ; analyse complémentaire).

Cette analyse primaire d'*immunobridging* est limitée aux sujets séronégatifs pour l'essai DEN-301 pour minimiser l'influence des facteurs de confusion. L'exposition à la dengue augmente avec l'âge dans les régions endémiques et est connue pour induire positivement des réponses immunes correspondantes à la fois dans la qualité et dans l'importance. L'exclusion des sujets séropositifs pour cette analyse est appropriée, car cela assure une comparabilité des 2 populations (sujets âgés de 4 à 16 ans pour DEN-301 et sujets âgés de 18 à 60 ans pour DEN-304) sauf pour l'âge.

Le principe scientifique de l'analyse était de démontrer des niveaux similaires de réponse immunitaire obtenus dans les deux populations des essais et ainsi de conclure à des niveaux similaires de protection attendue.

Les différences moyennes des MGT entre la tranche d'âge de 4 à 16 ans (DEN-301) et la tranche d'âge de 18 à 60 ans (DEN-304) ont été estimées à l'aide d'un modèle d'analyse de variance (ANOVA) avec des logarithmes naturels de titres comme variable de réponse et le groupe d'âge comme facteur. La non-infériorité était conclue pour un sérotype donné, si la limite supérieure de l'IC à 95 % respectif pour le rapport des MGT était inférieure à 2. Cette marge de non-infériorité était conforme au critère d'équivalence pour les analyses d'homogénéité d'un lot à l'autre dans DEN-304 et a été choisie afin de tenir compte de la variabilité inhérente au vaccin TAK-003 au test MNT50 pour déterminer la réponse immunitaire et à l'individu. **La non-infériorité globale de la réponse immunitaire était conclue si la non-infériorité était démontrée pour les 4 sérotypes.** LeFevre *et al.* rapportent les résultats de cet *immunobridging* en 2023 (73).

Au mois 4 (1 mois après la seconde vaccination), à la suite d'une analyse primaire, **le critère de non-infériorité était atteint pour les sérotypes DENV-1, DENV-2 et DENV-4, mais non atteint pour le sérotype DENV-3 avec une limite supérieure de l'IC à 95 % de 2,04.** Les MGT des Ac dirigés contre le sérotype DENV-3 étaient significativement plus faibles dans le groupe d'âge de 18 à 60 ans que dans le groupe d'âge des 4 à 16 ans (128,9 [IC à 95 % : 115,0 – 144,4] vs 228,0 [IC à 95 % : 209,2 – 248,5], respectivement) (cf. Tableau 12Tableau 12).

Une analyse secondaire des MGT sur les données obtenues à 9 mois a montré que **le critère de non-infériorité était atteint pour les quatre sérotypes vaccinaux**, les limites supérieures de l'IC à 95 % pour les rapports de MGT n'ayant pas dépassé 1,18.

La non-infériorité globale de la réponse immunitaire pour les quatre sérotypes entre les personnes âgées de 4 à 16 ans (DEN-301) et celles âgées de 18 à 60 ans (DEN-304) n'a pas pu être conclue statistiquement dans l'analyse primaire à 4 mois selon le critère prédéfini. Toutefois, l'analyse complémentaire à 9 mois a démontré une non-infériorité.

Compte tenu de la variabilité générale des MGT ainsi que de l'absence d'un corrélat établi de protection (y compris dans l'analyse des données de l'essai DEN-301), **c'est sur la base de ces résultats d'immunobridging, que le laboratoire Takeda revendique l'indication proposée du vaccin TAK-003 pour prévenir la dengue causée par tout sérotype du virus de la dengue chez les personnes à partir de 4 ans, ie incluant la population adulte.**

Tableau 12 : MGT des anticorps neutralisants contre la dengue pour chaque sérotype : comparaison entre les personnes âgées de 4 à 16 ans (DEN-301) et celles âgées de 18 à 60 ans (DEN-304) – chez les sujets séronégatifs à l'inclusion (PPS + sujets séropositifs à l'inclusion).

Visites dans l'étude et sérotype	Statistiques	A : 4 à 16 ans DEN-301 N = 702	B : 18 à 60 ans DEN-304 N = 379	Comparaison A vs B
Analyse primaire à 4 mois				
DENV-1	n évalué	641	367	-
	MGT (IC à 95 %)	184,2 (165,9 - 204,6)	268,1 (233,5 - 307,9)	0,69 (0,58 - 0,82)
DENV-2	n évalué	641	367	-
	MGT (IC à 95 %)	1730,2 (1603,1 - 1867,3)	2956,9 (2673,4 - 3270,4)	0,59 (0,52 - 0,66)
DENV-3	n évalué	641	367	-
	MGT (IC à 95 %)	228,0 (209,2 - 248,5)	128,9 (115,0 - 144,4)	1,77 (1,53 - 2,04)
DENV-4	n évalué	641	367	-
	MGT (IC à 95 %)	143,9 (132,8 - 156,0)	137,4 (123,5 - 152,9)	1,05 (0,92 - 1,20)
Analyse secondaire à 9 mois				
DENV-1	n évalué	607	353	-
	MGT (IC à 95 %)	87,8 (77,8 - 99,2)	141,7 (120,9 - 166,1)	0,62 (0,51 - 0,76)
DENV-2	n évalué	607	355	-
	MGT (IC à 95 %)	929,4 (851,7 - 1014,1)	1403,3 (1251,9 - 1572,9)	0,66 (0,57 - 0,76)
DENV-3	n évalué	607	355	-
	MGT (IC à 95 %)	71,7 (65,4 - 78,6)	73,1 (64,8 - 82,4)	0,98 (0,84 - 1,14)
DENV-4	n évalué	607	354	-
	MGT (IC à 95 %)	64,0 (58,2 - 70,4)	63,5 (56,0 - 71,9)	1,01 (0,86 - 1,18)

Source : Dossier soumis à la CTV par le laboratoire Takeda – Section 8.7 Immunobridging

L'immunogénicité du vaccin TAK-003 a été évaluée au cours de l'essai DEN-301, uniquement chez des sujets âgés de 4 à 16 ans. Le titulaire de l'AMM justifie l'indication proposée de TAK-003 dans la prévention de la dengue causée par tout sérotype de la dengue **chez les sujets à partir de l'âge de 4 ans**, sur la base de résultats obtenus à partir d'une analyse *d'immunobridging*.

Les données d'immunogénicité obtenues chez des enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans, séronégatifs à l'inclusion, résidant en régions endémiques (essai DEN-301) ont été comparées aux données obtenues chez des sujets adultes âgés de 18 à 60 ans, séronégatifs à l'inclusion, résidant en zones non endémiques (essai DEN-304) pour démontrer une non-infériorité de la réponse immunitaire chez ces derniers.

Cette analyse révèle, en analyse primaire réalisée sur la base des données obtenues à 4 mois post première dose, que **la non-infériorité globale de la réponse immunitaire n'a pas pu être statistiquement démontrée**, entre les deux groupes, car la borne supérieure de l'IC à 95% pour le sérotype DENV-3 (1,53 – 2,04) dépassait marginalement la limite de non-infériorité fixée à 2. Toutefois, **cette non-infériorité a été démontrée sur la base des données obtenues à 9 mois à la suite d'une analyse secondaire**. C'est sur la base de ces données que le titulaire d'AMM conclut à la non-infériorité globale des réponses immunes, et revendique, une indication du vaccin TAK-003 dans la population adulte dans le cadre de son AMM.

Cependant, les données obtenues chez les sujets séronégatifs dans l'essai DEN-301 ne permettent pas de retenir le taux d'Ac neutralisants comme un corrélat de protection (cf. section 5.2.3. Corrélat de protection), ainsi cette analyse *d'immunobridging* réalisée chez les sujets séronégatifs n'est pas interprétable.

5.2.5. Immunité à médiation cellulaire

Les données sur l'immunité à médiation cellulaire présentées ci-dessous sont issues de 3 essais cliniques : DEN-105 (essai de phase I), DEN-204 (essai de phase II) et DEN-313 (essai de phase II).

Il est rappelé que le vaccin TAK-003 est un vaccin tétravalent basé sur un virus vivant atténué DENV-2 qui constitue la base de la construction génétique des quatre souches vaccinales du vaccin. Les trois autres sérotypes sont représentés par des virus chimériques générés en substituant les gènes des protéines prM et E du DENV-2 par ceux du sérotype associé. Ainsi, le vaccin est composé de protéines structurales des quatre sérotypes DENV et des protéines non structurales (NS1, NS2 a/b, NS3, NS4 a/b, NS5) du sérotype DENV-2. Le vaccin ne contient pas de protéines non structurales des sérotypes DENV-1, -3 et -4.

5.2.5.1. Essai DEN-105

L'essai DEN-105 est un essai de phase I conduit en région non endémique (Etats-Unis) chez des adultes ayant reçu une dose unique de TAK-003 (par voie sous-cutanée ou intramusculaire), évaluant la diversité et la stabilité de l'immunité à médiation cellulaire générée en réponse au vaccin TAK-003.

Une réponse immune cellulaire était définie comme une réponse IFN- γ ELISPOT > 50 SFC/10⁶ PBMC et devait être 4 fois supérieure au témoin négatif correspondant. Pour l'analyse matricielle ELISPOT, les puits positifs ont été définis comme ceux dont le signal était 5 fois supérieur au témoin négatif (sans stimulation) et > 5 spots par puits (sans stimulation).

Waickman *et al.* en 2019 (74) rapportent que dans cette étude, une réponse immune cellulaire contre les protéines structurales des 4 sérotypes DENV a été observée. Une augmentation significative du nombre de lymphocytes T circulants producteurs d'IFN- γ a été observée 28 jours après la vaccination. La réponse cellulaire dirigée contre les protéines structurales de DENV-2 et DENV-4 demeurait élevée à 120 jours (4 mois) après vaccination tandis que celle dirigée contre les protéines structurales de DENV-1 et DENV-3 est revenue aux niveaux initiaux d'inclusion (cf. Figure 10). Cette réponse immune cellulaire dirigée contre les cibles structurales ne représentait que 13 à 20 % de la réponse totale des lymphocytes T observée ; la grande majorité de la réponse immune cellulaire (environ 85%) était dirigée contre les cibles non structurales.

Etant donné que DENV-2 est la seule source de protéines non structurales du vaccin TAK-003, une réponse immune cellulaire des lymphocytes T significativement élevée dirigée contre ces protéines non structurales a été observée avec une réactivité contre DENV-2 NS1, NS3 et NS5 dominante. Par ailleurs, il a été observé, une réactivité croisée significativement élevée des lymphocytes T contre les protéines non structurales (NS1, NS3 et NS5) des sérotypes DENV-1, -3 et -4 à 28 jours et 120 jours après la vaccination (sauf pour DENV-1 NS1 où la réactivité n'a pas été significativement élevée par rapport à la valeur initiale à l'inclusion). L'ampleur de la réactivité croisée observée a été directement proportionnelle à l'ampleur de la réponse dirigée contre les protéines non structurales du sérotype DENV-2. Cependant, les réponses relatives à NS1, NS3 et NS5 de DENV-1, -3 et -4 étaient significativement plus faibles que les réponses observées contre les protéines correspondantes de DENV-2 (cf. Figure 11).

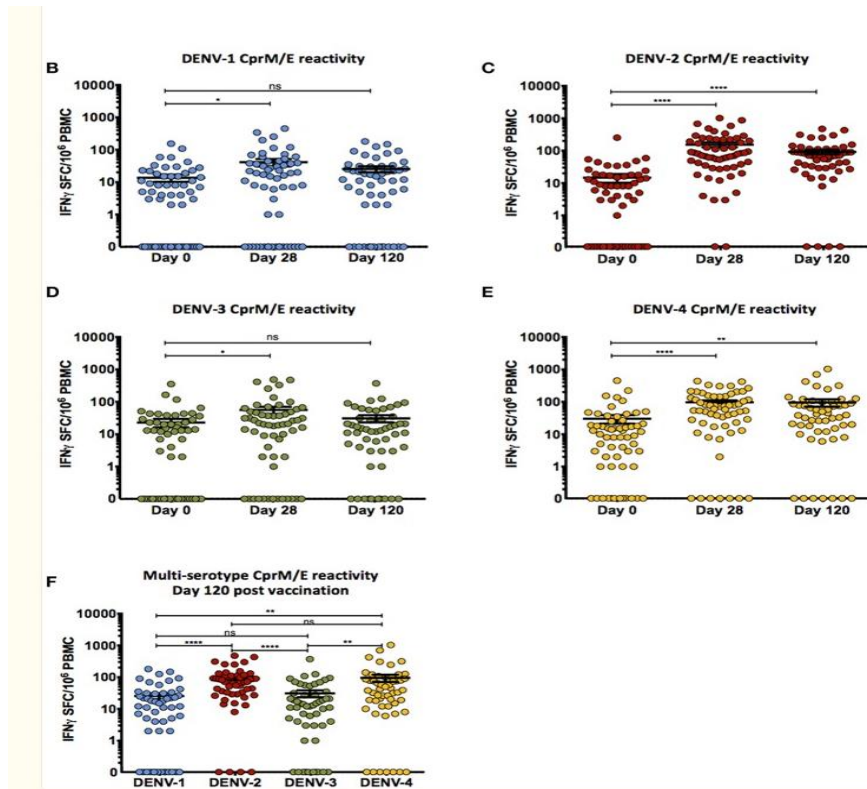


Figure 10 : Réactivité à médiation cellulaire contre les protéines structurales DENV-1, 2, 3 et 4 après administration d'une dose de TAK-003 d'après Waickman *et al.*, 2019 (74)

A) Représentation schématique de la structure génétique de la plateforme vaccinale tétravalente TAK-003. Les mutations atténuantes clés dans l'UTR 5', NS1 et NS3 sont indiquées par les étoiles jaunes. (B) Fréquence des cellules productrices d'IFN- γ telle que quantifiée par ELISPOT après la stimulation peptidique CprM/E de DENV-1 aux moments indiqués après la vaccination. (C) Fréquence des cellules productrices d'IFN- γ telle que quantifiée par ELISPOT après stimulation par le peptide CprM/E de DENV-2 aux moments indiqués après la vaccination. (D) Fréquence des cellules productrices d'IFN- γ telle que quantifiée par ELISPOT après la stimulation peptidique CprM/E de DENV-3 aux moments indiqués après la vaccination. (E) Fréquence des cellules productrices d'IFN- γ telle que quantifiée par ELISPOT après stimulation peptidique DENV-4 CprM/E aux moments indiqués après la vaccination. (F) Fréquence des cellules productrices d'IFN- γ telle que quantifiée par ELISPOT après la stimulation peptidique DENV-1,-2,-3 et -4 CprM/E au jour 120 après la vaccination. $n = 60$ pour les jours 0 et 28, $n = 54$ pour le jour 120. $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,0001$, ns, non significatif Test t bilatéral apparié. Les barres indiquent la moyenne du groupe \pm MEB. Les valeurs nulles ont été superposées sur le graphique logarithmique. *****

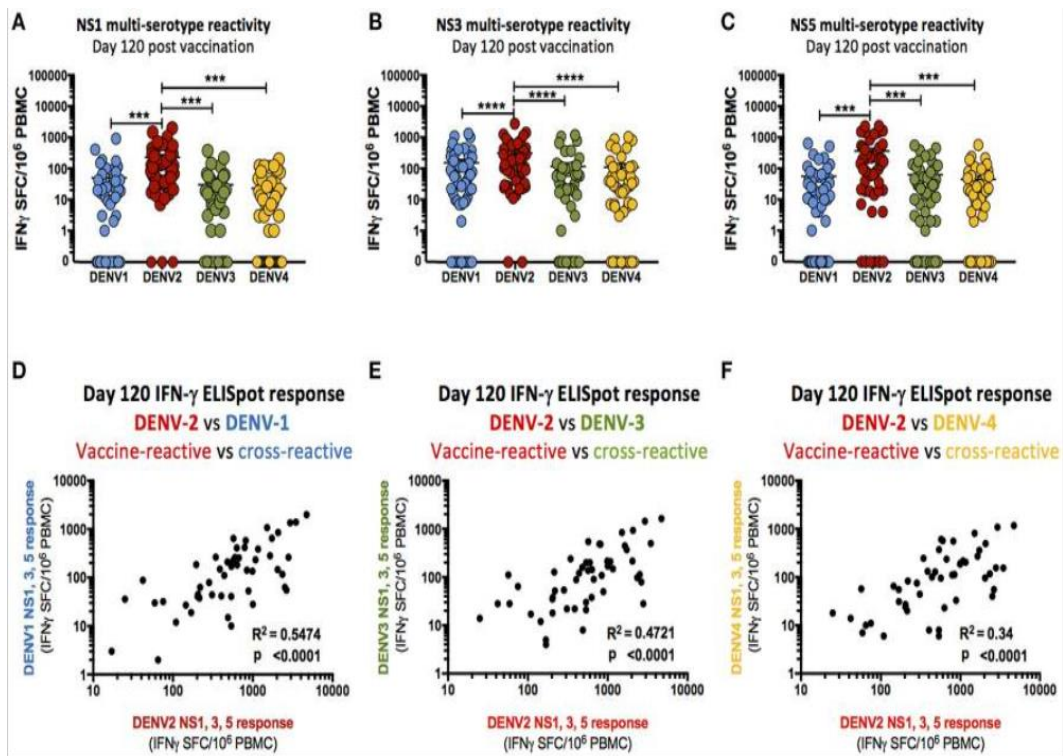


Figure 11 : Réactivité croisée des réponses des lymphocytes T après l'administration de TAK-003 d'après Waickman *et al.*, 2019 (74)

A) Fréquence des cellules productrices d'IFN- γ telle que quantifiée par ELISPOT lors de la stimulation peptidique DENV-1, -2, -3 et 4 NS1 au jour 120 après la vaccination. (B) Fréquence des cellules productrices d'IFN- γ telle que quantifiée par ELISPOT lors de la stimulation peptidique DENV-1,-2,-3 et -4 NS3 au jour 120 après la vaccination. (C) Fréquence des cellules productrices d'IFN- γ telle que quantifiée par ELISPOT lors de la stimulation peptidique DENV-1,-2,-3 et -4 NS5 au jour 120 après la vaccination. (D) Fréquence relative des cellules productrices d'IFN- γ activées en réponse à la stimulation peptidique DENV-1 NS1, NS3 et NS5 par rapport à la stimulation peptidique DENV-2 NS1, NS3 et NS5 au jour 120 après la vaccination. (E) Fréquence relative des cellules productrices d'IFN- γ activées en réponse à la stimulation peptidique DENV-3 NS1, NS3 et NS5 par rapport à la stimulation peptidique DENV-2 NS1, NS3 et NS5 au jour 120 après la vaccination. (F) Fréquence relative des cellules productrices d'IFN- γ activées en réponse à la stimulation peptidique DENV-4 NS1, NS3 et NS5 par rapport à la stimulation peptidique DENV-2 NS1, NS3 et NS5 au jour 120 après la vaccination. $n = 54$. $p < 0,001$, $p < 0,0001$ Test t bilatéral apparié. R^{2*2} calculé par régression linéaire. Les barres indiquent la moyenne du groupe \pm MEB. Les valeurs nulles ont été superposées sur le graphique logarithmique.

En synthèse, les réponses cellulaires sont majoritairement dirigées contre les protéines non structurales de DENV-2, et ceci également en termes d'amplitude, ce qui pourrait expliquer une meilleure protection contre le sérotype DENV-2 induit par le vaccin TAK-003. L'ampleur de la réactivité croisée observée a été directement proportionnelle à l'ampleur de la réponse dirigée contre les protéines non structurales du sérotype DENV-2, mais à des niveaux nettement inférieurs.

5.2.5.2. Essai DEN-204

Tricou et al. en 2022 (75), rapportent les résultats de l'évaluation de l'immunogénicité à médiation cellulaire induite par le vaccin TAK-003 dans l'essai DEN-204.

L'essai **DEN-204** est un essai randomisé de phase II, en double aveugle, contrôlé par placebo comparant 3 schémas vaccinaux du vaccin TAK-003 chez des enfants âgés de 2 à 17 ans en République Dominicaine, au Panama et aux Philippines (régions endémiques). L'ensemble des groupes a reçu le vaccin TAK-003 à M0 (excepté le groupe contrôle). Deux groupes ont reçu la seconde dose à 3 mois (groupe 1) et à 12 mois (groupe 3). Le groupe 2 n'a reçu qu'une seule dose de vaccin TAK-003.

Une étude complémentaire analysant les données d'immunogénicité à médiation cellulaire a été réalisée chez 67 participants (âgés de 10 à 17 ans et résidant au Panama) issus de cet essai. L'ensemble des sujets sont répartis comme suit :

- Groupe 1 : 4 sujets séropositifs et 6 sujets séronégatifs ont reçu 2 doses de vaccin à 3 mois d'intervalle ;
- Groupe 2 : 14 sujets séropositifs et 10 sujets séronégatifs ont reçu une seule dose de vaccin ;
- Groupe 3 : 8 sujets séropositifs et 13 sujets séronégatifs ont reçu une dose et un rappel à 12 mois.

Douze sujets du groupe placebo (groupe 4) ont été inclus pour évaluer la relation entre la séropositivité et une réponse immune cellulaire positive avant la vaccination.

Dans cette étude, la réponse immune cellulaire du vaccin TAK-003 a été évaluée par la méthode de coloration intracellulaire des cytokines (ICS), réalisées sur des PBMC cryoconservés.

Après stimulation des lymphocytes T, l'IFN- γ était la cytokine qui présentait la plus grande amplitude de réponse au jour 91, et une forte corrélation a été observée entre les réponses IFN- γ et la réponse au TNF- α et IL-2. Cela a permis de sélectionner l'IFN- γ comme critère d'évaluation principal des cytokines pour la suite des évaluations.

NS3 et NS5 étaient les seuls pools peptidiques testés pour les sérotypes DENV-1, -3 et -4.

Une augmentation des réponses des lymphocytes T CD4+ productrices d'IFN- γ (CD4+ (IFN- γ +)) et des CD8+ productrices d'IFN- γ (CD8+(IFN- γ +)) est observée au jour 91 après la première dose de vaccin. Les augmentations observées pour les CD8+ (IFN- γ +) étaient plus importantes pour les CD8+ que pour les CD4+.

Au jour 91, 45/55 sujets ayant reçu TAK-003 (soit 81,8%) ont eu une réponse positive des lymphocytes T CD8+ contre 32/55 sujets (soit 81,8%) pour les CD4+. Le pourcentage le plus élevé a été observé en réponse à DENV-2 NS1 pour les CD4+ et en réponse à DENV-2 NS3 ou NS5 pour les CD8+. Des réactions croisées, à la fois pour les lymphocytes T CD4+ et CD8+, ont également été observées ciblant les protéines non structurales NS3 et NS5 des sérotypes DENV-1, -3 et -4 mais avec un niveau inférieur par rapport aux réponses observées pour le sérotype DENV-2 (cf différences de réponses post vaccinales contre les protéines NS3 et NS5 des sérotypes DENV-3 et -4, non incluses dans le vaccin, versus les réponses contre ces mêmes protéines pour le sérotype DENV-2, sur la Figure 12).

Cette étude complémentaire a permis d'identifier que les protéines non structurales NS1, NS3 et NS5 étaient les plus ciblées par la réponse des lymphocytes T CD4+ (IFN- γ +) et que NS3 et NS5 étaient les principales cibles non structurales des lymphocytes T CD8+ (IFN- γ +) . Les réponses des lymphocytes T CD4+ et CD8+ étaient multifonctionnelles (IFN- γ + TNF- α + IL-2+) : sécrétion de deux cytokines ou plus pour les CD4+ et sécrétion d'IFN- γ +/- TNF- α pour les CD8+. Les réponses CD8+ contre les protéines non structurales peuvent être croisées mais elles sont à des niveaux très inférieures par rapport à la

réponse dirigée contre DENV-2. Il n'y avait pas de différence significative constatée selon le statut sérologique à l'inclusion ni l'existence ou non de réponse immunitaire cellulaire avant la vaccination (75).

Cependant, la faible quantité d'échantillons prélevés a limité la capacité à déterminer davantage la spécificité des réponses des lymphocytes TCD8+ et CD4+. Il n'y avait pas également d'évaluation de la corrélation des réponses croisées spécifiques aux épitopes NS3 et NS5 et l'homologie de la séquence entre DENV-2 et les autres sérotypes.

A long terme (jusqu'à 540 jours après la première dose), une tendance générale à la réduction des réponses des lymphocytes T CD8 + (IFN- γ) spécifiques à chaque sérotype vaccinal a été observée. Une tendance claire n'est pas observée pour les lymphocytes T CD4+.

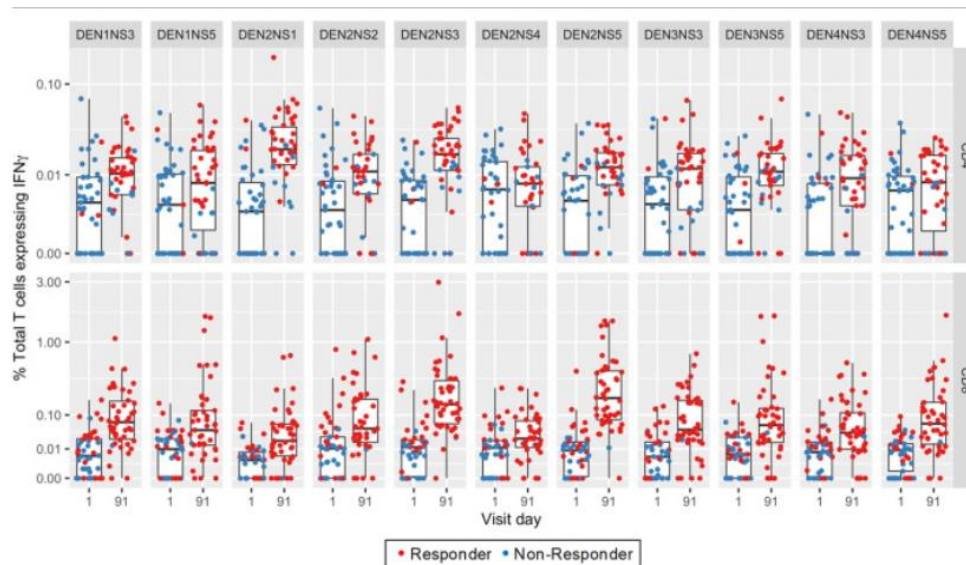


Figure 12 : Fréquence de l'expression des lymphocytes T CD4+ et CD8+ par l'IFN- γ en réponse à la stimulation de chaque pool peptidique au jour 1 (avant la vaccination) et au jour 91 (après la première dose de TAK-003) d'après Tricou *et al.*, 2022 (75)

5.2.5.3. Essai DEN-313

L'essai **DEN-313** est un essai ouvert, simple bras, de phase II, mené pour évaluer l'immunité à médiation cellulaire après vaccination avec le vaccin TAK-003 chez des enfants et adolescents en bonne santé, âgés de 4 à 16 ans, vivant au Panama et aux Philippines (régions endémiques de dengue).

Les réponses cellulaires sont issues de l'analyse intermédiaire réalisée à 9 mois (6 mois après la seconde dose de vaccin TAK-003). Le suivi des sujets est terminé et les données finales sont en cours d'analyse. Des données à 3 ans après la seconde dose seront disponibles ultérieurement pour évaluer l'immunité à médiation cellulaire, à long terme, après vaccination par TAK-003.

Le critère de jugement principal était la fréquence des réponses immunes cellulaires obtenues un mois après la seconde dose de vaccin (à 4 mois).

Une réponse immune cellulaire était définie comme i) une réponse IFN- γ ELISPOT de plus de 3 fois supérieure à celle observée à l'inclusion (M0) et ii) ≥ 5 spots par puits. En plus de cette définition, une seconde définition était utilisée pour permettre la comparaison avec les essais cliniques antérieurs : une réponse IFN- γ ELISPOT ≥ 4 fois plus élevée par rapport à un contrôle négatif et ≥ 50 SFC/ 10^6 PBMC.

Les données d'immunogénicité cellulaire obtenues au cours de l'essai DEN-313 et issues de l'analyse intermédiaire à 9 mois montrent que le vaccin TAK-003 induit une réponse cellulaire robuste et croisée des lymphocytes T contre les 4 sérotypes de dengue, qui se maintient jusqu'au mois 9, quel que soit le statut sérologique des sujets à l'inclusion. Une réponse cellulaire multifonctionnelle des lymphocytes T CD8+ et CD4+ contre les cibles non structurales (NS) de DENV-2 était observée à 4 mois (un mois après la seconde dose de vaccin), quel que soit le statut sérologique des sujets à l'inclusion (*données non publiées*).

Le vaccin TAK-003 induit une réponse cellulaire multifonctionnelle et croisée des lymphocytes T CD4+ et CD8+ contre les 4 sérotypes de la dengue, qui se maintient jusqu'à 9 mois (essai DEN-313) avec une tendance à la réduction à long terme (jusqu'à 45 mois, essai DEN-204). Les réponses cellulaires sont majoritairement (85 %) dirigées contre les protéines non structurales du sérotype DENV-2. Une réactivité croisée significative contre les protéines non structurales de DENV-1, -3 et -4 directement proportionnelle à l'ampleur des réponses à DENV-2 est observée. Néanmoins, les réponses croisées des CD8+ contre les protéines non structurales des sérotypes DENV-1, -3 et -4 sont à des niveaux nettement inférieurs à la réponse cellulaire dirigée contre le sérotype DENV-2. Ces résultats ont été observés chez des sujets âgés de 4 à 17 ans (4 à 16 ans pour l'essai DEN-313 et 10 à 17 ans pour l'essai DEN-204) et chez des adultes (essai DEN-105).

5.2.6. Persistance de l'immunogénicité

Une persistance à long terme de la réponse immunitaire humorale est notée dans l'essai pivotale de phase III DEN-301 chez des sujets âgés de 4 à 16 ans avec des niveaux de MGT qui restaient bien au-dessus des valeurs à l'inclusion à 51 mois de suivi, à la fois pour les sujets séropositifs et séronégatifs. Néanmoins, il est noté que le taux de séropositivité tétravalente diminuait dans le temps chez les sujets séronégatifs et qu'il avoisinait à 76,2 % à M51 (vs 98,9 % chez les sujets séropositifs).

Les réponses immunes à médiation cellulaire ont quant à elles persisté jusqu'à 48 mois dans l'essai DEN-204. Il est à noter, cependant, que cette étude n'a concerné que 67 sujets âgés de 10 à 17 ans.

En absence de corrélat de protection contre la dengue, il n'est pas possible de conclure sur l'impact que pourrait avoir cette persistance d'immunogénicité sur l'efficacité du vaccin TAK-003, ni sur la pertinence clinique.

5.2.7. Conclusions sur l'immunogénicité du vaccin TAK-003

- Le vaccin contre la dengue TAK-003 induit une réponse immunitaire humorale et cellulaire, à la fois chez les sujets séropositifs et séronégatifs à l'inclusion, vivant en régions endémiques ou non endémiques de dengue ;
- La réponse en anticorps neutralisants était plus importante chez les sujets séropositifs que chez les sujets séronégatifs. Cette réponse immune était plus importante vis-à-vis du sérotype DENV-2, qui apparaît comme le sérotype vaccinal le plus immunogène. Ceci pourrait être expliqué par le fait que la souche vaccinale DENV-2 se réplique davantage in vivo que les 3 autres souches (DENV-1, -3 et -4) ;
- Les réponses immunes étaient plus faibles vis-à-vis des sérotypes vaccinaux DENV-3 et DENV-4, en particulier chez les sujets séronégatifs ;
- Globalement, un déclin progressif des titres en anticorps vis-à-vis des 4 sérotypes vaccinaux était observé au cours du temps, avec une tendance à la stabilisation dans le temps (phase de plateau), démontrant une persistance à long-terme (jusqu'au mois 51) des taux d'Ac à des niveaux légèrement au-dessus des niveaux d'Ac présents à l'inclusion. Dans l'ensemble, les niveaux d'Ac étaient plus faibles chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Ces données sont à corrélérer avec les données d'efficacité, en particulier pour les sérotypes viraux DENV-3 et 4 ;
- Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, la séropositivité tétravalente (c'est-à-dire pour l'ensemble des 4 sérotypes) a été atteinte très rapidement chez 99,1 % des sujets, un mois après la première dose de vaccin (M1). Cette séropositivité tétravalente a persisté dans le temps avec un taux de 98,2 % à 51 mois de suivi. Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, la séropositivité tétravalente a été atteinte chez 99,5 % des sujets et uniquement à M4 (ie un mois après la seconde dose de vaccin), avec un déclin observé dans le temps (76,2 % à M51). Ce qui suggère que 23,8 % des sujets séronégatifs à l'inclusion, qui ont eu une séroconversion à l'ensemble des 4 sérotypes, après la vaccination, perdent cette séropositivité tétravalente à 51 mois de suivi.
- L'évolution des MGT des Ac neutralisants au cours du temps et les taux de séropositivité dans les régions non endémiques étaient similaires à ceux observés chez les sujets séronégatifs à l'inclusion dans les essais menés dans les régions endémiques ;
- Les MGT à l'inclusion et tout au long du suivi étaient significativement les plus faibles dans le groupe d'âge des enfants âgés 4 à 5 ans, plus élevées chez ceux âgés de 6 à 11 ans et très élevées chez ceux âgés de 12 à 16 ans, mais la tendance au fil du temps était similaire à celle de l'ensemble des sujets des régions endémiques dans chaque groupe d'âge ;
- Les analyses en sous-groupe n'ont pas montré de différence de la réponse immunitaire humorale selon les régions, ni un impact d'une éventuelle vaccination antérieure contre la fièvre jaune ou l'encéphalite japonaise sur l'immunogénicité du vaccin TAK-003 ;
- Les analyses préliminaires sur la mise en évidence d'un corrélât de protection n'ont pas permis d'établir de seuil clair de titres d'Ac anti-dengue protecteurs. Dans une étude cas-témoins nichée dans l'essai pivotale DEN-301, évaluant la relation entre le niveau des titres en anticorps neutralisants (à 4 mois) et la survenue de DVC (entre 4 et 18 mois), les données ont montré que les sujets séronégatifs vaccinés qui faisaient des DVC (sujets cas) présentaient des taux de MGT similaires aux sujets séronégatifs vaccinés, n'en faisant pas (sujets témoins). Ceci démontre l'absence de corrélât de protection chez les sujets séronégatifs.

- L'extension de l'indication de la vaccination aux sujets âgés de 18 à 60 ans en régions endémiques a été réalisée à l'aide d'une analyse d'*immunobridging* réalisée avec les données d'immunogénicité des sujets séronégatifs de l'essai DEN-310 (sujets âgés de 4 à 16 ans) et de l'essai DEN-304 (sujets âgés de 18 à 60 ans) au cours de laquelle la non-infériorité des titres d'Ac neutralisants dirigés contre le sérotype DENV-3 n'a pu être démontrée que sur les données d'immunogénicité à 9 mois, à la suite d'une analyse secondaire. La non-infériorité a été marginalement rejetée lors de l'analyse primaire sur les données à 4 mois. Par ailleurs, les données obtenues chez les sujets séronégatifs dans l'essai DEN-301 ne permettent pas de conclure à une corrélation entre efficacité clinique et taux d'Ac neutralisants ; de ce fait cette analyse d'*immunobridging* n'est pas interprétable ;

- Le vaccin TAK-003 induit une réponse cellulaire multifonctionnelle et croisée des lymphocytes T CD4+ et CD8+ contre les 4 sérotypes de la dengue, qui se maintient jusqu'à 9 mois avec une tendance à la réduction à long terme. Les réponses cellulaires sont majoritairement (85 %) dirigées contre les protéines non structurales du sérotype DENV-2. Une réactivité croisée significative contre les protéines non structurales de DENV-1, -3 et -4 directement proportionnelle à l'ampleur des réponses à DENV-2, mais à des niveaux nettement inférieurs, est observée.

5.3. Efficacité

5.3.1. Essai pivotale DEN-301

L'évaluation de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 est essentiellement basée sur les résultats de l'essai clinique pivotale DEN-301. Pour rappel, l'essai DEN-301 est un essai clinique de phase III, randomisé, contrôlé, en double aveugle, visant à évaluer l'immunogénicité, l'efficacité et la sécurité du vaccin TAK-003 administré par voie sous-cutanée à des enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans, vivant dans des régions d'Amérique Latine (Brésil, Colombie, République Dominicaine, Nicaragua et Panama) et d'Asie (Philippines ; Sri Lanka, Thaïlande), endémiques de dengue.

L'essai DEN-301 a commencé le 26 avril 2016 (date de signature du consentement éclairé du premier patient inclus). L'étude comprend 5 parties : parties 1, 2 et 3 pour l'ensemble des sujets et parties 4 et 5 uniquement pour les sujets âgés de 4 à 11 ans participant à la phase de rappel vaccinal (cf. schémas ci-dessous).

Au total, 20 099 sujets éligibles, âgés de 4 à 16 ans, séropositifs ou séronégatifs à la dengue au moment de l'inclusion, ont été randomisés selon un ratio 2 :1. Ils ont reçu deux doses de vaccin TAK-003 (13 401 sujets) ou deux doses de placebo (6 698 sujets) par voie sous-cutanée, dans la partie supérieure du bras.

A l'inclusion, les sujets ont été testés pour leur statut sérologique vis-à-vis de la dengue : la séropositivité à la dengue était définie par un titre en Ac neutralisants (MNT_{50}) ≥ 10 .

Les parties 1 et 2 de l'étude ont fait l'objet d'une surveillance active des cas de dengue virologiquement confirmée ou DVC (les sujets/tuteurs ont été contactés au moins une fois par semaine). Pendant cette période de surveillance active, tout sujet atteint d'une maladie fébrile (définie comme une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ pendant 2 jours sur 3 jours consécutifs) était invité à retourner au site clinique pour une évaluation de la dengue par l'investigateur de l'essai. Les épisodes fébriles ont été confirmés virologiquement par RT-PCR pour détecter les sérotypes viraux spécifiques.

La partie 3 de l'étude a fait l'objet d'une surveillance active modifiée, pour l'évaluation de la sécurité à long terme du vaccin TAK-003. Elle avait pour objectif de détecter les cas de dengue, de toute gravité, selon une approche basée sur la nécessité d'hospitalisation ou non. Les sujets/tuteurs étaient également contactés au moins une fois par semaine. Tout sujet présentant une maladie fébrile (définie comme une température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ pendant 2 jours sur 3 jours consécutifs) était invité à retourner au site clinique pour évaluation de la dengue :

- Les sujets présentant une maladie fébrile, ne nécessitant pas d'hospitalisation étaient soumis à un dépistage de la dengue (par RT-PCR), sauf si une autre étiologie était confirmée en laboratoire ;
- Les sujets présentant une maladie fébrile nécessitant une hospitalisation, étaient suivis de la même façon qu'au cours de la surveillance active des parties 1 et 2.

Les parties 1, 2 et 3 de l'étude sont aujourd'hui terminées ; les parties 4 et 5 sont en cours et consistent au suivi des sujets ayant reçu une dose de rappel du vaccin TAK-003 ou de placebo, donnée 4 à 4,5 ans après la deuxième dose de vaccin TAK-003. A noter que l'évaluation de cette dose de rappel n'est réalisée que chez les sujets âgés de 4 à 11 ans au moment de l'inclusion dans l'étude DEN-301, et faisant partie de la population *per protocol*. Le suivi de ces sujets est prévu jusqu'à 2 ans post dose de rappel.

L'articulation des parties 1, 2, 3, 4 et 5 est présentée dans les Figure 13 et Figure 14 ci-dessous :

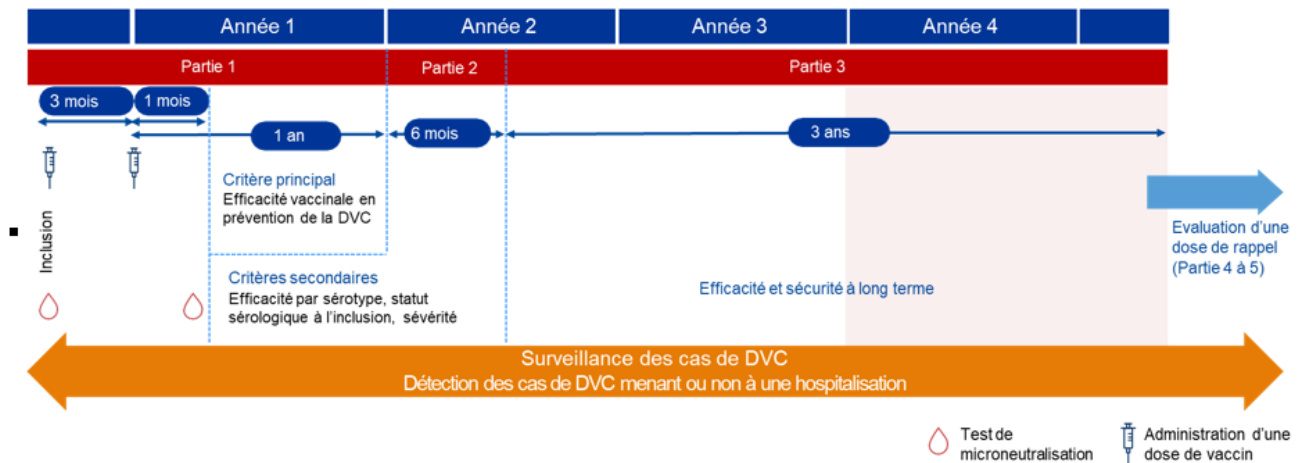


Figure 13 : Schéma de l'essai pivotale DEN-301

L'étude DEN-301 intègre l'évaluation de l'efficacité vaccinale aux temps $t = 12$ mois, 18 mois, 24 mois, 36 mois et 54 mois après la deuxième dose. Les données d'efficacité à $t = 57$ mois post première dose sont aujourd'hui disponibles. A ce titre, cette durée de suivi clinique de 57 mois (ie $4,75$ ans) post vaccination est conforme aux préconisations indiquées dans les *guidelines* publiées par l'OMS (76), indiquant qu'une durée de suivi **d'au moins 3 à 5 ans** après un schéma complet de vaccination contre la dengue devrait être mise en place au cours des essais cliniques de phase III, afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme du vaccin à l'étude.

L'efficacité vaccinale (EV) a été définie comme $1 - (\lambda V / \lambda C)$, où λV et λC étaient les hazard ratio, représentant les taux de risque de développer une DVC pour les bras TAK-003 et placebo, respectivement. Une dengue (DVC) était définie comme la survenue d'une maladie fébrile (définie comme une température $\geq 38^\circ\text{C}$ pendant 2 jours sur 3 jours consécutifs) ou la survenue d'une maladie suspectée d'être une dengue par l'investigateur, confirmée par un test RT-PCR positif à un des sérotypes de DENV.

La décision d'hospitalisation des sujets était laissée à la libre appréciation des investigateurs, et donc fonction des pratiques locales, au sein de chaque pays.

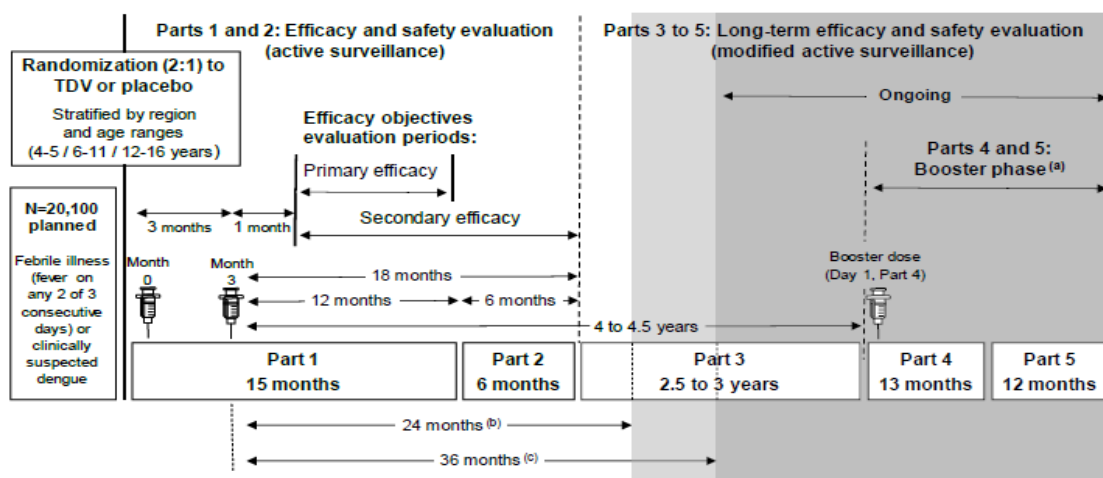


Figure 14 : Design de l'essai pivotale DEN-301 (source : Module 2.5 Clinical Overview)

En termes d'évaluation de l'efficacité vaccinale, les critères d'évaluation étaient les suivants :

Critère de jugement principal :

Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 (administrées à 0 et 3 mois) dans la prévention de la DVC, induite par tout sérotype de la dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 12 mois après cette dernière.

Critères de jugement secondaires :

- Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, induite par un sérotype de la dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 18 mois après la deuxième dose ;
- Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC induite par chaque sérotype de la dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 18 mois après la deuxième dose ;
- Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC induite par tout sérotype de la dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 18 mois après la deuxième dose, chez les sujets séronégatifs à la dengue à l'inclusion ;
- Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC induite par tout sérotype de dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 18 mois après la deuxième dose, chez les sujets séropositifs à la dengue à l'inclusion ;
- Efficacité vaccinale de deux doses de vaccin TAK-003 dans la prévention des formes sévères de dengue (dengue sévère et dengue hémorragique), induites par tout sérotype de la dengue, de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 18 mois après la deuxième dose.

De plus, des analyses exploratoires ont été réalisées, permettant la détermination de l'efficacité vaccinale et de la sécurité du vaccin TAK-003 à long terme (jusqu'à 57 mois après vaccination). Des analyses en sous-groupes ont été effectuées en fonction du statut sérologique du sujet à l'inclusion, du sérotype viral impliqué, de l'âge du sujet vacciné, de la région et du pays de résidence du sujet, ainsi qu'en fonction du statut vaccinal antérieur du sujet vis-à-vis de l'encéphalite japonaise et de la fièvre jaune.

D'autre part, la sévérité des cas de dengue survenant en post vaccination a été évaluée en utilisant deux approches :

- par un Comité d'arbitrage des cas de dengue (DCAC)⁸ : l'évaluation de la sévérité a été réalisée au cas par cas par quatre experts n'ayant pas participé au recrutement ou à l'évaluation initiale des sujets. Ces experts ont évalué, à l'aveugle, tous les cas de DVC post vaccinales menant à une hospitalisation, sur la base de critères prédéfinis par le Comité et tels que documentés dans la charte du DCAC appliquée. Les critères du DCAC étaient basés sur les critères de l'OMS de 2009 (77) définissant la dengue sévère, avec quelques modifications et étaient axés sur la présence d'une déficience fonctionnelle ou d'interventions significatives requises pour prendre en charge les cas.
- par les critères de l'OMS de 1997 (78) pour la dengue hémorragique (DHF), en utilisant un algorithme programmé.

⁸ DCAC : *Dengue Case Adjudication Committee*

5.3.2. Caractéristiques de la population d'essai

Dans l'essai DEN-301, les sujets inclus étaient des enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans, en bonne santé, et résidant en zone endémique (Amérique Latine et Asie Pacifique).

Sur les 23 401 sujets sélectionnés, 20 099 ont été randomisés pour recevoir soit le placebo (N = 6 698 sujets), soit le vaccin TAK-003 (N = 13 401).

- Parmi les 20 099 sujets randomisés, 20 071 sujets (99,9%) composaient le groupe *Safety Set*, et représentaient les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose (de vaccin ou de placebo). Ce groupe est utilisé pour les analyses d'efficacité exploratoires (6 687 sujets dans le groupe placebo, et 13 380 sujets dans le groupe vaccin TAK-003). Dans ce groupe, 94,6% des sujets ont finalisé leur suivi de 3 ans post seconde dose, et 91% d'entre eux ont finalisé leur suivi 4 à 4,5 ans post seconde dose.

- Parmi les 20 099 sujets randomisés, 19 021 sujets (94,6 %) composaient le groupe *Per Protocol Set* (groupe PPS), utilisé pour les analyses d'efficacité (6 317 sujets dans le groupe placebo, et 12 704 sujets dans le groupe TAK-003).

Le Tableau 13 ci-dessous résume les différents groupes de population constitués pour répondre aux critères d'efficacité, d'immunogénicité et de sécurité de l'étude DEN-301.

Tableau 13 : Groupes d'analyse et répartition des sujets

Groupe d'analyse	Description	Placebo	TAK-003	Total
Population totale	-	-	-	23 401
Ensemble randomisé	Tous les sujets randomisés, qu'une dose de TAK-003 ou du placebo ait été administrée ou non	6 698	13 401	20 099
Safety Set	Tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une dose.	6 687 (99,8)	13 380 (99,8)	20 071 (99,9 %)
N (%) des sujets ayant complété les 3 ans de suivi après la deuxième dose (Safety Set)		6 336 (94,8)	12 649 (94,5)	18 988 (94,6 %)
N (%) des sujets ayant complété les 4 à 4,5 ans de suivi après la deuxième dose (Safety Set)		6,080 (90,9)	12,177 (91,0)	18,257 (91,0 %)
Per Protocol Set (PPS)	Tous les sujets randomisés, qui ont reçu deux doses et n'ont pas de violation majeure du protocole	6 317 (94,3)	12 704 (94,8)	19 021 (94,6 %)
Per Protocol Set for Immunogenicity (PPSI)	Tous les sujets du Full Analysis Set of Immunogenicity qui n'ont pas de violation majeure du protocole	1 247 (93,5)	2 518 (94,4)	3 765 (94,1 %)

Source : CSR DEN-301

Au total, sur les 20 099 sujets randomisés, 20 071 ont reçu au moins une dose. Parmi ceux-ci, 98,4 % ont reçu deux doses, à la fin de la partie 1 (soit 12 mois après la deuxième dose). 94,6 % ont terminé leurs 36 mois de suivi post seconde dose et 91,0 % ont terminé leur suivi jusqu'en fin de partie 3 (soit 57 mois après la première dose). Les Tableau 14 et Tableau 15 ci-dessous résument les principales caractéristiques des groupes vaccin et placebo, dans les groupes d'analyse *Safety Set* (SS) et *Per Protocol Set* (PPS).

Tableau 14 : Caractéristiques démographiques des sujets à l'inclusion dans l'étude DEN-301 – population PPS

	TAK-003	Placebo	Total
Per Protocol Set (N)	12 704	6 317	19 021
Age moyen (années), écart-type	9,6±3,35	9,6±3,34	9,6±3,35
Catégorie d'âge			
4 - 5 ans	1 620 (12,8)	801 (12,7)	2 421 (12,7)
6 - 11 ans	7 010 (55,2)	3 492 (55,3)	10 502 (55,2)
12 - 16 ans	4 074 (32,1)	2 024 (32,0)	6 098 (32,1)
Genre (n, %)			
Sexe masculin	6 390 (50,3)	3 219 (51,0)	9 609 (50,5)
Sexe féminin	6 314 (49,7)	3 098 (49,0)	9 412 (49,5)
Pays			
Brésil	1 091 (8,6)	504 (8,0)	1 595 (8,4)
Colombie	2 268 (17,9)	1 155 (18,3)	3 423 (18,0)
République Dominicaine	1 007 (7,9)	533 (8,4)	1 540 (8,1)
Nicaragua	512 (4,0)	239 (3,8)	751 (3,9)
Panama	1 930 (15,2)	944 (14,9)	2 874 (15,1)
Philippines	2 554 (20,1)	1 306 (20,7)	3 860 (20,3)
Sri Lanka	1 368 (10,8)	683 (10,8)	2051 (10,8)
Thaïlande	1 974 (15,5)	953 (15,1)	2927 (15,4)
Région (n, %)			
Asie Pacifique	5 896 (46,4)	2 942 (46,6)	8 838 (46,5)
Amérique Latine	6 808 (53,6)	3 375 (53,4)	10 183 (53,5)
BMI (kg/m²)			
Moyenne (écart-type))	17,76 (3,831)	17,67 (3,644)	17,73 (3,770)
Statut sérologique à l'inclusion*			
Nombre évalué	12 700	6 314	19 014
Statut Séropositif	9 167 (72,2)	4 588 (72,7)	13 755 (72,3)
Statut Séronégatif	3 533 (27,8)	1 726 (27,3)	5 259 (27,7)
Taux de séropositivité à chaque sérotype (%)			
DENV-1	64,9 %	65 %	65 %
DENV-2	70,2 %	70,5 %	70,3 %
DENV-3	62,9 %	62,6 %	62,8 %
DENV-4	63,7 %	63,4 %	63,6 %
Taux de séropositivité (%)			
Monovalente	6,2 %	6,6 %	6,3 %
Bivalente	2,9 %	3,3 %	3,1 %
Trivalente	2,7 %	2,9 %	2,7 %
Tétravalente	60,4 %	59,9 %	60,3 %

Source : CSR DEN-301, Tableau 10.h

* Les sujets étaient considérés comme séropositifs à la dengue à l'inclusion, s'ils avaient un titre d'anticorps neutralisants réciproques de 10 ou plus, pour au moins un sérotype viral de DENV.

Tableau 15 : Caractéristiques démographiques des sujets à l'inclusion dans l'étude DEN-301 – population SS

	TAK-003	Placebo	Total
Safety Set (N)	13 380	6 687	20 071
Age moyen (années), écart-type	9,6 (3,36)	9,6 (3,34)	9,6 (3,35)
Catégorie d'âge			
4 - 5 ans	1 702 (12,7)	846 (12,7)	2548 (12,7)
6 - 11 ans	7 387 (55,2)	3 697 (55,3)	11 088 (55,2)
12 - 16 ans	4 291 (32,1)	2 144 (32,1)	6 435 (32,1)
Genre (n, %)			
Sexe masculin	6 729 (50,3)	3 411 (51,0)	10 142 (50,5)
Sexe féminin	6 651 (49,7)	3 276 (49,0)	9 929 (49,5)
Pays			
Brésil	1 212 (9,1)	560 (8,4)	1 773 (8,8)
Colombie	2 564 (19,2)	1 319 (19,7)	3 884 (19,4)
République Dominicaine	1 043 (7,8)	556 (8,3)	1 599 (8,0)
Nicaragua	555 (4,1)	270 (4,0)	825 (4,1)
Panama	2 010 (15,0)	989 (14,8)	2 999 (14,9)
Philippines	2 599 (19,4)	1 327 (19,8)	3 926 (19,6)
Sri Lanka	1 394 (10,4)	700 (10,5)	2 096 (10,4)
Thaïlande	2 003 (15,0)	966 (14,4)	2 969 (14,8)
Région (n, %)			
Asie Pacifique	5 996 (44,8)	2 993 (44,8)	8 991 (44,8)
Amérique Latine	7 384 (55,2)	3 694 (55,2)	11 080 (55,2)
BMI (kg/m²)			
Moyenne (écart-type)	17,78 (3,834)	17,68 (3,643)	17,74 (3,771)

Source : CSR DEN-301, tableau 10.g

Les Tableau 14 et Tableau 15 ne montrent pas de différences majeures dans les caractéristiques démographiques des deux groupes de populations étudiés, *Safety Set (SS)* et *Per Protocol Set (PPS)*.

En termes de caractéristiques démographiques, dans le groupe PPS, les deux groupes étaient équilibrés, sans différences significatives notées entre les groupes placebo et TAK-003. L'âge moyen des sujets était de 9,6 ans, dont 12,7 % âgés de 4 à 5 ans, 55,2 % âgés de 6 à 11 ans et 32,1 % âgés de 12 à 16 ans. Il y avait environ 50 % de sujets masculins, et 50 % de sujets féminins dans les deux groupes vaccin et placebo. 46,5 % des sujets vivaient en Région Asie Pacifique et 53,5 % en Région Amérique Latine. La majorité des sujets inclus provenaient des Philippines (20,3 %) ou de Colombie (18,0 %).

Bien que les proportions varient en fonction de l'épidémiologie locale, dans l'ensemble, environ 27,7 % des sujets étaient séronégatifs aux quatre sérotypes viraux de la dengue à l'inclusion, et 72,3 % étaient séropositifs à au moins 1 des 4 sérotypes viraux, sans différence notée entre les groupes vaccin et placebo. Parmi les sujets séropositifs, 70,3 % étaient immunisés contre le sérotype DENV-2 ; et la plupart des sujets était séropositifs aux quatre sérotypes (taux de séropositivité tétravalente = 60,3 %).

Il était noté que la séropositivité à l'inclusion des sujets augmentait avec l'âge, comme l'indique le Tableau 16 ci-dessous. Ce taux de séropositivité passait de 58,7 % chez les sujets âgés de 4 à 5 ans, à 68,9 % chez les sujets âgés de 6 à 11 ans, puis à 83,7 % chez les sujets âgés de 12 à 16 ans.

Tableau 16 : Statut sérologique des sujets à l'inclusion, par catégorie d'âge – population PPS

	TAK-003 (N = 12.704)	Placebo (N = 6317)	Total (N = 19.021)
4 - 5 ans			
Séropositifs	59,1 %	57,9 %	58,7 %
Séronégatifs	40,9 %	42,1 %	41,3 %
6 - 11 ans			
Séropositifs	68,6 %	69,5 %	68,9 %
Séronégatifs	31,4 %	30,5 %	31,1 %
12 - 16 ans			
Séropositifs	83,6 %	84,0 %	83,7 %
Séronégatifs	16,4 %	16,0 %	16,3 %

Source : CSR DEN-301, Tableau 10.k

5.3.3. Résultats d'efficacité vaccinale

1) Critère de jugement principal : Efficacité vaccinale dans la prévention de la dengue virologiquement confirmée (DVC), de 30 jours à 12 mois après la deuxième dose (population PPS)

L'efficacité vaccinale globale dans la prévention de la DVC causée par tout sérotype, à partir de 30 jours jusqu'à 12 mois après la deuxième dose, était de **80,2 %** (IC95 % : 73,3 - 85,3 ; p<0,001). Les taux d'incidence de DVC étaient de 2,4 % dans le groupe placebo et de 0,5 % dans le groupe TAK-003. La limite inférieure de l'IC à 95 % pour l'EV étant supérieure à 25 %, le critère principal de l'étude a donc été considéré comme atteint.

2) Critères de jugement secondaires :

- Critère de jugement secondaire majeur : Efficacité vaccinale dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose (population PPS)

Le vaccin TAK-003 a démontré une efficacité vaccinale globale de **90,4 %** (IC95 % : 82,6 - 94,7, p<0,001) dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, à partir de 30 jours jusqu'à 18 mois après la deuxième dose. Dans la population étudiée, 1,0 % des sujets du groupe placebo et 0,1 % de ceux du groupe vaccin TAK-003 ont été hospitalisés en raison d'une DVC. La limite inférieure de l'IC à 95 % étant supérieure à 0, le critère secondaire d'efficacité vaccinale en prévention des hospitalisations dues à la dengue a été considéré comme atteint (p< 0,001).

De plus, l'efficacité vaccinale dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, en fonction du statut sérologique à l'inclusion, était de :

- **91,4 %** (IC95 % : 81,7 - 95,9) chez les sujets séropositifs ;
- **88,1 %** (IC95 % : 68,5 - 95,5) chez les sujets séronégatifs.

- Efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, selon le statut sérologique à l'inclusion (population PPS)

L'efficacité vaccinale globale dans la prévention de la DVC, à partir de 30 jours jusqu'à 18 mois après la deuxième dose était de **73,3 %** (IC95 % : 66,5 - 78,8). Sur cette période, 3,3 % des sujets du groupe placebo ont eu une DVC, contre 0,9 % dans le groupe vaccin TAK-003. A noter que cette valeur d'EV était légèrement diminuée par rapport à celle observée à 12 mois post deuxième dose (critère principal, EV = **80,2 %**). De plus, l'efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, en fonction du statut sérologique à l'inclusion, était de :

- **76,1 %** (IC95 % : 68,5 - 81,9) chez les sujets séropositifs ;
- **66,2 %** (IC95 % : 49,1 - 77,5) chez les sujets séronégatifs.

- Efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, par sérotype (population PPS)

L'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC a été démontrée pour le sérotype viral DENV-1 (EV= **69,8 %** ; IC95 % : 54,8 - 79,9), pour le sérotype viral DENV-2 (EV= **95,1 %** ; IC95 % : 89,9 - 97,6) et pour le sérotype viral DENV-3 (EV= **48,9 %** ; IC95 % : 27,2 - 64,1). En raison d'un faible taux d'incidence d'infections au sérotype DENV-4 sur la période (<0,1 % dans les deux groupes), l'efficacité vaccinale contre le sérotype DENV-4 n'a pas pu être correctement évaluée (EV = **51,0 %** (IC95 % : -69,4 - 85,8)).

- Efficacité vaccinale dans la prévention des formes sévères de DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose (population PPS)

EV dans la prévention de la dengue sévère : De 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, un sujet du groupe placebo et deux sujets du groupe vaccin TAK-003 ont présenté une dengue sévère, telle que définie par les critères du DCAC. Ces trois événements sont survenus aux Philippines et étaient causés par le sérotype viral DENV-3. En raison du très faible nombre de cas de dengue sévère au cours de la période, l'EV sur les dengues sévères n'a pas pu être évaluée car les tests statistiques nécessitaient un plus grand nombre d'événements pour une interprétation précise des intervalles de confiance (EV= **2,3 %** ; IC95% : -977,5 - 91,1).

EV dans la prévention de la dengue hémorragique (DHF) : Le vaccin TAK-003 a démontré une EV de **85,9 %** (IC95 % : 31,9 - 97,1) dans la prévention de la DHF (définie selon les critères de l'OMS de 1997). Sept sujets du groupe placebo et deux sujets du groupe vaccin ont présenté une DHF. A noter que les deux cas du groupe vaccin étaient également causés par le sérotype viral DENV-3.

Au total, les résultats d'EV obtenus dans les critères d'évaluation primaires et secondaires, et dans la population PPS, sont résumés dans la Figure 15 ci-dessous et le Tableau 17.

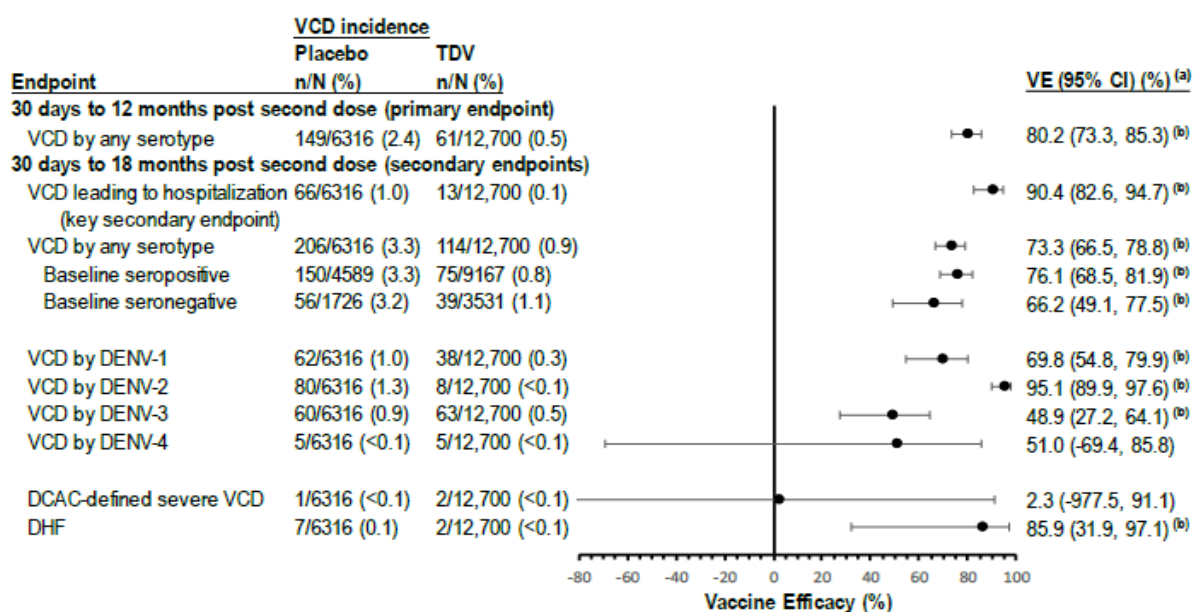


Figure 15 : Schéma en forêt de points des efficacités vaccinales obtenues (IC95%) dans les critères d'évaluation primaires et secondaires (population PPS)

n : nombre de sujets ayant fait l'objet d'une DVC ; N : nombre total de sujets évaluables ; TDV : vaccin tétravalent contre la dengue ; VCD : dengue virologiquement confirmée ; DHF : dengue hémorragique, VE : efficacité vaccinale. Source : Module 2.5 Clinical Overview

Le Tableau 17 ci-dessous résume les résultats d'efficacité vaccinale, obtenus selon les critères d'évaluation principal (évalué 12 mois post deuxième dose) et secondaires (évalués 18 mois post deuxième dose), dans la population PPS.

Tableau 17 : Efficacité vaccinale (IC à 95%) de TAK-003 déterminée dans les critères d'évaluation primaire et secondaire (population PPS)

Efficacité vaccinale après la 2 ^{ème} dose	Vaccin TAK-003		
	Globale	Sujets séronégatifs	Sujets séropositifs
Prévention de la DVC, de J30 à Mois 12	80,2 % [73,3 ; 85,3]	-	-
Prévention de la DVC, de J30 à Mois 18	73,3 % [66,5 ; 78,8]	66,2 % [49,1 ; 77,5]	76,1 % [68,5 ; 81,9]
DENV-1	69,8 % [54,8 ; 79,9]	-	-
DENV-2	95,1 % [89,9 ; 97,6]	-	-
DENV-3	48,9 % [27,2 ; 64,1]	-	-
DENV-4	51,0 % [-69,4 ; 85,8]	-	-

Efficacité vaccinale après la 2 ^{ème} dose	Vaccin TAK-003		
	Globale	Sujets séronégatifs	Sujets séropositifs
Prévention des hospitalisations dues à une DVC, de J30 à Mois 18	90,4 % [82,6 ; 94,7]	88,1 % [68,5 ; 95,5]	91,4 % [81,7 ; 95,9]
Prévention des formes sévères de DVC, de J30 à Mois 18 Dans les dengue sévères (critères du DCAC, OMS 2009)	2,3 % [-977,5 % – 91,1 %]	-	-
Dans les DHF (critères OMS 1997)	85,9 % [31,9 ; 97,1]	-	-

DVC= Dengue Virologiquement Confirmée

DHF = Dengue hémorragique

J30 : 30 jours après la deuxième dose de vaccin TAK-003

En résumé,

- Sur le critère d'évaluation **principal** (ie l'efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC, de 30 jours à 12 mois après la deuxième dose), le vaccin TAK-003 s'est révélé efficace à **80,2 %** (tous sérotypes confondus) ;
- Sur le critère d'évaluation **secondaire majeur** (ie l'efficacité vaccinale dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose), le vaccin TAK-003 a démontré une efficacité vaccinale globale de **90,4 %** ; Le vaccin était efficace à **91,4 %** chez les sujets séropositifs et à **88,1 %** chez les sujets séronégatifs à l'inclusion ;
- Sur le critère de l'efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, le vaccin TAK-003 avait une efficacité vaccinale globale de **73,3 %** (A noter que cette efficacité vaccinale était légèrement inférieure à celle observée à 12 mois (EV = 80,2 %). Le vaccin était efficace à **76,1 %** chez les sujets séropositifs et à **66,2 %** chez les sujets séronégatifs à l'inclusion ;
- Sur le critère de l'efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, par sérotype viral, le vaccin TAK-003 s'est révélé efficace à **69,8 %** contre DENV-1, à **95,1 %** contre DENV-2, à **48,9 %** contre DENV-3. **L'efficacité sur le sérotype DENV-4 n'a pu être statistiquement déterminée du fait d'un nombre de cas d'infections au sérotype DENV-4 trop faible dans les deux groupes (incidence des infections à DENV-4 < 0,1 % dans les deux groupes, EV = 51,0% [IC95% : -69,4 ; 85,8]).**
- Sur le critère de l'efficacité vaccinale dans la prévention des formes sévères de DVC, de 30 jours à 18 mois après la deuxième dose, le vaccin TAK-003 s'est révélé efficace à **85,9 %** dans la prévention de la dengue hémorragique. Cependant, **l'efficacité n'a pas pu être démontrée dans la prévention de la dengue sévère, du fait d'un nombre très limité de cas de dengues sévères au cours de la période considérée (incidence des dengues sévères <0,1 % dans les deux groupes, EV = 2,3 % ; IC95% : -977,5 - 91,1).**

3) Critères exploratoires : efficacité à long terme

Des analyses exploratoires de l'efficacité à long terme du vaccin TAK-003 ont été effectuées au cours de l'étude DEN-301, en fonction du statut sérologique, du sérotype viral, de l'âge du sujet, de la région (Amérique Latine ou Asie Pacifique), du pays de résidence et du statut vaccinal antérieur vis-à-vis de l'encéphalite japonaise et de la fièvre jaune. Des analyses en sous-groupes ont été réalisées en combinant plusieurs de ces critères. Les résultats présentés ci-dessous, obtenus à l'échéance t_{54} mois après la deuxième dose, sont issus de la population *Per Protocol Set*, c'est-à-dire celle regroupant tous les sujets randomisés, ayant reçu deux doses et ne présentant pas de violation majeure du protocole.

Il est à noter que ces analyses sont exploratoires, et que, pour plusieurs d'entre elles, la taille de l'échantillon ainsi que les incidences d'évènements étaient faibles, ne permettant pas de tirer de conclusions statistiquement robustes.

Le laboratoire Takeda précise qu'au cours des parties 1 et 2 (*ie* jusqu'à 18 mois post deuxième dose), DENV-2 était le sérotype prédominant en circulation, alors qu'au cours des années 2, année 3, année 4 et des derniers 18 mois de la partie 3, DENV-1 était le sérotype majoritaire.

- Efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC, entre la première et la deuxième dose (population PPS)

Des analyses exploratoires visant à évaluer l'efficacité précoce du vaccin entre l'injection de la première et de la deuxième dose de vaccin (c'est-à-dire entre le jour 1 et le jour 90) ont montré que le vaccin TAK-003 avait une EV de 81,1 % (IC95 % : 64,1 - 90,0), avec 13 cas de DVC dans le groupe vaccin et 34 dans le groupe placebo. Ces résultats suggèrent que le vaccin pourrait induire un début de protection après l'injection d'une dose.

- Efficacité vaccinale i) dans la prévention de la DVC et ii) dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (54 mois après la deuxième dose), selon le sérotype viral et le statut sérologique - population PPS -

Les Tableau 18Tableau 19Tableau 20 ci-dessous indiquent les valeurs d'efficacité vaccinale cumulée du vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC et dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, ainsi que les valeurs d'EV en fonction du sérotype viral et du statut sérologique des sujets à l'inclusion. Ces données d'efficacité sont aussi présentées, année après année, jusqu'à 5 ans post injection.

1) Tous sérotypes confondus, l'EV globale cumulée dans la prévention de la DVC était de **59,2 %** (IC95% : 53,5 - 64,2) (cf. tableau 19Tableau 19). L'EV était de 62,7 % chez les sujets séropositifs à l'inclusion (IC95 % : 56,3 - 68,2) et de 50,2 % chez les sujets séronégatifs à l'inclusion (IC95 % : 37,0 - 60,7). Sur cette période cumulée, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace sur les quatre sérotypes viraux, avec une EV allant de 42,8 % (contre DENV-3) à 82,3 % (contre DENV-2). Il est à souligner que l'EV globale était la plus élevée au cours de la première année, et qu'elle baissait de façon significative entre la première année et la deuxième année post vaccination.

Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace sur les quatre sérotypes DENV, avec une EV allant de 51,8 % (contre DENV-3) à 80,2 % (contre DENV-2). Néanmoins, des variations importantes de l'EV étaient observées lors de la comparaison année après année, notamment dès les années 2 et 3 post vaccination, et particulièrement contre les sérotypes DENV-3 et DENV-4, pour lesquels l'EV contre ces sérotypes pouvait ne plus être statistiquement significative.

Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 a démontré une efficacité modérée contre le sérotype DENV-1 (EV = 43,0 %, IC95% : 22,0 - 58,3) et une efficacité élevée contre le sérotype DENV-2 (EV = 86,7 %, IC95% : 75,4 - 92,8). En revanche, **le vaccin TAK-003 n'a pas démontré d'efficacité contre le sérotype DENV-3 (EV = -7,5 % ; IC95% : -94,8 - 40,6) ni sur le sérotype DENV-4 (EV = -103,1 %, IC95% : -619,7 - 42,7)**. Cette absence d'efficacité sur ces sérotypes était notée dès le début du suivi clinique post vaccination.

2) Tous sérotypes confondus, l'EV globale cumulée dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, était de **84,4 %** (IC95% : 77,8 - 89,1) (cf. Tableau 20). L'EV était de 87,2 % chez les sujets séropositifs à l'inclusion (IC95 % : 79,7 - 91,9) et de 77,9 % chez les sujets séronégatifs à l'inclusion (IC95 % : 60,8 - 87,5). Sur cette période cumulée, le vaccin TAK-003 a démontré une efficacité élevée sur les sérotypes viraux DENV-1 (EV = 74,7 %) et DENV-2 (98,6 %). En revanche, l'efficacité n'a pu être démontrée sur le sérotype DENV-3 (EV = 45,2 % (IC95% : -5,4 - 71,5)), ni sur le sérotype viral DENV-4 du fait d'un nombre de cas d'infections à DENV-4 trop faible (3 cas dans le groupe placebo et 0 cas dans le groupe vaccin).

Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace contre DENV-1 avec une EV de 72,1 % (IC95% : 45,0 - 85,9), contre DENV-2 avec une EV de 98,0 % (IC95% : 91,6 - 99,5), et contre DENV-3 avec une EV de 72,4 % (IC95% : 34,2 - 88,4). Pour DENV-4, le nombre de cas d'infections liés au sérotype DENV-4 était limité dans les deux groupes (0 cas dans le groupe vaccin et 2 cas dans le groupe placebo), **ne permettant pas une évaluation correcte de l'efficacité sur ce sérotype** (cf. Tableau 18 pour le nombre de cas dans chaque groupe).

Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, l'EV dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC était élevée contre le sérotype DENV-1 (EV = 78,7 % ; IC95 % : 44,6 - 91,8). Pour le sérotype DENV-2, il y avait 0 cas dans le groupe vaccin et 20 cas dans le groupe placebo, donnant une EV de 100% (IC non estimables). **L'efficacité contre le sérotype DENV-3 n'a pas été démontrée chez les sujets séronégatifs à l'inclusion (EV = -85,6 % ; IC95% = -565,3 - 48,2)** : En effet, 3 sujets du groupe placebo ont fait une DVC à DENV-3 nécessitant une hospitalisation versus 11 sujets dans le groupe TAK-003. Par ailleurs, un seul sujet appartenant au groupe placebo et atteint d'une DVC à DENV-4 a été hospitalisé (1 cas dans le groupe placebo et 0 dans le groupe vaccin TAK-003), **ce qui n'a pas permis une évaluation correcte de l'efficacité vaccinale sur ce sérotype viral** (cf. Tableau 18 pour le nombre de cas dans chaque groupe).

Tableau 18 : Efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention des DVC et des hospitalisations dues à une DVC, selon le statut sérologique et le sérotype viral, de 30 jours post deuxième dose à la fin de la partie 3 (54 mois après la deuxième dose) – population PPS

	Placebo Nombre de cas (%)	TAK-003 Nombre de cas (%)	Efficacité Vaccinale % (IC à 95%)
De 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 54)			
DVC			
Sujets séropositifs	350/4589 (7,6)	274/9167 (3,0)	62,7 (56,3 - 68,2)
DENV-1	138/4589 (3,0)	127/9167 (1,4)	54,4 (42,0 - 64,2)
DENV-2	111/4589 (2,4)	45/9167 (0,5)	80,2 (72,0 - 86,0)
DENV-3	91/4589 (2,0)	92/9167 (1,0)	51,8 (35,6 - 63,9)
DENV-4	18/4589 (0,4)	10/9167 (0,1)	73,2 (42,0 - 87,6)
Sujets séronégatifs	136/1726 (7,9)	141/3531 (4,0)	50,2 (37,0 - 60,7)
DENV-1	72/1726 (4,2)	86/3531 (2,4)	43,0 (22,0 - 58,3)
DENV-2	48/1726 (2,8)	13/3531 (0,4)	86,7 (75,4 - 92,8)
DENV-3	16/1726 (0,9)	34/3531 (1,0)	-7,5 (-94,8 - 40,6)
DENV-4	3/1726 (0,2)	12/3531 (0,3)	-103,1 (-619,7 - 42,7)

	Placebo Nombre de cas (%)	TAK-003 Nombre de cas (%)	Efficacité Vaccinale % (IC à 95%)
DVC nécessitant une hospitalisation			
Sujets séropositifs	87/4589 (1,9)	23/9167 (0,3)	87,2 (79,7 – 91,9)
DENV-1	23/4589 (0,5)	13/9167 (0,1)	72,1 (45,0 – 85,9)
DENV-2	48/4589 (1,0)	2/9167 (<0,1)	98,0 (91,6 – 99,5)
DENV-3	14/4589 (0,3)	8/9167 (<0,1)	72,4 (34,2 – 88,4)
DENV-4	2/4589 (<0,1)	0/9167 (0)	100,0 (NE - NE)
Sujets séronégatifs	38/1726 (2,2)	17/3531 (0,5)	77,9 (60,8 – 87,5)
DENV-1	14/1726 (0,8)	6/3531 (0,2)	78,7 (44,6 – 91,8)
DENV-2	20/1726 (1,2)	0/3531 (0)	100,0 (NE - NE)
DENV-3	3/1726 (0,2)	11/3531 (0,3)	-85,6 (-565,3 – 48,2)
DENV-4	1/1726 (<0,1)	0/3531 (0)	100,0 (NE - NE)

Source : CSR DEN-301

NE : Non Evaluable

Tableau 19 : Evolution de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours du temps, dans la prévention de la DVC. Efficacité vaccinale selon le sérotype viral et le statut sérologique à l'inclusion. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS

	Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention de la DVC (IC à 95%)				
	Année 1 (de 30 jours après la 2 ^{ème} dose à la fin de la partie 1)	Année 2 (Mois 16 – Mois 27)	Année 3 (Mois 28 – Mois 39)	Année 4 + 6 mois (Mois 40 – Mois 57)	De 30 jours après la 2^{ème} dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57)
Total des sujets	80,2 (73,3 - 85,3)	56,2 (42,3 - 66,8)	44,7 (32,5 - 54,7)	55,7 (34,5 - 70,0)	59,2 (53,5 - 64,2)
Sujets séropositifs	82,2 (74,5 - 87,6)	60,3 (44,7 - 71,5)	48,3 (34,2 - 59,3)	59,6 (34,2 - 75,2)	62,7 (56,3 - 68,2)
Sujets séronégatifs	74,9 (57,0 - 85,4)	45,3 (9,9 - 66,8)	35,5 (7,3 - 55,1)	46,9 (-2,1 - 72,4)	50,2 (37,0 - 60,7)
Contre DENV-1	73,7 (51,7 - 85,7)	59,4 (38,5 - 73,2)	37,4 (18,4 - 51,9)	59,8 (33,5 - 75,7)	50,3 (39,9 - 58,9)
Sujets séropositifs	79,8 (51,3 - 91,6)	59,1 (31,1 - 75,7)	45,4 (24,5 - 60,6)	59,6 (22,8 - 78,8)	54,4 (42,0 - 64,2)
Sujets séronégatifs	67,2 (23,2 - 86,0)	60,7 (22,1 - 80,2)	17,2 (-31,8 - 47,9)	60,2 (11,1 - 82,2)	43,0 (22,0 - 58,3)
Contre DENV-2	97,7 (92,7 - 99,3)	75,0 (52,3 - 86,9)	76,3 (61,8 - 85,4)	41,4 (-25,2 - 72,6)	82,3 (76,1 - 86,9)
Sujets séropositifs	96,5 (88,8 - 98,9)	75,5 (49,5 - 88,1)	72,1 (51,6 - 84,0)	42,6 (-38,7 - 76,2)	80,2 (72,0 - 86,0)
Sujets séronégatifs	100,0 (NE - NE)	70,5 (-23,4 - 93,0)	84,9 (58,7 - 94,5)	35,7 (-187,3 - 85,6)	86,7 (75,4 - 92,8)
Contre DENV-3	62,6 (43,3 - 75,4)	32,8 (-10,9 - 59,3)	13,5 (-39,5 - 46,3)	68,3 (-89,8 - 94,7)	42,8 (26,0 - 55,8)
Sujets séropositifs	71,4 (54,3 - 82,1)	44,9 (1,5 - 69,1)	15,2 (-46,1 - 50,8)	52,4 (-238,3 - 93,3)	51,8 (35,6 - 63,9)
Sujets séronégatifs	-38,7 (-335,7 - 55,8)	-18,5 (-236,2 - 58,3)	9,5 (-144,7 - 66,5)	100,0 (NE - NE)	-7,5 (-94,8 - 40,6)
Contre DENV-4	63,2 (-64,6 - 91,8)	41,2 (-119,0 - 84,2)	39,6 (-62,1 - 77,5)	55,3 (-78,8 - 88,8)	48,8 (6,9 - 71,8)
Sujets séropositifs	63,8 (-61,8 - 91,9)	69,0 (-85,8 - 94,8)	61,9 (-24,9 - 88,4)	100,0 (NE - NE)	73,2 (42,0 - 87,6)
Sujets séronégatifs	NE (NE - NE)	-47,6 (-1319,1 - 84,6)	-99,0 (-1680,3 - 77,8)	<-999,0 (NE - NE)	-103,1 (-619,7 - 42,7)

Source : CSR DEN-301, Tableaux 11.xx et 11.yy

Note :

L'année 1 correspond à la période écoulée entre les 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 15 mois après la première dose ;

L'année 2 correspond à la période écoulée entre le mois 16 et le mois 27 post première dose ;

L'année 3 correspond à la période écoulée entre le mois 28 et le mois 39 post première dose ;

L'année 4 correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 51 post première dose ;

L'année 4 + 6 mois correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 57 post première dose (fin de la partie 3).

NE : non évaluable

Tableau 20 : Evolution de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours du temps, dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC. Efficacité vaccinale selon le sérotype viral et le statut sérologique à l'inclusion. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS

	Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC (IC à 95%)				
	Année 1 (de 30 jours après la 2ème dose à la fin de la partie 1)	Année 2 (Mois 16 – Mois 27)	Année 3 (Mois 28 – Mois 39)	Année 4 + 6 mois (Mois 40 – Mois 57)	De 30 jours après la 2ème dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57)
Total des sujets	95,4 (88,4 - 98,2)	76,1 (50,8 - 88,4)	70,8 (49,6 - 83,0)	93,7 (72,4 - 98,6)	84,4 (77,8 - 89,1)
Sujets séropositifs	94,4 (84,4 - 98,0)	85,2 (59,6 - 94,6)	78,4 (57,1 - 89,1)	90,4 (56,4 - 97,9)	87,2 (79,7 - 91,9)
Sujets séronégatifs	97,2 (79,1 - 99,6)	51,4 (-50,7 - 84,3)	45,0 (-42,6 - 78,8)	100,0 (NE - NE)	77,9 (60,8 - 87,5)
Contre DENV-1	87,7 (-10,4 - 98,6)	72,0 (28,8 - 89,0)	74,6 (40,2 - 89,2)	84,3 (22,3 - 96,8)	74,7 (56,0 - 85,5)
Sujets séropositifs	83,8 (-56,1 - 98,3)	72,6 (6,3 - 92,0)	71,6 (21,7 - 89,7)	68,2 (-90,2 - 94,7)	72,1 (45,0 - 85,9)
Sujets séronégatifs	100,0 (NE - NE)	71,1 (-21,1 - 93,1)	80,6 (-0,1 - 96,2)	100,0 (NE - NE)	78,7 (44,6 - 91,8)
Contre DENV-2	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	91,3 (60,7 - 98,1)	100,0 (NE - NE)	98,6 (94,1 - 99,6)
Sujets séropositifs	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	89,4 (51,1 - 97,7)	100,0 (NE - NE)	98,0 (91,6 - 99,5)
Sujets séronégatifs	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)
Contre DENV-3	67,2 (-16,2 - 90,7)	6,3 (-411,4 - 82,8)	26,4 (-89,9 - 71,5)	100,0 (NE - NE)	45,2 (-5,4 - 71,5)
Sujets séropositifs	71,0 (-21,4 - 93,1)	77,2 (-151,5 - 97,9)	69,6 (-7,9 - 91,4)	100,0 (NE - NE)	72,4 (34,2 - 88,4)
Sujets séronégatifs	48,3 (-727,0 - 96,8)	<-999,0 (NE - NE)	-246,6 (-2716,1 - 57,3)	100,0 (NE - NE)	-85,6 (-565,3 - 48,2)
Contre DENV-4	NE (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	NE (NE - NE)	100,0 (NE - NE)
Sujets séropositifs	NE (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	NE (NE - NE)	100,0 (NE - NE)
Sujets séronégatifs	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)	100,0 (NE - NE)

Source : CSR DEN-301, Tableaux 11.xx et 11.yy

Note :

L'année 1 correspond à la période écoulée entre les 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 15 mois après la première dose ;

L'année 2 correspond à la période écoulée entre le mois 16 et le mois 27 post première dose ;

L'année 3 correspond à la période écoulée entre le mois 28 et le mois 39 post première dose ;

L'année 4 correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 51 post première dose ;

L'année 4 + 6 mois correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 57 post première dose (fin de la partie 3)

NE : non évaluable

.

Au cours de la période étudiée, il a été montré que l'EV du vaccin TAK-003 variait en fonction du statut sérologique du sujet, ainsi qu'en fonction du sérotype viral impliqué.

L'EV cumulée dans la prévention de la DVC a été démontrée sur les quatre sérotypes viraux chez les sujets séropositifs, et uniquement sur les sérotypes DENV-1 et DENV-2 chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Chez les sujets séronégatifs, l'EV contre le sérotype viral DENV-1 était modeste (43 %). C'est sur le sérotype viral DENV-2 que le vaccin TAK-003 démontrait la meilleure efficacité (indépendamment du statut sérologique) et sur le sérotype viral DENV-3 que l'efficacité vaccinale était la plus faible. Il était également noté que l'EV était la plus élevée au cours de l'année 1 post vaccination, et qu'une baisse significative de l'EV était notée au cours de la deuxième année post vaccination.

Les DVC post vaccinales qui ont été rapportées au cours de la période des 57 mois s'apparentent à des échecs vaccinaux. Elles peuvent être liées à une insuffisance de réponse immune générée à l'égard d'un ou de plusieurs sérotypes DENV (échec primaire), ou à un déclin trop rapide des réponses immunes au cours du temps (échec secondaire). Il est à souligner que ces échecs vaccinaux exposent les sujets vaccinés à un risque majoré de facilitation de l'infection par les Ac (phénomène ADE).

L'EV globale cumulée dans la prévention des hospitalisations du fait d'une DVC était supérieure à l'EV globale cumulée dans la prévention de la DVC (84,4 % versus 59,2%).

Chez les sujets séropositifs, l'EV dans les hospitalisations a été démontrée sur les trois sérotypes viraux DENV-1, DENV-2 et DENV-3. Pour le sérotype DENV-4, il y avait 0 cas dans le groupe vaccin et 2 cas dans le groupe placebo, donnant une EV de 100% (IC95% : NE – NE). **Chez les sujets séronégatifs, concernant le sérotype DENV-2, il y avait 0 cas dans le groupe vaccin et 20 cas dans le groupe placebo, donnant une EV de 100% (IC95% : NE – NE). L'EV n'a pas été démontrée sur le sérotype DENV-3. De plus, du fait d'un faible nombre de cas de DVC post vaccinales au sérotype DENV-4, l'EV sur ce sérotype n'a pas pu être déterminée.** En outre, chez les sujets séronégatifs, il était également noté que l'EV, bien que présente, n'était pas statistiquement significative au cours de l'année 2 (EV = 51,4 % (IC95% : -50,7 - 84,3)) ni au cours de l'année 3 (EV = 45,0 % (IC95% : -42,6 - 78,8) post vaccination.

Sur la période du suivi allant jusqu'à 57 mois après la première dose, plusieurs analyses en sous-groupes ont été réalisées pour évaluer l'efficacité vaccinale de TAK-003, notamment en fonction de la catégorie d'âge. Les résultats de ces analyses sont présentés dans les sections et tableaux ci-dessous. Les résultats d'efficacité vaccinale obtenus selon la région et le pays de résidence ne sont pas présentés.

Analyse en sous-groupe : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention de la DVC et dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (54 mois après la deuxième dose), selon la catégorie d'âge et statut sérologique - population PPS -

L'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 est présentée dans les Tableau 21 et Tableau 22, par catégorie d'âge (enfants de 4 à 5 ans, enfants de 6 à 11 ans et adolescents de 12 à 16 ans) et par statut sérologique à l'inclusion, sur la période de 30 jours jusqu'à 54 mois après la deuxième dose. Ces données d'efficacité sont également présentées, pour comparaison, année après année, jusqu'à 5 ans post injection.

- Les résultats de l'analyse en sous-groupe indiquent que **le vaccin TAK-003 démontre une efficacité vaccinale globale dans la prévention de la DVC dans les 3 catégories d'âge, avec des faibles valeurs d'EV observées chez les enfants âgés de 4 à 5 ans (EV = 41,1 %, IC95 % : 21,3 - 55,9), comparées aux valeurs d'EV plus élevées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans (EV = 61,0 %, IC95 % : 53,6 - 67,2) et les adolescents âgés de 12 à 16 ans (EV = 67,6 %, IC95 % : 57,0 - 75,6).** La même observation d'une meilleure efficacité chez les enfants âgés de plus de 6 ans est faite sur l'EV dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC : EV = 61,5 % chez les enfants de 4-5 ans, versus 86,8 % et 88,6 % chez les enfants de 6-11 ans et adolescents de 12-16 ans, respectivement. **L'efficacité du vaccin apparaît donc meilleure chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans, au sein de la population considérée.**

Comme observé précédemment, notamment dans les catégories d'âge 6-11 ans et 12-16 ans, l'EV est plus élevée sur le critère « prévention des hospitalisations dues à une DVC » (86,8 % et 88,6 %, respectivement) que sur le critère « prévention de la DVC » dans ces mêmes catégories d'âge (61,0 % et 67,6 % respectivement).

- Les analyses complémentaires réalisées en fonction du statut sérologique des sujets à l'inclusion montrent que **l'efficacité du vaccin TAK-003 n'était pas statistiquement significative dans la prévention de la DVC chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs (EV = 24,1 % (IC95 % : -20,3 - 52,1)).** Dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, l'efficacité du vaccin n'était pas statistiquement démontrée **chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séropositifs (EV = 51,7 % (IC95 % = -37,7 - 83,1), ni chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs (EV = 70,2 % (IC95 % = -2,0 - 91,3), ceci ne permettant pas de conclure.**

Chez les enfants âgés de 6 ans et plus, le vaccin TAK-003 démontrait une efficacité vaccinale quel que soit le statut sérologique des sujets, dans les deux catégories d'âge des 6-11 ans et des 12-16 ans, et sur les deux critères, prévention de la DVC et prévention des hospitalisations causées par une DVC. Une tendance à une efficacité vaccinale plus élevée chez les sujets séropositifs à l'inclusion était notée, sur le critère de prévention de la DVC.

Cependant, chez les adolescents de 12-16 ans séropositifs à l'inclusion, des variations importantes de l'EV pouvaient être observées, notamment dès l'année 2 (sur le critère de la prévention de la DVC post vaccinale) et au cours des 18 derniers mois de l'étude (sur le critère de la prévention des

hospitalisations dues à une DVC), pouvant entraîner des EV non statistiquement significatives dans cette catégorie d'âge.

Dans la prévention de la DVC, en termes d'efficacité sur les différents sérotypes, c'est sur le sérotype DENV-2 que le vaccin TAK-003 se montre le plus efficace dans les 3 catégories d'âge. Chez les enfants âgés de 4 à 5 ans, le vaccin TAK-003 ne s'est montré efficace que sur le sérotype DENV-2 ; Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace sur les quatre sérotypes (DENV-2>DENV-4>DENV-1>DENV-3 (45,5 %). Chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans, le vaccin s'est montré efficace sur les sérotypes DENV-1 et DENV-2, et faiblement efficace sur DENV-3 (45 %). L'efficacité sur le sérotype DENV-4 n'a pu être démontrée (EV = 1,8 % (IC95% : -436,3 – 82,0), du fait d'un faible nombre de cas d'infections à ce sérotype.

L'efficacité vaccinale montrait une tendance à décliner jusqu'à l'année 3 post-vaccination, dans les 3 catégories d'âge. **L'efficacité vaccinale au cours du temps était davantage persistante chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans.**

Il est à souligner que les données d'efficacité vaccinale transmises par le laboratoire Takeda n'incluaient pas les données d'EV cumulée sur les 3 critères de **catégorie d'âge, statut sérologique et sérotype viral, dans la population PPS**. Seules les données d'EV cumulée dans la population PPS, combinant les deux critères de catégorie d'âge et de statut sérologique à l'inclusion ont été fournies (cf. tableaux 21 et 22).

Tableau 21 : Evolution de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours de temps, dans la prévention de la DVC, par catégorie d'âge et le statut sérologique, et par catégorie d'âge et le sérotype viral. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS

	Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention de la DVC (IC à 95%)				
	Année 1 (de 30 jours après la 2 ^{ème} dose à la fin de la partie 1)	Année 2 (Mois 16 – Mois 27)	Année 3 (Mois 28 – Mois 39)	Année 4 + 6 mois (Mois 40 – Mois 57)	De 30 jours après la 2 ^{ème} dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57)
Enfants 4 à 5 ans	72,8 (46,4 - 86,2)	24,5 (-34,2 - 57,5)	24,6 (-17,3 - 51,6)	53,6 (-17,0 - 81,6)	41,1 (21,3 - 55,9)
Sujets séropositifs	81,9 (56,6 - 92,4)	46,4 (-12,7 - 74,5)	2,5 (-76,6 - 46,2)	92,5 (37,9 - 99,1)	50,4 (27,9 - 65,9)
Sujets séronégatifs	39,1 (-99,8 - 81,4)	-23,7 (-219,1 - 52,0)	47,4 (-4,3 - 73,4)	-27,9 (-382,6 - 66,1)	24,1 (-20,3 - 52,1)
Enfants 6 à 11 ans	80,7 (71,3 - 87,0)	60,6 (43,8 - 72,4)	46,3 (29,9 - 58,9)	56,1 (26,3 - 73,8)	61,0 (53,6 - 67,2)
Sujets séropositifs	82,0 (70,7 - 89,0)	60,8 (40,2 - 74,3)	51,9 (33,8 - 65,1)	57,5 (20,9 - 77,1)	63,3 (54,8 - 70,2)
Sujets séronégatifs	78,4 (57,3 - 89,1)	59,7 (21,6 - 79,3)	30,0 (-14,0 - 57,1)	52,5 (-19,7 - 81,2)	55,2 (38,8 - 67,2)
Adolescents 12 à 16 ans	83,3 (69,4 - 90,9)	71,2 (41,0 - 85,9)	55,3 (31,9 - 70,7)	56,0 (3,6 - 79,9)	67,6 (57,0 - 75,6)
Sujets séropositifs	82,7 (66,5 - 91,0)	69,9 (33,7 - 86,3)	61,1 (37,1 - 76,0)	40,2 (-51,5 - 76,4)	68,5 (56,6 - 77,1)
Sujets séronégatifs	86,2 (33,8 - 97,1)	75,9 (-31,6 - 95,6)	29,0 (-73,6 - 71,0)	80,9 (1,4 - 96,3)	64,3 (34,2 - 80,6)
Enfants 4 à 5 ans					
DENV-1	67,1 (-96,7 - 94,5)	-5,4 (-177,4 - 59,9)	21,5 (-46,4 - 57,9)	68,5 (-88,6 - 94,7)	24,4 (-21,7 - 53,0)
DENV-2	100,0 (NE - NE)	88,3 (-4,6 - 98,7)	74,7 (31,5 - 90,6)	37,4 (-179,7 - 86,0)	78,0 (55,0 - 89,2)
DENV-3	62,0 (16,2 - 82,7)	22,5 (-87,1 - 67,9)	-33,2 (-238,0 - 47,5)	100,0 (NE - NE)	36,0 (-2,0 - 59,9)
DENV-4	100,0 (NE - NE)	-42,2 (-1267,2 - 85,2)	<-999,0 (NE - NE)	-28,6 (-1136,3 - 86,6)	22,9 (-135,9 - 74,8)
Enfants 6 à 11 ans					
DENV-1	77,7 (52,9 - 89,4)	62,4 (36,0 - 77,9)	24,1 (-7,4 - 46,4)	55,1 (17,1 - 75,6)	46,8 (32,3 - 58,2)
DENV-2	96,2 (87,5 - 98,8)	69,4 (36,9 - 85,1)	86,2 (71,1 - 93,4)	52,7 (-46,7 - 84,7)	84,5 (76,7 - 89,6)
DENV-3	59,6 (25,7 - 78,0)	39,3 (-22,1 - 69,8)	36,3 (-27,1 - 68,0)	<-999,0 (NE - NE)	45,5 (20,4 - 62,6)
DENV-4	50,4 (-252,3 - 93,0)	84,3 (-50,9 - 98,4)	53,7 (-60,0 - 86,6)	85,1 (-43,7 - 98,4)	65,1 (21,5 - 84,5)
Adolescents 12 à 16 ans					
DENV-1	60,2 (-48,1 - 89,3)	83,9 (50,0 - 94,8)	69,9 (45,8 - 83,3)	68,1 (10,2 - 88,6)	71,4 (55,8 - 81,5)
DENV-2	100,0 (NE - NE)	87,7 (-10,5 - 98,6)	40,3 (-51,4 - 76,4)	22,0 (-226,7 - 81,4)	79,5 (63,1 - 88,5)
DENV-3	68,4 (26,9 - 86,3)	26,6 (-160,2 - 79,3)	5,9 (-150,8 - 64,7)	53,1 (-650,3 - 97,1)	45,0 (5,7 - 68,0)
DENV-4	<-999,0 (NE - NE)	<-999,0 (NE - NE)	52,2 (-239,5 - 93,3)	NE (NE - NE)	1,8 (-436,3 - 82,0)

Source : CSR DEN-301, Tableau 11.zz

L'année 1 correspond à la période écoulée entre les 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 15 mois après la première dose ;

L'année 2 correspond à la période écoulée entre le mois 16 et le mois 27 post première dose ;

L'année 3 correspond à la période écoulée entre le mois 28 et le mois 39 post première dose ;

L'année 4 correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 51 post première dose ;

L'année 4 + 6 mois correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 57 post première dose (fin de la partie 3).

NE : Non évaluable

Tableau 22 : Evolution de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours de temps, dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, par catégorie d'âge et le statut sérologique à l'inclusion. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS

	Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC (IC à 95%)				
	Année 1 (de 30 jours après la 2ème dose à la fin de la partie 1)	Année 2 (Mois 16 – Mois 27)	Année 3 (Mois 28 – Mois 39)	Année 4 + 6 mois (Mois 40 – Mois 57)	De 30 jours après la 2ème dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57)
Enfants 4 à 5 ans	83,7 (-56,5 - 98,3)	40,1 (-123,0 - 83,9)	21,0 (-230,6 - 81,1)	100,0 (NE - NE)	61,5 (15,1 - 82,5)
Sujets séropositifs	52,3 (-662,3 - 97,0)	68,7 (-87,1 - 94,8)	-80,7 (-1517,3 - 79,8)	100,0 (NE - NE)	51,7 (-37,7 - 83,1)
Sujets séronégatifs	100,0 (NE - NE)	-54,6 (-1387,6 - 83,9)	73,0 (-197,4 - 97,6)	100,0 (NE - NE)	70,2 (-2,0 - 91,3)
Enfants 6 à 11 ans	97,1 (87,8 - 99,3)	84,1 (56,1 - 94,2)	75,2 (50,2 - 87,7)	90,5 (56,8 - 97,9)	86,8 (78,9 - 91,8)
Sujets séropositifs	97,5 (81,5 - 99,7)	91,4 (61,0 - 98,1)	87,0 (65,0 - 95,2)	86,5 (34,9 - 97,2)	91,3 (82,9 - 95,5)
Sujets séronégatifs	96,4 (72,5 - 99,5)	64,4 (-59,0 - 92,0)	28,7 (-124,9 - 77,4)	100,0 (NE - NE)	76,9 (54,2 - 88,4)
Adolescents 12 à 16 ans	94,2 (74,9 - 98,7)	84,2 (-52,1 - 98,4)	76,6 (22,3 - 93,0)	100,0 (NE - NE)	88,6 (74,1 - 95,0)
Sujets séropositifs	93,4 (71,0 - 98,5)	75,9 (-166,4 - 97,8)	79,9 (22,1 - 94,8)	100,0 (NE - NE)	88,2 (71,2 - 95,2)
Sujets séronégatifs	100,0 (NE - NE)	100,0 (NE - NE)	52,3 (-669,7 - 97,0)	100,0 (NE - NE)	91,0 (23,0 - 99,0)

Source : CSR DEN-301, Tableau 11.zz

L'année 1 correspond à la période écoulée entre les 30 jours après la deuxième dose jusqu'à 15 mois après la première dose ;

L'année 2 correspond à la période écoulée entre le mois 16 et le mois 27 post première dose ;

L'année 3 correspond à la période écoulée entre le mois 28 et le mois 39 post première dose ;

L'année 4 correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 51 post première dose ;

L'année 4 + 6 mois correspond à la période écoulée entre le mois 40 et le mois 57 post première dose (fin de la partie 3).

NE : Non évaluable

- **Analyse en sous-groupe : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention de la DVC et dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (54 mois après la deuxième dose), selon le statut vaccinal antérieur du sujet vis-à-vis de la fièvre jaune et de l'encéphalite japonaise (population PPS)**

L'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention de la DVC et dans la prévention des hospitalisations est présentée dans les Tableau 23 et Tableau 24 ci-dessous, en fonction du statut vaccinal antérieur du sujet vis-à-vis de l'encéphalite japonaise, de la fièvre jaune ou de l'absence des deux vaccinations.

En termes d'efficacité dans la prévention de la DVC symptomatique, l'efficacité vaccinale de TAK-003 apparaissait significativement plus importante quand le sujet était préalablement vacciné contre l'encéphalite japonaise que lorsqu'il ne l'était pas (75 % versus 53 %). Cette observation ne s'appliquait pas pour la vaccination contre la fièvre jaune. En effet, l'efficacité vaccinale était similaire que le sujet soit vacciné ou non contre la fièvre jaune (60,1 % versus 59,0 %). Par comparaison, l'efficacité vaccinale était de 50,7 % lorsque le sujet n'était ni vacciné contre l'encéphalite japonaise, ni contre la fièvre jaune. **Les données suggèrent un effet positif d'une vaccination antérieure contre l'encéphalite japonaise sur l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003** ($EV_{\text{avec vaccination JE antérieure}} = 75\%$ (IC95 % : 66,7 - 81,2) et $EV_{\text{sans vaccination JE ou YF antérieures}} = 50,7\%$ (IC95% : 41,6 - 58,4)).

Tableau 23 : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention de la DVC, selon le statut vaccinal antérieur du sujet, vis-à-vis de la fièvre jaune (FJ) et de l'encéphalite japonaise (EJ), de 30 jours après la 2^{ème} dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57) (population PPS)

	EV de TAK-003 (IC 95 %)
Vaccination EJ antérieure :	
OUI	75,0 (66,7 - 81,2)
NON	53,0 (45,5 - 59,5)
Vaccination FJ antérieure :	
OUI	60,1 (45,3 - 70,9)
NON	59,0 (52,7 - 64,5)
Pas de vaccinations EJ et FJ antérieures	50,7 (41,6 - 58,4)

Source : CSR DEN-301, Tableau 11.ccc
 EJ : encéphalite japonaise
 FJ : Fièvre jaune

En termes d'efficacité dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, l'efficacité vaccinale de TAK-003 apparaissait plus élevée quand le sujet était préalablement vacciné contre l'encéphalite japonaise que lorsqu'il ne l'était pas (88,0 % versus 78,5 %), sans que cette différence soit significative. Ceci n'était pas observé pour la fièvre jaune : l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 était similaire que le sujet soit vacciné ou non contre la fièvre jaune (88,5 % versus 84,0 %). Par comparaison, l'efficacité vaccinale de TAK-003 était de 74,6 % lorsque le sujet n'était ni vacciné contre l'encéphalite japonaise, ni contre la fièvre jaune.

Tableau 24 : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, selon le statut vaccinal antérieur du sujet, vis-à-vis de la fièvre jaune (FJ) et de l'encéphalite japonaise (EJ), de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (57 mois) (population PPS)

	EV de TAK-003 (IC95%)
Vaccination EJ antérieure :	
OUI	88,0 (80,5 - 92,7)
NON	78,5 (63,7 - 87,3)
Vaccination FJ antérieure :	
OUI	88,5 (59,8 - 96,7)
NON	84,0 (76,7 - 88,9)
Pas de vaccinations EJ et FJ antérieures	74,6 (54,3 - 85,8)

Source : CSR DEN-301, Tableau 11.ccc

EJ : encéphalite japonaise

FJ : Fièvre jaune

- Autres résultats d'efficacité : Efficacité vaccinale dans la prévention des dengues sévères (critères du DCAC basés sur les critères de l'OMS de 2009) et des dengues hémorragiques (critères de l'OMS de 1997), à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (57 mois après la première dose), selon le statut sérologique (population PPS)

L'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention des dengues sévères et des dengues hémorragiques, de 30 jours post deuxième dose à la fin de la partie 3 (ie 57 mois après la première dose) est présentée dans le Tableau 25 ci-dessous. De façon plus précise, les nombres de cas de dengue sévère et de dengue hémorragique survenus année après année au cours du suivi post vaccination, sont présentés en Tableau 26, avec l'efficacité vaccinale correspondante au cours de l'année considérée.

Tableau 25 : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention des dengues sévères (critères du DCAC) et des dengues hémorragiques (critères de l'OMS de 1997), à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (57 mois après la première dose), selon le statut sérologique (population PPS)

	Placebo Cas (%)	Vaccin TAK-003 Cas (%)	EV de 30 jours après la 2ème dose jusqu'à la fin de la partie 3 (Mois 57) (IC à 95%)
Dengue sévère	4/6316 (<0,1)	3/12,700 (<0,1)	63,1 (-64,9 - 91,7)
Sujets séropositifs	4/4589 (<0,1)	1/9167 (<0,1)	87,7 (-10,4 - 98,6)
Sujets séronégatifs	0/1726 (0)	2/3531 (<0,1)	<-999,0 (NE - NE)
DHF	14/6316 (0,2)	8/12,700 (<0,1)	71,7 (32,6 - 88,1)
Sujets séropositifs	12/4589 (0,3)	4/9167 (<0,1)	83,6 (49,1 - 94,7)
Sujets séronégatifs	2/1726 (0,1)	4/3531 (0,1)	-2,6 (-460,1 - 81,2)

Source : CSR DEN-301, tableau 11.fff

NE : Non évaluable

EV : Efficacité vaccinale

En termes d'incidence de dengue sévère, 7 cas de dengue sévère sont survenus au cours de l'étude : 4 cas chez des sujets ayant reçu le placebo et 3 cas chez des sujets ayant reçu le vaccin TAK-003. Ces sept cas sont tous survenus avant la fin de l'année 3 du suivi. Les 3 sujets vaccinés présentant une dengue sévère résidaient aux Philippines. Un sujet était séropositif et deux sujets étaient séronégatifs à l'inclusion. A noter que parmi les 3 sujets vaccinés présentant une dengue sévère, deux présentaient également une dengue hémorragique. Deux sujets vaccinés étaient âgés de 4 et 5 ans, le 3^{ème} sujet était âgé de 8 ans. Les trois cas de dengue sévère survenant chez les sujets vaccinés avec TAK-003 étaient causés par le sérotype DENV-3. Le détail des sept cas de dengue sévère survenus en cours d'étude est présenté dans le Tableau 27.

Sur la période étudiée, **l'efficacité vaccinale dans la prévention des dengues sévères n'a pas été statistiquement démontrée (EV = 63,1 % (IC95% : -64,9 - 91,7), en raison d'un faible nombre de cas de dengue sévère rapportés sur la période étudiée (incidence <0,1% dans les deux groupes).**

En termes d'incidence de dengue hémorragique (DHF), 22 cas de DHF sont survenus au cours de l'étude, et jusqu'à la fin de la partie 3 : 14 cas chez des sujets ayant reçu le placebo et 8 cas chez des sujets ayant reçu le vaccin TAK-003. Parmi les 8 sujets vaccinés présentant une DHF, 4 sujets vivaient aux Philippines et 4 sujets vivaient au Sri Lanka. A noter que parmi les 8 sujets vaccinés présentant une DHF, deux présentaient également une dengue sévère. Sur les 8 sujets vaccinés, 4 sujets étaient séropositifs et 4 sujets étaient séronégatifs à l'inclusion. Les quatre cas de dengue hémorragique survenant chez les sujets vaccinés et séronégatifs étaient causés par le sérotype DENV-3. Les autres cas survenant chez des sujets vaccinés et séropositifs étaient causés soit par le sérotype viral DENV-3 (3 cas sur 4) ou DENV-1 (1 cas sur 4).

Au total, sur la période étudiée, **l'efficacité vaccinale dans la prévention de la DHF était de 71,7% (IC95 % : 32,6 - 88,1). Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 démontrait une efficacité dans la prévention de la dengue hémorragique (EV : 83,6 % (IC95 % : 49,1 - 94,7). A contrario, chez les sujets séronégatifs, le vaccin TAK003 ne démontrait pas d'efficacité vaccinale sur la période considérée (EV = -2,6 % (IC95 % : -460,1 - 81,2).**

Au total, les données disponibles à t57 mois ne permettent pas d'exclure que l'utilisation du vaccin TAK-003 soit associée à un surrisque de développer une forme sévère de dengue (c'est-à-dire une dengue sévère ou une dengue hémorragique conduisant à une hospitalisation) chez les sujets séronégatifs au moment de l'inclusion et présentant ultérieurement une DVC causée par le sérotype viral DENV-3. Les données sont à ce jour limitées du fait d'un faible nombre de cas de formes sévères parmi les sujets inclus et vaccinés, il n'est donc pas possible de confirmer ou d'infirmer ce risque (voir section 5.5 Innocuité).

Toutefois, et d'après le laboratoire Takeda, le surrisque d'hospitalisation dû à une dengue post vaccinale symptomatique et/ou à une forme clinique sévère de dengue (dengue sévère ou dengue hémorragique) causée par le sérotype viral DENV-3, chez les sujets séronégatifs, est considéré comme un risque potentiel de sécurité important. Ce risque potentiel fait l'objet d'une surveillance continue à la fois dans les essais cliniques en cours et en pharmacovigilance de routine, dans les pays dans lesquels le vaccin TAK-003 est d'ores et déjà commercialisé et utilisé. Ce risque est inclus dans le plan de gestion des risques (PGR) préparé par le laboratoire Takeda. Voir aussi section 5.5 Innocuité.

Tableau 26 : Evolution année après année de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention des dengues sévères (selon les critères du DCAC) et des dengues hémorragiques (selon les critères de l'OMS de 1997), à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (57 mois après la première dose), selon le statut sérologique (population PPS)

	Année 1* (de 30 jours après la 2ème dose à la fin de la partie 1)			Année 2 (Mois 16 – Mois 27)			Année 3 (Mois 28 – Mois 39)			Année 4 + 6 mois (Mois 40 – Mois 57)		
	Cas (placebo)	Cas (vaccin)	EV (IC95%)	Cas (placebo)	Cas (vaccin)	EV (IC95%)	Cas (placebo)	Cas (vaccin)	EV (IC95%)	Cas (placebo)	Cas (vaccin)	EV (IC95%)
Dengue sévère Sujets séropositifs Sujets séronégatifs				1/6268 1/4552 0/1715	1/12,577 0/9077 1/3498	51,9 (-669,7 - 97,0) 100,0 (NE - NE) <-999,0 (NE - NE)	2/6201 2/4502 0/1698	1/12,435 1/8968 0/3465	76,3 (-161,4 - 97,9) 76,6 (-158,2 - 97,9) NE (NE - NE)	0/6102 0/4425 0/1676	0/12,224 0/8820 0/3402	NE (NE - NE) NE (NE - NE) NE (NE - NE)
DHF Sujets séropositifs Sujets séronégatifs				4/6268 4/4552 0/1715	2/12,577 0/9077 2/3498	75,9 (-31,5 – 95,6) 100,0 (NE - NE) <-999,0 (NE - NE)	5/6201 5/4502 0/1698	5/12,435 3/8968 2/3465	52,8 (-63,0 - 86,3) 72,3 (-15,9 - 93,4) <-999,0 (NE - NE)	1/6102 0/4425 1/1676	0/12,224 0/8820 0/3402	100,0 (NE - NE) NE (NE - NE) 100,0 (NE - NE)

Source : CSR DEN-301, tableau 11.fff

DHF : Dengue hémorragique

EV : efficacité vaccinale

NE : Non évaluable

Tableau 27 : Caractéristiques des cas de dengue sévère survenus au cours de l'essai DEN-301 (critères du DCAC), population PPS

N° sujet	Groupe	Pays	Statut sérologique	Age (années)	Temps* (jours)	Dengue sévère (O/N)	DHF (O/N)	Hospitalisation (O/N)	Sérotypage VCD
3106-0405	Placebo	Philippines	séropositif	11	1055	O	O	O	DENV-3
3107-0350	Placebo	Philippines	séropositif	9	208	O	N	O	DENV-3
2626-0309	Placebo	Nicaragua	séropositif	9	686	O	N	O	DENV-2
2321-1442	Placebo	Colombie	séropositif	8	1007	O	N	O	DENV-1
3105-0360	TAK-003	Philippines	séronégatif	5	524	O	O	O	DENV-3
3105-1260	TAK-003	Philippines	séropositif	4	1059	O	O	O	DENV-3
3108-0622	TAK-003	Philippines	séronégatif	8	349	O	N	O	DENV-3

Source : CSR DEN-301, tableau 11.ggg

DHF : Dengue hémorragique

EV : efficacité vaccinale

DCAC : Comité d'adjudication des cas de dengue

Tableau 28 : Caractéristiques des cas de dengue hémorragique survenus au cours de l'essai DEN-301, chez les sujets vaccinés avec TAK-003 (critères de l'OMS 1997), population PPS

N° sujet	Groupe	Pays	Statut sérologique	Age (années)	Temps* (jours)	Dengue sévère (O/N)	DHF (O/N)	Hospitalisation (O/N)	Sérotype VCD
3106-0982	TAK-003	Philippines	séropositif	12	255	N	O	O	DENV-3
3105-0360	TAK-003	Philippines	séronégatif	5	524	O	O	O	DENV-3
3106-0189	TAK-003	Philippines	séronégatif	5	573	N	O	O	DENV-3
3105-1260	TAK-003	Philippines	séropositif	4	1059	O	O	O	DENV-3
3409-0286	TAK-003	Sri Lanka	séronégatif	8	937	N	O	O	DENV-3
3409-0007	TAK-003	Sri Lanka	séronégatif	12	952	N	O	O	DENV-3
3409-0547	TAK-003	Sri Lanka	séropositif	13	965	N	O	O	DENV-3
3410-0446	TAK-003	Sri Lanka	séropositif	4	837	N	O	O	DENV-1

Source : CSR DEN-301, tableau 11.hhh

*Période de temps (en jours) écoulée depuis la dernière dose reçue

DCAC : Dengue Case Adjudication Committee

DVC : Dengue Virologiquement Contrôlée

DHF : Dengue hémorragique

5.3.4. Populations particulières

Les données concernant l'utilisation du vaccin TAK-003 dans des populations de sujets à risque de formes graves de dengue, tels que les sujets drépanocytaires, obèses ou diabétiques, ne sont pas disponibles. Dans l'essai DEN-301, les sujets inclus devaient être en bonne santé et ne devaient pas présenter, à l'inclusion, de maladie chronique, de type cardiaque, rénale ou hépatique. Les sujets présentant un diabète insulino-dépendant étaient exclus de l'étude.

Concernant l'évaluation de TAK-003 chez les adultes (45 ans - 60 ans) et chez les personnes âgées (> 60 ans – 79 ans), le demandeur précise qu'un essai est en cours de préparation pour déterminer l'efficacité et le profil de sécurité de TAK-003, dans ces populations vivant en zones endémiques. Les résultats de cet essai sont prévus pour 2027.

De même, il n'y a pas de données disponibles chez les personnes immunodéprimées, notamment chez les personnes vivant avec le VIH. De ce fait, l'utilisation du vaccin TAK-003 est contre indiquée chez les sujets présentant une infection au VIH symptomatique, ou asymptomatique, accompagnée de signes d'altération de la fonction immunitaire.

En raison d'un manque de données chez les femmes enceintes ou allaitantes, l'utilisation du vaccin TAK-003 est contre indiquée chez ces dernières.

5.3.5. Interchangeabilité

Aucune donnée d'interchangeabilité entre les vaccins Dengvaxia et TAK-003 n'est disponible à ce jour.

5.3.6. Durée de protection

La durée de protection contre la DVC, en l'absence de démonstration de corrélat de protection et au-delà des données d'efficacité présentées en section 5.3.3, **n'est pas encore déterminée**. Dans la prévention de la DVC, les données disponibles indiquent un déclin rapide de la protection entre la première et la deuxième année. **Les données d'efficacité vaccinale sont aujourd'hui disponibles au temps $t_{57 \text{ mois}}$ après la première dose (soit 4,75 ans), et indiquent, à cette échéance, une efficacité vaccinale globale cumulée de l'ordre de 59,2 %** (dans la population PPS).

De plus, l'essai DEN-301 a été amendé afin d'introduire, en fin de partie 3, l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'une dose de rappel, donnée 4 à 4,5 ans après la deuxième dose de vaccin, chez les enfants âgés de 4 à 11 ans, préalablement vaccinés. Cette partie de l'essai appelée « booster phase » est en cours actuellement. Les sujets sont suivis pendant une période de 2 ans après l'injection de rappel.

5.3.7. Efficacité de TAK-003 par génotype au sein des sérotypes de DENV

Les données préliminaires évaluant l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 par génotypes, au sein des quatre sérotypes DENV retrouvés en circulation, au cours des 21 premiers mois de l'étude DEN-301, ont démontré **une efficacité vaccinale globalement consistante sur l'ensemble des génotypes au sein d'un même sérotype**. Ces données ne sont pour l'instant pas publiées.

5.3.8. Efficacité comparative de Qdenga versus Dengvaxia et Butantan-DV

Il existe actuellement trois vaccins autorisés et disponibles ou en cours de développement clinique avancé, dans la lutte contre la dengue. Les trois vaccins sont des vaccins vivants atténués, et contiennent les 4 sérotypes vaccinaux DENV-1 à DENV-4. Ils diffèrent entre eux i) sur le nombre de doses requises pour obtenir un schéma vaccinal complet (1 dose à 3 doses), et *de facto* ii) sur le délai nécessaire pour obtenir la réalisation d'un schéma complet (jusqu'à un an). D'autres vaccins anti-dengue sont également en développement, avec des stratégies basées sur des vaccins inactivés, des vaccins recombinants, des vaccins à ADN ou basés sur la technique de l'ARNm. Les caractéristiques de ces trois vaccins sont présentées dans le Tableau 29, ainsi que les EV associées dans les critères de jugement suivis au cours des essais pivotaux.

Tableau 29 : Comparaison des efficacités vaccinales des trois vaccins tétravalents contre la dengue (Dengvaxia, Qdenga et Butantan-TV) d'après Paz-Bailey *et al.*, 2024 (79)

	Dengvaxia (CYD-TDV)	Qdenga (TAK-003)	Butantan-DV (TV003)
Fabricant	Sanofi Pasteur	Takeda	National Institutes of Health, Institut Butantan, et Merck & Co
Statut	Recommandé par l'OMS pour i) les personnes séropositives âgées de 9 à 45 ans, ou ii) toute personne vivant dans une zone à forte séroprévalence (>80%)	L'OMS recommande l'introduction du TAK-003 chez les enfants âgés de 6 à 16 ans dans des zones où l'intensité de la transmission virale est élevée.	Essai clinique de phase 3 en cours
Plateforme	4 virus chimériques de chaque sérotype viral DENV, dérivés du virus de la fièvre jaune	Virus DENV-2 atténué, et trois virus chimériques pour chacun des trois sérotypes DENV-1, DENV-3 et DENV-4	Virus DENV-1, DENV-3 et DENV-4 atténués, et un virus chimérique DENV-2 dérivé de DENV-4
Age des sujets de l'essai clinique	9 – 16 ans	6 – 16 ans	2 – 59 ans
Nombre de doses	3 doses espacées de 6 mois	2 doses espacées de 3 mois	Une dose unique
Dépistage (sérologie) pré vaccinal nécessaire ?	OUI	NON	Inconnu
Délai maximal d'évaluation de l'efficacité vaccinale	25 mois pour la prévention de la DVC 60 mois pour la prévention des hospitalisations	54 mois pour la prévention de la DVC 54 mois pour la prévention des hospitalisations	24 mois pour la prévention de la DVC
EV chez les sujets séropositifs			
Prévention de la DVC (EV globale)	76 % (64 à 84 %)	64 % (58 à 69 %)	89 % (78 à 96 %)
Prévention de la DVC par sérotype			
DENV-1	67 % (46 à 80 %)	56 % (45 à 65 %)	97 % (81 à 100 %)
DENV-2	67 % (47 à 80 %)	80 % (73 à 86 %)	84 % (63 à 94 %)
DENV-3	80 % (67 à 88 %)	52 % (37 à 64 %)	NR

	Dengvaxia (CYD-TDV)	Qdenga (TAK-003)	Butantan-DV (TV003)
DENV-4	89 % (80 à 94 %)	71 % (40 à 86 %)	NR
Prévention des hospitalisations (EV globale)	79 % (46 à 80 %)	86 % (79 à 91 %)	NR
Prévention des hospitalisations par sérotype			
DENV-1	78 % (55 à 90 %)	67 % (37 à 82 %)	NR
DENV-2	82% (66 à 90 %)	96 % (90 à 98 %)	NR
DENV-3	63 % (18 à 83 %)	74 % (39 à 89 %)	NR
DENV-4	89 % (62 à 99 %)	100 % (NE)	NR
EV chez les sujets séronégatifs			
Prévention de la DVC (EV globale)	39 % (-1 à 63 %)	54 % (42 à 63 %)	74 % (58 à 84 %)
Prévention de la DVC par sérotype			
DENV-1	41 % (-7 à 67 %)	45 % (26 à 60 %)	86 % (69 à 94 %)
DENV-2	-21 % (-136 à 38 %)	88 % (79 à 93-%)	58% (21 à 78 %)
DENV-3	52 % (-6 à 78 %)	-16 % (-108 à 36-%)	NR
DENV-4	65 % (24 à 84 %)	-106 % (-629 à 42 %)	NR
Prévention des hospitalisations (EV globale)	-41% (-168 à 93 %)	79 % (64 à 88 %)	NR
Prévention des hospitalisations par sérotype			
DENV-1	-37 % (-219 à 41 %)	78 % (44 à 92 %)	NR
DENV-2	-141 % (-795 à 35 %)	100 % (NE)	NR
DENV-3	15 % (-225 à 78 %)	-88 % (-573 % à 48 %)	NR
DENV-4	7 % (-712 à 89 %)	100 % (NE)	NR

DVC : dengue virologiquement contrôlée

EV : efficacité vaccinale

NR : Non rapporté

NE : Non évaluable

Les données comparatives présentées dans l'article de **Paz-Bailey et al.** (79), indiquent que sur le critère de la prévention de la DVC, les trois vaccins démontrent une EV globale chez les sujets séropositifs à l'inclusion. Dengvaxia montrait une meilleure efficacité vaccinale, à t_{25} mois, sur les sérotypes DENV-3 et DENV-4 (80 % et 89 % ; respectivement), alors que sur ce même critère, le vaccin Qdenga démontrait une meilleure efficacité sur le sérotype viral DENV-2 (80 %), à l'échéance t_{54} mois. A noter que le vaccin Butantan-DV démontre, à l'échéance t_{24} mois, une très bonne EV contre les sérotypes viraux DENV-1 et DENV2 (97 % et 84 %, respectivement).

Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, Dengvaxia ne démontrait pas d'EV globale sur le critère de la prévention de la DVC, à l'inverse des deux autres vaccins. Dengvaxia ne démontrait qu'une efficacité contre le sérotype viral DENV-4 à $t_{25\text{mois}}$ (65 %). Chez les mêmes sujets, Qdenga démontre une EV contre les sérotypes viraux DENV-1 et DENV-2 à l'échéance $t_{54\text{mois}}$. Le vaccin du Butantan, démontre, quant à lui, une meilleure efficacité sur le sérotype viral DENV-1 (86 %), à l'échéance $t_{24\text{mois}}$.

L'EV sur les sérotypes DENV-3 et DENV-4 n'a pu être démontrée, du fait de l'absence de cas d'infection à ces sérotypes durant le suivi clinique (54).

5.3.9. Conclusion sur l'efficacité à long terme du vaccin TAK-003

L'essai clinique pivotale DEN-301 est l'essai clinique de phase III qui documente l'efficacité vaccinale à court terme (12 mois et 18 mois) et à long terme (4,5 ans) du vaccin TAK-003, dans la prévention de la dengue symptomatique et des hospitalisations dues à une DVC, chez des enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans, vivant en zones endémiques de dengue. Les sujets étaient dépistés au moment de l'inclusion quant à leur statut sérologique vis-à-vis de la dengue (test de micro-neutralisation MNT₅₀). Les deux doses de TAK-003 étaient données à 3 mois d'intervalle (M0 et M3), et les sujets ont été suivis jusqu'à 4,5 ans après leur première injection (57 mois après la première injection). 20 099 sujets de 4 à 16 ans ont été randomisés (N = 13 401 dans le groupe vaccin, et N = 6 698 dans le groupe placebo). **Sur les critères exploratoires, les données d'efficacité à long terme (c'est-à-dire obtenues 57 mois après la première dose dans la population *per protocole*), appellent les commentaires suivants :**

Au cours de la période étudiée, il a été montré que l'EV du vaccin TAK-003 variait en fonction du statut sérologique du sujet, ainsi qu'en fonction du sérotype viral impliqué.

– **Dans la prévention de la DVC symptomatique :**

- **Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace contre les quatre sérotypes viraux DENV, avec une EV allant de 51,8 % (contre le sérotype viral DENV-3) à 80,2 % (contre le sérotype viral DENV-2) ;**

- **Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 a démontré une efficacité modérée contre le sérotype DENV-1 (43,0 %) et une efficacité élevée contre le sérotype DENV-2 (86,7 %). En revanche, le vaccin TAK-003 n'a pas démontré d'efficacité contre le sérotype DENV-3 (-7,5 %) ni sur le sérotype DENV-4 (-103,1 %). Cette absence d'efficacité sur les sérotypes DENV-3 et DENV-4 était notée dès les années 1 et 2 du suivi post vaccinal.**

– **Dans la prévention des hospitalisations causées par une DVC :**

- **Chez les sujets séropositifs à l'inclusion, le vaccin TAK-003 s'est montré efficace contre DENV-1 (72,1 %), contre DENV-2 (98,0 %) et contre DENV-3 (72,4 %). Pour le sérotype DENV-4, le nombre de cas d'infections était limité dans les deux groupes, ceci ne permettant pas une évaluation correcte de l'efficacité sur ce sérotype ;**

- **Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, l'EV dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC a été démontrée sur le sérotype DENV-1 (78,7%). Pour le sérotype DENV-2, il y avait 0 cas dans le groupe vaccin et 20 cas dans le groupe placebo, donnant une EV de 100% (IC95% : NE – NE). L'efficacité contre le sérotype DENV-3 n'a pas été démontrée (EV = -85,6 %). Par ailleurs, un seul sujet appartenant au groupe placebo et atteint d'une DVC au sérotype DENV-4 a**

été hospitalisé, ne permettant pas une évaluation correcte de l'efficacité vaccinale sur ce sérotype viral.

Sur la période des 57 mois de suivi, l'efficacité vaccinale globale cumulée était plus élevée dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC (84,4 %) que dans la prévention de la DVC symptomatique (59,2 %). Dans la prévention de la DVC, les données disponibles indiquaient un déclin de la protection vaccinale entre la première année et la deuxième année post vaccination. Le déclin progressif d'efficacité vaccinale était particulièrement noté pour les sérotypes DENV-1, DENV-3 et DENV-4.

– Dans la prévention des formes sévères de dengue :

- L'efficacité vaccinale dans la prévention des dengues sévères n'a pas été statistiquement démontrée (EV = 63,1 % (IC95 % : -64,9 - 91,7 %)) en raison d'un faible nombre de cas de dengues sévères rapportés au cours de la période étudiée (7 cas de dengue sévère rapportés au total ; 4 cas chez des sujets ayant reçu le placebo et 3 cas chez des sujets ayant reçu le vaccin TAK-003). A noter que les trois cas de dengue sévère survenant chez les sujets vaccinés avec TAK-003 étaient causés par le sérotype viral DENV-3.

- L'efficacité vaccinale dans la prévention des dengues hémorragiques (DHF) était de 71,7 % au cours de la période étudiée (22 cas de DHF au total ; 14 cas chez des sujets ayant reçu le placebo et 8 cas chez des sujets ayant reçu le vaccin TAK-003). Chez les sujets séropositifs, l'EV était démontrée à 83,6 %. A contrario, chez les sujets séronégatifs, le vaccin TAK-003 ne démontrait pas d'efficacité vaccinale sur la période considérée (-2,6 %). Sur les 8 sujets vaccinés présentant une DHF, 4 sujets étaient séropositifs et 4 sujets étaient séronégatifs. Les quatre cas de dengue hémorragique survenant chez les sujets vaccinés et séronégatifs étaient causés par le sérotype DENV-3.

– Dans la prévention de la DVC symptomatique et des hospitalisations causées par une DVC, par catégorie d'âge :

- Le vaccin TAK-003 démontre une efficacité vaccinale dans la prévention de la DVC dans les 3 catégories d'âge, avec des faibles valeurs d'EV observées chez les enfants âgés de 4 à 5 ans (41,1 %), comparées aux valeurs d'EV plus élevées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans (61,0 %) et les adolescents âgés de 12 à 16 ans (67,6 %). La même observation d'une meilleure efficacité avec l'âge est faite sur l'EV dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC : 61,5 % chez les enfants de 4-5 ans, versus 86,8 % et 88,6 % chez les enfants de 6-11 ans et adolescents de 12-16 ans respectivement. L'efficacité du vaccin apparaît donc meilleure avec l'âge au sein de la population considérée, et ceci apparaît cohérent avec les titres en Ac neutralisants obtenus au cours des études d'immunogénicité démontrant des MGT plus élevées chez les sujets les plus âgés.

- Des analyses complémentaires réalisées en fonction du statut sérologique des sujets montrent que l'efficacité du vaccin TAK-003 n'était pas statistiquement significative dans la prévention de la DVC chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs. Dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, l'efficacité du vaccin n'était pas statistiquement démontrée chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séropositifs, ni chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs, ceci ne permettant pas de conclure.

Chez les enfants âgés de 6 à 16 ans, le vaccin TAK-003 démontre une efficacité vaccinale quel que soit le statut sérologique, et sur les deux critères. Cependant, chez les adolescents de 12-

16 ans séropositifs à l'inclusion, des variations importantes de l'EV pouvaient être observées d'année en année, notamment dès l'année 2 (sur le critère de la prévention de la DVC) ou au cours des 18 derniers mois de l'étude (sur le critère de la prévention des hospitalisations dues à une DVC), entraînant des EV non statistiquement significatives dans cette catégorie d'âge. Il était également noté que l'efficacité vaccinale était davantage persistante au cours du temps chez les adolescents âgés de 12 à 16 ans.

Tableau 30 : Synthèse des efficacités vaccinales cumulées de TAK-003 au cours des analyses exploratoires, de 30 jours post deuxième dose à la fin de la partie 3 (54 mois après la deuxième dose) – population PPS

	Efficacité vaccinale (%) dans la prévention de la DVC (IC à 95%)	Efficacité vaccinale (%) dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC (IC à 95%)	Efficacité vaccinale (%) dans la prévention de la dengue sévère (IC à 95%)	Efficacité vaccinale (%) dans la prévention de la dengue hémorragique (IC à 95%)
Globale	59,2 (53,5 – 64,2)	84,4 (77,8 – 89,1)	63,1 (-64,9 – 91,7)	71,7 (32,6 – 88,1)
Chez les sujets séropositifs				
Tout sérotypes confondus	62,7 (56,3 - 68,2)	87,2 (79,7 - 91,9)	87,7 (-10,4 – 98,6)	83,6 (49,1 – 94,7)
DENV-1	54,4 (42,0 - 64,2)	72,1 (45,0 - 85,9)	-	-
DENV-2	80,2 (72,0 - 86,0)	98,0 (91,6 - 99,5)	-	-
DENV-3	51,8 (35,6 - 63,9)	72,4 (34,2 - 88,4)	-	-
DENV-4	73,2 (42,0 - 87,6)	100,0 (NE - NE)	-	-
Chez les sujets séronégatifs				
Tout sérotypes confondus	50,2 (37,0 - 60,7)	77,9 (60,8 - 87,5)	<-999,0 (NE - NE)	-2,6 (-460,1 – 81,2)
DENV-1	43,0 (22,0 - 58,3)	78,7 (44,6 - 91,8)	-	-
DENV-2	86,7 (75,4 - 92,8)	100,0 (NE - NE)	-	-
DENV-3	-7,5 (-94,8 - 40,6)	-85,6 (-565,3 - 48,2)	-	-
DENV-4	-103,1 (-619,7 - 42,7)	100,0 (NE - NE)	-	-

NE : Non évaluable

5.4. Tolérance

Les données présentées dans cette section concernent les événements indésirables, hors DVC, survenus au cours du développement clinique du vaccin TAK-003. Les données relatives aux DVC sont présentées dans la section suivante (section 5.5. Innocuité).

5.4.1. Événements indésirables (hors DVC)

La publication de **Patel et al.** en 2023 (80) détaille les résultats de l'analyse intégrée de sécurité (ISA), réalisée à partir des données de 5 essais cliniques contrôlés par placebo (DEN-203, DEN-204, DEN-301, DEN-304 et DEN-315) chez des sujets âgés de 4 à 60 ans, afin d'évaluer le profil de tolérance du vaccin TAK-003. Cette analyse a inclus 14 627 sujets vaccinés et 7 167 sujets ayant reçu le placebo. Les périodes de suivi allaient de 6 à 48 mois. A noter que les résultats sont principalement influencés par les données de l'essai DEN-301 qui incluait 20 071 sujets âgés de 4 à 16 ans (91,5 % du groupe TAK-003 et 93,4 % du groupe placebo de l'ISA). Cette analyse n'inclut que les données allant jusqu'à 36 mois de suivi de l'essai DEN-301.

En termes d'événements indésirables (EI) sollicités, les signes de réactogénicité locaux et systémiques étaient, dans l'ensemble, plus fréquents après l'injection de la première dose qu'après l'injection de la seconde dose, avec une fréquence plus élevée des EI liés au vaccin dans le groupe TAK-003 comparée au groupe placebo. Dans les deux groupes, la douleur au site d'injection était l'EI local le plus fréquent (41,8 % dans le groupe TAK-003 vs 25,4 % dans le groupe placebo). Elle était plus élevée chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (45,8 %) et chez les adultes âgés de 18 à 60 ans (56,3 %). Les céphalées représentaient les EI systémiques les plus fréquents (33,8 % dans le groupe TAK-003 et 30,1 % dans le groupe placebo). En revanche, il y avait moins de fièvre considérée comme reliée dans le groupe TAK-003 que dans le groupe placebo après chaque dose (5,4 % vs 6,1 % respectivement). La majorité de ces EI étaient d'intensité transitoire et d'intensité légère à modérée. Néanmoins, il y avait davantage d'EI sévères rapportés (douleur au site d'injection, érythème et un gonflement prolongé) dans le groupe TAK-003 que dans le groupe placebo. La proportion des EI systémiques sévères prolongés était similaire dans les deux groupes de l'essai.

Les EI non sollicités reliés (définis comme survenant jusqu'à 28 jours post-injection) étaient plus fréquents dans le groupe TAK-003 comparé au groupe placebo (3,0 % vs 1,7 %, respectivement) et ils étaient dominés par les réactions au niveau du site d'injection de type prurit (0,7 % dans le groupe TAK-003 vs absence dans le groupe placebo) et de type ecchymose (0,7 % dans le groupe TAK-003 vs <0,1 % dans le groupe placebo). La plupart des EI non sollicités était transitoire et d'intensité légère à modérée. Néanmoins, 19 sujets du groupe TAK-003 (0,5 %) et 3 sujets du groupe placebo (0,2 %) ont rapporté des EI non sollicités sévères avec des proportions similaires entre les différents groupes d'âge (enfants, adolescents et adultes). Cinq sujets du groupe TAK-003 (0,1 %) ont expérimenté des EI sévères jugés reliés au vaccin (myalgie, anhédonie, malaise, infections respiratoires hautes et pyrexie).

Quelques cas de réactions d'hypersensibilité jugés comme reliés au vaccin (4 sujets, soit 0,03 %, dans le groupe TAK-003) ou au placebo (4 sujets, soit 0,06 %, dans le groupe placebo) ont été rapportés (80).

L'incidence des EI graves (EIG) était plus faible dans le groupe TAK-003 que dans le groupe placebo (2,73 EIG pour 100 personnes-année dans le groupe TAK-003 vs 3,28 pour 100 personnes-année dans le groupe placebo) avec moins de DVC, de DHF et d'infections virales dans le groupe TAK-003. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes (placebo et TAK-003) étaient les infections et les infestations : la dengue était l'EIG le plus fréquemment rapporté dans le groupe placebo

(0,55 pour 100 personnes-année) et les appendicites dans le groupe TAK-003 (0,18 pour 100 personnes-année). Plus de 95 % des EIG sont apparus à plus de 30 jours après la vaccination et se sont résolus en une à deux semaines dans la majorité des cas. Cinq sujets ont expérimenté des EIG considérés comme reliés (hypersensibilité au produit, DVC et DHF) : 4 sujets du groupe placebo et un sujet du groupe TAK-003. Chez ce dernier, âgé de 14 ans et séropositif à l'inclusion, il s'agissait d'une suspicion de dengue qui est survenue au cours de la deuxième semaine après la première dose de vaccin et qui s'est résolue en 5 jours. Le résultat de la RT-PCR était négatif pour le virus sauvage de la dengue.

La proportion des EI ayant entraîné la sortie de l'essai ou l'arrêt de l'administration du vaccin/placebo était faible (moins de 1 %) dans les deux groupes de l'essai (80).

Selon le statut sérologique, l'incidence globale des EI en lien avec la réactogénicité au vaccin était plus élevée chez les sujets séronégatifs vaccinés que chez les sujets séropositifs, avec des taux d'incidence élevés chez les adolescents (61,9 % pour les EI locaux et 65,6 % pour les EI systémiques) et les adultes (60,0 % et 49,8 %, respectivement) en comparaison aux enfants (39,1 % et 35,0 %, respectivement). Il est également noté qu'il y avait plus d'EI non sollicités rapportés chez les sujets séronégatifs à la fois dans le groupe TAK-003 (23,7 % vs 19,1 % chez les séropositifs) et dans le groupe placebo (24,7 % vs 22,0 % chez les séropositifs). La proportion des EIG était similaire dans le groupe TAK-003 et dans le groupe placebo, indépendamment du statut sérologique à l'inclusion (80).

De plus, il est à noter que, dans l'ensemble, les résultats issus d'une analyse de sensibilité réalisée avec un sous-groupe d'analyse d'innocuité dit « toutes études » incluant 10 essais cliniques (DEN-106, DEN-203, DEN-204, DEN-205, DEN-301, DEN-304, DEN-315, DEN-305, DEN-314, DEN-313) sont cohérents avec les données de tolérance présentées ci-dessus, et retrouvées dans l'ISA (*données non publiées*).

Focus sur les réactions anaphylactiques associées au vaccin TAK-003

Aucune réaction anaphylactique en lien au vaccin n'a été retrouvée lors de l'ISA. En revanche, quelques cas de réaction d'hypersensibilité considérés comme reliés et survenus dans les 4 premiers jours suivant l'administration du placebo/vaccin ont été rapportés (4 sujets, soit 0,03 %, dans le groupe TAK-003 et 4 sujets, soit 0,06 %, dans le groupe placebo). Ces EI n'étaient pas considérés comme des EIG et se sont résolus en 2 à 7 jours.

Il est cependant important de souligner que des cas d'anaphylaxie associée au vaccin TAK-003 ont été signalés après son introduction à grande échelle au Brésil. En effet, en février 2024, une vaste campagne de vaccination de masse contre la dengue avec le vaccin TAK-003 a été initiée au Brésil. Depuis, 16 cas d'anaphylaxie ont été rapportés (4,4 cas pour 100 000 doses administrées), parmi lesquels 3 sujets ont présenté un choc anaphylactique (0,8 cas pour 100 000 doses administrées). La notice du vaccin TAK-003, qui décrit déjà les mesures à prendre pour réduire le risque d'anaphylaxie, est en cours de mise à jour pour inclure l'anaphylaxie comme réaction indésirable. Une évaluation complète des cas observés dans le cadre du programme national de vaccination est en cours (42).

Pour rappel, l'anaphylaxie est une réaction indiquée dans les mises en garde et les précautions d'emploi du RCP du vaccin. Elle est considérée comme un risque potentiel important dans le plan de gestion de risques.

5.4.2. Tolérance à long terme (hors DVC)

Tricou et al. (71), en 2024, rapportent des données de tolérance à long terme issues de l'essai pivotale DEN-301, obtenues jusqu'à 57 mois après la première dose, soit 4,5 ans après vaccination. La proportion des EI survenus pendant la partie 3 de l'essai (c'est-à-dire, de 18 mois à 57 mois post-vaccination) était similaire dans le groupe TAK-003 et dans le groupe placebo, indépendamment du statut sérologique du sujet à l'inclusion et de leur sévérité. De plus, il était noté, chez les sujets séropositifs à l'inclusion, que 6 % des sujets du groupe placebo et 5 % des sujets du groupe TAK-003 rapportaient un ou plusieurs EI. Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, il y avait respectivement 5,7 % et 4,9 % des sujets qui rapportaient des EI. **Aucun EIG rapporté au cours des 57 mois de l'essai DEN-301 n'a été considéré comme relié au vaccin.**

5.4.3. Grossesse et allaitement

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas détecté d'effets délétères directs ou indirects, au cours des études de reprotoxicité. **Le vaccin TAK-003 n'a pas été étudié chez la femme enceinte au cours des essais cliniques** (la grossesse était un critère de non-inclusion pour tous les essais cliniques). Des cas de grossesse ont néanmoins été rapportés chez des femmes exposées au vaccin TAK-003.

Huit décès néonataux ont été rapportés à la suite de grossesses survenues au cours du développement clinique du vaccin TAK-003. Ces huit grossesses sont survenues au cours de l'essai pivotale DEN-301 (ceci malgré les mesures de contraception imposées dans le protocole clinique). Un décès néonatal faisait suite à une grossesse exposée au vaccin TAK-003 et les 7 autres à la suite de grossesses non exposées (groupe placebo), mais aucun de ces décès n'a été considéré comme relié au vaccin TAK-003. Les données étant parcellaires pour conclure à l'innocuité du vaccin au cours de la grossesse, **le vaccin TAK-003 est contre-indiqué chez la femme enceinte.**

Il n'y a pas de données disponibles sur la possible excrétion des sérotypes vaccinaux TAK-003 dans le lait maternel. Cependant, des données publiées ont montré un passage possible du virus sauvage de la dengue dans le lait maternel de mères allaitantes et infectées par le virus (cf. RCP du vaccin (1)).

5.4.4. Décès

Les décès ont été enregistrés au cours des 19 essais et sont rapportés ci-dessous. Au total, **27 décès sont survenus pendant le développement clinique du vaccin TAK-003** : 2 décès dans l'essai DEN-204, 2 décès dans l'essai DEN-305 et 23 décès dans l'essai pivotale DEN-301 jusqu'à la fin de la partie 3 (ie jusqu'à 4 ans et 6 mois après la seconde dose de vaccin). Au total, il y avait 20 décès survenus dans le groupe TAK-003 et 7 décès dans le groupe placebo. Les causes des décès étaient : tuberculose pulmonaire (n=1), abus de drogue (n=1), arrêt cardiaque (n=1), malformation artérioveineuse (n=1), méningite aseptique (n=1), lésion pulmonaire traumatique (n=1), néoplasie (n=2), coagulation intravasculaire disséminée (n=1), noyade (n=1), suicide/homicide (n=6), accident de la route (n=3), blessures (n=2), traumatismes crâniens ou craniocérébraux (n=2), syndrome de défaillance multiple d'organe (n=1), hémorragie gastrointestinale (n=1), asphyxie (n=2)

Aucun décès rapporté au cours du développement clinique du vaccin TAK-003 n'a été jugé par les investigateurs comme relié au vaccin.

En synthèse,

Dans l'ensemble, bien que l'administration du vaccin TAK-003 soit associée à une proportion plus importante d'EI locaux et systémiques sollicités que celle observée dans le groupe placebo, les données de l'analyse intégrée de sécurité suggèrent que le vaccin TAK-003 présente une bonne tolérance en termes de réactogénicité locale et systémique dans la population analysée, ie les sujets âgés de 4 à 60 ans. Aucun risque important de sécurité n'a été identifié dans l'analyse intégrée de sécurité. Par ailleurs, l'évaluation à long-terme de la tolérance dans l'essai DEN-301 (jusqu'à 57 mois post-vaccination) ne révèle pas de signaux de sécurité important (hors-DVC), en lien avec l'administration du vaccin TAK-003. De plus, le vaccin TAK-003 apparaît bien toléré, indépendamment de l'âge et du statut sérologique du sujet à l'inclusion. [Les données de sécurité à long terme dont il est question ici n'intègrent pas le cas particulier des DVC survenue après la vaccination, qui sont mentionnées à la section suivante intitulée « Innocuité »].

Il est néanmoins important de souligner que des cas d'anaphylaxie associés au vaccin TAK-003 ont été signalés après son introduction au Brésil lors d'une vaste campagne de vaccination de masse initiée en février 2024. L'anaphylaxie sera incluse dans la notice comme une réaction indésirable. Elle est considérée comme un risque potentiel important dans le plan de gestion des risques.

5.5. Innocuité

Les cas de DVC survenue après la vaccination sont ici reportés comme des signaux de sécurité, mais ils sont également mentionnés en tant que possible échec vaccinal (*breakthrough infections*) dans la section « 5.3.3. **Résultats d'efficacité vaccinale** » de ce rapport.

L'expérience acquise avec le vaccin Dengvaxia a montré que la 3^{ème} année post-vaccination semble être associée à une augmentation du risque de survenue de DVC chez les sujets séronégatifs vaccinés. Par conséquent, il est important d'évaluer si la vaccination par le vaccin TAK-003 est associée à un risque plus élevé de faire des formes graves de dengue à long terme, selon le statut sérologique du sujet à l'inclusion (cf. 3.6.1. « Rappel sur le phénomène de facilitation immune »).

Les essais DEN-203, DEN-204 et DEN-301 ont évalué la survenue, à long terme, de DVC survenues après la vaccination.

5.5.1. Risque de survenue de DVC dans l'essai DEN-203

Sirivichayakul et al. publient en 2022 (72) les résultats de l'évaluation de la sécurité à long terme du vaccin TAK-003 dans l'essai DEN-203 (les détails de cet essai sont présentés dans le Tableau 6).

Au total, d'après les auteurs, l'incidence observée des cas de DVC survenue après la vaccination est restée faible au cours des 36 mois de l'étude. Parmi 23 cas suspects qui ont été testés, 6 ont été confirmés par RT-PCR dont 4/249 (1,6 %) dans le groupe TAK-003 et 2/111 (1,8 %) dans le groupe placebo. Quatre de ces six cas ont nécessité une hospitalisation (2 dans le groupe TAK-003 et 2 dans le groupe placebo). Parmi ces 4 cas hospitalisés, 2 étaient séronégatifs à l'inclusion (1 dans le groupe TAK-003 et 1 dans le groupe placebo). Le moment de survenue de ces DVC par rapport à la vaccination n'est pas précisé. Les auteurs concluent que ces données n'indiquent pas d'exacerbation de la maladie sur le long terme.

5.5.2. Risque de survenue de DVC dans l'essai DEN-204

Tricou et al. publient en 2020 (81), les résultats de l'évaluation de la sécurité à long terme du vaccin TAK-003 de l'essai DEN-204 (les détails de cet essai sont présentés dans le Tableau 6).

Il en ressort que, pendant les 48 mois de suivi, 50 cas de DVC ont été décomptés avec 37/1 596 cas décomptés (soit 2 %) chez l'ensemble des sujets ayant reçu le vaccin (groupes 1, 2 et 3) dont 4 % dans le groupe 2 (groupe ayant reçu le vaccin avec le schéma vaccinal deux doses à 3 mois d'intervalle), 2 % dans les groupes 1 et 3 (groupe avec d'autres schémas vaccinaux). Deux sujets vaccinés avaient eu 2 épisodes consécutifs de dengue : un sujet âgé de 4 ans qui avait eu une DVC à DENV-4 puis à DENV-3 et un sujet âgé de 2 ans qui avait eu une DVC à DENV-1 puis à DENV-3. Dans le groupe placebo, il y avait 13/198 (7 %) cas de DVC rapportés. Trois cas de DVC ont nécessité une hospitalisation (2 cas chez les sujets vaccinés : 1 à DENV-3 et 1 à DENV-1 ; et 1 cas dans le groupe placebo). Aucun cas n'a été considéré comme une dengue sévère.

Le risque de faire une DVC était réduit de 65 % chez les sujets vaccinés (RR= 0,35 ; 0,19-0,65 pendant les 48 mois de suivi. La vaccination induit une réduction du risque de faire une DVC de 65 % si le sérotype est DENV-1 (RR = 0,35 [IC95 % : 0,13-0,95]) et de 85 % si le sérotype est DENV-2 (RR = 0,15 [IC95% : 0,05-0,48). Pour le sérotype DENV-3, le RR était de 0,50 [IC95 % : 0,14-1,74]. Il n'est pas possible de conclure statistiquement, le vaccin ne protège pas contre DENV-3. Le risque n'a pas pu être évalué pour le sérotype DENV-4 en raison de l'absence de cas dans le groupe placebo.

Par ailleurs, des analyses en sous-groupe du risque de faire une DVC selon la période de suivi ont été effectuées, en comparant les 18 premiers mois de l'essai (M0 – M18) versus les 30 derniers mois (M19 – M48). Pendant les 18 premiers mois, le RR était de 0,29 (IC à 95 % : 0,13 – 0,62). En revanche, pendant les 30 derniers mois, le RR était de 0,54 (IC à 95 % : 0,19 – 1,59), suggérant une augmentation dans le temps du RR, qui devient non significatif. Il n'est ainsi pas possible de conclure pour ce dernier. Néanmoins, il est noté que **chez les sujets vaccinés (dans chaque groupe et dans l'ensemble) les cas de DVC à DENV-3 étaient numériquement 3 fois plus élevés pendant les 30 derniers mois de l'étude que pendant les 18 premiers mois (9 vs 3, respectivement)** (cf. Tableau). Ceci suggère une diminution dans le temps de la protection conférée par le vaccin avec **un risque potentiel de faire des DVC à DENV-3 à plus long terme (M18 – M48) chez les sujets vaccinés**. Il est cependant difficile de conclure du fait du nombre très limité de cas.

Tableau 31 : Essai DEN-204 : Répartition des cas de DVC par groupe de l'essai, par sérotype et par période, survenus pendant les 48 mois de suivi d'après Tricou et al., 2020 (81)

Périodes	Groupe 1 (1 dose TAK-003)		Groupe 2 (2 doses TAK-003 M0/M3)		Groupe 3 (2 doses TAK-003 M0/M12)		Tous les sujets vaccinés par TAK-003		Groupe 4 (placebo)	
	M0- M18	M18- M48	M0- M18	M18- M48	M0- M18	M18- M48	M0- M18	M18- M48	M0- M18	M18- M48
DENV-1	4	1	0	2	4	3	8	6	2	3
DENV-2	0	0	1	0	5	0	6	0	2	1
DENV-3	0	1	1	3	2	5	3	9	2	1
DENV-4	0	0	1	0	1	0	1	2	0	0
NA	0	1	0	1	1	0	1	2	0	0

Dans l'essai DEN-204, qui a comparé l'incidence des DVC survenues après la vaccination pendant les 18 premiers mois de l'essai versus les 30 derniers mois, il y avait numériquement plus de DVC au sérotype DENV-3 pendant les 30 derniers mois de l'essai comparés aux 18 premiers mois de suivi, chez les sujets vaccinés versus les sujets du groupe placebo. Ceci suggère un risque potentiel de faire des DVC au sérotype DENV-3 à plus long terme après la vaccination. Néanmoins, le nombre très limité de cas ne permet pas d'émettre de conclusion robuste.

A noter que pendant la période des 48 mois de suivi, deux sujets vaccinés avaient expérimenté chacun **deux épisodes successifs** de dengue après vaccination. Le deuxième épisode de dengue était dû au sérotype DENV-3 chez les deux sujets.

5.5.3. Risque de survenue de DVC dans l'essai DEN-301

Tricou et al. publient en 2024 (71), les résultats de l'évaluation de la sécurité à long terme (*ie* 57 mois ou 4,5 ans après la seconde dose) du vaccin TAK-003 dans l'essai pivotale DEN-301.

Au total, 20 071 sujets ont reçu au moins une dose de vaccin ou de placebo et ont été inclus dans la population d'analyse de l'innocuité (TAK-003 : 13 380 sujets vs placebo : 6 687 sujets ; 4 participants avaient reçu à la fois le vaccin TAK-003 et le placebo et n'ont pas été inclus dans les 2 groupes). Parmi ces sujets, 18 257 (91 %) ont complété le suivi jusqu'à 4,5 ans après la seconde injection (TAK-003 : 12 177 vs placebo : 6 080).

Evaluation du risque de survenue de DVC après la vaccination

Chez les sujets séropositifs, les données indiquent que la vaccination réduit le risque de faire des DVC, quel que soit le sérotype (cf. Tableau).

Chez les sujets séronégatifs, la vaccination réduit le risque de faire des DVC dues aux sérotypes DENV-1 et DENV-2. Cependant, **la vaccination avec le TAK-003 semble être associée à un risque plus élevé de faire des DVC à DENV-3 et à DENV-4 avec des valeurs de RR > 1. Cependant, ces RR ne sont pas significatifs, en lien probablement avec le faible nombre de cas, et ne permettent pas de conclure sur le risque** (cf. Tableau).

Tableau 32 : Essai DEN-301 : Risque relatif de survenue de DVC par sérotype de la première dose à 57 mois (sous-groupe d'analyse de l'innocuité)

RR de DVC	Placebo N= 6 687	TAK-003 (N = 13 380)	Risque relatif (IC à 95 %)
SEROPOSITIFS	N= 4 854	N=9 663	
Tous sérotypes	394	395	0,38 (0,32 – 0,44)
DENV-1	151	133	0,44 (0,35 - 0,56)
DENV-2	135	54	0,20 (0,15 - 0,27)
DENV-3	97	96	0,50 (0,38 - 0,66)
DENV-4	20	12	0,30 (0,15 - 0,62)
SERONEGATIFS	N= 1 832	N=3 714	
Tous sérotypes	153	147	0,47 (0,38 – 0,59)
DENV-1	79	89	0,56 (0,41 - 0,75)

RR de DVC	Placebo N= 6 687	TAK-003 (N = 13 380)	Risque relatif (IC à 95 %)
DENV-2	58	14	0,12 (0,07 - 0,21)
DENV-3	16	36	1,11 (0,62 - 1,99)
DENV-4	3	12	1,97 (0,56 - 6,98)

Source : CSR DEN-301, Section 15, Données complémentaires du laboratoire Takeda

A noter que le risque relatif (RR) de survenue de DVC après la vaccination augmentait au cours du temps à la fois chez les sujets séropositifs et séronégatifs vaccinés, avec un risque plus élevé chez les sujets séronégatifs, comparé aux sujets séropositifs, probablement en lien avec une perte d'efficacité vaccinale plus importante, au cours du temps, chez les sujets séronégatifs (cf. Tableau 30 Tableau 30).

Tableau 30 : Essai DEN-301 : Risque relatif (IC à 95 %) de DVC post vaccinales de l'inclusion à 12, 24, 36 et 57 mois post-vaccination, par statut sérologique (sous-groupe d'analyse d'innocuité).

Risque relatif de DVC post vaccinale	M0 à M12	M0 à M24	M0 à M36	M0 à M57
Séropositifs	0,19 (0,14 – 0,26)	0,26 (0,21 – 0,33)	0,37 (0,31 – 0,43)	0,38 (0,32 – 0,44)
Séronégatifs	0,21 (0,13 – 0,35)	0,33 (0,24, 0,46)	0,46 (0,37 – 0,59)	0,47 (0,38 – 0,59)

Source : CSR DEN-301, Données complémentaires du laboratoire Takeda

Dans l'ensemble, il est noté une augmentation progressive de l'incidence des DVC au cours du temps à la fois dans le groupe TAK-003 et dans le groupe placebo, indépendamment du statut sérologique à l'inclusion (cf. Figure 16). A partir du 30^{ème} mois de suivi (ie dans la 3^{ème} année post-vaccination), **une augmentation accentuée de l'incidence des DVC est observée à la fois dans le groupe placebo et dans le groupe TAK-003**. Dans le groupe placebo, cette augmentation est observée sans différence notable entre les sujets séropositifs et séronégatifs (courbes pleines rouge et bleu). En revanche, dans le groupe TAK-003, **une augmentation plus accentuée de l'incidence des DVC est observée chez les sujets séronégatifs comparés aux sujets séropositifs** (décrochage de la courbe pointillée bleu entre 30 et 33 mois post vaccination), soulevant la question d'une **potentielle augmentation du risque de survenue de DVC chez les sujets séronégatifs vaccinés à partir de la 3^{ème} année post-vaccination**. Néanmoins il est souligné que les courbes des sujets vaccinés ne dépassent pas ceux du groupe placebo, en termes d'incidence de DVC.

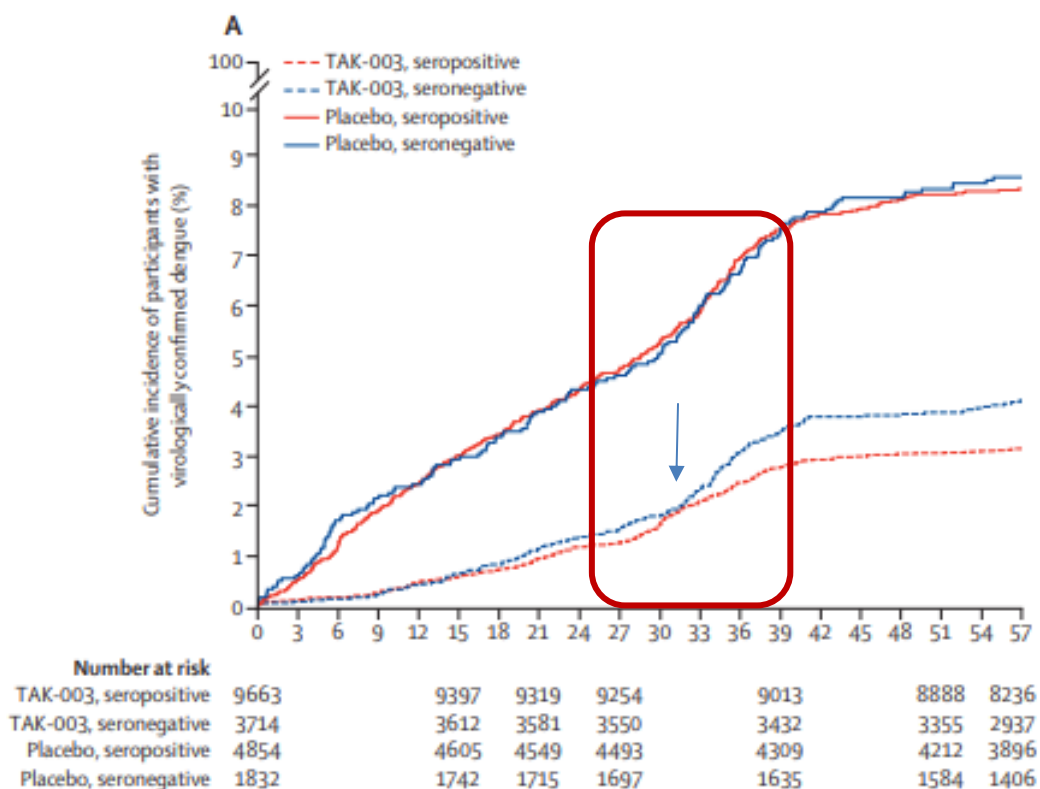


Figure 16 : Incidence cumulée des cas de DVC pendant les 57 mois de suivi post-vaccination de l'essai DEN-301 (population d'analyse de l'innocuité) d'après Tricou *et al.*, 2024 (71)

L'incidence des DVC survenant dans le groupe placebo était variable d'une année à l'autre, sans différence notable entre les sujets séropositifs et séronégatifs. En revanche, dans le groupe TAK-003, **l'incidence des DVC augmentait au fil du temps jusqu'à l'année 3, puis diminuait durant les 18 derniers mois de suivi de l'essai** (cf. Tableau 31).

Tout au long du suivi, les incidences des DVC dans le groupe TAK-003 restaient toujours inférieures à celles du groupe placebo pour les 3 sérotypes DENV-1, DENV-2 et DENV-4, indépendamment du statut sérologique. **Pour le sérotype DENV-3**, chez les sujets séropositifs, les incidences étaient élevées dans le groupe placebo comparé au groupe TAK-003 pendant les années 1 et 2 de suivi, elles étaient similaires uniquement au cours de l'année 3 post-vaccination entre le groupe placebo et vacciné. En revanche, **chez les sujets séronégatifs, les incidences des DVC liées au sérotype DENV-3 étaient plus ou moins similaires entre le groupe TAK-003 et le groupe placebo tout au long du suivi** (cf. Tableau 31) ; **la courbe d'incidence des DVC liées au sérotype DENV-3 chez les sujets séronégatifs vaccinés croise et dépasse celle des sujets séronégatifs du groupe placebo dès 9 mois de suivi post-vaccination** (cf. Figure 17). A noter néanmoins que c'est le sérotype DENV-1 qui était prédominant pendant la partie 3 de l'essai (y compris l'année-3 post-vaccination) et le sérotype DENV-2 pendant les parties 1 et 2.

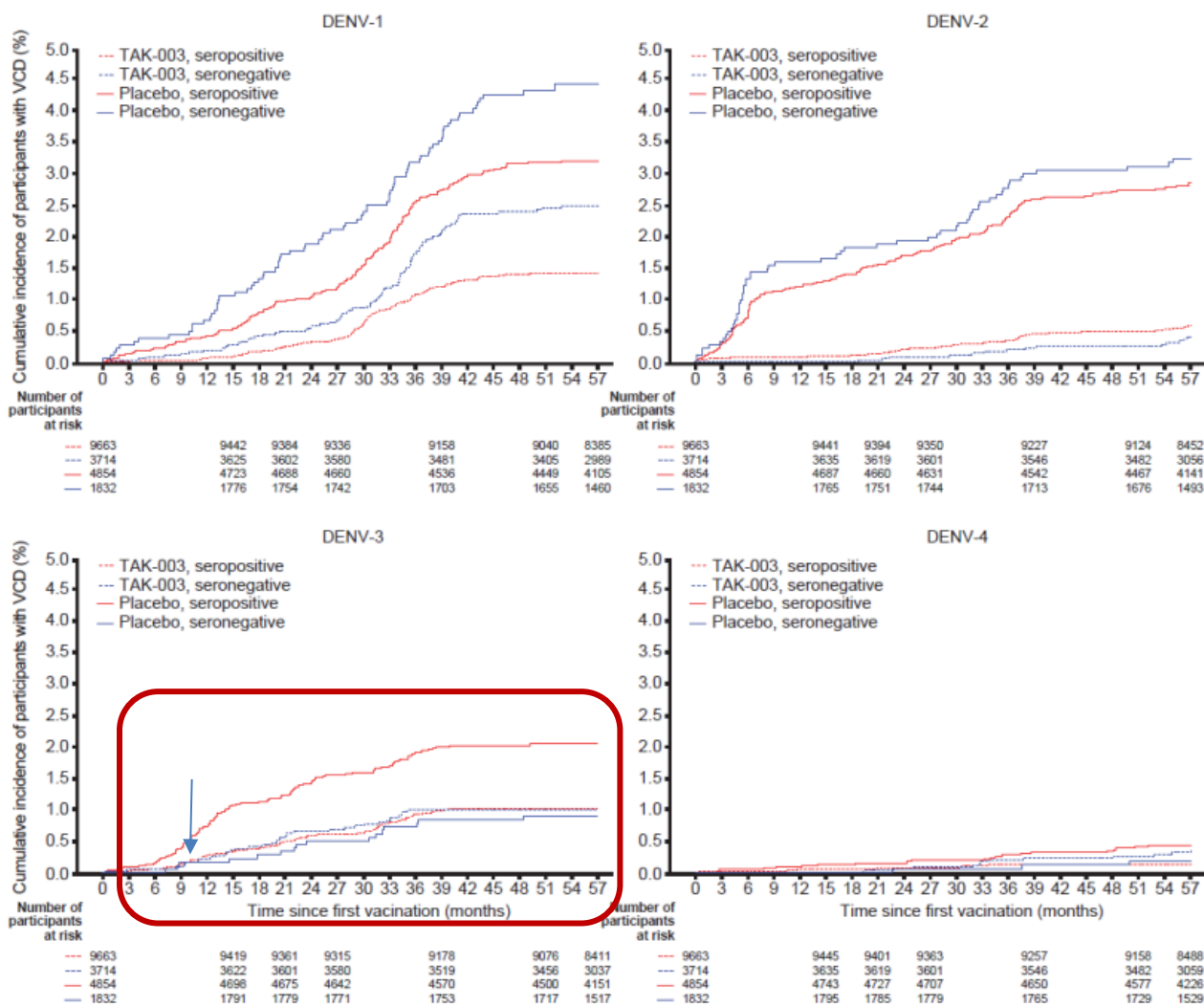


Figure 17 : Incidence cumulée des DVC par sérotype pendant les 57 mois de suivi post-vaccination de l'essai DEN-301 (population d'analyse de l'innocuité) d'après Tricou *et al.*, 2024 (71)

Tableau 31 : Essai DEN-301 : Incidence (en %) des DVC - comparaison année par année, selon le statut sérologique et par sérotype (per protocole) d'après Tricou *et al.*, 2024 (71)

Sérotypes et années de suivi	Séropositifs		Séronégatifs	
	Placebo	TAK-003	Placebo	TAK-003
Tous sérotypes combinés				
Année 1	110 / 4 587 (2,4)	41 / 9 165 (0,4)	39 / 1 726 (2,3)	20 / 3 531 (0,6)
Année 2	77 / 4 552 (1,7)	64 / 9 078 (0,7)	29 / 1 715 (1,7)	33 / 3 498 (0,9)
Année 3	129 / 4 501 (2,9)	139 / 8 968 (1,5)	51 / 1 698 (3,0)	69 / 3 465 (2,0)
18 derniers mois de la partie 3	35 / 4 425 (0,8)	30 / 8 820 (0,3)	17 / 1 676 (1,0)	19 / 3 402 (0,6)
DENV-1				
Année 1	17 / 4 587 (0,4)	7 / 9 165 (<0,1)	13 / 1 726 (0,8)	9 / 3 531 (0,3)
Année 2	31 / 4 552 (0,7)	26 / 9 078 (0,3)	18 / 1 715 (1,0)	15 / 3 498 (0,4)
Année 3	70 / 4 501 (1,6)	77 / 8 968 (0,9)	28 / 1 698 (1,6)	49 / 3 465 (1,4)

Sérotypes et années de suivi	Séropositifs		Séronégatifs	
	Placebo	TAK-003	Placebo	TAK-003
18 derniers mois de la partie 3	20 / 4 425 (0,5)	17 / 8 820 (0,2)	13 / 1 676 (0,8)	11 / 3 402 (0,3)
DENV-2				
Année 1	42 / 4 587 (0,9)	3 / 9 165 (<0,1)	22 / 1 726 (1,3)	0 / 3 531 (0,0)
Année 2	22 / 4 552 (0,5)	11 / 9 078 (0,1)	5 / 1 715 (0,3)	3 / 3 498 (<0,1)
Année 3	34 / 4 501 (0,8)	20 / 8 968 (0,2)	16 / 1 698 (0,9)	5 / 3 465 (0,1)
18 derniers mois de la partie 3	9 / 4 425 (0,2)	11 / 8 820 (0,1)	3 / 1 676 (0,2)	4 / 3 402 (0,1)
DENV-3				
Année 1	47 / 4 587 (1,0)	28 / 9 165 (0,3)	4 / 1 726 (0,2)	11 / 3 531 (0,3)
Année 2	21 / 4 552 (0,5)	25 / 9 078 (0,3)	5 / 1 715 (0,3)	12 / 3 498 (0,3)
Année 3	20 / 4 501 (0,4)	37 / 8 968 (0,4)	6 / 1 698 (0,4)	11 / 3 465 (0,3)
18 derniers mois de la partie 3	2 / 4 425 (<0,1)	2 / 8 820 (<0,1)	1 / 1 676 (<0,1)	0 / 3 402 (0,0)
DENV-4				
Année 1	4 / 4 587 (<0,1)	3 / 9 165 (<0,1)	0 / 1 726 (0,0)	0 / 3 531 (0,0)
Année 2	3 / 4 552 (<0,1)	2 / 9 078 (<0,1)	1 / 1 715 (<0,1)	3 / 3 498 (<0,1)
Année 3	6 / 4 501 (0,1)	5 / 8 968 (<0,1)	1 / 1 698 (<0,1)	4 / 3 465 (0,1)
18 derniers mois de la partie 3	4 / 4 425 (<0,1)	0 / 8 820 (0,0)	0 / 1 676 (0,0)	4 / 3 402 (0,1)

Dans l'ensemble, le risque de survenue de DVC chez les sujets vaccinés augmente au cours du temps à la fois chez les sujets séropositifs et séronégatifs, mais le risque s'avère plus élevé chez les sujets séronégatifs. Il est noté une augmentation importante des incidences des DVC au cours de l'année 3 post-vaccination, comparée aux autres années de suivi, avec des incidences plus ou moins similaires de DVC liées au sérotype DENV-3 entre les groupes TAK-003 et placebo, indépendamment du statut sérologique. Cependant, il est observé que la courbe d'incidence des DVC liées au sérotype DENV-3 chez les sujets séronégatifs vaccinés croise et dépasse celle des sujets séronégatifs du groupe placebo dès 9 mois de suivi post-vaccination, ceci confirme que le risque de survenue de DVC associée à DENV-3, sur le long terme chez les sujets séronégatifs vaccinés. Il est important d'évaluer si cette augmentation des DVC après la vaccination au cours de l'année 3 se reflète sur le critère des hospitalisations.

Evaluation du risque de survenue de DVC nécessitant une hospitalisation

Chez les sujets séropositifs, les données indiquent que les RR étaient en faveur d'une réduction du risque d'hospitalisation en cas de DVC dues aux sérotypes DENV-1, DENV-2 et DENV-3. Le risque était non estimable pour le sérotype DENV-4 (cf. Tableau 32).

Chez les sujets séronégatifs, les cas de DVC hospitalisés étaient uniquement dus aux sérotypes DENV-1 et DENV-3. La vaccination réduit le risque d'hospitalisation en cas de DVC due au sérotype DENV-1, mais elle semble être associée à un risque plus élevé d'être hospitalisé en cas de DVC

due au sérotype DENV-3, avec un RR > 1. Ce RR est cependant statistiquement non significatif et ne permet pas de conclure sur le risque éventuel (Tableau 32), probablement du fait du nombre très limité de cas. A noter que, chez les sujets séronégatifs du groupe placebo, ce sont les DVC à DENV-2 qui ont entraîné le plus d'hospitalisations (23 cas). En revanche, **chez les sujets séronégatifs vaccinés, ce sont les DVC à DENV-3 qui ont entraîné le plus d'hospitalisations** (11 cas).

Tableau 32 : Essai DEN-301 : Risque relatif des DVC nécessitant une hospitalisation par sérotype de la première dose à 57 mois (sous-groupe d'analyse de l'innocuité)

RR de DVC nécessitant une hospitalisation	Placebo N= 6 687	TAK-003 (N = 13 380)	Risque relatif (IC à 95 %)
SEROPOSITIFS	N= 4 854	N=9 663	
Tous sérotypes	101	29	0,14 (0,10 - 0,22)
DENV-1	24	16	0,33 (0,18 - 0,63)
DENV-2	59	5	0,04 (0,02 - 0,11)
DENV-3	15	8	0,27 (0,11 - 0,63)
DENV-4	3	0	0,00 (NE - NE)
SERONEGATIFS	N= 1 832	N=3 714	
Tous sérotypes	41	17	0,20 (0,12 - 0,36)
DENV-1	14	6	0,21 (0,08 - 0,55)
DENV-2	23	0	0,00 (NE - NE)
DENV-3	3	11	1,81 (0,51 - 6,48)
DENV-4	1	0	0,00 (NE - NE)

Source : CSR DEN-301, Section 15, Données complémentaires du laboratoire Takeda

Le risque de faire une DVC nécessitant une hospitalisation était plus faible comparé au risque de faire des DVC sans hospitalisation, mais suivait la même tendance : **l'augmentation du risque au cours du temps était plus marquée chez les sujets séronégatifs que chez les sujets séropositifs** (cf. Tableau 33).

Néanmoins, à 57 mois de suivi, les données indiquent que le vaccin réduit le risque d'hospitalisation en cas de DVC post vaccinale chez les sujets séropositifs. Cette protection est uniquement liée à DENV-1 chez les sujets séronégatifs (Tableau 32).

Tableau 33 : Essai DEN-301 : Risque relatif (IC à 95 %) de DVC nécessitant une hospitalisation de l'inclusion à 12, 24, 36 et 57 mois post-vaccination, par statut sérologique (sous-groupe d'analyse d'innocuité).

RR de DVC nécessitant une hospitalisation	M0 à M12	M0 à M24	M0 à M36	M0 à M57
Séropositifs	0,09 (0,04 – 0,18)	0,10 (0,06 – 0,19)	0,14 (0,09 – 0,22)	0,14 (0,10 - 0,22)
Séronégatifs	0,02 (0,00 – 0,17)	0,13 (0,06 – 0,29)	0,23 (0,13 – 0,41)	0,20 (0,12 - 0,36)

Source : CSR DEN-301, Données complémentaires du laboratoire Takeda

Dans l'ensemble, les courbes de Kaplan-Meier mettent en évidence une augmentation progressive de l'incidence des DVC hospitalisées à partir de 15 mois de suivi d'après Tricou *et al.*, 2024 (71) (cf. Figure

18). Chez les sujets vaccinés, un croisement des courbes des incidences des sujets séropositifs et séronégatifs est observé à 21 mois, avec une tendance plus élevée de l'incidence chez les sujets séronégatifs jusqu'à 57 mois.

Néanmoins, les incidences des DVC hospitalisées chez les sujets vaccinés séropositifs et séronégatifs restent très faibles (0,3 % et 0,5 % respectivement), témoignant de l'efficacité vaccinale très élevée sur le critère de la prévention des hospitalisations causées par une DVC, et ce même à 4,5 ans post-vaccination.

A noter que, le nombre de cas de DVC hospitalisés était plus élevé au Sri Lanka par rapport aux autres pays participants. En effet, parmi les 142 cas hospitalisés dans le groupe placebo, 70/103 (68 %) étaient situés au Sri Lanka et 72/457 (16 %) étaient répartis dans les 7 autres pays participants. Les auteurs expliquent qu'au Sri Lanka, les cas étaient hospitalisés de manière proactive pour une surveillance étroite en accord avec les pratiques locales (71). A noter que l'EV chez les sujets séronégatifs n'a pas été démontrée pour le sérotype DENV-3, même après l'exclusion des cas sri-lankais (EV de 15,3 ; IC à 95 % : -254,4 – 79,8) (71).

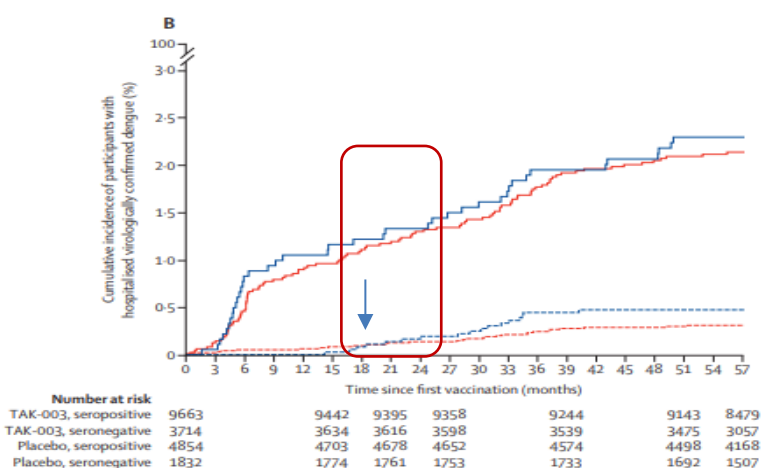


Figure 18 : Incidence cumulée des DVC hospitalisées pendant les 57 mois post-seconde dose de l'essai DEN-301 d'après Tricou *et al.*, 2024 (71)

Dans l'ensemble, le risque relatif de survenue de DVC nécessitant une hospitalisation était plus faible que le risque relatif de DVC sans hospitalisation, mais ce risque augmentait au cours du temps et était plus marqué chez les sujets séronégatifs. Comparées au groupe placebo, chez les sujets séronégatifs vaccinés, ce sont les DVC dues au sérotype DENV-3 qui ont entraîné le plus d'hospitalisations. Cependant, les données ne permettent pas d'émettre de conclusions sur le risque potentiel associé au sérotype DENV-3 en termes d'hospitalisations. Il est important d'évaluer si le sérotype DENV-3 est associé à un risque plus élevé de formes graves de dengue chez les sujets vaccinés.

Evaluation du risque de survenue de dengue sévère (selon les critères du DCAC)

Après 57 mois de suivi première dose, le DCAC a dénombré un total de 8 cas de dengue sévère (3 cas dans le groupe TAK-003 et 5 cas dans le groupe placebo), dans la population d'analyse de l'innocuité (safety set). **Ces 8 cas de dengue sévère sont tous survenus dans les 3 premières années post-vaccination.** Le risque relatif de dengue sévère (TAK-003 vs placebo) était de 0,30 (IC95% : 0,07 - 1,25). Ceci **ne permet pas de conclure sur le risque de dengue sévère, car ce risque est statistiquement non significatif, en lien probablement avec le faible nombre de cas.**

Le risque de faire une dengue sévère (selon les critères du DCAC) chez les sujets séropositifs était réduit de 90 % par la vaccination (RR= 0,10 [IC à 95 % : 0,01 – 0,86]) (cf. Tableau 34). En revanche, **le risque relatif n'a pas pu être estimé chez les sujets séronégatifs, en raison de l'absence de cas sévère chez les sujets séronégatifs du groupe placebo (versus 2 cas chez les sujets séronégatifs vaccinés).**

Dans le groupe TAK-003, **les 3 cas de dengue sévère étaient tous dus au sérotype DENV-3 (2 cas chez les sujets séronégatifs et 1 cas chez un sujet séropositif).** Deux cas sont survenus chez deux sujets âgés de moins de 5 ans et 1 cas chez un sujet âgé de 6 à 11 ans.

Parmi les 5 cas du groupe placebo, 3 cas étaient à DENV-3, 1 cas à DENV-2 et 1 cas à DENV-1. Les 5 cas étaient tous retrouvés chez les sujets séropositifs. **Aucun cas de dengue sévère n'a été rapporté chez les sujets séronégatifs ayant reçu le placebo.** Un cas est survenu chez un sujet de moins de 5 ans et 4 cas chez des sujets âgés de 6 à 11 ans.

Tableau 34 : Essai DEN-301 : Risque relatif des dengues sévères (selon les critères du DCAC) par sérotype de la première dose à 57 mois (sous-groupe d'analyse de l'innocuité)

RR de Dengue sévère	Placebo N= 6 687	TAK-003 (N = 13380)	Risque relatif (IC à 95 %)
SEROPOSITIFS	N= 4 854	N=9 663	
Tous sérotypes	5	1	0,10 (0,01 - 0,86)
DENV-1	1	0	0,00 (NE, NE)
DENV-2	1	0	0,00 (NE, NE)
DENV-3	3	1	0,17 (0,03 - 1,61)
DENV-4	0	0	NE (NE, NE)
SERONEGATIFS	N= 1 832	N=3 714	
Tous sérotypes	0	2	NE (NE, NE)
DENV-1	0	0	NE (NE, NE)
DENV-2	0	0	NE (NE, NE)
DENV-3	0	2	NE (NE, NE)
DENV-4	0	0	NE (NE, NE)

Source : CSR DEN-301, Section 15, Données complémentaires du laboratoire Takeda

Risque de survenue de dengue hémorragique (DHF) selon les critères de l'OMS de 1997

Après 57 mois de suivi post première dose, 24 sujets ont présenté une DHF, tous grades confondus (stades I à IV, selon les critères de l'OMS). Il y avait significativement davantage de DHF dans le groupe placebo que dans le groupe TAK-003 (15 et 9 cas, respectivement). Dans l'ensemble, la vaccination par TAK-003 réduit de 70 % le risque de faire une DHF (RR=0,30, IC à 95 % [0,13 - 0,68]). Chez les séropositifs, le vaccin était également protecteur avec un RR de 0,19 (IC à 95 % : 0,07 - 0,54). En revanche, **chez les sujets séronégatifs, le RR ne permet pas de conclure (RR= 0,99, IC à 95 % [0,18 - 5,38])** (cf. Tableau 35).

Chez les sujets séronégatifs, tous les cas rapportés (4 cas) chez les sujets vaccinés étaient dus au sérotype DENV-3. Les deux autres cas de dengue hémorragique rapportés chez les sujets séronégatifs du groupe placebo étaient dus à DENV-3 et DENV-1. Chez les sujets séropositifs vaccinés,

deux cas étaient à DENV-1 et 3 cas à DENV-3. Ainsi sur les 9 cas de DHF survenus chez les sujets vaccinés, 7 cas sur 9 étaient dus au sérotype DENV-3.

Tableau 35 : Essai DEN-301 : Risque relatif de DHF (selon les critères de l'OMS de 1997) par sérotype de la première dose à 57 mois (sous-groupe d'analyse de l'innocuité)

RR de DHF	Placebo N = 6 687	TAK-003 (N = 13 380)	Risque relatif (IC à 95 %)
SEROPOSITIFS	N = 4 854	N = 9 663	
Tous sérotypes	13	5	0,19 (0,07 - 0,54)
DENV-1	3	2	0,33 (0,06 - 2,00)
DENV-2	7	0	0,00 (NE - NE)
DENV-3	2	3	0,75 (0,13 - 4,51)
DENV-4	1	0	0,00 (NE - NE)
SERONEGATIFS	N= 1 832	N=3 714	
Tous sérotypes	2	4	0,99 (0,18 - 5,38)
DENV-1	1	0	0,00 (NE - NE)
DENV-2	0	0	NE (NE - NE)
DENV-3	1	4	1,97 (0,22 - 17,64)
DENV-4	0	0	NE (NE - NE)

Source : CSR DEN-301, Section 15, Données complémentaires du laboratoire Takeda

Tous les cas de formes sévères de dengue (dengue sévère et DHF) survenus chez les sujets séro-négatifs vaccinés était dus au sérotype viral DENV-3 et sont survenus au cours des 3 premières années de suivi post vaccination. Ces RR chez les sujets séro-négatifs à l'inclusion, même si non statistiquement significatifs, soulèvent la question de la possibilité d'un manque d'efficacité vaccinale à l'égard du sérotype viral DENV-3, ou de la possibilité d'un risque de facilitation immune que pourrait induire le vaccin chez les sujets séro-négatifs vaccinés, spécifiquement pour le sérotype DENV-3, pouvant favoriser la survenue de formes graves chez ces sujets.

Focus sur les cas de DVC dus à DENV-3 et sur l'année 3 post-vaccination chez les sujets séro-négatifs

Au cours du développement clinique, il a été démontré que le vaccin TAK-003 avait une efficacité relativement faible contre le sérotype DENV-3, entraînant *de facto* une augmentation du risque de DVC causée par ce sérotype au cours du temps, notamment chez les sujets séro-négatifs (cf. Tableau 36).

Tableau 36 : Essai DEN-301 : Risque relatif (IC à 95 %) de DVC à DENV-3 de l'inclusion à 12, 24, 36 et 57 mois post-vaccination, par statut sérologique (sous-groupe d'analyse d'innocuité).

Risque relatif de DVC à DENV-3	12 mois	24 mois	36 mois	57 mois
Séropositifs	0,31 (0,20 - 0,48)	0,39 (0,27 - 0,55)	0,50 (0,37 - 0,66)	0,50 (0,38 - 0,66)
Séro-négatifs	1,60 (0,52- 4,91)	1,37 (0,64 - 2,93)	1,18 (0,65 - 2,16)	1,11 (0,62 - 1,99)

Source : CSR DEN-301, Section 15, Données complémentaires du laboratoire Takeda

Chez les sujets séropositifs, la vaccination par TAK-003 réduit le risque de faire une DVC à DENV-3 jusqu'à 57 mois de suivi. Il est noté que le RR augmente au cours du temps (Tableau 36), ce qui suggère une diminution dans le temps de la protection conférée par le vaccin contre le sérotype DENV-3 chez les sujets séropositifs.

Chez les sujets séronégatifs, les RR étaient toujours supérieurs à 1, mais n'étaient pas statistiquement significatifs, ceci ne permettant pas de conclure sur le risque de DVC associé au sérotype DENV-3 chez les sujets vaccinés (*pour rappel, voir Figure 17 sur l'incidence des DVC selon le statut sérologique et par sérotype*). Ceci est probablement lié à un manque de puissance, étant donné que ces critères d'évaluation étaient des critères exploratoires.

En cumulé sur les 3 ans post-vaccination, 36 cas de DVC à DENV-3 ont été rapportés chez les sujets séronégatifs inclus dans le groupe TAK-003 versus 15 cas dans le groupe placebo. Parmi les 36 cas du groupe TAK-003, 11 cas ont entraîné une hospitalisation, versus 2 cas dans le groupe placebo (RR = 2,71 [IC95% : 0,60 ; 12,23]). **De fait, le laboratoire Takeda a considéré que l'augmentation des hospitalisations dues à une DVC causée par le sérotype DENV-3 chez des sujets séronégatifs devait être considérée comme un risque potentiel important dans le Plan de Gestion de Risques (PGR).**

A noter qu'aucun cas de DVC à DENV-3 n'a été retrouvé chez les sujets séronégatifs vaccinés pendant les derniers 18 mois de la partie 3 (année 4 + 6 mois) versus un cas chez le groupe placebo.

D'après **Rivera et al.** en 2022, le manque d'efficacité vaccinale contre le sérotype DENV-3, observé chez les sujets séronégatifs, s'est confirmé au cours de l'année 3 post vaccination de l'essai DEN-301. Les hospitalisations au Sri Lanka, du fait des pratiques locales et survenus dans un site unique d'investigation, auraient compliqué l'interprétation des données et ont pu biaiser certains critères exploratoires. D'après les auteurs, considérant le nombre de DVC à DENV-3 survenant chez les sujets séronégatifs du groupe TAK-003 comparé au groupe placebo, et du fait de la randomisation 2 : 1, il y aurait une plus grande probabilité que ces événements « peu fréquents » (dengue sévère et DHF) se produisent dans le groupe TAK-003 simplement par hasard, en supposant qu'il n'y ait pas d'effet du vaccin. **Les auteurs poursuivent en indiquant que la totalité des données acquises sur le sérotype DENV-3 chez les sujets séronégatifs représentent un manque d'efficacité plutôt qu'un surrisque, mais elles justifient la poursuite de la surveillance de l'efficacité et de la tolérance du vaccin** (82).

Patel et al. en 2023 font la revue des cas de DVC et des cas de formes sévères de dengue ayant nécessité une hospitalisation, survenus après vaccination avec le vaccin TAK-003, et issus de l'analyse intégrée de sécurité. Ils rapportent (dans une analyse exploratoire menée chez les sujets séronégatifs) que l'incidence des cas hospitalisés pour DVC liée au sérotype DENV-3 était plus élevée chez les sujets séronégatifs vaccinés (11 cas sur 3 714 (0,30 %)) que chez les sujets du groupe placebo (2 cas sur 1832 (0,11 %)). Les auteurs évoquent les hospitalisations au Sri Lanka comme sources de biais de ce déséquilibre et concluent **qu'aucune efficacité contre les hospitalisations en lien à des DVC à DENV-3 n'a été démontrée chez les sujets séronégatifs** (80).

Dans une correspondance faite en 2023 dans la revue *Clinical Infectious Diseases*, **de Silva** (83) interroge les auteurs de l'article de Patel *et al.* de 2023 (80), sur la sécurité du vaccin TAK-003 chez les enfants séronégatifs. De Silva rappelle, selon les résultats donnés par Rivera *et al.* (82), que chez les enfants séronégatifs, il n'a été observé qu'une efficacité modeste sur le sérotype DENV-1 (43,5%), une efficacité élevée sur le sérotype DENV-2 (92%), et aucune efficacité sur les sérotypes DENV-3 (-23%) et DENV-4 (-105%) au cours des 36 premiers mois de l'essai. Au cours de l'année 3 post-seconde dose ; le vaccin s'est révélé efficace uniquement sur le sérotype DENV-2 (85%). De Silva souligne également la problématique liée à une tendance plus élevée de cas sévères de dengue liée au

sérotype DENV-3 nécessitant une hospitalisation chez les sujets vaccinés comparé aux sujets recevant le placebo (efficacité vaccinale de -183%), chez les sujets séronégatifs. D'après de Silva, l'explication apportée par Patel *et al.* (80), que les cas sri lankais ont fait l'objet d'hospitalisation systématique, induisant un biais, n'est pas recevable. De Silva conclut que **les données cliniques du vaccin TAK-003 ne démontrent pas, en l'état, d'efficacité vaccinale sur les sérotypes DENV-3 et 4 chez les sujets séronégatifs**, quel que soit le moment de l'étude, ni sur le sérotype DENV-1 à 24 mois de suivi. Selon lui, **les données mettent également en exergue un risque augmenté d'exacerbation de la maladie et d'hospitalisation chez les enfants vaccinés et ultérieurement infectés au sérotype DENV-3, qui ne permettrait pas l'utilisation de ce vaccin chez les sujets séronégatifs** (83).

En réponse, **Biswal *et al.*** (84) indiquent plus tard dans la même revue que le vaccin TAK-003 a montré une efficacité de 54,3 % contre les DVC, et une efficacité de 77,1 % contre les hospitalisations en lien avec une DVC chez les sujets séronégatifs, sur une période cumulée de 39 mois de suivi (année 3). Les données des derniers 18 mois de la partie 3 de l'essai (40 à 57 mois de suivi) étant disponibles, les auteurs indiquent que l'efficacité vaccinale à 57 mois post-vaccination est de 53,5 % contre les DVC et de 79,3 % contre les hospitalisations en lien avec la dengue (chez les sujets séronégatifs à l'inclusion). En ce qui concerne les données relatives aux cas de dengue sévères causés par le sérotype DENV-3 survenant chez les sujets séronégatifs, les auteurs indiquent qu'elles impliquent des facteurs confondants telles qu'un nombre faible de cas, des pratiques d'hospitalisations différentes entre les pays, et une randomisation 2 :1. Entre autres, les auteurs soulignent que dans le groupe placebo, les taux d'hospitalisation étaient de 68 % au Sri Lanka comparé à 14,4 % (range : 2,5 % - 37,7 %) dans les sept autres pays de l'essai. Les auteurs précisent aussi qu'aucun cas causé par le sérotype DENV-3 au Sri Lanka n'a été identifié comme sévère ou comme une dengue hémorragique de grade III ou IV. Les auteurs concluent que la totalité des données n'indiquent pas un risque plus important chez les vaccinés.

A noter, néanmoins, que les données publiées par **Tricou *et al.*** en 2024 (71) indiquent bien qu'il y avait 4 cas de DHF au Sri Lanka (d'intensité modérée), tous survenus chez des sujets vaccinés : 2 cas chez les sujets séronégatifs (dû à DENV-3) et 2 cas chez les sujets séropositifs (1 cas à DENV-3 et 1 cas à DENV-1).

Spécifiquement pour l'année 3 post-vaccination, l'incidence des DVC lors de l'année 3 était la plus élevée, comparée aux autres années. Cette augmentation des incidences est à la fois observée chez le groupe placebo et le groupe TAK-003 **Erreur ! Signet non défini.** (cf. Tableau 31). Ce qui pourrait suggérer une plus forte circulation du virus de la dengue au cours de cette période dans les régions étudiées.

Chez les sujets séronégatifs, seuls les sérotypes DENV-1 et DENV-3 ont entraîné une hospitalisation. Comparée d'année en année, il est constaté que la proportion des DVC hospitalisés à DENV-1 diminue au cours du temps. En revanche, la proportion des DVC hospitalisés à DENV-3 est stable au cours des années 1 et 2 puis augmente considérablement au cours de l'année 3 (64 %) (cf. Tableau). En excluant les cas sri lankais, cette proportion devient 9,1 % (1/11).

Tableau 40 : Essai DEN-301 : Proportion des DVC hospitalisés survenus par sérotype comparée d'année en année chez les sujets séronégatifs vaccinés (per protocole)

Période de suivi	DENV-1	DENV-3
	DVC hospitalisés / DVC (%)	DVC hospitalisés / DVC (%)
Année 1	0/9 (0 %)	1/11 (9,1 %)
Année 2	4/15 (26,7 %)	1/12 (8,33 %)
Année 3	2/49 (4,1 %)	7/11 (63,6 %)
Année 4 + 6 mois	0/11 (0 %)	0/0 (NE)

Source : CSR DEN-301

Les données de la littérature publiées à date sur l'efficacité et la sécurité du vaccin TAK-003, font état d'une problématique de sécurité chez les sujets séronégatifs vaccinés par TAK-003, et qui seraient infectés ultérieurement par le sérotype viral DENV-3.

Certains auteurs soulignent que les données cliniques du vaccin TAK-003 ne démontrent pas, en l'état, d'efficacité vaccinale sur les sérotypes DENV-3 et 4 chez les sujets séronégatifs, quel que soit le moment de l'étude, ni sur le sérotype DENV-1 à l'échéance $t_{24 \text{ mois}}$; et que les données mettent également en exergue un risque augmenté d'exacerbation de la maladie et d'hospitalisation chez les enfants vaccinés et ultérieurement infectés au sérotype DENV-3, qui ne permettrait pas l'utilisation de ce vaccin chez les sujets séronégatifs.

En revanche, d'autres auteurs et investigateurs des essais cliniques, avancent que la totalité des données recueillies chez les sujets séronégatifs au cours des 57 mois de suivi semblent davantage démontrer un manque d'efficacité vaccinale, plutôt qu'un surrisque de faire une dengue liée au vaccin TAK-003 chez les sujets vaccinés, mais les auteurs reconnaissent la nécessité d'un suivi prolongé des sujets vaccinés, avant de pouvoir tirer toute conclusion.

Sur la base de ces observations, et considérant le risque de facilitation immunitaire pouvant être induit par de tels virus vaccinaux, **les données obtenues à ce jour ne permettent pas d'écarter le risque potentiel de formes graves de dengue post vaccinales associées au sérotype viral DENV-3 chez les sujets séronégatifs vaccinés par TAK-003.**

5.5.4. Caractéristiques et sévérité des cas de DVC survenus après vaccination

Les signes cliniques, et la sévérité des symptômes associés aux DVC survenant de la première dose jusqu'à 54 mois après la deuxième dose sont présentés dans les Tableau et Tableau 37 ci-dessous. A noter que les données sont présentées dans la population *safety set*, chez les sujets séropositifs et séronégatifs. Les données sont également présentées, en excluant celles du Sri-Lanka.

Tableau 41 : Signes, caractéristiques et symptômes cliniques des cas de DVC survenant de la première dose à 54 mois après la deuxième dose, chez les sujets séronégatifs à l'inclusion (Safety Set) - données incluant et excluant les données du Sri Lanka

	Avec le Sri Lanka		À l'exclusion du Sri Lanka	
	Placebo (N=1 832)	TAK-003 (N=3 714)	Placebo (N=1 564)	TAK-003 (N=3 181)
Nombre de cas de DVC	156	152	120	139
Durée de la maladie fébrile (jours ; médiane / moyenne ; IC à 95%)	6,0 / 6,9 (6,2 – 7,5)	6,0 / 6,4 (5,9 – 6,9)	6,0 / 7,1 (6,3 – 7,8)	6,0 / 6,4 (5,9 – 7,0)
Durée de la fièvre (jours ; médiane / moyenne ; IC à 95%)	5,0 / 4,8 (4,5 – 5,1)	4,0 / 4,0 (3,8 – 4,3)	5,0 / 4,6 (4,3 – 5,0)	4,0 / 4,0 (3,7 – 4,2)
Nombre (%) de cas de DVC ayant causé une hospitalisation	41 (26,3 %)	17 (11,2 %)	19 (15,8 %)	10 (7,2 %)
Durée de l'hospitalisation (jours ; médiane / moyenne ; IC à 95%)	5,0 / 4,9 (4,3 – 5,4)	6,0 / 5,9 (5,1 – 6,8)	4,0 / 4,3 (3,6 – 5,0)	5,5 / 5,5 (4,1 – 6,9)
Signes de saignement (% , n/n)	5,1 % (8/156)	5,3 % (8/152)	5,0 % (6/120)	4,3 % (6/139)
Fuite plasmatique (% , n/N)	2,6 % (4/156)	4,6 % (7/152)	2,5 % (3/120)	2,2 % (3/139)
Augmentation de l'hématocrite ≥ 20 % (% , n/n)	17,9 % (14/78)	9,5% (4/42)	6,1% (3/49)	8,8% (3/34)
Numération plaquettaire $\leq 100 \times 10^9/L$ (% , n/N)	14,7 % (17/116)	11,5 % (11/96)	11,3 % (9/80)	7,2 % (3/34)
Numération plaquettaire $\leq 50 \times 10^9/L$ (% , n/n)	4,3 % (5/116)	3,1 % (3/96)	2,5 % (2/80)	2,4 % (2/83)
ALT ou AST ≥ 1000 U/L (% , s.o.)	0,0 % (0/99)	0,0 % (0/63)	0,0 % (0/65)	0,0 % (0/53)
ALT ou AST $>10 \times$ LSN (% , n/N)	1,0 % (1/99)	0,0 % (0/63)	0,0 % (0/65)	0,0 % (0/53)
Signes d'insuffisance circulatoire (% , n/N)	0,6 % (1/156)	0,7 % (1/152)	0,0 % (0/120)	0,7 % (1/139)
Réduction de la pression artérielle (% , n/N)	0,0 % (0/156)	0,0 % (0/152)	0,0 % (0/120)	0,0 % (0/139)
Choc hypotensif (% , n/N)	0,6 % (1/156)	0,7 % (1/152)	0,8 % (1/120)	0,7 % (1/139)

Source : CSR DEN-301

Tableau 37 : Signes, caractéristiques et symptômes cliniques des cas de DVC survenant de la première dose jusqu'à 54 mois après la deuxième dose chez les sujets séropositifs à l'inclusion (Safety Set) - données incluant et excluant les données du Sri Lanka

	Avec le Sri Lanka		À l'exclusion du Sri Lanka	
	Placebo (N=4 854)	TAK-003 (N=9 663)	Placebo (N=4 422)	TAK-003 (N=8 802)
Nombre de cas de DVC	404	295	337	273
Durée de la maladie fébrile (jours ; médiane / moyenne ; IC à 95%)	6,0 / 6,5 (6,2 – 6,9)	6,0 / 6,1 (5,8 – 6,5)	6,0 / 6,6 (6,3 – 7,0)	6,0 / 6,1 (5,7 – 6,4)
Durée de la fièvre (jours ; médiane / moyenne ; IC à 95%)	5,0 / 4,5 (4,3 – 4,7)	4,0 / 4,0 (3,9 – 4,2)	4,0 / 4,4 (4,2 – 4,5)	4,0 / 4,0 (3,8 – 4,2)
Nombre (%) de cas de DVC ayant causé une hospitalisation	101 (25,0 %)	29 (9,8 %)	53 (15,7 %)	18 (6,6 %)
Durée de l'hospitalisation (jours ; médiane / moyenne ; IC à 95%)	5,0 / 5,7 (4,6 – 6,8)	4,0 / 4,9 (3,4 – 6,4)	5,0 / 6,2 (4,0 – 8,3)	4,0 / 4,2 (3,6 – 4,7)
Signes de saignement (% , n/n)	8,2 % (33/404)	4,4 % (13/295)	8,9 % (30/337)	4,4 % (12/273)
Fuite plasmatique (% , n/N)	4,5 % (18/404)	0,7 % (2/295)	1,8 % (6/337)	0,0 % (0/273)
Augmentation de l'hématocrite ≥ 20 % (% , n/n)	15,1 % (28/186)	9,2 % (8/87)	13,6 % (18/132)	5,5 % (4/73)
Numération plaquettaire ≤100 x 10 ⁹ /L (% , n/N)	25,6 % (83/324)	11,3 % (22/195)	18,3 % (47/257)	9,8 % (17/174)
Numération plaquettaire ≤50 x 10 ⁹ /L (% , n/n)	11,1 % (36/324)	3,6 % (7/195)	7,8 % (20/257)	2,9 % (5/174)
ALT ou AST ≥1000 U/L (% , s.o.)	0,4 % (1/260)	0,0 % (0/128)	0,5 % (1/195)	0,0 % (0/114)
ALT ou AST >10 x LSN (% , n/N)	2,7 % (7/260)	0,0 % (0/128)	3,1 % (6/195)	0,0 % (0/114)
Signes d'insuffisance circulatoire (quelconque) (% , n/N)	0,7 % (3/404)	0,3 % (1/295)	0,9 % (3/337)	0,4 % (1/273)
Réduction de la pression artérielle (% , n/N)	0,5 % (2/404)	0,3 % (1/295)	0,6 % (2/337)	0,4 % (1/273)
Choc hypotensif (% , n/n)	0,2 % (1/404)	0,0 % (0/295)	0,3 % (1/337)	0,0 % (0/273)

Source : CSR DEN-301

Les données du Tableau tableau 41 mettent en exergue, avant exclusion des données du Sri-Lanka, que la proportion de sujets séronégatifs présentant des signes de saignements au cours de leur DVC post vaccinale était similaire dans le groupe TAK-003 et dans le groupe placebo (5,1% dans le groupe placebo versus 5,3% dans le groupe TAK-003). En termes de fuites plasmatiques, **la proportion de sujets présentant des signes de fuites plasmatiques au cours de leur DVC était plus élevée dans le groupe TAK-003 que dans le groupe placebo (2,6 % dans le groupe placebo et 4,6 % dans le groupe TAK-003).**

Cette observation d'une plus grande proportion de sujets présentant des signes de fuite plasmatique chez les sujets séronégatifs et vaccinés, était probablement liée à l'hétérogénéité des pratiques cliniques locales : sur les 7/152 cas de DVC avec signes de fuite plasmatique chez des sujets séronégatifs, 4 cas étaient notifiés par un seul centre (Sri Lankais). Ce centre investigateur démontrait, a posteriori, un taux d'hospitalisation élevé des cas de dengue. Les pratiques cliniques de ce site incluaient une surveillance étroite des cas de dengue chez les patients hospitalisés avec une échographie en série pour la détection précoce des fuites de plasma.

La faible incidence globale des fuites plasmatiques chez les sujets séronégatifs (4/156 cas de DVC dans le groupe placebo versus 7/152 cas de DVC dans le groupe TAK-003) empêche toute comparaison robuste entre les 2 groupes.

Focus sur la sévérité des signes clinico-biologiques des cas de DVC à DENV-3 chez les sujets séronégatifs à l'inclusion

La sévérité des symptômes associés aux DVC impliquant spécifiquement le sérotype viral DENV-3, et survenant chez les sujets séronégatifs et vaccinés, est présentée dans le tableau 43.

Tableau 38 : Signes, caractéristiques et symptômes cliniques des cas de DVC à DENV-3 survenant de la première dose jusqu'à 54 mois après la deuxième dose chez les sujets séronégatifs à l'inclusion (Safety Set)

	Sujets séronégatifs	
	Placebo	TAK-003
Nombre de cas de DVC à DENV-3	16	36
Nombre de cas de DVC ayant causé une hospitalisation (% des DVC)	3/16 (18,7 %)	11/36 (30,5 %)
Signes de saignement (%)	4/16 (25,0 %)	3/36 (8,3 %)
Test du Tourniquet positif	2/16 (12,5 %)	9/36 (25,0 %)
Fuite plasmatique (%)	1/16 (6,3)	7/36 (19,4)
Augmentation de l'hématocrite \geq 20%	1/7 (14,3)	3/22 (13,6)
Numération plaquettaire \leq 100 x 10 ⁹ /L (%)	1/12 (8,3)	8/33 (24,2)
Numération plaquettaire \leq 50 x 10 ⁹ /L (%)	0/12	2/33 (6,1)
Signes d'insuffisance circulatoire (%)	0/16	1/36 (2,8)
Réduction de la pression artérielle (%)	0/16	0/36
Choc hypotensif (%)	0/16	0/36
Transfusion sanguine ou thérapie de substitution IV	2/16 (12,5)	10/36 (27,8)

Source : CSR DEN-301, tableau 11.III

Les données de sévérité obtenues chez les sujets séronégatifs et vaccinés, et ayant présenté une DVC au sérotype DENV-3 après la vaccination, indiquent **qu'une plus grande proportion de sujets vaccinés a présenté des signes de fuite plasmatique ainsi qu'une thrombocytopénie (versus les sujets séronégatifs ayant reçu le placebo).**

En synthèse, au cours de la période étudiée, les sujets séronégatifs et vaccinés par TAK-003, et présentant une DVC après la vaccination, démontraient davantage de signes de fuite plasmatique, comparé aux sujets séronégatifs recevant le placebo. **En particulier, chez les sujets séronégatifs et vaccinés par TAK-003, et présentant une DVC due au sérotype DENV-3, une plus grande proportion de fuite plasmatique et de thrombocytopénie était notée, comparé aux sujets séronégatifs recevant le placebo.**

5.5.5. Conclusions sur l'innocuité du vaccin TAK-003 en lien aux risques de survenues de DVC

Les données de la partie 3 de l'essai clinique pivotal DEN-301 sont disponibles et permettent de connaître l'incidence des DVC, des DVC ayant nécessité une hospitalisation, des formes sévères de dengue et des dengues hémorragiques, à l'échéance de 4,5 ans post vaccination.

Le vaccin TAK-003 diminue significativement le risque de développer des DVC chez les sujets séropositifs contre tous les sérotypes de la dengue et contre le sérotype DENV-1 et DENV-2 chez les sujets séronégatifs. Il est souligné que le risque de développer des DVC augmente au cours du temps, à la fois chez les sujets séropositifs et séronégatifs vaccinés. Cette augmentation du risque est plus marquée chez les sujets séronégatifs : les RR sont plus élevés chez ces derniers.

Par ailleurs, il est souligné que le risque de faire une DVC nécessitant une hospitalisation était plus faible que le risque de DVC sans hospitalisation, mais avait la même tendance à augmenter au cours du temps. De plus, le risque de faire une DVC nécessitant une hospitalisation était plus élevé chez les sujets séronégatifs que séropositifs. Néanmoins, l'incidence des cas de DVC hospitalisés restait très faible tout au long du suivi.

Les données indiquent que la vaccination réduit le risque de faire une dengue sévère chez les sujets séropositifs.

En revanche, chez les sujets séronégatifs vaccinés, tous les cas de formes sévères de dengue (dengue sévère et DHF) étaient dus au sérotype viral DENV-3 et sont survenus au cours des 3 premières années de suivi. A l'égard de ces risques relatifs estimés chez les sujets séronégatifs vaccinés, (même si statistiquement non significatifs), la question se pose sur la possibilité i) d'un manque d'efficacité vaccinale à l'égard du sérotype DENV-3 ou ii) sur le risque de facilitation immune que pourrait induire le vaccin à l'égard du sérotype DENV-3 pouvant favoriser la survenue de formes graves chez les séronégatifs vaccinés.

Les données de la littérature publiées à date sur l'efficacité et la sécurité du vaccin TAK-003, font état d'une problématique de sécurité chez les sujets séronégatifs, et infectés ultérieurement par le sérotype viral DENV-3. Les points de vue des auteurs divergent quant au risque potentiel en lien au sérotype DENV-3 chez les sujets séronégatifs vaccinés. Certains auteurs soulignent que les données cliniques du vaccin TAK-003 ne démontrent pas, en l'état, d'efficacité vaccinale sur les sérotypes DENV-3 et 4 chez les sujets séronégatifs, quel que soit le moment de l'étude, ni sur le sérotype DENV-1 à 24 mois de suivi ; et que les données mettent également en exergue un risque augmenté d'exacerbation de la maladie et d'hospitalisation chez les enfants vaccinés et ultérieurement infectés au sérotype DENV-3, qui ne permettrait pas l'utilisation de ce vaccin chez les sujets séronégatifs. En revanche, d'autres auteurs et investisseurs des essais, avancent que la totalité des données recueillies chez les sujets séronégatifs au cours des 57 mois de suivi semblent davantage démontrer un manque d'efficacité vaccinale, plutôt qu'un surrisque de dengue liée au vaccin TAK-003 chez les sujets vaccinés, mais elles justifient néanmoins un suivi prolongé avant de pouvoir tirer toute conclusion. Ce risque est identifié comme un risque potentiel important dans le Plan de Gestion de Risques (PGR).

Par ailleurs, au cours de la période étudiée, les sujets séronégatifs et vaccinés par TAK-003, et présentant une DVC, démontraient davantage de signes de fuite plasmatique, comparé aux sujets séronégatifs recevant le placebo. En particulier, chez les sujets séronégatifs et vaccinés par TAK-003, et présentant une DVC au sérotype DENV-3, une plus grande proportion de fuite

plasmatique et de thrombocytopénie était notée, comparé aux sujets séronégatifs recevant le placebo.

Sur la base de ces observations, et considérant le risque de facilitation immunitaire pouvant être induit par de tels vaccins, les données obtenues à ce jour ne permettent pas d'écarter le risque potentiel de formes graves de dengue associées au sérotype viral DENV-3 chez les sujets séronégatifs vaccinés. De plus, le nombre très limité des cas ne permet pas de conclure pour le sérotype DENV-4.

5.5.6. Virémie vaccinale

Le vaccin TAK-003 est un vaccin vivant atténué pouvant ainsi induire une virémie vaccinale après son administration. Cette virémie vaccinale induite par le vaccin TAK-003 a été étudiée dans plusieurs essais cliniques, notamment les essais DEN-101, DEN-102, DEN-205 et DEN-301, utilisant différentes formulations de vaccin (faible dose et forte dose) (85-87). La proportion de sujets présentant une virémie vaccinale variait d'un essai à l'autre, et ceci était fonction de l'endémicité de la région de résidence des sujets, et de la présence d'Ac neutralisants anti-dengue chez les sujets à l'inclusion.

Il en ressort que le vaccin TAK-003 peut induire une virémie vaccinale transitoire *in vivo*, avec un effet-dose (la virémie vaccinale est plus élevée en cas d'administration d'une formulation à forte dose). Le délai de survenue de la virémie était plus court chez les sujets séropositifs que chez les sujets séronégatifs, tandis que la durée moyenne de la virémie liée au sérotype DENV-2 était plus longue chez les sujets séronégatifs que chez les sujets séropositifs (86). L'ARN vaccinal du sérotype DENV-2 était le plus fréquemment retrouvé *in vivo*, tandis qu'aucun ARN vaccinal du sérotype DENV-1 n'était retrouvé dans les essais. Les concentrations maximales retrouvées étaient de 4,9 log₁₀ ge/mL. La virémie était transitoire : elle n'était plus détectée à J30 de la vaccination. Moins de la moitié des sujets ayant fait une virémie vaccinale présentait du virus vaccinal infectieux (ou virus compétent pour la réplication) (85). L'ARN viral n'a été que rarement détecté après la seconde dose de vaccin, suggérant que la réponse immunitaire induite après la première dose de vaccin est suffisante pour inhiber la réplication virale observée après l'administration de la seconde dose.

Dans le cadre de son évaluation des risques pour l'environnement (Nb : TAK-003 répond à la définition d'un OGM), le demandeur Takeda a évalué le risque, pour un sujet vacciné par TAK-003 et présentant une virémie vaccinale, de transmettre et de disséminer le génome vaccinal, via la piqûre par un moustique *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*. A ce titre, **Nguyet et al.** (88) ont estimé la quantité d'ARN viral, présente *in vivo* chez des sujets infectés par le virus sauvage de la dengue, nécessaire à une infection productive de moustiques via une piqûre.

Le niveau d'ARN viral nécessaire pour transmettre le virus à des moustiques, se nourrissant sur des sujets atteints de dengue (MID₅₀) variait de 6,3 à 7,5 log₁₀ ge/mL, selon les quatre sérotypes de dengue. Ces niveaux d'ARN étaient largement plus élevés que les charges virales vaccinales retrouvées dans les essais cliniques DEN-101 (4,8 log₁₀ ge/ml) ou dans l'essai DEN-102 (4,9 log₁₀ ge/ml) ou dans l'essai DEN-205 (4,13 log₁₀ ge/ml). Ainsi, la faible charge virale vaccinale et la courte durée de la virémie observées au cours des essais cliniques conduits avec TAK-003 amènent les auteurs à suggérer que **le risque de transmission du virus vaccinal d'un sujet vacciné et virémique à un moustique est peu probable**. Il a par ailleurs été démontré par le laboratoire Takeda que les souches vaccinales constituant le vaccin TAK-003 ont une faible propension à se répliquer *in vivo* dans les intestins et glandes salivaires des espèces *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*.

De plus, il est à noter **qu'il n'y avait aucune association entre la présence d'une virémie vaccinale et la survenue d'événements indésirables ou d'un signal d'innocuité** dans les essais DEN-101 et DEN-102. Dans l'essai DEN-301, une virémie vaccinale a été retrouvée chez 34 sujets présentant une maladie fébrile. Des virus compétents pour la réplication (pour le sérotype DENV-2) ont été détectés chez 15 sujets ayant une virémie vaccinale, et quatre cas ont montré une mutation (réversion) dans le locus d'atténuation 5'NCR. Aucun de ces quatre cas de maladie fébrile (associée à une virémie vaccinale ainsi que la présence de virus compétents pour la réplication) n'a été considérée comme une dengue, ou a présenté de symptômes de type saignement, faible numération plaquettaire, ou fuite de plasma (87).

5.5.7. Réversion des mutations au sein des *loci* d'atténuation

D'après **Hou et al.** (89), dans un article sur les vaccins vivants atténués contre la dengue, le risque de réversion des mutations réalisées dans les *loci* d'atténuation des souches vaccinales est toujours un risque présent lors de l'utilisation de vaccins vivants atténués. Les études publiées suggèrent que la réversion concomitante des deux mutations réalisées dans les *loci* 5'NCR (en position 57) et NS1 (en position 53) serait suffisante pour causer la réversion du sérotype vaccinal DENV-2 vers le sérotype sauvage virulent. Cependant, ceci n'a pas été observé à date au sein des banques maîtresses utilisées lors de la production des quatre sérotypes vaccinaux.

Dans l'article d'**Osorio et al.** en 2015 (85), les auteurs indiquent que le phénotype des sérotypes vaccinaux TDV inclus dans le vaccin TAK-003 est stable et que les mutations nécessaires et suffisantes à l'atténuation des souches ont été bien identifiées. Les auteurs indiquent également que parmi les 127 sujets vaccinés avec le vaccin TAK-003 dans l'une ou l'autre des deux études (DEN-101 et DEN-102), **aucun sujet n'a montré de réversion de l'atténuation dans les constructions virales retrouvées *in vivo***. Tous les virus retrouvés et isolés chez les sujets vaccinés contenaient les mutations « clés » dans le locus NS1 (en position 53) et dans le locus NS3 (en position 250), tandis que certains sujets (dans deux études) ont, eux, pu montrer une évidence de réversion dans le locus 5'NCR (mutation en position 57). Cependant, **ces mutations de réversion partielle dans le locus 5'NCR ne se sont pas accompagnées de signes cliniques ou de changement dans les valeurs biologiques des sujets vaccinés.**

Les données de la littérature relatives aux essais cliniques conduits avec le vaccin TAK-003, démontrent que :

Comme pour tout vaccin vivant atténué, le vaccin TAK-003 peut induire une virémie vaccinale chez les sujets vaccinés. Elle n'est pas systématique, et ne survient pas chez tous les sujets vaccinés. Cette virémie est essentiellement observée après la première dose du vaccin ; elle est rarement observée au décours de la seconde dose du fait de la réponse immune induite par la première dose de vaccin. C'est l'ARN viral du sérotype vaccinal DENV-2 qui est essentiellement détecté ; l'ARN viral du sérotype DENV-1 n'a été détecté chez aucun sujet vacciné.

Chez les sujets présentant une virémie vaccinale, certains ont pu présenter des virus compétents pour la réplication, c'est-à-dire des particules vaccinales infectieuses, capables d'infection et de réplication. Parmi ces derniers, la recherche de mutations au sein des *loci* d'atténuation a été réalisée afin de savoir si le phénotype des souches vaccinales était conservé *in vivo* : il apparaît que des mutations peuvent apparaître dans le locus d'atténuation 5'NCR, mais aucune mutation n'a été identifiée dès lors au sein des *loci* d'atténuation NS1 et NS3. En termes de risque de dissémination

virale, les auteurs s'accordent à dire que la charge virale vaccinale présente *in vivo* chez les sujets vaccinés est trop faible (et trop limitée dans le temps), pour qu'il puisse y avoir un risque de dissémination interhumaine, via une piqûre de moustique.

5.5.8. Données de pharmacovigilance post-commercialisation

A date, le vaccin TAK-003 a obtenu une AMM en Europe, en Norvège, en Islande, au Royaume Uni, au Brésil, en Argentine, en Colombie, en Thaïlande et en Malaisie. Le vaccin est déjà recommandé et utilisé au Brésil et en Argentine, dans des campagnes de vaccination de masse. Selon le laboratoire Takeda, approximativement 1 million de doses du vaccin TAK-003 a été délivré aux différents pays, mais le nombre de doses administrées à ce jour n'est pas connu.

Dans le cadre de ses activités de pharmacovigilance de routine, le laboratoire Takeda continue à surveiller toutes les informations pertinentes en termes de risques et les bénéfices rapportées à la suite de l'administration du vaccin TAK-003.

La surveillance de la pharmacovigilance post-commercialisation, inclut (mais ne se limite pas) :

- La surveillance de la sécurité du vaccin, par le biais de diverses activités d'évaluation basées sur les rapports de sécurité, issus de tous les pays qui ont autorisé et commencé à commercialiser le vaccin TAK-003 ;
- Tous les cas signalés en post-commercialisation sont saisis dans la base de données globale de Takeda suivis d'une évaluation médicale ;
- Une équipe d'experts se réunit au moins une fois par mois pour évaluer les informations relatives à la sécurité du vaccin TAK-003 provenant de différentes sources, afin d'assurer la détection précoce de tout problème de sécurité lié au vaccin ;
- Une évaluation des données cumulées d'efficacité et de sécurité du vaccin TAK-003 est effectuée tous les 6 mois et sera documentée dans des rapports d'évaluation périodique du rapport bénéfices-risques/rapports périodiques de sécurité (PBRERs/PSURs) qui sont soumis aux autorités réglementaires.

Depuis le début de la commercialisation du vaccin TAK-003, deux rapports de sécurité (PBRERs/PSURs) ont été soumis aux autorités réglementaires, **et aucune action réglementaire n'a été prise par le laboratoire Takeda ou proposée pour raisons de sécurité.**

Dans le cadre de sa demande d'AMM européenne, le laboratoire Takeda a établi et fourni un Plan de Gestion de Risque (PGR) et s'est engagé dans la surveillance de la sécurité du vaccin après sa commercialisation. Ce plan de gestion de risques indique **qu'aucun risque identifié important de sécurité** n'a été caractérisé à date. En revanche, le laboratoire indique que **trois risques potentiels importants de sécurité** ont été identifiés et consistent en : i) l'anaphylaxie au vaccin, incluant le choc anaphylactique ; ii) la survenue d'une dengue symptomatique, du fait d'un échec vaccinal ; et iii) l'hospitalisation du sujet vacciné pour cause de dengue post vaccinale cliniquement sévère, causée par le sérotype viral DENV-3, chez des sujets non préalablement infectés par le virus de la dengue.

Des cas d'anaphylaxie associée au vaccin TAK-003 ont été signalés après son introduction à grande échelle au Brésil. En effet, en février 2024, une vaste campagne de vaccination de masse a été initiée au Brésil. Depuis, 16 cas d'anaphylaxie ont été rapportés (4,4 cas pour 100 000 doses administrées) parmi lesquels 3 sujets ont présenté un choc anaphylactique (0,8 cas pour 100 000 doses administrées) (42). La notice du vaccin TAK-003, qui décrit déjà les mesures à prendre pour réduire le risque d'anaphylaxie, est en cours de mise à jour pour inclure l'anaphylaxie comme réaction indésirable. Une

évaluation complète des cas observés dans le cadre du programme national de vaccination est en cours (cf. également section 5.4.1 Événements indésirables (hors DVC)).

5.6. Vaccinations concomitantes

5.6.1. Co-administration avec le vaccin contre la fièvre jaune

L'essai DEN-305 est un essai de phase III (90), en simple aveugle, randomisé, multicentrique, réalisé chez 900 adultes en bonne santé, âgés de 18 à 60 ans, vivant en régions non-endémiques à la fois pour la dengue et pour la fièvre jaune (FJ). Cet essai a évalué l'immunogénicité et l'innocuité de l'administration concomitante et séquentielle du vaccin TAK-003 et avec celui de la FJ. L'étude a été réalisée aux Etats-Unis (région non-endémique). Les sujets étaient répartis dans trois groupes distincts (cf. tableau 44).

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin contre la FJ, un mois après l'administration concomitante du vaccin TAK-003, par rapport au placebo. L'évaluation de l'objectif principal a été effectuée sur les données obtenues à 4 mois (ie un mois après l'administration concomitante). L'essai n'a pas évalué l'efficacité vaccinale de TAK-003 quand les deux vaccins étaient donnés de façon concomitante.

Tableau 39 : Essai DEN-305 : Répartition des groupes de l'essai selon l'administration des vaccins

	Administration	Jour 0 (Mois 0)	Jour 90 (Mois 3)	Jour 180 (Mois 6)
Groupe 1	Séquentielle	FJ + placebo	TAK-003	TAK-003
Groupe 2	Séquentielle	TAK-003 + placebo	TAK-003	FJ
Groupe 3	Concomitante	TAK-003 + FJ	TAK-003	Placebo

Source : CSR DEN-305

En termes d'immunogénicité,

- Les résultats de l'essai DEN-305 ont montré que l'immunogénicité du vaccin contre la FJ n'était pas affectée par l'administration concomitante du vaccin TAK-003, un mois après administration (groupe 3). **Cependant, il était constaté que les MGT des anticorps dirigés contre la fièvre jaune étaient statistiquement plus faibles dans le groupe 3 (administration concomitante) comparées à celles du groupe 1 (à 6 mois de suivi) et à celles des groupes 1 et 2 (administration séquentielle, à 7 mois de suivi).**
- De plus, **les réponses en anticorps contre la dengue étaient, elles, diminuées dans une certaine mesure après l'administration concomitante de TAK-003 avec le vaccin de la FJ : la non-infériorité des titres n'a pas été démontrée spécifiquement pour le sérotype vaccinal DENV-1.** Les MGT pour le sérotype DENV-1 étaient plus faibles dans le groupe de co-administration (groupe 3) que dans les groupes d'administration séquentielle (groupes 1 et 2). Aucune baisse de la réponse immune n'a été observée pour les 3 autres sérotypes vaccinaux (DENV-2, DENV-3 et DENV-4). Les résultats observés suggèrent une réactivité croisée de la réponse immune humorale entre les deux vaccins. Un effet potentialisateur du vaccin contre la FJ sur la réponse immune au vaccin TAK-003 a été observé lorsque les vaccins étaient administrés de manière séquentielle.
- Les deux vaccins sont des vaccins vivants atténués, agissant contre des flavivirus. Le risque d'interférence immunologique et le développement de réaction croisée ne peut être exclu, ceci pouvant entraîner une altération de l'immunogénicité des deux vaccins. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue à ce jour.

En termes de tolérance,

- L'incidence des EI locaux sollicités après la première dose était plus élevée dans le groupe 3 (co-administration des 2 vaccins) comparée à celle observée dans le groupe 1 (administration séquentielle) ou celle observée dans le groupe 2 (administration séquentielle). La même tendance était également observée pour les EI systémiques sollicités. Il n'y a pas eu d'EIG relié au vaccin qui ait été rapporté. Deux décès ont été rapportés au cours de l'essai : un décès à la suite d'un arrêt cardiaque (groupe 2) et un décès à la suite d'un abus de drogue (groupe 3). Aucun de ces décès n'a été considéré comme relié aux vaccins. Dans l'ensemble, l'administration concomitante ou séquentielle du vaccin TAK-003 avec celui de la FJ a été bien tolérée.

5.6.2. Co-administration avec le vaccin contre l'hépatite A

L'essai DEN-314 est un essai de phase III (91), randomisé, conduit chez des sujets adultes âgés de 18 à 60 ans en bonne santé, qui a évalué l'immunogénicité et la sécurité de l'administration concomitante du vaccin TAK-003 avec celui contre le virus de l'hépatite A (VHA). L'essai a été mené au Royaume-Uni (région non-endémique).

L'objectif principal de l'essai était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par une dose de vaccin contre le VHA, quand il était administré de façon concomitante avec le vaccin TAK-003 (groupe 3), chez des sujets n'ayant jamais eu la dengue ou l'hépatite A, par rapport à une dose de vaccin contre le VHA coadministrée avec un placebo (groupe 1). Les sujets étaient évalués 30 jours (1 mois) après leur première vaccination, pour l'évaluation de l'objectif principal. L'essai n'a pas évalué l'efficacité vaccinale de TAK-003 quand les deux vaccins étaient donnés de façon concomitante. Les sujets étaient répartis dans trois groupes distincts, selon le tableau 45 ci-dessous.

Tableau 40 : Essai DEN-314 : Répartition des sujets dans les groupes de l'essai selon l'administration des vaccins

	Administration	Jour 0 (Mois 0)	Jour 90 (Mois 3)
Groupe 1	Vaccin contre le VHA seul	VHA + placebo	Placebo
Groupe 2	Vaccin TAK-003 seul	TAK-003 + placebo	TAK-003
Groupe 3	Administration concomitante	TAK-003 + VHA	TAK-003

Source : CSR DEN-314

En termes d'immunogénicité,

- Les résultats de l'essai DEN-314 ont montré que **la co-administration du vaccin contre le VHA avec le vaccin TAK-003 n'avait pas d'impact négatif sur la réponse immunitaire au vaccin contre le VHA**. La non-infériorité a été démontrée. De plus, les analyses des taux de séropositivité de la dengue et les MGTs des Ac neutralisants contre la dengue indiquaient que la co-administration du vaccin contre le VHA et du vaccin TAK-003 **n'avait pas d'impact négatif sur la réponse immunitaire induite par le vaccin TAK-003**.

En termes de tolérance,

- L'incidence des EI locaux sollicités après la première dose était plus élevée dans le groupe 3 (co-administration des 2 vaccins) comparée à celle observée dans le groupe 1 ou dans le groupe 2. Aucun décès n'a été retrouvé dans l'essai. Aucun EIG relié aux vaccins n'a été rapporté. L'administration concomitante du vaccin TAK-003 avec celui contre le VHA a bien été tolérée.

5.6.3. Co-administration avec le vaccin HPV nonavalent

L'essai DEN-308 est un essai clinique ouvert de phase III mené en Thaïlande et visant à évaluer l'immunogénicité et la tolérance de la co-administration du vaccin HPV nonavalent (vaccin 9vHPV) avec le vaccin TAK-003 par rapport au vaccin HPV nonavalent seul. L'essai a été mené chez des enfants en bonne santé, âgés de 9 à 15 ans.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin 9vHPV (dans le groupe 1, la première dose du vaccin 9vHPV était coadministrée avec la première dose de vaccin TAK-003) comparée à l'administration du vaccin 9vHPV seul (groupe 2). Les sujets étaient évalués un mois après la deuxième dose de vaccin 9vHPV, pour l'évaluation de l'objectif principal. Les sujets étaient répartis dans deux groupes distincts, selon le tableau 46 ci-dessous.

Tableau 41 : Essai DEN-308 : Répartition des sujets dans les groupes de l'essai selon l'administration des vaccins

	Jour 0 (Mois 0)	Jour 90 (Mois 3)	Jour 180 (Mois 6)
Groupe 1	TAK-003 + 9vHPV	TAK-003	9vHPV
Groupe 2	9vHPV	-	9vHPV

Source : CSR DEN-308

Cette étude étant récemment terminée, les données ne sont pas encore publiées. Les données préliminaires ont permis de retrouver les résultats ci-dessous :

- **En termes d'immunogénicité**, les résultats indiquent que **la non-infériorité a été démontrée sur les données d'immunogénicité. La co-administration avec le vaccin HPV ne compromet pas l'immunogénicité du vaccin TAK-003. L'immunogénicité du vaccin HPV nonavalent n'a pas été affectée lorsqu'il a été coadministré avec le vaccin TAK-003.**
- **En termes de tolérance**, l'incidence des EI sollicités locaux (66,2 % vs 49,3 %), EI sollicités systémiques (50,2 % vs 41,2 %), des EI prolongés (3,3 % sujets vs 0), des EI non sollicités (8,8 % vs 2,6 %) ou des EIG (10,1 % vs 7,2 %) était numériquement plus élevée dans le groupe de co-administration que dans le groupe vaccin HPV seul, respectivement. Aucun EI non sollicité, ni EI sévère n'a été considéré comme relié à l'un des deux 2 vaccins. Aucun décès n'a été rapporté.

L'immunogénicité humorale induite par le vaccin TAK-003 n'a pas été affectée par l'administration concomitante avec le vaccin contre le virus de l'hépatite A (VHA), ni avec le vaccin nonavalent contre les papillomavirus (9vHPV). Cependant, cette réponse immune a été diminuée après l'administration concomitante du vaccin TAK-003 avec le vaccin contre la fièvre jaune, notamment à l'égard du sérotype vaccinal DENV-1. Par ailleurs, une diminution significative des MGT des anticorps dirigés contre la fièvre jaune a été observée à 6 et 7 mois de suivi, lorsque les deux vaccins étaient administrés de manière concomitante. La signification clinique de ces observations n'est pas connue à ce jour, toutefois, un risque potentiel d'interférence immunologique entre les deux vaccins est possible, étant donné qu'il s'agit de deux vaccins vivants atténués contre les flavivirus.

Il n'y a pas, à ce jour, d'autres résultats issus d'études de co-administration disponibles, avec des vaccins du calendrier vaccinal, comme le vaccin DTCaP.

La co-administration (ou l'administration séquentielle) du vaccin TAK-003 avec les vaccins contre la fièvre jaune, contre les infections à papillomavirus et contre l'hépatite A a été généralement bien tolérée chez les sujets, et ne s'est pas accompagnée de signaux de sécurité potentiels ou identifiés.

5.7. Délai entre infection récente à la dengue et vaccination par TAK-003

Chez les sujets récemment infectés par la dengue, la question est posée du délai à respecter entre l'infection et la première injection du vaccin TAK-003. En effet, une injection trop proche de l'épisode infectieux pourrait avoir un impact négatif sur l'efficacité vaccinale en empêchant la réplication des sérotypes vaccinaux, ou bien induire une réactogénicité augmentée, du fait de l'existence des réponses immunes préexistantes.

Dans un article publié en 2020, **Guy et al.** (92) discutent du délai à respecter avant la vaccination avec un vaccin vivant atténué contre la dengue, chez les sujets ayant eu une infection par la dengue, confirmée en laboratoire.

Pour rappel, la primo-infection par la dengue induit de puissantes réponses immunes, innées et adaptatives (humorales et cellulaires). Ces réponses immunes peuvent être soit homotypiques (spécifiques du sérotype viral DENV responsable de l'infection), soit hétérotypiques, c'est à dire des réponses croisées dirigées contre d'autres sérotypes. Les réponses innées constituent la première ligne de défense, et impliquent particulièrement les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques myéloïdes. La réponse innée déclenche aussi l'expression d'un large éventail de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires. Les réponses adaptatives qui s'ensuivent induisent des réponses humorales et cellulaires spécifiques du sérotype infectant, mais aussi une réaction croisée contre les autres sérotypes de la dengue.

Lors de la primo-infection par la dengue de type sauvage, les réponses immunitaires innées se développent tôt et atteignent un pic au début de la phase fébrile avec certaines réponses pouvant persister plusieurs semaines (2 à 4 semaines). Les réponses IgM spécifiques à la dengue se développent en premier (entre le 3^e et le 10^e jour de la maladie et atteint un pic 2 semaines après l'apparition de la fièvre), suivies par les réponses en IgG. Les réponses IgM diminuent généralement après deux mois et les réponses IgG persistent plus longtemps, tandis que les réponses à réaction croisée diminuent plus rapidement comparées aux réponses spécifiques au sérotype infectant. Les réponses des lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont également déclenchées au cours de la phase précoce de l'infection, et la mémoire des lymphocytes T/B est alors établie.

A noter que la réaction croisée peut durer de plusieurs mois à 3 ans (plus généralement entre 6 mois à 2 ans), correspondant à ce que les auteurs appellent « période réfractaire ». Pendant cette période, les réponses induites par l'infection du type sauvage peuvent bloquer ou réduire l'efficacité et l'immunité induite par les vaccins vivants atténués. La réponse innée, encore très active, peut complètement empêcher la réplication du vaccin si celui-ci est administré au début de l'infection, tandis que les réponses des IgM/IgG et des lymphocytes T, encore à des niveaux élevés, peuvent encore entraver l'efficacité du vaccin pendant les semaines et mois suivants. Lorsque les réponses immunitaires induites par l'infection de type sauvage diminuent, notamment les réponses à réaction croisée qui diminuent en premier, cela permet aux vaccins vivants de mieux établir une réponse immunitaire adaptative appropriée.

Il a été observé qu'après la primo-infection, les enfants développaient des réponses d'anticorps neutralisants croisés qui se réduisaient à un seul sérotype sur une période de 12 mois (93).

Sur la base des éléments présentés supra et des données d'études réalisées chez le singe et chez l'homme avec le vaccin Dengvaxia (Sanofi Pasteur), les auteurs soulignent que la vaccination au cours des 3 premiers mois ne serait pas efficace, tandis que la vaccination 4 à 6 mois après l'infection par la dengue devrait apporter un bénéfice modéré. Un bénéfice clinique optimal serait obtenu à la suite d'une vaccination réalisée 6 mois après une infection du type sauvage (92) (cf. Figure 19).

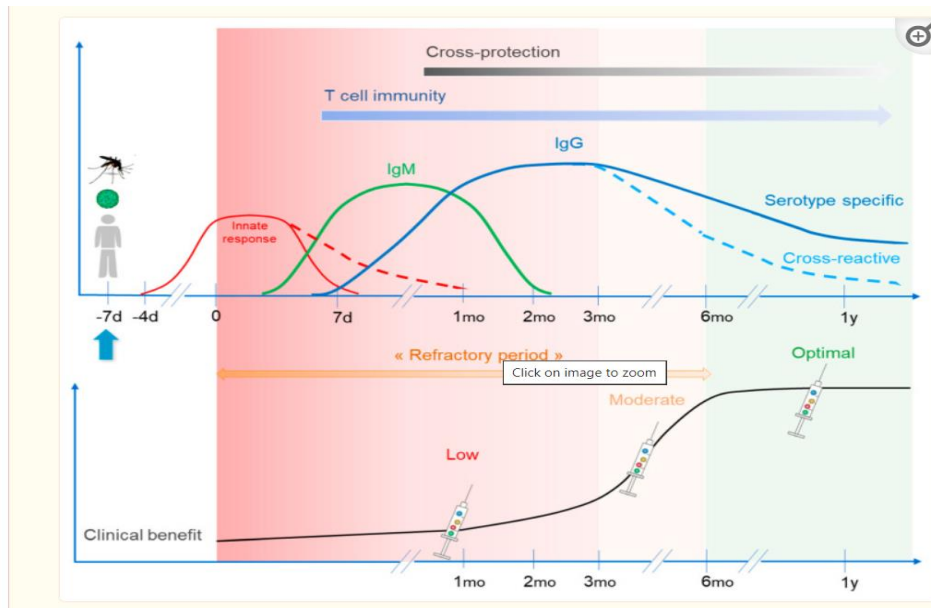


Figure 19 : Bénéfice clinique induit par la vaccination en fonction du délai entre l'infection et l'administration de la dose de vaccin en présence des réponses immunitaires induites par une infection au virus sauvage de la dengue d'après Guy *et al.*, 2020 (92).

Dans le cas du vaccin Dengvaxia, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) émettent la recommandation d'attendre un délai de 6 mois, avant de pouvoir commencer le schéma vaccinal en 3 doses, chez les personnes ayant eu une infection antérieure à la dengue (94).

Dans le cas du vaccin Qdenga, le Brésil (95), comme l'Allemagne (96), recommandent d'attendre un délai de 6 mois avant que les sujets puissent procéder à leur première injection. En particulier, l'Allemagne souligne qu'on peut supposer qu'une infection par le virus sauvage induise une protection croisée qui dure au moins 6 mois contre les 3 autres sérotypes viraux ; dès lors, l'intervalle de 6 mois est supposé ne pas présenter de risque qu'une seconde infection se produise au cours de cette période.

Une vaccination réalisée dans les trois premiers mois ne serait pas efficace du fait des réponses immunitaires innées et adaptatives (spécifiques ou à réaction croisée) encore à des niveaux élevés quelques semaines à quelques mois après l'infection aiguë.

Un délai 6 mois est nécessaire entre une infection récente à la dengue et la première injection vaccinale pour permettre un bénéfice clinique optimal de la vaccination.

5.8. Tests de dépistage rapide de la dengue

En préambule, il est important de souligner que dans l'avis du 30 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé relatif à la place du vaccin Dengvaxia dans la stratégie vaccinale contre la dengue (5), le CNR arboviroses indiquait que les incertitudes sur la performance des tests sérologiques rapides et les tests ELISA disponibles pour confirmer une infection précédente par le virus de la dengue **ne permettaient pas d'envisager la mise en œuvre d'une stratégie de dépistage pré-vaccinal efficace**. L'interprétation des tests sérologiques est problématique du fait de la faible spécificité et sensibilité des tests.

Dans cette partie, est présenté un focus sur les tests de dépistage rapide disponibles pour détecter une dengue aiguë et d'une infection antérieure à la dengue.

5.8.1. Dépistage d'une infection aiguë ou récente à la dengue

Actuellement, des tests rapides immuno-chromatographiques sont disponibles pour le diagnostic d'une infection aiguë ou récente de la dengue. Ces tests sont faciles à utiliser, à moindre coût comparés aux tests de laboratoire, et permettent de faire un diagnostic rapide de la dengue. Cependant, disposer d'un test performant en termes de sensibilité et de spécificité est nécessaire, surtout en zone endémique de dengue.

Une méta-analyse réalisée par **Macêdo et al.** (97), publiée en 2024, a évalué la performance en termes de sensibilité et de spécificité de ces tests pour le diagnostic de la dengue. La revue systématique a été conduite entre novembre 2022 et octobre 2023. Les études publiées entre 2012 et 2023 qui ont évalué les tests de diagnostic rapides avec comme référence les tests ELISA ou PCR ont été sélectionnées. Au total, 34 articles scientifiques ont été inclus dans la méta-analyse. Les études ont analysé 20 tests commercialisés et un test non commercialisé, avec différents analytes qui consistaient : i) en la détection de la protéine NS1, ii) en la détection des IgM, iii) en la détection des IgG, iv) ou de l'association de la détection de l'Ag NS1 et des IgM. Au total, en utilisant la technique ELISA comme technique de référence, la sensibilité combinée des tests était élevée (90 % [IC à 95 % : 89–92 %]), **quand les 3 analytes étaient associés** (détection de NS1, des IgM et IgG). La sensibilité était faible quand les tests ne détectaient qu'un seul analyte : 77 % (IC à 95 % : 76–78 %) pour les tests qui détectaient uniquement l'Ag NS1, 58 % (IC à 95 % : 56–60 %) pour ceux qui détectaient uniquement les IgG et médiocre pour ceux qui détectaient uniquement les IgM (50 % (IC à 95 % : 47–54)).

Des études rétrospectives évaluant la performance du test SD Bioline Dengue Duo (Standard Diagnostics, South Korea), test qui détecte à la fois l'antigène NS1 et les anticorps (IgG/IgM), et qui a été utilisé lors des épidémies de dengue à La Réunion (en 2019) et en Guyane (en 2012-2013), ont retrouvé une faible sensibilité du test. En Guyane, comparé à la PCR, la sensibilité du SD Bioline NS1 Ag était de 87 % (IC à 95 % : 80 – 93 %). En revanche, SD BIOLINE IgM n'était positif que dans 6,3 % des échantillons mettant en cause l'utilisation du test dans les régions endémiques. Sur l'île de La Réunion, la sensibilité globale du test était de 42 % (98). Les auteurs concluent que les performances du test SD Bioline Dengue Duo ne sont pas suffisantes pour confirmer ou exclure un diagnostic précoce de la dengue dans le service des urgences à La Réunion pendant l'épidémie de 2019 (99).

5.8.2. Dépistage d'une infection antérieure à la dengue

L'OMS avait recommandé, en 2018, le dépistage pré-vaccinal pour détecter toute infection antérieure à la dengue avant d'administrer le vaccin CYD-TDV (Dengvaxia, Sanofi Pasteur). Il est essentiel que ces tests soient hautement spécifiques et sensibles, et qu'ils puissent être effectués directement sur le lieu de soins.

Les tests de diagnostic rapide (TDR) de la dengue sont habituellement conçus pour identifier des concentrations élevées d'IgG qui peuvent survenir peu après une première ou une seconde infection par le virus de la dengue. Cependant, ils ne sont pas destinés à détecter de faibles niveaux d'IgG. De plus, la limite de détection spécifique des IgG pour chaque test n'est généralement pas divulguée au public.

Un TDR optimisé pour détecter une infection antérieure de dengue devrait avoir une meilleure sensibilité aux IgG que les TDR actuels, étant donné que les niveaux d'IgG peuvent diminuer au fil du temps. Toutefois, il serait essentiel de réaliser des tests supplémentaires pour s'assurer que cette augmentation de sensibilité n'engendre pas une réactivité croisée plus élevée avec d'autres flavivirus (100).

Le Consortium mondial sur la dengue et les maladies transmises par *Aedes* (GDAC, Global Dengue and *Aedes*-transmitted Diseases Consortium) et la Partenariat pour la lutte contre la dengue (Partnership for Dengue Control), après plusieurs réunions consultatives et des consultations régionales de suivi, incluant des entretiens et discussions avec des experts de plusieurs pays d'Amérique Latine et d'Asie Pacifique, ont élaboré les critères pour définir le test de dépistage pré-vaccinal idéal. Ces critères ont été publiés en 2021. Un test de dépistage idéal devrait avoir une sensibilité optimale supérieure ou égale à 95 % (minimal de 85 %) et une spécificité optimale supérieure ou égale à 98 % (minimale de 95 %). Les valeurs prédictives positives et négatives optimales du test devraient être supérieures ou égales à 95 % (minimales de 90 %). Le test ne devrait présenter aucune réaction croisée pour les autres flavivirus, ni pour les anticorps circulants contre d'autres flavivirus, ni d'autres substances endogènes et d'autres pathogènes. Le test de référence devrait être le PRNT₉₀, compte tenu de l'importance de l'utilisation d'un test de haute spécificité pour le dépistage pré-vaccinal (101).

Quelques études ont évalué la performance des TDR existants (qui ont été conçus pour détecter les niveaux d'IgG, associés à la dengue post-primaire aiguë) lorsqu'ils sont utilisés pour la détection d'une infection antérieure à la dengue (quand les concentrations d'IgG sont généralement plus faibles). Une étude réalisée en Thaïlande a évalué les performances du TDR IgG (TDR, SD Bioline, Corée) et du test immuno-enzymatique IgG (ELISA, EUROIMMUN, Allemagne) pour déterminer le statut sérologique vis-à-vis de la dengue en pré-vaccination. Le PRNT était la méthode de référence dans l'étude. Au total, 115 sujets en bonne santé, âgés de 10 à 22 ans, ont été recrutés. Il en ressort que les 2 tests présentaient une spécificité de 100 %. Toutefois, le test ELISA IgG avait une sensibilité plus élevée (87 %) comparé au TDR IgG (35 %). Les auteurs concluent que ces résultats soutiennent l'utilisation du test ELISA IgG pour le dépistage pré-vaccinal à réaliser en amont de la vaccination contre la dengue, dans les zones endémiques (102). Une autre étude réalisée à Timor-Leste dans le cadre d'une enquête sérologique communautaire sur un échantillon de commodité de 406 sujets, dont 217 enfants, a évalué la performance de 2 tests sur le terrain : TDR IgG/IgM (Abbott) et IgM/IgG standard de la dengue Q (SD Biosensor) en utilisant le sang total des sujets. Le test ELISA IgG Panbio (Abbott, Chicago, IL, USA) a été utilisé comme test de référence. Les deux tests étaient très spécifiques (100,0 %), mais présentaient une faible sensibilité (Bioline = 21,1 % et Standard Q = 4,6 %), lorsqu'ils étaient utilisés sur le terrain. La sensibilité s'est améliorée lorsque les tests étaient utilisés dans les conditions de laboratoire (ie, quand le test était réalisé sur le sérum) (103). Ainsi, **les TDR conçus pour détecter une infection aiguë présentent une bonne spécificité mais ne présentent pas une sensibilité optimale, selon les critères définis par le GDAC (cf. supra), pour dépister une infection**

antérieure à la dengue et réduiraient ainsi le nombre de personnes séropositives détectées qui auraient pu bénéficier de la vaccination.

Une étude réalisée par Liberal *et al.* publiée en 2022, a évalué un nouveau TDR OnSite Dengue IgG (CTK Biotech, Poway, CA, USA). Il s'agit d'un test immunochromatographique à flux latéral spécialement développé pour dépister une infection antérieure à la dengue. Une étude rétrospective en double aveugle de la sensibilité et de la spécificité du TDR OnSite Dengue IgG a été réalisée à l'aide d'un panel composé d'échantillons de sérum collectés lors d'essais cliniques du CYD-TDV (Dengvaxia, Sanofi Pasteur) en Amérique latine et en Asie. Le statut sérologique de référence pour chaque échantillon était déterminé par un algorithme utilisant le PRNT₉₀, le PRNT₅₀ et NS1 IgG ELISA. Des échantillons issus de 579 sujets ont été inclus dans l'étude : 346 dans le panel d'étude pour la spécificité et 233 celui de la sensibilité. Un panel supplémentaire d'échantillons séronégatifs pour la dengue mais positifs pour d'autres flavivirus a été utilisé pour évaluer la réactivité croisée. Il en ressort que ce test avait à la fois une spécificité élevée (98,0 % [IC à 95 % = 95,9 à 99,2]) et une sensibilité élevée (95,3 % [IC à 95 % = 91,7 à 97,6]). La sensibilité du test pour les échantillons présentant un profil immunitaire multitypique (PRNT₉₀-positif à plusieurs sérotypes de la dengue) était de 98,8 %, tandis que pour les échantillons immunisés monotypiques (PRNT₉₀-positif à un seul sérotype de la dengue), la sensibilité était de 88,1 %. Le TDR OnSite Dengue IgG a montré une réactivité croisée minimale ou nulle avec les flavivirus apparentés. Cependant, cette étude présente quelques limites : la population étudiée n'est pas représentative de la population sous-jacente à partir de laquelle les échantillons ont été sélectionnés, les échantillons ont été limités à un sous-ensemble de 5 pays sur 10 pays participants et la population étudiée ne reflète pas entièrement l'historique d'exposition des personnes vivants actuellement dans les zones endémiques de dengue car les échantillons utilisés dans cette étude ont été prélevés en 2011 et 2012, avant la grande épidémie de zika dans les Amériques (2015 à 2017). Cela pourrait avoir un impact sur la performance du test (104). Par ailleurs, la performance du test dans un contexte de dépistage pré-vaccinal sur le terrain n'est pas connue.

En 2021, Chong *et al.* ont publié une étude évaluant les performances du test ViroTrack Dengue Serostate (BluSense Diagnostics, Copenhagen, Denmark). Il s'agit d'un test d'agglutination immunomagnétique semi-quantitatif anti-dengue IgG basé sur des biocapteurs pour le diagnostic de la dengue antérieure et récente en un seul test. C'est une étude prospective transversale. Des échantillons de sang ont été prélevés sur 484 participants en bonne santé recrutés au hasard dans deux communautés du district de Petaling, Selangor, en Malaisie. Les tests de référence étaient le test Panbio Dengue IgG capture ELISA, le test interne d'inhibition de l'hémagglutination et le PNRT. Il en ressort que le test ViroTrack Dengue Serostate avait une sensibilité de 91,1 % (IC à 95 % : 87,8-93,8) et une spécificité de 91,1 % (IC à 95 % : 83,8-95,8) pour le diagnostic de dengue antérieure, et de 90,2 % (IC à 95 % : 76,9-97,3) et 93,2 % (IC à 95 % : 90,5-95,4) pour le diagnostic de dengue récente, respectivement. Sa valeur prédictive négative était de 73 % (IC à 95 % : 64,4 – 80,5). Sa valeur prédictive positive de 97,5 % (IC à 95 % : 95,3-98,8) empêcherait la plupart des personnes naïves de dengue de se faire vacciner. La bonne précision diagnostique sur le terrain de ViroTrack Dengue Serostate peut faciliter la réalisation d'enquêtes sérologiques sur la dengue afin d'éclairer la stratégie de vaccination contre la dengue et de faciliter le dépistage pré-vaccinal (105). Toutefois, la réactivité croisée avec d'autres flavivirus n'a pas été évaluée dans cette étude. Le diagnostic antérieur de dengue a été défini comme positif lorsqu'un échantillon a été testé négatif à un seul des trois tests de référence. Alors que seul le PRNT est recommandé comme méthode de référence pour évaluer les tests de diagnostic dans le dépistage d'une infection antérieure à la dengue (101).

En résumé, **les tests de diagnostic rapide, actuellement disponibles pour le diagnostic d'une infection aigüe ou récente de dengue, ne permettent pas de dépister de manière spécifique le statut sérologique de la dengue vis-à-vis d'une infection antérieure.** Quelques tests de dépistage rapide ont été conçus spécifiquement pour un dépistage pré-vaccinal afin de dépister une infection antérieure à la dengue. **Ces tests présentent de bonnes performances en termes de spécificité et de sensibilité, mais leur réactivité croisée avec les autres flavivirus ne peut être exclue,** et ne répondent pas ainsi à l'ensemble des critères établis, par le GDAC, pour un test de dépistage idéal d'une infection antérieure à la dengue.

5.9. Acceptabilité vaccinale

5.9.1. Acceptabilité vaccinale en France métropolitaine et dans les DROM

A ce jour, il n'y a pas de d'étude concernant l'acceptabilité d'un vaccin contre la dengue qui soit réalisée en France métropolitaine ou dans les départements et régions d'outre-mer, que ce soit en population générale ou chez les professionnels de santé.

Néanmoins, Santé publique France, notamment par le biais de son enquête Baromètre santé, surveille l'acceptation de la population française vis-à-vis des vaccins et analyse les réticences envers certaines vaccinations spécifiques. En termes d'adhésion à la vaccination en général dans les DROM, les données du baromètre santé indiquaient **une baisse de l'adhésion vaccinale par rapport aux chiffres obtenus au cours de la dernière enquête de 2014.** Il y avait une adhésion à la vaccination de **64,6 %** en Guadeloupe (**79,6 %** en 2014), de **71,6 %** en Guyane (**87,4 %** en 2014), de **59,5 %** à la Martinique (**74,9 %** en 2014) et de **72,8 %** à La Réunion (**83,2 %** en 2014) (106).

En 2021, dans les DROM, la proportion de personnes âgées de 18 à 75 ans manifestant une réticence envers certaines vaccinations (sans détail du type de vaccin) était significativement plus élevée qu'en métropole, atteignant 48 % à la Réunion, 50 % en Guyane, 59 % en Guadeloupe et 64 % en Martinique (107).

A titre d'exemple, concernant la vaccination contre la Covid-19, les avis défavorables étaient plus prononcés dans les DROM qu'en métropole (21 % en 2021) : 37 % des personnes s'y déclaraient défavorables à la Réunion, 40 % en Guyane, 47 % en Guadeloupe, et 52 % en Martinique.

Ces données d'adhésion, bien qu'elles ne ciblent pas spécifiquement le vaccin contre la dengue, mettent en lumière une baisse de l'adhésion vaccinale en général dans les DROM depuis 2014.

5.9.2. Acceptabilité vaccinale au niveau international

Au niveau international, **Orellano et al.** (108) en 2023, ont effectué une revue systématique et une méta-analyse incluant des études transversales et des études de cohortes qui ont rapporté des données sur l'acceptabilité et la volonté de payer pour des vaccins contre la dengue qui étaient disponibles ou qui seraient disponibles ultérieurement. Les articles inclus dans la méta-analyse étaient publiés entre 2008 et 2021 pour des périodes d'étude allant de 2006 à 2019. Au total, 19 articles ont été inclus, dont 6 qui portaient uniquement sur l'acceptabilité vaccinale, 5 uniquement sur la volonté de payer et 8 qui concernaient les deux critères. Les données présentées ci-dessous ne concernent que les données sur l'acceptabilité vaccinale. Toutes les études, sauf 2 (conduites aux Etats-Unis et à Singapour), ont été conduites dans des pays endémiques de la dengue (en Amérique et en Asie). Certains

questionnaires étaient basés sur la disponibilité d'un vaccin efficace et sûr à 100 % tandis que plusieurs études portaient sur une efficacité vaccinale moindre, et deux études abordaient le risque potentiel d'effets indésirables. Au total, les données provenant de 11 159 participants questionnés sur l'acceptabilité vaccinale contre la dengue ont été analysées. La méta-analyse incluait diverses populations : population générale, parents, voyageurs, professionnels de santé, personnels du gouvernement. Le taux d'acceptabilité vaccinale issue de la méta-analyse était de **88,3 % (IC à 95 % : 81,0 % - 93,0 %)**, à la fois pour les répondants eux-mêmes et pour leur famille (*ie* leurs enfants). Les analyses en sous-groupes évaluant l'acceptabilité vaccinale selon les populations et les revenus des pays étudiés n'ont pas révélé de différence significative, excepté pour la comparaison selon les régions où les études ont été conduites : **l'acceptabilité vaccinale était plus élevée dans les études conduites en Amérique par rapport à celles conduites en Asie**. Dans cette méta-analyse, il est noté qu'il y avait une grande hétérogénéité dans les études, avec un large intervalle de prédiction à 80 % (52,9 % à 98,1 %). Une étude réalisée à Singapour a démontré la plus faible acceptabilité vaccinale, avec un taux de 21,0 % (IC à 95 % : 18,5 % - 23,7 %) (109), en lien probablement avec le fait que les participants avaient une perception très faible de la probabilité d'attraper la dengue malgré le fait qu'ils considèrent la maladie comme grave ; car pour eux la transmission de la maladie pouvait être contrôlée par la lutte antivectorielle. Par ailleurs, la promotion du vaccin Dengvaxia et la sensibilisation du public était minime à Singapour en lien au risque de forme sévère chez les sujets vaccinés séronégatifs associé à ce vaccin.

Dans une autre étude conduite de septembre à octobre 2022, **Shafie et al.** (110), ont évalué le niveau d'acceptabilité en population générale d'un vaccin contre la dengue, dans des pays d'Amérique Latine et d'Asie Pacifique où la dengue est endémique au niveau national ou régional. Au total, il y avait 3 800 répondants au questionnaire envoyé en ligne. Les auteurs rapportent que 53 % des participants avaient une acceptabilité vaccinale élevée (53 %) avec un score de 8 à 10/10 et 40 % avaient une acceptabilité vaccinale moyenne avec un score de 4 à 7/10. Ils rapportent également que **l'acceptabilité vaccinale était plus élevée en Amérique Latine (60 %) qu'en Asie Pacifique (41 %)**.

5.9.3. Effet de la controverse liée au vaccin Dengvaxia sur l'acceptabilité vaccinale

La faible acceptabilité vaccinale observée en Asie pourrait être en lien avec la controverse liée au vaccin Dengvaxia, à la suite des effets indésirables post vaccinaux survenus aux Philippines au cours des années 2016 et 2017. Dans la méta-analyse faite par **Orellano et al.** (108), un effet potentiel de ces événements en lien au vaccin Dengvaxia sur l'acceptabilité vaccinale a été retrouvé dans une analyse en sous-groupe, réalisée uniquement dans les régions d'Asie du Sud. En effet, pour la Malaisie, les Philippines et l'Indonésie, la moyenne de l'acceptabilité vaccinale était de 89,8 % avant la survenue de ces événements ; tandis qu'aux Philippines cette moyenne était de 71,2 % après. Ainsi, l'impact des événements liés au vaccin Dengvaxia sur l'acceptabilité vaccinale ne peut être négligé. Cela a affecté de manière négative la confiance de la population à l'égard de tout vaccin contre la dengue, mais aussi envers d'autres vaccins (111). Si bien que, à la suite de cet événement, la confiance dans les vaccins et/ou le programme national de vaccination aux Philippines s'est effondré (111).

5.9.4. Effet de la Covid-19 sur l'acceptabilité vaccinale contre la dengue

Rodriguez *et al.* (112), en 2023, ont comparé l'acceptabilité vaccinale contre la dengue avant et après la pandémie de Covid-19 à Porto Rico, au Brésil, dans le cadre du projet COPA (*Communities Organized to Prevent Arboviruses*). Il s'agit d'une cohorte communautaire prospective qui évalue l'incidence des arboviroses et la prévention de ces maladies. La cohorte est composée approximativement de 3 800 participants. Des adultes et des parents participants à la cohorte ont été interviewés concernant leur intention de se faire vacciner eux-mêmes contre la dengue ou leur intention de vacciner leurs enfants. Au total, les auteurs rapportent que l'intention de se faire vacciner chez les adultes est passée de 73,4 % à 84,5 % (aOR = 2,27, IC à 95 % : 1,90 – 2,71) et par rapport à l'intention de vacciner leurs enfants de 75,6 % à 85,5 % (aOR = 2,21, IC à 95 % : 1,75 – 2,78). Ce qui pourrait être en lien avec une prise de conscience sur l'importance des vaccins pendant la pandémie de Covid-19 (112).

5.9.5. Facteurs associés à l'acceptabilité vaccinale et/ou à l'hésitation vaccinale

Des études ont rapporté les éléments suivants comme étant en lien avec l'hésitation vaccinale contre la dengue (110, 112, 113) :

- La peur des effets indésirables du vaccin et du manque d'efficacité du vaccin,
- La méfiance vis-à-vis du vaccin,
- L'influence de la controverse liée au Dengvaxia,
- L'influence des personnes qui refusent de se faire vacciner,
- Le manque de confiance dans le gouvernement,
- Le manque de confiance envers les personnels de santé,
- Les idées fausses sur les vaccins,
- Le manque de connaissance du vaccin et de la maladie.

Des études ont rapporté les éléments suivants comme étant en lien avec une meilleure acceptabilité vaccinale contre la dengue (110, 112, 114) :

- Les personnes qui ont eu une vaccination antérieure contre la grippe, suggérant une meilleure adhérence à la vaccination en général de ces populations,
- Les personnes sujettes à des piqûres fréquentes par les moustiques,
- La perception de la susceptibilité à l'infection par la dengue,
- Les expériences personnelles négatives avec la dengue,
- Le désir de se protéger soi-même et de protéger les autres contre la dengue,
- La confiance dans les processus scientifiques et réglementaires pour garantir la sécurité et l'efficacité du vaccin,
- La confiance dans le système de santé et le gouvernement.

Une étude qualitative conduite à Fortaleza au Brésil, avec 43 participants interviewés, rapporte que les participants avaient une acceptabilité vaccinale élevée mais **conditionnaient celle-ci à un vaccin qui a été bien démontré comme sûr et efficace** (114).

A ce jour, il n'y a pas de données sur l'acceptabilité vaccinale de la population générale vis-à-vis d'un vaccin contre la dengue, en France métropolitaine et dans les DROM. Cependant, les données du baromètre de santé de Santé Publique France en 2021 mettent en lumière **une faible adhésion à la vaccination de manière générale dans les DROM.** Au niveau international, une méta analyse de 2023 rapporte une acceptabilité vaccinale élevée contre la dengue avec une

meilleure adhésion à la vaccination en Amérique Latine qu'en Asie. La controverse liée au vaccin Dengvaxia aux Philippines a significativement diminué l'acceptabilité vaccinale en Asie, suggérant la nécessité et l'importance d'une bonne communication des pouvoirs publics sur l'efficacité et la sécurité du vaccin, pour permettre une meilleure adhésion de la population à la vaccination. Des études qualitatives rapportaient que les participants conditionnaient leur acceptabilité vaccinale à un vaccin démontré comme sûr et efficace.

5.10. Données manquantes

Les données listées ci-dessous n'ont pas été documentées par le demandeur au travers du dossier soumis :

- Efficacité vaccinale obtenue à long terme après administration d'une seule dose de vaccin ;
- Efficacité vaccinale chez les sujets de moins de 4 ans et chez les sujets de 17 ans et plus, vivant en zones endémiques de dengue ;
- Efficacité vaccinale par catégorie d'âge en fonction du statut sérologique et du sérotype viral, en population *per protocole* (données cumulées) ;
- Efficacité vaccinale par sous-groupe de sujets, et particulièrement chez des sujets à risque de forme sévère de dengue, tels que les sujets drépanocytaires, les sujets diabétiques, ou les sujets obèses ;
- Efficacité vaccinale chez les femmes enceintes et allaitantes ;
- Efficacité vaccinale chez les sujets immunodéprimés ;
- Efficacité vaccinale sur la transmission (impact indirect) ;
- Effets de la co-administration avec d'autres vaccins recommandés durant l'enfance et l'adolescence, tels que le vaccin DTCaP ;
- Efficacité et sécurité d'une injection de rappel, en termes d'efficacité et de sécurité ;
- Durée de protection du vaccin ;
- Efficacité vaccinale par génotype, au sein des sérotypes de DENV ;
- Profil de sécurité des sujets n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin.

5.11. Etudes en cours et à venir

D'après les informations communiquées par le laboratoire Takeda, les essais suivants sont en cours actuellement :

- Essai DEN-301 (partie 4 et partie 5 en cours ; données de la partie 4 prévues pour être disponibles en juillet 2024, données de la partie 5 prévues pour être disponibles en août 2025) : essai pivotale de phase III sur l'efficacité qui continue de recueillir des données sur l'innocuité et l'efficacité à long terme, *ie* jusqu'à environ 2 ans après la vaccination de rappel chez les participants de 4 à 11 ans ayant reçu une dose de rappel à 4,5 ans après la première dose ;
- Essai DEN-303 (en cours, fin d'essai prévue en 2025) : évaluation de l'innocuité à long terme et de la persistance des anticorps, ainsi que de l'impact d'une vaccination de rappel ;
- Essai DEN-313 : analyse finale en cours évaluant l'immunité à médiation cellulaire induite par le vaccin TAK-003 ;
- Étude sur les données probantes en vie réelle (RWE) (en cours ; finalisation prévue en 2027) : le 3 janvier 2024, la municipalité de Dourados, à Campo Grosso do Sul, au Brésil, a lancé la première campagne de vaccination de masse TAK-003, qui fait partie d'une étude basée sur la population

visant à évaluer l'impact de TAK-003 et à générer des données en vie réelle dans une municipalité à fardeau élevé de dengue. L'objectif est de vacciner environ 150 000 sujets âgés de 4 à 60 ans avec deux doses de TAK-003, administrées à 3 mois d'intervalle.

Les études suivantes sont également planifiées par le laboratoire Takeda :

- Essai DEN-321 (planifiée ; finalisation prévue en 2027) : essai évaluant l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin TAK-003 chez des adultes (45 à 60 ans) et des adultes plus âgés (> 60 à 79 ans), qui sera mené en région endémique. Les pays participants et la proportion de personnes séronégatives qui devraient y participer ne sont pas encore confirmés.
- Étude d'efficacité post-autorisation (ou PAES) (planifiée ; DEN-401) : une étude cas-témoins prospective et observationnelle permettant de fournir des données à long terme sur l'efficacité du vaccin TAK-003 en vie réelle. L'étude est conçue pour répondre aux questions résiduelles, relatives à l'efficacité de TAK-003 sur les sérotypes DENV-3 et DENV-4, chez les personnes séronégatives. L'étude sera menée sur environ 70 000 personnes vivant dans des pays où les sérotypes DENV-3 et DENV-4 circulent. L'objectif principal de l'étude DEN-401 est d'évaluer l'impact de TAK-003 dans la prévention des hospitalisations des suites d'une DVC (y compris la dengue sévère), pour tous les sérotypes et indépendamment du statut sérologique de la personne. En outre, l'étude fournira des données sur les hospitalisations et les cas de dengue sévère pour chaque sérotype et par statut sérologique, ainsi que les résultats d'une analyse exploratoire évaluant l'efficacité après la première dose de TAK-003. L'étude a été approuvée par l'EMA en août 2023. Le protocole est actuellement en discussion avec les agences réglementaires des pays concernés. L'étude comprendra 3 années de collecte de données après sa mise en place.

Plusieurs essais sont en cours ou planifiés comme faisant partie du Plan d'investigation Pédiatrique (PIP), dont la finalisation est prévue pour juin 2031 :

- Essai DEN-306 : essai randomisé, en double aveugle, visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité de 2 doses de TAK-003 administrées selon le calendrier de vaccination systématique des nourrissons âgés de 6 à moins de 21 mois ;
- Essai DEN-316 : essai randomisé, en double aveugle, visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité de TAK-003 co-administré avec le vaccin vivant contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) chez les nourrissons âgés de 12 à moins de 13 mois ;
- Essai DEN-317 : essai randomisé, comparé à un placebo, visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité de TAK-003 co-administré avec les anatoxines diphtérique et tétanique combinées, la coqueluche acellulaire, la poliomyélite inactivée et le vaccin conjugué adsorbé contre *Haemophilus influenzae* de type b (DcaT/VPI/Hib) chez les nourrissons âgés de 12 à moins de 14 mois ;
- Essai DEN-318 : essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité de TAK-003 co-administré avec le vaccin contre la fièvre jaune par rapport à un placebo chez les nourrissons âgés de 9 à moins de 12 mois ;
- Essai DEN-319 : essai ouvert randomisé visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité de TAK-003 co-administré avec les vaccins systématiques pour nourrissons, selon différents calendriers d'immunisation chez les nourrissons âgés de 2 à moins de 6 mois ;
- Essai DEN-320 : essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité de TAK-003 chez les nourrissons et les enfants âgés de 2 mois à moins de 4 ans.

5.12. Position du groupe de travail

Le groupe de travail (GT) s'est réuni le 28 mars 2024 et le 23 mai 2024 :

Au cours de sa séance du 28 mars 2024, l'avis des membres du groupe de travail a été recueilli sur le projet de recommandation vaccinale concernant la place du vaccin Qdenga en population générale. A l'unanimité, les membres du GT étaient en faveur d'intégrer le vaccin Qdenga dans la stratégie vaccinale de prévention de la dengue, sous certaines conditions.

Concernant les territoires concernés par la mise en place d'une recommandation vaccinale : à l'unanimité, les membres du GT préconisent la mise en place d'une recommandation vaccinale pour les territoires des Antilles et de la Guyane. Pour La Réunion et Mayotte, étant donné le profil épidémiologique et la prévalence actuellement documentés de la dengue dans ces territoires et considérant les recommandations récentes de l'OMS, à l'unanimité, les membres du GT ne recommandent pas la vaccination par le vaccin Qdenga dans ces territoires, ni en France métropolitaine.

Concernant l'âge recommandé pour la vaccination par le vaccin Qdenga : à l'unanimité, les membres du GT préconisent la mise en place d'une recommandation vaccinale par le vaccin Qdenga pour les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans. Compte tenu de la moindre efficacité du vaccin dans la tranche d'âge des enfants âgés de 4 à 5 ans, les membres du GT ne préconisent pas ce vaccin pour cette tranche d'âge. En absence de données d'efficacité vaccinale chez les personnes adultes âgées de 17 à 60 ans et âgées de plus de 60 ans, le GT ne recommande pas la vaccination pour ces tranches d'âge, dans le cadre de la recommandation vaccinale émise pour les territoires des Antilles et de la Guyane.

Concernant le statut sérologique vis-à-vis de la dengue : la majorité des membres du GT recommandent le vaccin Qdenga pour les personnes ayant la capacité de prouver un antécédent d'infection par la dengue (sujets séropositifs), qui puisse être documenté soit cliniquement (carnet de santé) ou biologiquement. En l'absence de données robustes permettant de caractériser le risque de survenue de formes graves de dengue, sur le long terme, chez les sujets naïfs de dengue (sujets séronégatifs), le GT ne recommande pas la vaccination chez les personnes n'ayant jamais eu d'infection antérieure par le virus de la dengue.

Concernant spécifiquement les personnes drépanocytaires ou présentant des comorbidités (diabète, obésité, HTA) : en l'absence de données d'efficacité et de sécurité sur ces populations, le GT n'émet pas de recommandation vaccinale spécifique à l'égard de ces populations, mais ne s'oppose pas à leur vaccination. Néanmoins, le GT recommande la mise en place d'une surveillance particulière pour les personnes drépanocytaires qui seraient vaccinées par le vaccin Qdenga.

Concernant les données manquantes : le GT a souligné l'importance et la nécessité de pouvoir disposer de données complémentaires à la suite de la mise en place de la vaccination de masse contre la dengue (données en vie réelle), notamment :

- des données récentes de prévalence de la dengue en population générale (enfants, adolescents et adultes) dans les DROM ;
- des données d'efficacité et d'innocuité du vaccin Qdenga, notamment en regard des sérotypes DENV-3 et DENV-4 ;
- des données d'efficacité chez les moins de 4 ans les personnes âgées de 17 ans et plus.

Au cours de sa séance du 23 mai 2024, et sur la base de la recommandation proposée, les membres du groupe de travail ont exprimé les points suivants :

Concernant l'âge recommandé pour le vaccin Qdenga : sur la base des données transmises sur l'immunobridging (voir section 5.2.4 Immunobridging), non concluantes en analyse primaire, les membres du GT confirment le fait de ne pas recommander le vaccin Qdenga au delà de l'âge de 16 ans révolus ; âge maximal ayant pu être inclus au cours de l'essai clinique pivotal DEN-301 ;

Concernant la preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue : les membres du GT précisent que, pour pouvoir être vaccinés par le vaccin Qdenga, les enfants/adolescents âgés de 6 à 16 ans, devront produire la preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue, qu'elle soit biologiquement confirmée en laboratoire, **ou** cliniquement diagnostiquée dans un contexte épidémique de dengue et qu'elle soit inscrite dans le carnet de santé ;

Concernant la vaccination en milieu scolaire : certains experts préconisent que la vaccination chez les enfants et adolescents puisse être réalisée en milieu scolaire, en accord avec la position de l'OMS ;

Concernant la co-administration avec d'autres vaccins : dans les territoires où la situation endémo-épidémique est avérée (Guyane et Antilles françaises) les membres du GT recommandent, même en l'absence de données de co-administration du vaccin Qdenga avec le vaccin DTCaP, de profiter d'un rendez-vous du calendrier vaccinal pour proposer la vaccination par Qdenga (par exemple au moment du rappel DTCaP à l'âge de 6 ans ou au moment du rappel dTcaP ou d'une des 2 doses d'HPV à l'âge de 11-14 ans). Les données relatives à la co-administration avec le vaccin ROR ne sont pas disponibles pour autoriser l'administration simultanée de ces vaccins viraux vivants ;

Concernant la période recommandée pour la vaccination et le délai entre une infection récente à la dengue et la vaccination : les membres du GT recommandent que le schéma vaccinal soit réalisé en période inter-épidémique ; de plus, en cas d'infection récente à la dengue, les membres recommandent d'attendre un délai de 3 mois minimum avant de procéder à la première injection du vaccin Qdenga ;

Concernant les enfants et adolescents drépanocytaires vaccinés : pour les enfants et adolescents drépanocytaires, particulièrement à risque de dengue sévère, les membres du GT soulignent l'intérêt de la vaccination par Qdenga. Pour ces patients, une surveillance clinique étroite par les équipes soignantes est recommandée, pour permettre de recueillir des données de sécurité du vaccin dans cette population. Les membres soulignent que la vaccination par Qdenga dans cette population devra être réalisée dans le respect des contre-indications des traitements concomitants ;

Concernant le suivi des données d'efficacité et de tolérance de la vaccination envie réelle, les membres du GT proposent que la mention de vaccination contre la dengue soit ajoutée sur le formulaire de déclaration obligatoire de la dengue ;

Concernant la nécessité de poursuivre la lutte antivectorielle en parallèle de la vaccination : les membres du GT rappellent que la vaccination par Qdenga n'est qu'une composante de la stratégie de lutte contre la dengue, la lutte antivectorielle restant un moyen essentiel.

6. Recommandation

Le vaccin Qdenga a obtenu une AMM européenne le 5 décembre 2022⁹ pour la prévention de la dengue symptomatique chez les enfants âgés de 4 ans et plus. La Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS en date du 3 avril 2023 afin « qu'elle émette pour la métropole et pour chacun des départements d'outre-mer, des recommandations relatives à la vaccination par le vaccin Qdenga dans différents groupes de population qu'elle aura identifiés, en termes d'âge, de statut immunitaire et de pathologies sous-jacentes ». L'objectif de ce rapport est d'évaluer d'une part les indicateurs épidémiologiques de la dengue en France métropolitaine et dans les DROM, et d'autre part d'évaluer l'ensemble des données d'immunogénicité, d'efficacité et de sécurité disponibles et soumises par le laboratoire, afin de préciser la place du vaccin Qdenga dans la stratégie actuelle de vaccination contre la dengue en France. Il est précisé que la vaccination des voyageurs se rendant en zones d'endémie de dengue n'est pas abordée dans cette recommandation.

Dans le cadre de son évaluation, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'évolution des données épidémiologiques en France métropolitaine et dans les DROM, sur les 10 dernières années :
 - En France métropolitaine, bien que le nombre de cas importés soit en forte augmentation depuis le début de l'année 2024, aucun cas de transmission autochtone n'a encore été identifié en métropole depuis le début de l'année 2024 (la période de surveillance renforcée ne commençant qu'au 1er mai de chaque année) ; l'hexagone n'est pas, à la date de ce rapport, considéré comme une zone de transmission élevée de dengue ;
 - Selon les indicateurs proposés par l'OMS quant à la définition de « forte transmission de la dengue » (ie séroprévalence à l'âge de 9 ans supérieure à 60 % ou âge moyen pour lequel on enregistre le pic des hospitalisations liées à la dengue inférieur à 16 ans) et d'après les indicateurs épidémiologiques communiqués par les antennes de Santé publique France dans les DROM-COM, Mayotte n'est pas considérée comme une région d'endémie de la dengue, et La Réunion n'apparaît pas comme une zone de forte intensité de transmission virale ; le fardeau, encore limité à l'échelle de la population, n'impacte pas à ce jour le système de soins ;
 - En revanche, pour les territoires des Antilles françaises et la Guyane, les données indiquent une forte transmission de la dengue, avec des épidémies en cours dans ces deux territoires. En Guyane, une étude en 2017 a retrouvé une séroprévalence de 52,8 % (IC à 95 % : 47,1 – 58,3) chez les enfants âgés de 2 à 14 ans, et une séroprévalence de 76,9 % (IC à 95 % : 71,6 – 81,4) chez les sujets âgés de 15 à 24 ans. Le pic d'hospitalisations pour dengue après passage aux urgences a été observé dans la tranche d'âge des sujets âgés de 15 à 29 ans avec un taux de 26 %, et le taux d'hospitalisation était de 17 % chez les sujets âgés de 6 à 14 ans, pendant les épidémies survenues entre 2019 et 2024. Aux Antilles, pour l'épidémie en cours, le fardeau de la dengue concerne surtout les sujets jeunes avec un pic de passages aux urgences observé chez les enfants âgés de 5 à 10 ans en Martinique et chez les enfants âgés de 10 à 15 ans en Guadeloupe. Ces résultats en Guyane et aux Antilles

⁹ Agence européenne des médicaments. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_fr.pdf

françaises permettent de considérer que les critères de forte transmission de dengue établis par l'OMS sont atteints.

- Les 4 sérotypes de la dengue ont déjà circulé aux Antilles et en Guyane lors des différentes épidémies de dengue qui se sont succédé. Pour les épidémies en cours, en Guyane, les sérotypes DENV-3 (55 %) et DENV-2 (45 %) co-circulent ; aux Antilles, le sérotype viral DENV-2 circule majoritairement, avec les sérotypes DENV-1 et DENV-3 qui circulent également en Guadeloupe.

– Les recommandations actuellement en vigueur en France :

- Selon les dernières recommandations émises par la HAS en janvier et mars 2019^{10,11}, non modifiées en 2022, la vaccination par le vaccin Dengvaxia pouvait être proposée en France uniquement aux personnes vivant dans les territoires français d'Amérique (Guadeloupe, Martinique et Guyane), pour lesquelles une infection antérieure par le virus de la dengue peut être prouvée par des examens biologiques (sérologie pré vaccinale) ;
- Du fait des restrictions liées à son utilisation et de la faible demande, la production et la commercialisation du vaccin Dengvaxia ont été arrêtées le 31 mars 2024.

– Les recommandations de l'OMS, concernant le vaccin Qdenga :

- L'OMS recommande aux pays d'envisager l'introduction du vaccin Qdenga dans leurs programmes de vaccination systématique, dans les zones où l'intensité de transmission pose un problème de santé publique important ;
- Dans les zones de forte transmission de la dengue, l'OMS ne recommande pas la mise en place d'une stratégie de dépistage pré vaccinal qui permettrait de vacciner uniquement les personnes séropositives, car selon elle, cela réduirait l'impact de la vaccination sur la santé publique et augmenterait les coûts programmatiques ;
- Dans les zones où la transmission de la dengue est élevée, l'OMS recommande d'utiliser le vaccin Qdenga chez les enfants âgés de 6 à 16 ans, avec une administration de préférence 1 à 2 ans avant l'âge correspondant au pic des hospitalisations liées à la dengue ;
- L'OMS préconise une vaccination des enfants et adolescents en milieu scolaire, afin d'obtenir un impact optimal ;
- L'OMS ne recommande pas l'utilisation du vaccin Qdenga chez les enfants de moins de 6 ans, en raison de sa moindre efficacité dans cette tranche d'âge ;
- L'OMS ne recommande pas l'utilisation programmatique du vaccin Qdenga dans les zones où l'intensité de transmission de la dengue est faible à modérée, ceci tant que le profil efficacité-risques du vaccin Qdenga n'aura pas été plus approfondi vis-à-vis des sérotypes DENV-3 et DENV-4 chez les personnes séronégatives ;
- L'OMS estime que la mise en œuvre d'une stratégie préventive reposant sur la vaccination systématique produit un impact plus important qu'une campagne réactive menée en riposte à une épidémie.

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer. L'île de La Réunion. Recommandations vaccinales. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2902964/fr/vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-de-lutte-contre-la-dengue-dans-les-departements-francais-d-outre-mer-l-ile-de-la-reunion

¹¹ Haute Autorité de Santé. Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'outre-mer. Mayotte et les territoires français d'Amérique. Recommandations vaccinales. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912615/fr/recommandations-dengvaxia-mayotte-et-dans-les-territoires-d-amerique

- Les recommandations de la PAHO, concernant le vaccin Qdenga :
 - La PAHO ne recommande pas de mettre en œuvre, dès maintenant, des programmes de vaccination à l'échelle nationale utilisant le vaccin Qdenga, dans les territoires d'Amérique ;
 - Pour les territoires d'Amérique souhaitant néanmoins introduire le vaccin Qdenga dans des zones géographiques infranationales spécifiques, dans lesquelles il existe des preuves documentées d'un fardeau élevé de dengue et d'une intensité élevée de transmission, la PAHO est en accord avec la recommandation du SAGE quant à l'introduction du vaccin dans ces zones, sous réserve que des mesures soient mises en place afin d'assurer l'évaluation et le suivi de l'innocuité et de l'efficacité du vaccin, et que les professionnels de santé concernés soient pleinement informés des avantages et des risques potentiels du vaccin ;
 - La PAHO recommande que toute introduction du vaccin Qdenga dans un pays d'Amérique soit considérée comme un programme « pilote », et que cette introduction soit accompagnée d'une étude de phase IV de post commercialisation.

- Les recommandations internationales concernant l'utilisation du vaccin Qdenga :
 - *Au niveau européen*, le vaccin Qdenga a obtenu une autorisation européenne le 5 décembre 2022. Il est également autorisé au Royaume Uni, en Suisse, en Norvège et en Islande. Six pays ont récemment émis des recommandations concernant l'utilisation du vaccin Qdenga sur leur territoire (Royaume-Uni, Belgique, Allemagne, Italie, Espagne et Suisse). Quatre de ces six pays recommandent la vaccination par le vaccin Qdenga chez les voyageurs âgés de 4 ans et plus, ayant déjà eu une infection antérieure prouvée à la dengue (anamnèse ou confirmée en laboratoire), et désirant se rendre dans des régions endémiques de dengue. Au Royaume-Uni et en Allemagne, la vaccination est aussi recommandée chez les personnes exposées à la dengue dans leur activité professionnelle.
 - *Au niveau international*, le vaccin Qdenga est autorisé dans plusieurs pays (Indonésie, Brésil, Argentine, Thaïlande, Colombie et Malaisie). Parmi ces pays, seuls le Brésil et l'Argentine recommandent l'utilisation du vaccin Qdenga en population générale, indépendamment du statut sérologique des personnes. La stratégie vaccinale choisie par ces deux pays est une stratégie ciblée en fonction du fardeau induit par la dengue, selon le territoire concerné et la tranche d'âge, permettant d'atteindre un impact optimal de la stratégie vaccinale. Au Brésil, la campagne de vaccination de masse actuelle concerne les enfants de 10 à 14 ans. En Argentine, la campagne de vaccination réalisée dans la province de Misiones a concerné initialement la tranche d'âge des sujets âgés de 20 à 40 ans puis a été élargie à la population des sujets âgés de 20 à 59 ans. Dans la région de Salta, la vaccination a ciblé les personnes âgées de 25 à 39 ans.
 - *Aux Etats-Unis*, après avoir déposé son dossier auprès de la FDA en novembre 2022, le laboratoire Takeda a souhaité retirer sa demande en juillet 2023. Le vaccin Qdenga n'est actuellement pas autorisé aux Etats-Unis.

- Les données d'immunogénicité :
 - Le vaccin Qdenga induit une réponse immune à la fois humorale et cellulaire, chez les sujets séropositifs et séronégatifs à l'inclusion, vivant en régions endémiques ou non endémiques de dengue ;

- Les titres en Ac neutralisants étaient plus importants au cours du temps chez les sujets séropositifs que chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Ils étaient plus élevés contre la souche vaccinale DENV-2 et plus faibles contre les souches vaccinales DENV-3 et DENV-4, en particulier chez les sujets séronégatifs ;
 - Dans une analyse en sous-groupe, les titres en Ac neutralisants étaient les plus faibles dans la catégorie d'âge des enfants de 4- 5 ans ;
 - Malgré une persistance des Ac anti-dengue à $t_{51\text{mois}}$ post vaccination, leur effet protecteur ne peut être garanti, du fait de l'absence de corrélat de protection établi ;
 - Dans une étude cas témoins nichée de l'essai pivotal, évaluant la relation entre le niveau des titres en anticorps neutralisants (à 4 mois) et la survenue de DVC (entre 4 et 18 mois), les analyses préliminaires réalisées pour la mise en évidence d'un corrélat de protection n'ont pas permis d'établir de seuil clair de titres d'Ac anti-dengue protecteurs. La mise en évidence d'un corrélat de protection n'a pu être établie, notamment chez les sujets séronégatifs ;
 - L'analyse *d'immunobridging* , réalisée avec les données d'immunogénicité obtenues chez les sujets séronégatifs des essais DEN-301 (sujets âgés de 4 à 16 ans ; résidant en zones endémiques) et DEN-304 (sujets âgés de 18 à 60 ans ; résidant en zones non endémiques) n'a pas permis de démontrer, en analyse primaire réalisée sur des données obtenues à $t_4\text{mois}$ post vaccination, la non-infériorité des titres en Ac neutralisants dirigés contre la souche vaccinale DENV-3, chez les sujets âgés de 18 à 60 ans, vivant en régions non endémiques ; cette non-infériorité a cependant pu être mise en évidence en analyse secondaire à $t_{9\text{mois}}$. De plus, cet analyse *d'immunobridging* n'est pas interprétable du fait de l'absence de corrélation entre efficacité clinique et taux d'Ac neutralisants chez les sujets séronégatifs, observé dans l'essai DEN-301.
- Les données d'efficacité vaccinale :
- Dans l'essai pivotal DEN-301, conduit dans 8 pays endémiques de dengue, chez des enfants âgés de 4 à 16 ans, l'efficacité du vaccin Qdenga variait selon le statut sérologique du sujet, le sérotype viral DENV infectant, et la catégorie d'âge ;
 - *Dans la prévention de la dengue symptomatique*, et sur la période comprise entre la première dose et le mois 57, le vaccin Qdenga avait une EV globale cumulée de 59,2 %. L'efficacité était de 62,7 % chez les sujets séropositifs à l'inclusion et de 50,2 % chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Dans l'analyse combinée réalisée en fonction du statut sérologique et du sérotype viral, le vaccin Qdenga s'est montré efficace contre les quatre sérotypes DENV (avec une EV variant de 51,8 % à 80,2 %) chez les sujets séropositifs à l'inclusion. Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, le vaccin Qdenga ne s'est montré efficace que sur les sérotypes DENV-1 (EV = 43,0 % ; IC à 95 % : 22,0 – 58,3) et DENV-2 (EV = 86,7 % ; IC à 95 % : 75,4 – 92,8). L'efficacité sur les sérotypes DENV-3 et DENV-4 était respectivement de -7,5 % (IC à 95% : -94,8 – 40,6) et -103,1 % (IC à 95 % : -619,7 – 42,7).
 - *Dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC*, et sur la période comprise entre la première dose et le mois 57, le vaccin Qdenga avait une EV globale cumulée de 84,4 %. L'efficacité était de 87,2 % chez les sujets séropositifs à l'inclusion et de 77,9 % chez les sujets séronégatifs à l'inclusion. Dans l'analyse combinée réalisée en fonction du statut sérologique et du sérotype viral, le vaccin Qdenga s'est montré efficace contre les sérotypes DENV-1, DENV-2 et DENV-3 (avec une EV variant de 72 % à 98 %) chez les sujets séropositifs à l'inclusion. L'efficacité contre le sérotype DENV-4 n'a pu être démontrée, du fait d'un

faible nombre de cas dans les deux groupes. Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, le vaccin Qdenga s'est montré efficace sur le sérotype DENV-1 (EV = 78,7 %). Concernant le sérotype DENV-2, il y avait 0 cas dans le groupe vacciné et 20 cas dans le groupe placebo, donnant une EV de 100 % (IC non estimables). L'efficacité sur le sérotype DENV-3 était de -85,6 % (IC à 95 % : -565,3 - 48,2) ; l'efficacité sur le sérotype DENV-4 n'a pu être correctement estimée du fait d'un très faible nombre de cas dans chacun des groupes (1 cas dans le groupe placebo et 0 dans le groupe vacciné).

- *Dans la prévention des formes sévères de dengue*, l'efficacité vaccinale globale dans la prévention des dengues sévères n'a pas pu être démontrée au cours de la période étudiée, en raison d'un faible nombre de cas de dengues sévères rapportés. L'efficacité vaccinale globale dans la prévention des dengues hémorragiques (DHF) était, elle, de 71,7 % au cours de la période étudiée. Chez les sujets séropositifs, l'EV dans la prévention de la DHF était démontrée à 83,6 %. *A contrario*, chez les sujets séronégatifs, le vaccin Qdenga ne démontrait pas d'efficacité vaccinale dans la DHF sur la période considérée (EV = -2,6 % ; IC à 95 % : -460,1 - 81,2).
 - *Dans le sous-groupe d'analyse en fonction de la catégorie d'âge et du statut sérologique à l'inclusion*, les données indiquent que l'efficacité du vaccin TAK-003 n'était pas statistiquement significative dans la prévention de la DVC chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs. Dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, l'efficacité du vaccin n'était pas statistiquement démontrée chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séropositifs, ni chez les enfants âgés de 4 à 5 ans séronégatifs. Chez les enfants âgés de 6 à 16 ans, le vaccin Qdenga démontrait une efficacité vaccinale sur les deux critères, quel que soit le statut sérologique.
- Les données de tolérance :
- Le vaccin Qdenga apparaît bien toléré, indépendamment de l'âge et du statut sérologique à l'inclusion du sujet ;
 - *En termes de réactogénicité locale et systémique*, bien que l'administration du vaccin Qdenga soit associée à une proportion plus importante d'EI locaux et d'EI systémiques sollicités, les données suggèrent que le vaccin Qdenga présente une bonne tolérance. La douleur au site d'injection (41,8 % des EI locaux) et les céphalées (30,8 % des EI systémiques), étaient les EI sollicités les plus fréquents ;
 - En termes d'événements indésirables graves survenus au cours des essais cliniques (inclus dans l'ISA), les EIG les plus fréquemment rapportés étaient représentés par les infections et les infestations. La dengue était l'EIG le plus fréquemment rapporté dans le groupe placebo (0,55 pour 100 personnes-année) et les appendicites, dans le groupe TAK-003 (0,18 pour 100 personnes-année). Cinq sujets ont expérimenté des EIG considérés comme reliés : 4 sujets dans le groupe placebo et un sujet dans le groupe vacciné. Dans le groupe vacciné, il s'agissait d'un cas de suspicion de dengue, survenu deux semaines après l'administration du vaccin, Ce cas s'est résolu en 5 jours ;
 - L'analyse intégrée de sécurité n'a révélé aucune réaction anaphylactique en lien avec le vaccin Qdenga. En revanche, quelques cas de réaction d'hypersensibilité considérés comme reliés, et survenus au cours des 4 premiers jours suivant l'administration du placebo/vaccin, ont été rapportés (4 sujets, soit 0,03 % dans le groupe Qdenga et 4 sujets, soit 0,06 % dans le groupe placebo). Ces EI n'étaient pas considérés comme des EIG et se sont résolus en 2 à 7 jours ;

- Depuis le début de l'utilisation en vie réelle du vaccin Qdenga, dans le cadre de la campagne de vaccination de masse au Brésil, des cas d'anaphylaxie (16 cas) ont été signalés (4,4 cas pour 100 000 doses administrées) parmi lesquels 3 sujets ont présenté un choc anaphylactique (0,8 cas pour 100 000 doses administrées). L'anaphylaxie est considérée comme un risque potentiel important dans le plan de gestion de risques ;
 - *En termes de décès*, aucun des décès survenus lors du développement clinique du vaccin Qdenga n'a été considéré comme relié au vaccin.
- Les données de sécurité du vaccin Qdenga, vis-à-vis du risque d'exacerbation de la dengue à long-terme (phénomène ADE) :
- Dans l'essai DEN-204, conduit chez des sujets âgés de 2 à 17 ans résidant dans 3 pays endémiques de dengue, il y avait numériquement plus de cas de DVC à DENV-3 chez les sujets vaccinés pendant les 30 derniers mois de suivi comparés aux 18 premiers mois de suivi ;
 - Dans l'essai DEN-301 :
 - Le risque de DVC et le risque de DVC entraînant une hospitalisation chez les sujets vaccinés augmente au cours du temps et les incidences les plus élevées sont observées au cours de l'année 3 post-vaccination comparée aux autres années de suivi. Cette augmentation des incidences est plus marquée chez les sujets séronégatifs que chez les sujets séropositifs ;
 - Chez les sujets séronégatifs vaccinés, comparés au groupe placebo, c'est le sérotype viral DENV-3 qui a entraîné le plus d'hospitalisations (11/36 vs 2/15, respectivement) ;
 - Tous les cas de dengue sévère (2 cas) et de dengue hémorragique (4 cas) survenus chez les sujets séronégatifs vaccinés étaient dus au sérotype viral DENV-3 et sont survenus au cours des 3 premières années de suivi ;
 - Les valeurs de RR obtenues chez les sujets séronégatifs vaccinés (avec des proportions de cas numériquement plus élevées), semblent indiquer un risque potentiel d'hospitalisation lié à la dengue (RR = 1,81 [IC à 95 % : 0,51 - 6,48] ou de formes sévères de dengue (DHF : RR = 1,97 [IC à 95 % : 0,22 - 17,64], en lien avec le sérotype DENV-3, mais ne permettent pas de conclure, car les valeurs de RR ne sont pas statistiquement significatives, probablement du fait du très faible nombre de cas. Ceci soulève la question de la possibilité d'un manque d'efficacité vaccinale à l'égard du sérotype DENV-3 ou d'un risque de facilitation immune que pourrait induire le vaccin TAK-003 chez les sujets séronégatifs vaccinés, pouvant favoriser la survenue de formes graves chez ces sujets ;
 - Des signes de gravité, tels que des signes de fuites plasmatiques et de thrombocytopenie, ont été observés en proportion plus élevée, au cours des DVC à sérotype DENV-3, chez les sujets séronégatifs et vaccinés par le vaccin TAK-003 ;
 - Les données de la littérature publiées à date sur l'efficacité et la sécurité du vaccin TAK-003 font état de cette problématique de sécurité chez les sujets séronégatifs vaccinés, et infectés ultérieurement par le sérotype viral DENV-3. Les points de vue des auteurs divergent quant à la caractérisation de ce risque ;
 - Sur la base de ces observations, et considérant le risque de facilitation immune pouvant être induit par de tels vaccins, les données de sécurité obtenues à ce jour ne permettent pas d'écarter le risque potentiel d'hospitalisation et de formes sévères (dengue sévère et dengue hémorragique) associées à une infection au sérotype DENV-3 chez les sujets séronégatifs vaccinés, sur le long terme. Ce risque lié au sérotype DENV-3 est identifié

comme un risque potentiel important dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) du laboratoire Takeda.

- Par ailleurs, en raison d'un très faible effectif des cas de dengue liés au sérotype DENV-4, le risque associé à ce sérotype n'a pas pu être évalué.
- Les données concernant la durée de protection :
 - La durée de protection contre la DVC conférée par le vaccin Qdenga n'est pas déterminée à ce jour, du fait de l'absence de démonstration de corrélat de protection ;
 - Dans la prévention de la DVC, les données d'efficacité vaccinale disponibles à t_{57 mois} après la première dose indiquent une efficacité vaccinale globale cumulée de 59,2 %. L'EV s'établissait à 62,7 % chez les sujets séropositifs et 50,2 % chez les sujets séronégatifs ;
 - Dans la prévention de la DVC, les données disponibles indiquent un déclin rapide de la protection entre la première et la deuxième année post vaccination.
- Les données d'acceptabilité vaccinale :
 - Il n'y a pas, à ce jour, d'étude d'acceptabilité d'un vaccin contre la dengue, disponible en France métropolitaine ou dans les départements et régions d'outre-mer ;
 - Les données 2021 de SpF, via les résultats de l'enquête Baromètre Santé, indiquaient une baisse de l'adhésion vaccinale en général dans les DROM par rapport aux chiffres obtenus au cours de l'enquête de 2014. L'adhésion à la vaccination était de 64,6 % en Guadeloupe (79,6 % en 2014), de 71,6 % en Guyane (87,4 % en 2014), de 59,5 % à la Martinique (74,9 % en 2014) et de 72,8 % à la réunion (83,2 % en 2014) ;
 - L'acceptabilité vaccinale à l'égard des vaccins contre la dengue est plus élevée en Amérique Latine (60 %) comparée à celle retrouvée en Asie Pacifique (41 %). A noter qu'en Asie, la controverse liée au vaccin Dengvaxia a affecté de manière négative la confiance de la population à l'égard des vaccins contre la dengue.
- Les données de co-administration :
 - L'administration concomitante du vaccin Qdenga avec le vaccin contre le virus de l'hépatite A ne modifie pas les réponses immunes induites à l'égard des deux vaccins. Il en est de même pour l'administration concomitante du vaccin Qdenga avec le vaccin nonavalent contre les papillomavirus ;
 - En revanche, l'administration concomitante du vaccin Qdenga avec le vaccin contre la fièvre jaune modifie les réponses immunes induites par le vaccin Qdenga, notamment à l'égard du sérotype DENV-1 ; les réponses immunes baissant significativement. Par ailleurs, une diminution significative des réponses immunes dirigées contre la fièvre jaune a également été observée, à 6 et 7 mois de suivi, lorsque les deux vaccins étaient administrés de manière concomitante (comparée à une administration séquentielle) ;
 - En termes de réactogénicité, les données indiquent que l'administration concomitante du vaccin Qdenga avec d'autres vaccins (VHA, 9vHPV ou fièvre jaune) a été bien tolérée ;
 - Il n'y a actuellement pas de données disponibles concernant la co administration du vaccin Qdenga avec le vaccin DTCaP chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans ; Cependant, un essai clinique prévu dans le plan d'investigation pédiatrique prévoit d'étudier la co-administration du vaccin Qdenga avec le vaccin DcaT/VPI/Hib chez les nourrissons âgés de 12 à moins de 14 mois.

- Les données concernant le délai entre une infection récente à la dengue et la vaccination :
 - D’après les données de la littérature, un délai minimum de 6 mois est nécessaire entre une infection récente à la dengue et la vaccination par un vaccin vivant atténué contre la dengue, pour pouvoir escompter un bénéfice clinique optimal de la vaccination ;
 - Une vaccination réalisée dans les trois premiers mois après l’infection aurait seulement un faible bénéfice clinique, du fait des réponses immunitaires innées et adaptatives (spécifiques ou à réaction croisée), encore à des niveaux élevés quelques semaines à quelques mois après l’infection aiguë.

- Les données actualisées concernant les tests de dépistage d’une infection antérieure à la dengue :
 - Les tests de dépistage rapides d’une infection antérieure à la dengue, récemment conçus, ne permettent pas d’exclure de manière spécifique une réaction croisée avec les autres flavivirus ;
 - Dans son avis du 30 juin 2022¹², la HAS rappelait que les incertitudes sur la performance des tests sérologiques rapides et les tests ELISA disponibles pour confirmer une infection précédente par le virus de la dengue ne permettaient pas d’envisager la mise en œuvre d’une stratégie de dépistage pré-vaccinal efficace. L’interprétation des tests sérologiques est problématique du fait de la faible spécificité et sensibilité des tests.

Au terme de son évaluation, compte tenu :

- de la forte transmission de la dengue au cours des dernières épidémies en Guyane et aux Antilles, évaluée selon les critères proposés par l’OMS (séroprévalence à l’âge de 9 ans supérieure à 60 % ou âge moyen pour lequel on enregistre le pic des hospitalisations liées à la dengue inférieur à 16 ans), de l’absence d’endémicité en France métropolitaine et à Mayotte ; ainsi que de la faible prévalence de la dengue en population générale selon les données actuellement connues et issues d’une étude de séroprévalence réalisée en 2014 à La Réunion ;
- de la population étudiée au cours de l’essai clinique pivotale DEN-301, ie les enfants et adolescents âgés de 4 à 16 ans, et de l’absence de données d’efficacité et de sécurité, à ce jour, dans la population adulte (≥ 17 ans) vivant en régions endémiques ;
- de la non-démonstration de la non-infériorité, en analyse primaire d’*immunobridging* réalisée à 4 mois, des titres d’Ac neutralisants dirigés contre la souche vaccinale DENV-3, obtenus chez des adultes séronégatifs âgés de 18 à 60 ans (résidant en zones non endémiques), comparés à ceux des sujets plus jeunes séronégatifs âgés de 4 à 16 ans (résidant en zones endémiques) ; ceci ne permettant pas de conclure à la non-infériorité globale des réponses immunes obtenues avec le vaccin Qdenga chez ces derniers ; et l’absence de corrélat de protection chez les sujets séronégatifs, dans l’essai DEN-301, qui rend ininterprétable cette analyse d’*immunobridging* ;
- des résultats d’efficacité vaccinale à t₅₇ mois, indiquant une efficacité dans la prévention de la dengue symptomatique vis-à-vis des quatre sérotypes DENV chez les sujets séropositifs à l’inclusion, mais d’une absence d’efficacité chez les sujets séronégatifs contre les sérotypes viraux DENV-3 et DENV-4 ; et d’une faible efficacité sur le sérotype viral DENV-1 ;

¹² Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0038/SESPEV du 30 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Dengvaxia dans la stratégie vaccinale contre la dengue. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3350275/fr/avis-n2022-0038/sespev-du-30-juin-2022-du-college-de-la-has-relatif-a-la-place-du-vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-vaccinale-contre-la-dengue

- des résultats d'efficacité vaccinale à t_{57 mois}, indiquant une efficacité dans la prévention des hospitalisations liées à la dengue sur les trois sérotypes viraux DENV-1, DENV-2 et DENV-3 chez les sujets séropositifs, mais d'une absence d'efficacité sur le sérotype DENV-3 chez les sujets séronégatifs, et d'une efficacité non démontrée sur le sérotype DENV-4 ;
- de la non démonstration de l'efficacité du vaccin Qdenga, à t_{57 mois}, dans la prévention des dengues sévères, en raison d'un faible nombre de cas rapportés au cours de la période étudiée ;
- du faible effectif de cas d'infections causées par le sérotype DENV-4 sur la période étudiée, ne permettant pas de conclure sur l'efficacité du vaccin Qdenga à l'égard de ce sérotype, sur les différents critères, spécifiquement chez les sujets séronégatifs ;
- des résultats d'efficacité vaccinale à t_{57 mois}, obtenus en sous-groupe, par catégorie d'âge, indiquant une moindre efficacité chez les enfants âgés de 4 à 6 ans ; corrélée à une moindre immunogénicité observée dans ce sous-groupe d'âge ;
- de la durée de protection vaccinale, non déterminée, du fait de l'absence de corrélat de protection établi contre la dengue ;
- des données de sécurité démontrant un risque, à ce jour, insuffisamment caractérisé i) de faire une DVC à DENV-3 nécessitant une hospitalisation, ii) de développer une forme sévère de dengue (dengue sévère ou dengue hémorragique conduisant à une hospitalisation), spécifiquement chez les sujets séronégatifs vaccinés, en lien avec le sérotype viral DENV-3 ;
- des signes de gravité, tels que les fuites plasmatiques et les thrombocytopenies, observées en proportion plus élevée, au cours des DVC à sérotype DENV-3, chez les sujets séronégatifs et vaccinés par le vaccin Qdenga ;
- de la nécessité d'un délai minimum de 6 mois entre la vaccination et une infection récente à la dengue pour escompter un bénéfice clinique optimal de la vaccination ;
- de l'impossibilité de garantir à ce jour l'absence de réaction croisée aux autres flavivirus des tests de dépistage rapide actuellement disponibles, ne permettant pas ainsi de dépister de manière spécifique une infection antérieure à la dengue ;
- des dernières données d'acceptabilité vaccinale dans les DROM, indiquant en 2021 une baisse de l'adhésion vaccinale en général dans les DROM, par rapport aux chiffres obtenus au cours de la dernière enquête de 2014 ;

La HAS recommande la mise en place de la vaccination contre la dengue par le vaccin Qdenga pour les enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans, résidant dans les territoires français d'Amérique (Antilles et Guyane), dont les parents ou tuteurs légaux sont dans la capacité de produire une preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue (biologiquement confirmée en laboratoire ou cliniquement diagnostiquée en contexte épidémique et inscrite dans le carnet de santé), pour l'enfant/adolescent à vacciner. La HAS estime que les tests sérologiques n'ont pas leur place dans la confirmation biologique d'une infection antérieure de dengue.

Le schéma vaccinal recommandé consiste en deux doses de vaccin espacées de 3 mois d'intervalle. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas encore été établie.

Dans un objectif de faciliter la vaccination et d'améliorer la couverture vaccinale, la HAS suggère que les rendez-vous du calendrier vaccinal prévus à l'âge de 6 ans (rappel DTcaP) ou à l'âge de 11-14 ans (rappel dTcaP ou HPV) soient l'occasion, pour les professionnels de santé, de proposer la vaccination par Qdenga, tout en soulignant que cette vaccination reste recommandée en-dehors de ces rendez-vous vaccinaux dans l'intervalle d'âge recommandé. La HAS

insiste sur l'importance que la vaccination avec le vaccin Qdenga soit renseignée dans le carnet de santé.

La HAS recommande que le schéma vaccinal soit réalisé en période inter-épidémique. En cas d'infection récente à la dengue, il est recommandé d'attendre un délai de 6 mois, avant de procéder à la première injection du vaccin Qdenga.

La HAS recommande que, pour les enfants et adolescents drépanocytaires particulièrement à risque de dengue sévère, ayant déjà été infectés par la dengue, et qui vont bénéficier de la vaccination par Qdenga, une surveillance clinique étroite soit réalisée par les équipes soignantes afin de permettre de recueillir des données de sécurité du vaccin dans cette population. La vaccination par Qdenga dans cette population devra être réalisée dans le respect des contre-indications des traitements concomitants.

S'agissant d'un vaccin vivant atténué, il est rappelé que les contre-indications sont mentionnées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du vaccin Qdenga¹³.

La HAS souligne que les sujets vaccinés par Qdenga doivent continuer à appliquer des mesures de protection individuelle à l'égard des piqûres de moustiques (répulsifs, vêtements longs, moustiquaires...) ; la lutte antivectorielle restant un moyen de prévention essentiel dans les programmes de lutte contre la dengue.

La HAS souligne le caractère indispensable d'une communication rigoureuse dans l'objectif de sensibiliser les parents ou tuteurs légaux aux bénéfices et aux risques liés à la vaccination par le vaccin Qdenga, permettant ainsi à ces derniers de prendre une décision éclairée quant à l'enfant/adolescent à vacciner. La HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux parents ou tuteurs légaux des enfants/adolescents à vacciner.

En revanche, la HAS ne recommande pas la vaccination contre la dengue par le vaccin Qdenga pour les personnes résidant en France métropolitaine, à Mayotte et à La Réunion, du fait i) de l'absence d'endémicité en France métropolitaine et à Mayotte et ii) de la faible prévalence de la dengue à la Réunion selon les données actuellement disponibles.

En Guyane et aux Antilles françaises, la HAS ne recommande pas la vaccination des personnes âgées de 17 ans et plus en population générale, tant que le laboratoire Takeda ne produira pas de données d'efficacité et de sécurité dans cette catégorie d'âge.

La HAS souligne l'importance de la réalisation d'une étude post commercialisation en zone endémique, à grande échelle, permettant d'écarter les incertitudes quant au surrisque d'hospitalisations et de formes sévères liées à la dengue chez les sujets séronégatifs vaccinés, ultérieurement infectés par les sérotypes DENV-3 et DENV-4.

La HAS souligne également la nécessité de pouvoir disposer, d'études de séroprévalence récentes en population générale, réalisées en fonction de l'âge, et en période post-épidémique, permettant de déterminer l'intensité de la transmission de la dengue dans les DROM (en utilisant les indicateurs proposés par l'OMS comme la séroprévalence chez les enfants et le pic d'hospitalisations en fonction de l'âge).

¹³ Agence européenne des médicaments. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_fr.pdf

Ces recommandations pourront être actualisées, en termes de territoires, d'âges cibles et de statut sérologique vis-à-vis de la dengue, en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques sur le vaccin Qdenga et des indicateurs épidémiologiques de la dengue dans les territoires.

Table des annexes

Annexe 1.	Saisine de la DGS	183
Annexe 2.	Recherche documentaire	184
Annexe 3.	Compte rendu de l’audition de SpF Mayotte sur l’épidémiologie de la dengue	190
Annexe 4.	Compte rendu de l’audition de SpF La Réunion sur l’épidémiologie de la dengue	196
Annexe 5.	Compte rendu de l’audition de SpF Guyane sur l’épidémiologie de la dengue	204
Annexe 6.	Compte-rendu de l’audition de SpF Antilles sur l’épidémiologie de la dengue	215
Annexe 7.	Epidémiologie de la dengue aux Antilles – Contexte pour l’évaluation du vaccin Qdenga	228
Annexe 8.	Immunogénicité à médiation humorale dans les régions non endémiques	230

Table des figures

Figure 1 : Nombre d’épisodes de transmission autochtone (nombre de cas autochtones) de dengue, chikungunya et zika identifiés chaque année, en France métropolitaine, 2010 - 2022 d’après Santé publique France, 2023 (30)	25
Figure 2 : Courbe des cas de dengue par mois importés en France hexagonale (2006 à 2024 – données de 2024 non consolidées) d’après Santé publique France, 2024 (31).....	26
Figure 3 : Evolution du nombre de cas confirmés et du taux d’incidence de la dengue à Mayotte de 2014 à 2024 (Source : Compte-rendu de l’audition entre Santé publique France Mayotte et la HAS du 15 janvier 2024, cf. Annexe 3).....	27
Figure 4 : Nombre de cas de dengue hebdomadaire signalés, par semaine de début des signes (DDS), 2018-2023 et zoom 2022-2023 d’après Santé publique France, 2024 (36)	29
Figure 5 : Nombre de cas confirmés de Dengue – Tous âges - la Réunion, S01/2022 à S15/2024 d’après Santé publique France, 2024 (37)	29
Figure 6 : Evolution hebdomadaire du nombre estimé de cas cliniquement évocateurs ayant consulté en médecine de ville ou en centre de santé, et du nombre de cas probables ou confirmés de dengue diagnostiqués en laboratoire ou en centre de santé, pour la dengue, le chikungunya et le zika, Guyane, 2006 à 2021 d’après Santé publique France, 2023 (26).....	30
Figure 7 : Nombre hebdomadaire estimé de cas cliniquement évocateurs de dengue ayant consulté en médecine de ville ou dans un centre de santé et nombre de cas probables et confirmés de dengue, Guyane, depuis janvier 2020 d’après Santé publique France, 2024 (39).....	31
Figure 8 : Historique des épidémies de dengue depuis l’année 2012 aux Antilles françaises (panel haut : Martinique et Guadeloupe ; panel bas : Saint-Martin et Saint Barthélemy - Source : Compte-rendu de l’audition entre Santé publique France Antilles et la HAS du 6 février 2024)	32
Figure 9 : Essai DEN-301 : Evolution des moyennes géométriques des titres (IC 95%) en anticorps neutralisants obtenues pour chaque sérotype vaccinal entre le début de l’étude et 54 mois après la deuxième vaccination (sous-groupe d’immunogénicité per protocole) d’après Tricou <i>et al.</i> , 2024 (71).	75
Figure 10 : Réactivité à médiation cellulaire contre les protéines structurales DENV-1, 2, 3 et 4 après administration d’une dose de TAK-003 d’après Waickman <i>et al.</i> , 2019 (74).....	90

Figure 11 : Réactivité croisée des réponses des lymphocytes T après l'administration de TAK-003 d'après Waickman <i>et al.</i> , 2019 (74)	91
Figure 12 : Fréquence de l'expression des lymphocytes T CD4+ et CD8+ par l'IFN- γ en réponse à la stimulation de chaque pool peptidique au jour 1 (avant la vaccination) et au jour 91 (après la première dose de TAK-003)d'après Tricou <i>et al.</i> , 2022 (75).....	93
Figure 13 : Schéma de l'essai pivotale DEN-301	98
Figure 14 : Design de l'essai pivotale DEN-301 (source : Module 2.5 Clinical Overview).....	98
Figure 15 : Schéma en forêt de points des efficacités vaccinales obtenues (IC95%) dans les critères d'évaluation primaires et secondaires (population PPS).....	105
Figure 16 : Incidence cumulée des cas de DVC pendant les 57 mois de suivi post-vaccination de l'essai DEN-301 (population d'analyse de l'innocuité) d'après Tricou <i>et al.</i> , 2024 (71)	135
Figure 17 : Incidence cumulée des DVC par sérotype pendant les 57 mois de suivi post-vaccination de l'essai DEN-301 (population d'analyse de l'innocuité) d'après Tricou <i>et al.</i> , 2024 (71)	136
Figure 18 : Incidence cumulée des DVC hospitalisées pendant les 57 mois post-seconde dose de l'essai DEN-301 d'après Tricou <i>et al.</i> , 2024 (71)	139
Figure 19 : Bénéfice clinique induit par la vaccination en fonction du délai entre l'infection et l'administration de la dose de vaccin en présence des réponses immunitaires induites par une infection au virus sauvage de la dengue d'après Guy <i>et al.</i> , 2020 (92).....	156

Table des tableaux

Tableau 1 : Format PICOT des questions d'évaluation relatives à l'immunogénicité, l'efficacité clinique, tolérance/innocuité, à l'acceptabilité du vaccin TAK-003.....	18
Tableau 2 : Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine de 2013 à 2023 (période du 1 ^{er} mai au 30 novembre de chaque année)	26
Tableau 3 : Synthèse des indicateurs épidémiologiques de la dengue sur les 10 dernières années, recueillis au cours des auditions des épidémiologistes de Santé publique France en DROM-COM (Mayotte, Ile de La Réunion, Guyane, Antilles), au cours des mois de février et mars 2024.	35
Tableau 4 : Etat des lieux des AMM obtenues pour le vaccin TAK-003 (à date de mai 2024).....	51
Tableau 5 : Etat des lieux des recommandations de vaccination contre la dengue, avec le vaccin Qdenga, en Europe et à l'international	53
Tableau 6 : Panorama des études réalisées dans le cadre du développement clinique du vaccin TAK-003.....	58
Tableau 7 : Evolution des moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps neutralisants obtenues pour chaque sérotype vaccinal de dengue, à M1, M4, M6/M9, pour les trois essais cliniques DEN-301, DEN-204 et DEN-313, réalisés en régions endémiques et selon le statut sérologique du sujet à l'inclusion (sous-groupe d'immunogénicité).....	70
Tableau 8 : Essai DEN-301 : Taux de séropositivité pour chaque sérotype par visite (M0, M1, M3, M4, M9, M15, M27, M39, M51) – Sujets séropositifs et sujets séronégatifs à l'inclusion (sous-groupe d'analyse d'immunogénicité en per protocole)	77

Tableau 9 : Essai DEN-301 : Taux de séropositivité trivalente et tétravalente par visite (M0, M1, M3, M4, M9, M15, M27, M39, M51) – Sujets séropositifs et sujets séronégatifs à l’inclusion (sous-groupe d’analyse d’immunogénicité en per protocole)	78
Tableau 10 : Distribution par âge des MGT pour chaque sérotype de dengue selon le statut sérologique à l’inclusion. Sous-groupe d’immunogénicité en <i>per protocol</i>	81
Tableau 11 : Essai DEN-301 : Synthèse des MGT des anticorps neutralisants contre la dengue, par sérotype, dans les groupes cas et témoins, au mois 4 – Etude cas-témoins nichée (sous-groupe d’immunogénicité per protocol)	85
Tableau 12 : MGT des anticorps neutralisants contre la dengue pour chaque sérotype : comparaison entre les personnes âgées de 4 à 16 ans (DEN-301) et celles âgées de 18 à 60 ans (DEN-304) – chez les sujets séronégatifs à l’inclusion (PPS + sujets séropositifs à l’inclusion).	88
Tableau 13 : Groupes d’analyse et répartition des sujets.....	100
Tableau 14 : Caractéristiques démographiques des sujets à l’inclusion dans l’étude DEN-301 – population PPS	101
Tableau 15 : Caractéristiques démographiques des sujets à l’inclusion dans l’étude DEN-301 – population SS	102
Tableau 16 : Statut sérologique des sujets à l’inclusion, par catégorie d’âge – population PPS.....	103
Tableau 17 : Efficacité vaccinale (IC à 95%) de TAK-003 déterminée dans les critères d’évaluation primaire et secondaire (population PPS)	105
Tableau 18 : Efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention des DVC et des hospitalisations dues à une DVC, selon le statut sérologique et le sérotype viral, de 30 jours post deuxième dose à la fin de la partie 3 (54 mois après la deuxième dose) – population PPS	108
Tableau 19 : Evolution de l’efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours du temps, dans la prévention de la DVC. Efficacité vaccinale selon le sérotype viral et le statut sérologique à l’inclusion. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS.....	110
Tableau 20 : Evolution de l’efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours du temps, dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC. Efficacité vaccinale selon le sérotype viral et le statut sérologique à l’inclusion. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS	111
Tableau 21 : Evolution de l’efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours de temps, dans la prévention de la DVC, par catégorie d’âge et le statut sérologique, et par catégorie d’âge et le sérotype viral. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS.....	115
Tableau 22 : Evolution de l’efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 au cours de temps, dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, par catégorie d’âge et le statut sérologique à l’inclusion. Analyse année après année après la première dose et analyse cumulée. Population PPS.....	116
Tableau 23 : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention de la DVC, selon le statut vaccinal antérieur du sujet, vis-à-vis de la fièvre jaune (FJ) et de l’encéphalite japonaise (EJ), de 30 jours après la 2 ^{ème} dose jusqu’à la fin de la partie 3 (Mois 57) (population PPS).....	117
Tableau 24 : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention des hospitalisations dues à une DVC, selon le statut vaccinal antérieur du sujet, vis-à-vis de la fièvre jaune (FJ) et de l’encéphalite	

japonaise (EJ), de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (57 mois) (population PPS).....	118
Tableau 25 : Efficacité vaccinale de TAK-003 dans la prévention des dengues sévères (critères du DCAC) et des dengues hémorragiques (critères de l'OMS de 1997), à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (57 mois après la première dose), selon le statut sérologique (population PPS)	118
Tableau 26 : Evolution année après année de l'efficacité vaccinale du vaccin TAK-003 dans la prévention des dengues sévères (selon les critères du DCAC) et des dengues hémorragiques (selon les critères de l'OMS de 1997), à partir de 30 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la partie 3 (57 mois après la première dose), selon le statut sérologique (population PPS)	120
Tableau 27 : Caractéristiques des cas de dengue sévère survenus au cours de l'essai DEN-301 (critères du DCAC), population PPS.....	120
Tableau 28 : Caractéristiques des cas de dengue hémorragique survenus au cours de l'essai DEN-301, chez les sujets vaccinés avec TAK-003 (critères de l'OMS 1997), population PPS	121
Tableau 29 : Comparaison des efficacités vaccinales des trois vaccins tétravalents contre la dengue (Dengvaxia, Qdenga et Butantan-TV) d'après Paz-Bailey <i>et al.</i> , 2024 (79)	123
Tableau 33 : Essai DEN-301 : Risque relatif (IC à 95 %) de DVC post vaccinales de l'inclusion à 12, 24, 36 et 57 mois post-vaccination, par statut sérologique (sous-groupe d'analyse d'innocuité).	134
Tableau 34 : Essai DEN-301 : Incidence (en %) des DVC - comparaison année par année, selon le statut sérologique et par sérotype (per protocole) d'après Tricou <i>et al.</i> , 2024 (71).....	136
Tableau 35 : Essai DEN-301 : Risque relatif des DVC nécessitant une hospitalisation par sérotype de la première dose à 57 mois (sous-groupe d'analyse de l'innocuité)	138
Tableau 36 : Essai DEN-301 : Risque relatif (IC à 95 %) de DVC nécessitant une hospitalisation de l'inclusion à 12, 24, 36 et 57 mois post-vaccination, par statut sérologique (sous-groupe d'analyse d'innocuité).	138
Tableau 37 : Essai DEN-301 : Risque relatif des dengues sévères (selon les critères du DCAC) par sérotype de la première dose à 57 mois (sous-groupe d'analyse de l'innocuité).....	140
Tableau 38 : Essai DEN-301 : Risque relatif de DHF (selon les critères de l'OMS de 1997) par sérotype de la première dose à 57 mois (sous-groupe d'analyse de l'innocuité)	141
Tableau 39 : Essai DEN-301 : Risque relatif (IC à 95 %) de DVC à DENV-3 de l'inclusion à 12, 24, 36 et 57 mois post-vaccination, par statut sérologique (sous-groupe d'analyse d'innocuité).	141
Tableau 42 : Signes, caractéristiques et symptômes cliniques des cas de DVC survenant de la première dose jusqu'à 54 mois après la deuxième dose chez les sujets séropositifs à l'inclusion (Safety Set) - données incluant et excluant les données du Sri Lanka.....	146
Tableau 43 : Signes, caractéristiques et symptômes cliniques des cas de DVC à DENV-3 survenant de la première dose jusqu'à 54 mois après la deuxième dose chez les sujets séronégatifs à l'inclusion (Safety Set).....	147
Tableau 44 : Essai DEN-305 : Répartition des groupes de l'essai selon l'administration des vaccins.....	152
Tableau 45 : Essai DEN-314 : Répartition des sujets dans les groupes de l'essai selon l'administration des vaccins	153

Tableau 46 : Essai DEN-308 : Répartition des sujets dans les groupes de l'essai selon l'administration des vaccins 154

Annexe 1. Saisine de la DGS



Direction générale de
la santé

Le Directeur général de la santé

Paris, le **03 AVR. 2023**

Nos réf. : D-23-005599

Objet : saisine relative aux préconisations d'utilisation du vaccin contre la dengue Qdenga®

Considérant l'avis favorable du Comité pour les Médicaments à Usage Humain (CHMP) daté du 13 octobre 2022, l'Agence européenne du médicament (EMA) a accordé le 8 décembre 2022 une autorisation de mise sur le marché européen au vaccin contre la dengue Qdenga®.

Ce vaccin vivant atténué tétravalent est indiqué pour la prévention de la dengue chez des sujets à partir de l'âge de 4 ans, à la posologie de deux doses à trois mois d'intervalle. La nécessité d'injections de rappel n'est pas établie.

Je souhaiterais que vous émettiez, pour la métropole et pour chacun des départements d'outre-mer, des recommandations relatives à la vaccination par le vaccin Qdenga® dans différents groupes de population que vous identifierez, en termes d'âge, de statut immunitaire et de pathologies sous-jacentes.

Je souhaiterais pouvoir disposer de vos recommandations avant le 31 décembre 2023.

Le Directeur Général de la Santé.
Jérôme SALOMON
Professeur Jérôme SALOMON

Madame Dominique LE GULUDEC
Présidente de la
Haute Autorité de santé
5 avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Annexe 2. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques automatisées

- ➔ Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) ;
- ➔ Embase(Elsevier)
- ➔ The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis) ;
- ➔ Trip Medical database ;
- ➔ Science Direct (Elsevier) ;
- ➔ LiSSA (D2IM)
- ➔ Cairn

Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / sujet / Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Programmes et recommandations (toutes langues)		
((("Dengue Vaccines"[MeSH Terms] OR "Dengue"[MeSH Terms] OR "Dengue"[Title]) AND ("Mass Vaccination"[MeSH Terms] OR "Vaccination"[MeSH Terms] OR "Immunization Programs"[MeSH Terms])) OR ((("Dengue Vaccines"[MeSH Terms] OR "Dengue"[MeSH Terms] OR "Dengue"[Title]) AND ("Vaccination"[Title] OR "immunization"[Title] OR "immunisation"[Title]) AND ("program*" [Title] OR "plan*" [Title] OR "organisat*" [Title] OR "campaign*" [Title] Or health policy[Title] OR guideline* or recommend*)))	01/2003-12/2023	126
Efficacité vaccinale		
"Dengue"[MeSH Terms] OR "Dengue"[Title]) AND ("Vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms] OR "Dengvaxia"[Title/Abstract] OR "takeda"[Title/Abstract] OR Qdenga[title/abstract] "TAK-003"[Title/Abstract] OR "vaccin*" [Title/Abstract]) OR "Dengue Vaccines"[Majr] AND"Relative Biological Effectiveness"[Mesh] OR "Vaccine Efficacy"[Mesh] OR "Vaccine Potency"[Mesh] OR Efficacy[title] OR effective[title] OR effectiv*[title] OR efficiency[title] OR impact*[title] OR tolerance[title]	01/2012-12/2023	125
Immunogénicité / sécurité		
((("dengue vaccines/adverse effects"[MeSH Terms] OR ("Dengue"[MeSH Terms] OR "Dengue"[Title]) AND ("Vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms] OR "Dengvaxia"[Title/Abstract] OR "takeda"[Title/Abstract] OR "TAK-003"[Title/Abstract] OR "vaccin*" [Title/Abstract]) AND ("allerg*" [Title] OR "anaphylax*" [Title] OR "adverse"[Title] OR "side"[Title] OR "Safety"[Title] OR "undesirable"[Title] OR "injurious"[Title] OR "complication*" [Title] OR "tolerance"[Title] OR "immunogen*" [Title] OR "toxi*" [Title] OR "contreindicat*" [Title] OR	01/2012-12/2023	205

	"immunogen*" [Title] OR ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" [MeSH Terms] OR "adverse effects" [MeSH Subheading] OR "Safety Management" [MeSH Terms] OR "Safety" [MeSH Terms] OR "Patient Safety" [MeSH Terms] OR "contraindications, drug" [MeSH Terms] OR "long term adverse effects" [MeSH Terms] OR "immunogenicity, vaccine" [MeSH Terms])		
Acceptabilité de la vaccination			
	("dengue vaccines" [MeSH Terms] OR "Dengue" [MeSH Terms] OR "Dengue" [Title]) AND ("Vaccination" [MeSH Terms] OR "vaccin" [Supplementary Concept] OR "vaccines, attenuated" [MeSH Terms] OR "Dengvaxia" [Title/Abstract] OR "takeda" [Title/Abstract] OR "TAK-003" [Title/Abstract] OR Qdenga [title/abstract]) AND ("Vaccination Hesitancy" [MeSH Terms] OR "Vaccination Refusal" [MeSH Terms] OR "Anti-Vaccination Movement" [MeSH Terms] OR "barrier*" [Title] OR "hesit*" [Title] OR "refus*" [Title] OR "accept*" [Title] OR attitude* [title] OR willingness [title] OR belie* [title])	01/2012-12/2023	45
Efficacité vaccinale du vaccin DENGVAXIA fonction du sérotype viral impliqué (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4)			
	("cyd-tdv" [Title/Abstract] OR "dengvaxia" [Title/Abstract]) AND ("DENV-1" [Title/Abstract] OR "DENV-2" [Title/Abstract] OR "DENV-3" [Title/Abstract] OR "DENV-4" [Title/Abstract]) OR (("phylogen*" [Title/Abstract] AND "dengue" [Title/Abstract]) OR "Phylogeny" [MeSH Terms])	Sans limite	39
Diagnostic du statut sérologique			
	(Previous dengue infection [title] Or dengue serostatus [title] dengue pre-vaccination [title] OR prior dengue infection [Title]) AND (Diagnosis [title] OR screen* [title] or test* [title] or evaluation [title])	Sans limite	24
Nombre total de références obtenues		564	

Les programmes de vaccination et de gestion de la maladie nationaux et internationaux ont été recherchés ainsi que les recommandations pour les voyageurs.

Allemagne, Argentine, Belgique, Brésil, Canada, Colombie, Espagne, Etats-Unis, Indonésie, Italie, Malaisie, Mexique, Nicaragua, Panama, Pays-Bas, Philippines, Royaume Uni, Singapour, Vietnam.

La campagne de vaccination brésilienne initiée en janvier 2024 a fait l'objet d'une surveillance bibliographique hebdomadaire :

Sujet	Termes utilisés dans les Bases de données	WEB	Sommaires des Revues scientifiques
Données en vie réelle/	(Real-world data OR real world evidence Or real world setting)[full text]	dados da vida real efeitos colaterais anafilaxia https://clinicaltrials.gov/study/NCT02747927	The Lancet ,The Lancet Global Health , The Lancet Planetary Health ,The Lancet Public Health , The Lancet Regional Health - Americas , The Lancet Regional Health - Europe , The Lancet Regional Health - Southeast Asia ,The Lancet Regional Health - Western Pacific ,eBioMedicine, eClinicalMedicine, JAMA, BMJ New england journal of Medicine, Plos Neglected Tropical Diseases
Acceptabilité de la vaccination	("Vaccination Hesitancy"[MeSH Terms] OR "Vaccination Refusal"[MeSH Terms] OR "Anti-Vaccination Movement"[MeSH Terms] OR "barrier*"[Title] OR "hesit*"[Title] OR "refus*"[Title] OR "accept*"[Title] OR attitude*[title] OR willingness[title] OR believe*[title])	aceitabilidade medo hesitação cultura	Vaccine
Evolution de l'épidémie	Epidemiology[full text] OR incidence[full text]	Evolução da epidemia impacto epidemic ECDC/WHO/ARS/DGS/SPF	
Gestion des doses du vaccin		Dose de vacina	
Délai entre l'infection et la vaccination		Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/perguntas-respostas-qdenga-230714-v2.pdf https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/nota-tecnica-sbim-sbi-sbmt-qdenga-v6.pdf Estratégia de Vacinação contra a Dengue 2024 Divisão de Imunização CVE/CCD/SES-SP vacina_dengue110424_doctecnico.pdf saude.sp.gov.br	

Un mail a été envoyé à chacun des membres du [National Immunization Technical Advisory Groups](#) NITAGS des Pays d'Amérique Centrale, d'Amérique du sud, de Malaisie et d'Asie du Sud Est, afin d'obtenir des informations sur l'autorisation du vaccin Qdenga, l'existence de recommandations nationales sur son utilisation, sa commercialisation et l'existence d'un plan de gestion de la maladie.

Les sites Internet internationaux des sociétés, agences, organismes ou ministères pertinents cités ci-dessous ont été explorés en complément des sources interrogées systématiquement :

Académie nationale de médecine

Advisory Committee on Immunization Practices US - ACIP

Agence de la santé publique du Canada

Agence Européenne des Médicaments

Agence nationale de sécurité du médicament – ANSM

Agency for Healthcare and Research Quality

Asia Dengue Voice and Action (ADVA),

Australian Commission on Safety and Quality in Health Care

Australian Technical Advisory Group on Immunisation AUS – ATAGI
Belgian Health Care Knowledge Centre,

Brighton collaboration

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH

Comité consultatif national d'éthique CCNE
Centers for Disease Control and Prevention – CDC

Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE

Centre for Reviews and Dissemination databases - CRD

Clinical trials

CISMef

Collège National des Généralistes Enseignants CNGE

Cochrane library

Comité consultatif national de l'immunisation CA – CCNI

Comisión Nacional de Inmunización (*CoNaIn*) Argentine

Conseil supérieur de la santé – Belgique

Department of health - Australian government

Direction Générale de la Santé

European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC

European medicines agency - EMA

Eurosurveillance

Food and Drug Administration – FDA
Geneva Foundation for Medical Education and Research

Government of Canada

Haut conseil de la santé publique – HCSP
Institut national de la santé et de la recherche médicale INSERM
Institut national de santé publique du Québec INSPQ
Institut Pasteur
Institut de recherche et de documentation en économie de la santé – IRDES
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
Joint Committee on Vaccination and Immunisation – UK – JCVI
Malaysian Society of Infectious Diseases & Chemotherapy
Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA
Ministère des Solidarités et de la Santé – France
Ministère de la Santé du Vietman
Ministério da Saúde Brésil
Ministero della Salute Italie
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Pays Bas
Ministry of Health Malaysia
Ministry of health - New Zealand
National Advisory Committee on Immunization CA - NACI
National Health Services - NHS
National Immunization Technical Advisory Groups - NITAG
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National Institutes of Health – NIH
National Dengue Control Unit, Sri Lanka.
Norwegian Institute of Public Health NIPH
Office Fédéral de la Santé Publique Suisse
PAHO's Technical Advisory Group on Immunizations
Precision Vaccination
Public health England - PHE
Robert Koch Institute STIKO ALL
Santé Canada
Santé publique France – SPF
Santé publique Ontario
Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
Mexique
Sociedade Brasileira de Imunizações
Standing Committee on Vaccination (STIKO)
Strategic Advisory Group of Experts on Immunization – SAGE

The vaccine alliance QAVI

Finnish Institute for Health and Welfare THL

Vaccine

World Health Organization - WHO

Annexe 3. Compte rendu de l'audition de SpF Mayotte sur l'épidémiologie de la dengue

Audition réalisée le 15 janvier 2024.

Présents :

- SpF Mayotte : Hassani Youssouf, Marion Soler
- HAS : Frédérique D'Herbe, Maheninasy Rakotondrainipiana, Andrea Lasserre

I. Épidémiologie et fardeau de la dengue à Mayotte

1. Taux d'incidence et taux de mortalité de la dengue au cours des 10 dernières années

Deux épidémies de dengue sont survenues à Mayotte pendant les 10 dernières années (en 2014 et en 2019/2020).

a. Cas confirmés

i. Distribution par année du nombre de cas confirmés et du taux d'incidence de la dengue (2014 – 2024)

La Figure 1 présente l'évolution de l'incidence des cas confirmés de dengue au cours des 10 dernières années.

- En 2014, 519 cas de dengue ont été confirmés biologiquement à Mayotte, soit un taux d'incidence de 230 pour 100 000 habitants. Au cours des 4 années suivantes (2015-2018), aucun cas de dengue n'a été détecté sur le territoire.
- Entre le 30/03/2019 et le 14/05/2019, 7 cas de dengue confirmés par le laboratoire du Centre Hospitalier de Mayotte (CHM) ont été signalés à Mayotte. Ces cas étaient tous importés, cinq en provenance de La Réunion et deux de Tanzanie.
- À partir du 20 mai 2019, les premiers cas de dengue sans lien établi avec un cas importé ont été signalés à Mayotte. Au total, la circulation du virus de la dengue s'est établie sur le territoire et un total de 196 cas confirmés a été déclaré à Mayotte en 2019 avant qu'une grosse épidémie ne se déclare sur le territoire en 2020, avec 4 294 cas confirmés, soit un taux d'incidence de 1 540 cas pour 100 000 habitants. Cette épidémie inédite a été passée au second plan en raison de la concomitance avec la pandémie de COVID-19.
- Après cette épidémie en 2020, seuls quelques cas sporadiques ont été signalés dans les années suivantes avec 8 cas en 2021, 5 en 2022, 4 en 2023 et 1 du 01/01 au 19/02/2024.

Il est à noter qu'une partie de la population a un faible recours aux soins ou n'a pas accès aux soins. Ces données ne sont pas exhaustives sur les cas confirmés de dengue à Mayotte. Il est possible qu'il y ait une sous-estimation des données réelles dans la population.

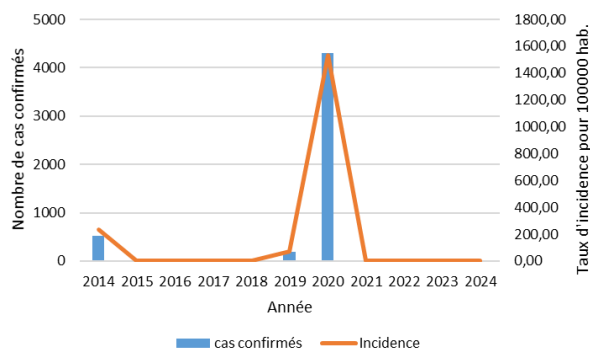


Figure 1 : Évolution du nombre de cas confirmés et du taux d'incidence de la dengue à Mayotte de 2014 à 2024

ii. Distribution par âge du nombre de cas confirmés et du taux d'incidence de la dengue (2019 – 2020)

La Figure 2 ci-dessous décrit le nombre de cas de dengue par tranche d'âge ainsi que le taux d'incidence de la dengue lors de l'épidémie de 2019 - 2020.

L'incidence de la dengue augmente avec l'âge à Mayotte avec un taux d'incidence plus élevé (environ 4 500 pour 100 000 habitants) chez la tranche d'âge des 70 – 74 ans lors de l'épidémie de 2019 – 2020. Il est à noter que plus de la moitié de la population a moins de 18 ans, ce qui explique l'incidence plus forte dans les classes d'âge plus âgées (à partir de 60 ans).

En revanche, il y a plus de cas confirmés de dengue, en termes d'effectifs, chez les sujets âgés de plus de 15 ans par rapport aux moins de 15 ans.

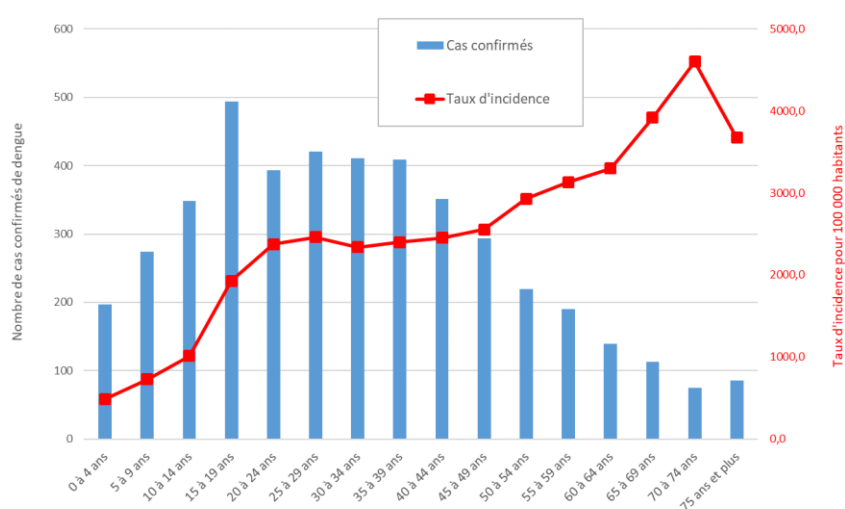


Figure 2 : Répartition et taux d'incidence pour 100 000 habitants des cas confirmés de dengue par classe d'âge, Mayotte 2019-2020

b. Nombre de passages aux urgences du CHM pour l'épidémie de 2019 – 2020

En 2020, les SDL (syndromes dengue-like) ont été à l'origine de 1 001 passages aux urgences du Centre Hospitalier de Mayotte (CHM) et 88 d'entre eux ont été suivis d'une hospitalisation. Cela a représenté plus de 5 % de l'activité totale de février à mi-mai avec un pic à 13 % en S12. Activité quasi-nulle depuis le mois de juin 2020 (figure 3).

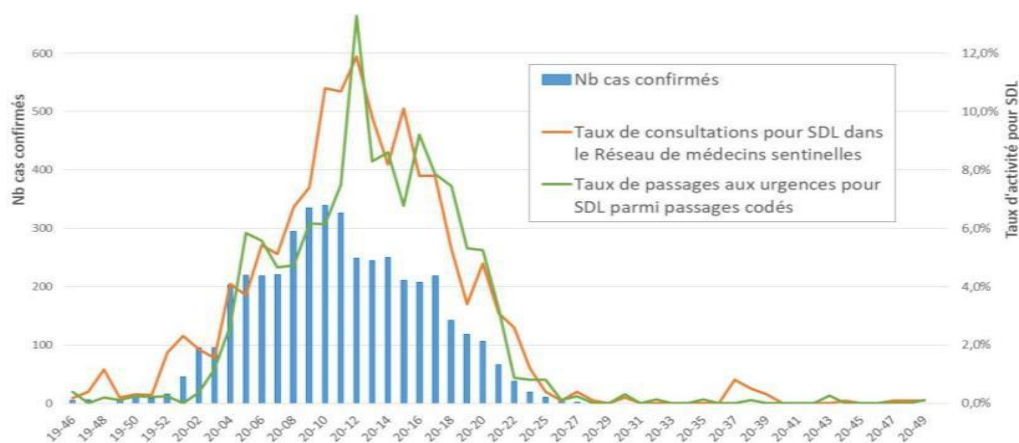


Figure 3 : Distribution des cas de dengue confirmés par PCR et/ou TROD, taux de passages codés « dengue » dans le service d'urgences du CHM (Réseau OSCOUR®) et taux de consultation pour Syndrome Dengue Like (SDL) dans le Réseau des médecins sentinelles par semaine de prélèvement, Mayotte, S46-2019 à S49-2020

c. Hospitalisations et formes sévères/DHF

En 2014, 60 cas de dengue ont été hospitalisés dont une forme sévère.

En 2019, parmi les 196 cas confirmés, 34 ont fait l'objet d'une hospitalisation (sans notion de durée ni de motif d'hospitalisation).

En 2020, parmi les 4 294 cas confirmés, 408 patients ont fait l'objet d'une hospitalisation (sans notion de durée ni de motif d'hospitalisation), dont 26 en service de réanimation.

La répartition par classe d'âge des cas hospitalisés en 2019-2020 est décrite dans la figure 4. Les sujets hospitalisés sont des adultes notamment entre 20 à 40 ans.

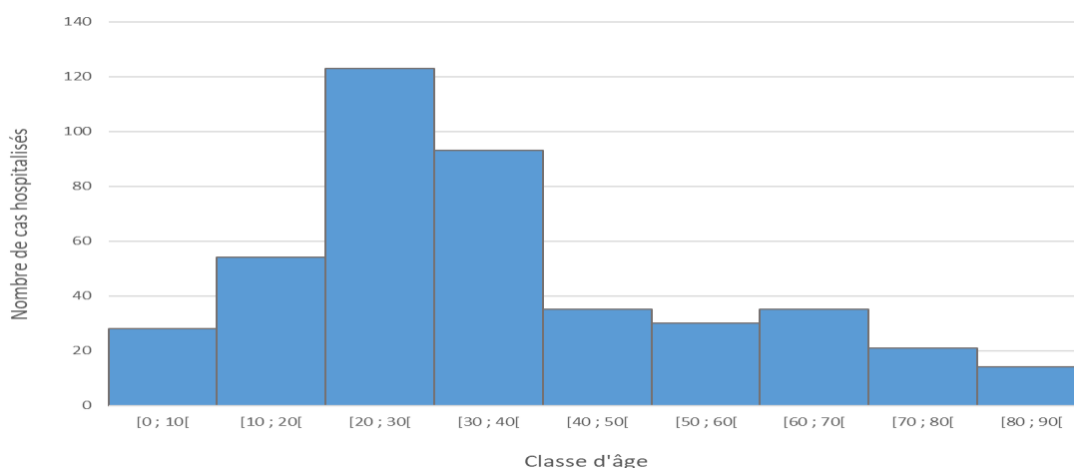


Figure 4 : Répartition par classe d'âge des cas de dengue hospitalisés, Mayotte, 2019-2020

d. Mortalité

Aucun décès lié à la dengue n'a été enregistré entre 2014 et 2018.

En 2019, un décès survenu le mois d'août a été imputé à la dengue après expertise. Il s'agissait d'une patiente de 39 ans ayant développé une encéphalite post-dengue.

En 2020, 21 patients diagnostiqués dengue sont décédés au CHM ou au cours d'une prise en charge SMUR. Les dossiers de 15/21 patients ont été étudiés par un comité d'experts (CHM, ARS, SpF) : 7 décès étaient liés directement à la dengue (la complication ayant mené au décès était : un choc vasoplégique pour 4 patients, une hépatite fulminante aiguë pour 2 patients et un choc hémorragique pour 1 patient), 1 était lié indirectement à la dengue (la cause du décès était : troubles du rythme cardiaque secondaires à une déshydratation sur vomissements) et 7 n'ont pas été imputés à la dengue. Parmi les 8 cas pour lesquels le décès était lié directement ou indirectement à la dengue : 2 étaient des hommes et 6 des femmes ; l'âge médian était de 51 ans (min = 25 ans et max = 73 ans). Parmi ces cas, 3 n'avaient aucun antécédent médical connu et 5 avaient au moins une comorbidité : diabète (n = 4), insuffisance rénale chronique sous dialyse (n = 2), drépanocytose (n = 1), cardiopathie (n = 1), obésité (n = 1) et/ou splénectomie (n = 1).

2. Géolocalisation des cas confirmés au cours de l'épidémie de 2019 – 2020 (S13-2019-S01-2020)

Depuis le début de la circulation autochtone de la dengue à Mayotte (S21-2019), des cas autochtones sont signalés dans la quasi-totalité des communes, avec une forte concentration dans les communes de Mamoudzou (2019) et Mtsamboro au nord de l'Île en 2020 (figure 5).

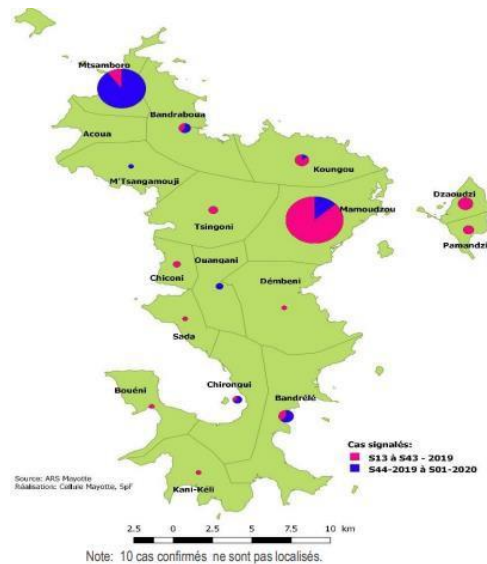


Figure 5 : Localisation des cas confirmés de dengue à Mayotte entre S13/2019 et S01/2020 (n = 242)

En 2020, l'épidémie débutée dans la zone Nord s'est étendue progressivement à l'ensemble du territoire : au Grand Mamoudzou à partir de la semaine S04-2020, au Sud à partir de la semaine S06-2020, en Petite-Terre à partir de la semaine S07-2020 et au Centre à partir de la semaine S12-2020 (figure 6).

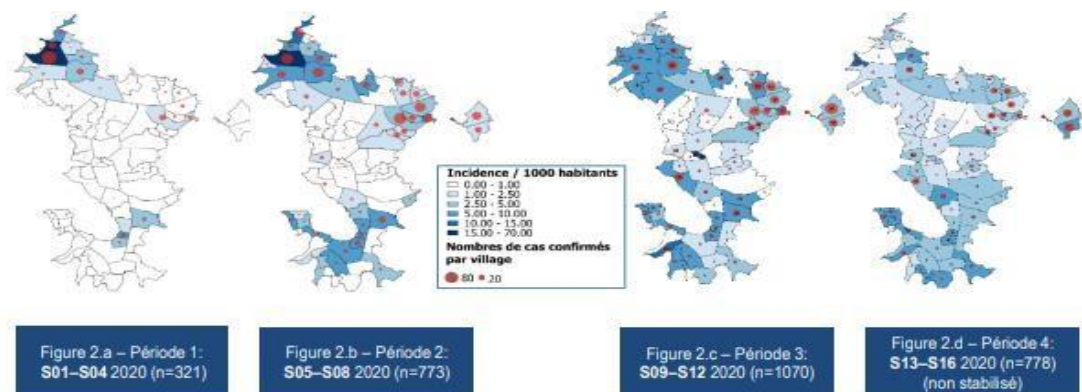


Figure 6 : Localisation des cas confirmés de dengue à Mayotte selon le village de résidence des patients – Taux d'incidence pour 1 000 habitants et nombre de cas brut

II. Distribution de la prévalence des sérotypes à Mayotte

En 2014, seul le sérotype DENV-2 semble avoir été identifié. Ce même sérotype a été mis en évidence en début d'année 2014 chez des patients ayant été infectés aux Comores ainsi qu'au milieu de l'année 2014 à la Réunion.

Lors de l'épidémie de 2019 - 2020, le sérotype DENV-1 avait majoritairement circulé, malgré l'identification de 3 cas avec DENV-2 dont 1 en avril 2019, 1 en janvier 2020 et 1 en février 2020.

Aucun typage n'a été réalisé sur les cas sporadiques déclarés entre 2021 et 2024.

III. Séroprévalence de la dengue en population générale

Pour déterminer la séroprévalence des arboviroses à potentiel épidémique à Mayotte, Santé publique France a lancé en 2019 en collaboration avec le Centre National de Référence des arbovirus IRBA–Unité des virus émergents, université Aix- Marseille, une étude de séroprévalence de la fièvre de la vallée du Rift, du chikungunya, et de la dengue à partir de prélèvements collectés de décembre 2018 à mai 2019 pour le volet sérologique de l'enquête populationnelle de santé Unono wa Maore.

La séroprévalence globale de la dengue en 2018–2019 était mesurée à 36,2 % IC95% [33,9– 38,6]. Elle était comparable entre les sexes et augmentait avec l'âge de 11,5 % [8,2–15,8] chez les 15– 17 ans à 51,5 % [46,2– 56,8] chez les 50–69 ans. Elle était significativement plus élevée parmi les résidents de Mamoudzou (42,5 % [38,9–46,1]) et de Petite-Terre (39,3 % [34–44,8]).

Le niveau de séroprévalence en 2018 était indicatif d'un potentiel épidémique pour la dengue, du fait de la part importante de la population immunologiquement naïve, constituant un réservoir de susceptibles pour la diffusion du virus. L'année suivant la collecte des sérums de l'enquête Unono wa Maore, l'épidémie de DENV-1 de 2019-2020 de plus de 4 000 cas confirmés est venue confirmer ce potentiel épidémique dans l'île.

Après cette épidémie et la pandémie de COVID-19, une nouvelle étude de séroprévalence, réalisée à partir des prélèvements collectés dans le cadre de l'enquête MAYCOV conduite par l'ARS en 2021 en population générale, avait permis de mesurer une nouvelle fois la séroprévalence globale de la dengue qui était passée en moyenne à 66 % après l'épidémie de 2020 avec une légère variation selon l'âge (figure 7).

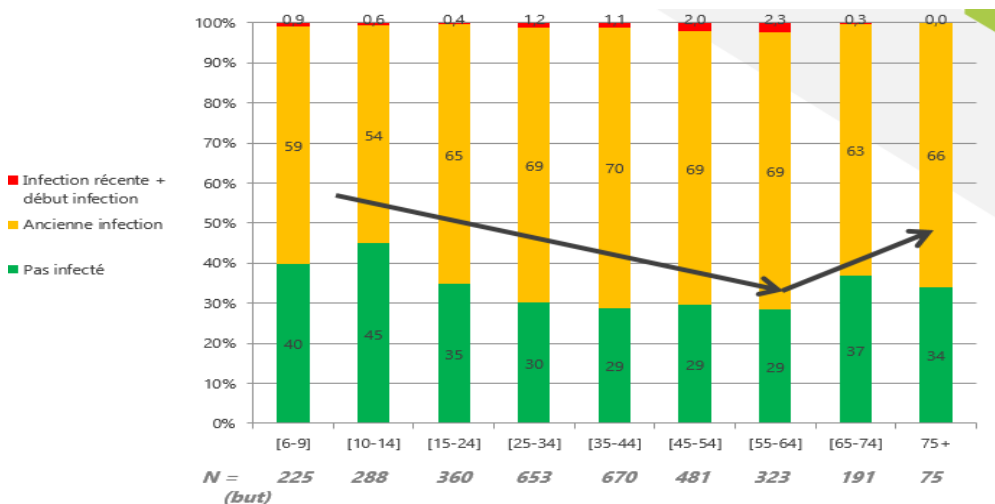


Figure 7 : Distribution de la séroprévalence de la dengue à Mayotte en fonction de l'âge (source : enquête MayCOV, ARS Mayotte 2021)

IV. Tests de dépistage

Santé publique France Mayotte n'a pas l'information sur l'existence et la disponibilité de nouveaux tests sérologiques/antigéniques depuis 2022 avec une meilleure performance. L'ARS serait la mieux placée pour répondre à la question sur les tests.

V. Acceptabilité de la vaccination si nouveau vaccin disponible (TAK003)

Aucune étude faite sur le terrain en ce qui concerne l'acceptabilité de vaccins mais, en général, Santé publique France signale un bon taux d'acceptabilité envers les vaccins.

Au vu des données épidémiologiques, Mayotte n'est pas à ce jour considérée comme une région d'endémie de la dengue.

Annexe 4. Compte rendu de l'audition de SpF La Réunion sur l'épidémiologie de la dengue

Audition réalisée le 31 janvier 2024.

Présents :

- SpF La Réunion : Muriel Vincent, Fabien Thouillot, Luce Menudier
- HAS : Frédérique D'Herbe, Maheninasy Rakotondrainipiana, Andrea Lasserre

I - Epidémiologie et fardeau de la dengue à La Réunion

- Sur les 10 dernières années et en population générale :
 - Taux d'incidence de la dengue (cas confirmés, dengue sévère/DHF)

Tableau 1 : Répartition des cas confirmés, du taux de déclaration, des formes sévères et du taux de létalité de la dengue par année pendant les 10 dernières années (Réunion, 2014 – 2023)

	Cas confirmés (PCR+ ou sérologie +)	Taux de déclaration (par 100 000 hab)	Formes sévères (parmi les hospitalisés)	Taux de létalité
2014	?			pas de DC signalé
2015 - 2016	231		3	pas de DC signalé
2017	97		?	pas de DC signalé
2018	6 770	784	27	pas de DC signalé
2019	18 217	2 110	75	0,09 %
2020	16 141	1 870	108	0,08 %
2021	29 577	3 417	245	0,14 %
2022	1 206	139	61	0,11 %
2023	213	24	12	pas de DC signalé

Note : à la Réunion, les formes hémorragiques sont rares (35), les formes sévères sont caractérisées par des défaillances d'organe.

Jusqu'en 2017, la circulation était sporadique marquée par de petits épisodes épidémiques limités. En 2017, la circulation a d'ailleurs été faible mais, pour la 1ère fois, elle s'est maintenue tout l'hiver, créant les conditions favorables à la propagation virale avec le retour de l'été. Les conditions météo de l'été 2018 ont d'ailleurs été particulièrement propices au développement du vecteur : été chaud mais surtout très pluvieux (données Météo France).

- **Le taux de létalité**

Aucun décès n'a été signalé entre 2014 et 2018 ni en 2023.

Le taux de mortalité entre 2019 et 2022 était environ de l'ordre de 0,10 % (cf. Tableau 1).

– Sur les 5 dernières années (2019 – 2023) :

• Géolocalisation des cas confirmés

La succession des vagues épidémiques entre 2019 et 2023 a affecté le territoire de façon hétérogène, avec des incidences plus fortes dans les régions sud et ouest (avec une densité de population plus importante) que dans les régions nord et est de l’île (cf. Tableau 2)

Tableau 2 : Répartition des cas confirmés de dengue et leur distribution par secteur (Réunion, 2019 – 2023)

	2019	2020	2021	2022	2023
Nombre de cas totaux confirmés	18 217	16 141	30 023	1 206	213
Nord	4 %	6 %	12 %	10 %	11 %
Sud	75 %	55 %	18 %	57 %	63 %
Est	2 %	7 %	4 %	6 %	3 %
Ouest	19 %	32 %	67 %	27 %	22 %

La figure 1 présente des cartes représentant les taux de déclaration en pourcentage par commune pour les épidémies de 2019 à 2021. Pour les années 2022 et 2023, les cartes ne sont pas encore disponibles.

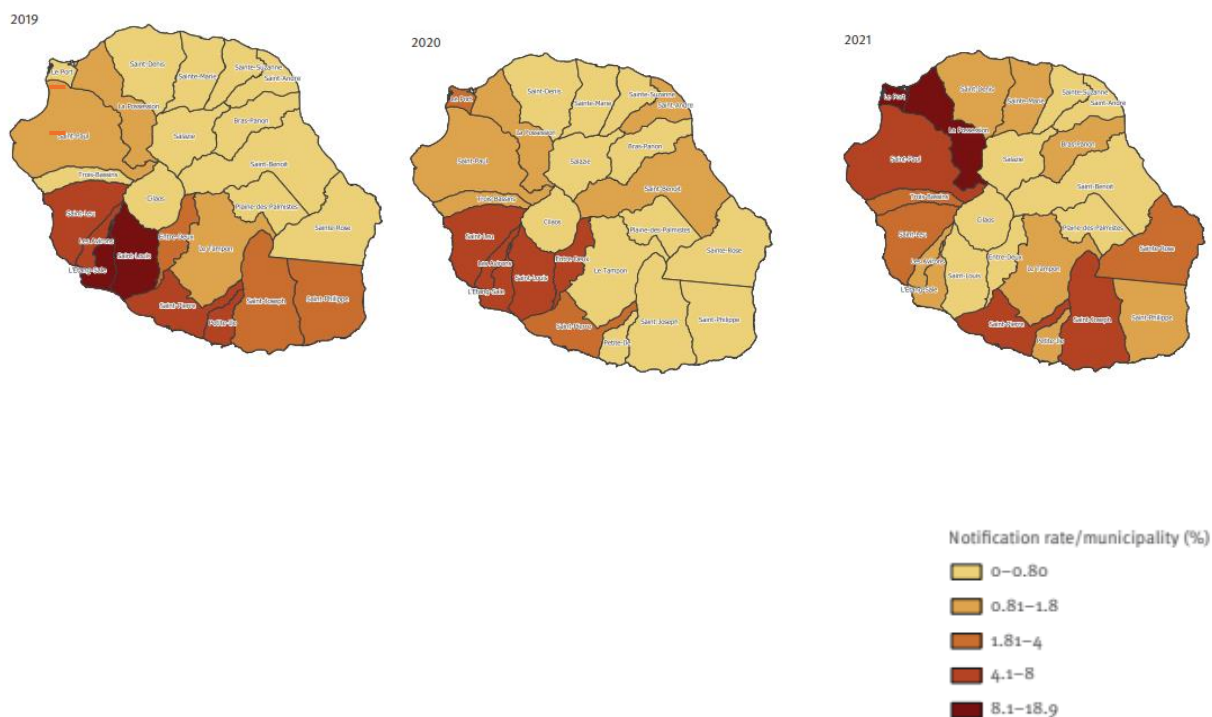


Figure 1 : Répartition des cas confirmés de dengue (Réunion, 2018 – 2021)

La figure 2 présente des cartes de la chaleur pour les années 2022 (à gauche) et 2023 (à droite). L’intensité de la couleur n’est pas comparable entre les 2 cartes. Ces couleurs ne donnent qu’une indication pour une année donnée de la localisation des cas mais ne donnent pas d’indication sur l’intensité de la transmission.

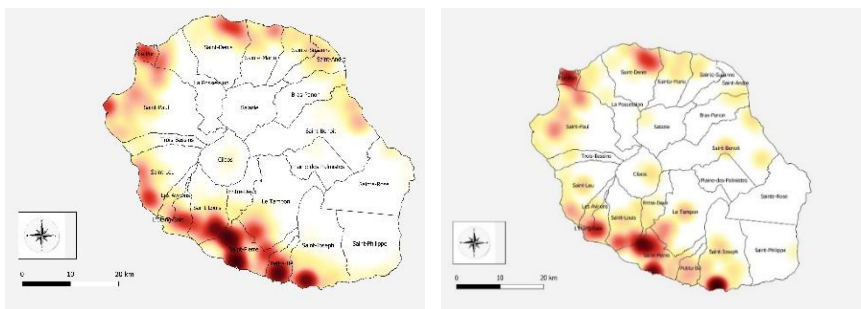


Figure 2: Répartition des cas confirmés de dengue (Réunion, 2022 – 2023)
Source de la cartographie : ARS La Réunion, service LAV.

- **Les sérotypes circulants (évolution de la distribution)**

En période inter-épidémique, l'ensemble des prélèvements PCR+ est envoyé au laboratoire de microbiologie du CHU (CNR associé des arboviroses, CNRa) pour sérotypage. En période épidémique, sont sérotypés : tous les prélèvements PCR+ issus de cas de cas importés, décédés, de formes sévères et de formes atypiques. Un échantillonnage hebdomadaire et géographiquement représentatif est également réalisé et les prélèvements sélectionnés sont sérotypés au CNRa. Le sérotypage est réalisé sous réserve technique évidemment (Ct compatible p. ex).

La distribution des sérotypes circulants de dengue est décrite dans la figure 3. Quelques cas de co-infection à DENV-1 et DENV-2 ont été détectés à La Réunion : 4 cas en 2019 et 3 cas en 2020 (35).

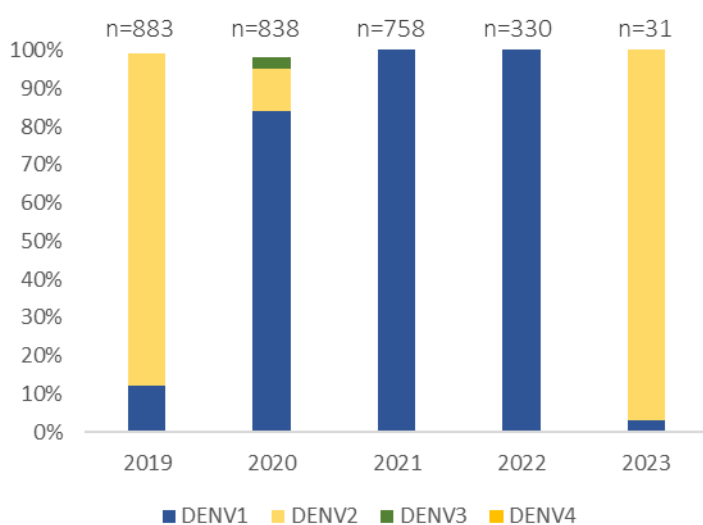


Figure 3 : Distribution des sérotypes circulants de dengue (Réunion, 2019 – 2023)

- **Sévérité des cas et distribution par âge**

- **Cas cliniques évocateurs de dengue**

SpF La Réunion ne dispose pas de données liées à l'âge pour les cas cliniquement évocateurs de dengue.

- **Cas de dengue confirmés**

L'âge médian des cas confirmés, autour de 40 ans, reste stable entre les épidémies. Cependant on note une augmentation significative du nombre de cas confirmés chez les enfants en 2021 par rapport à 2018.

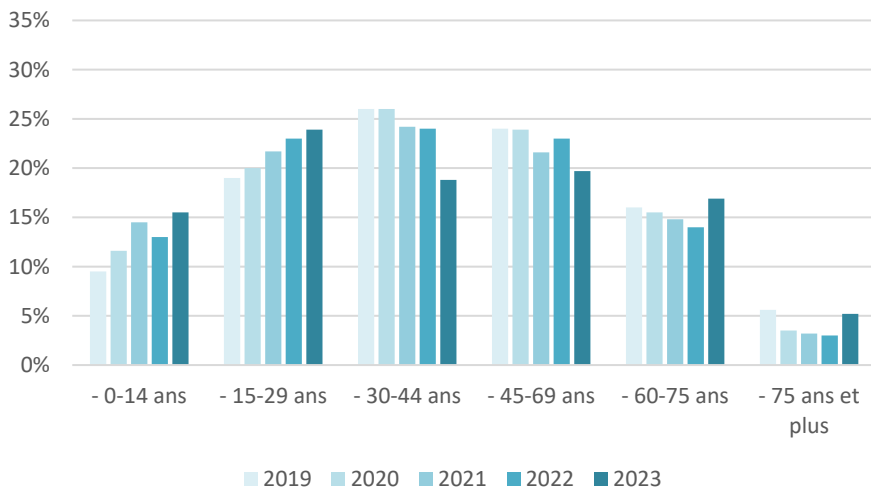
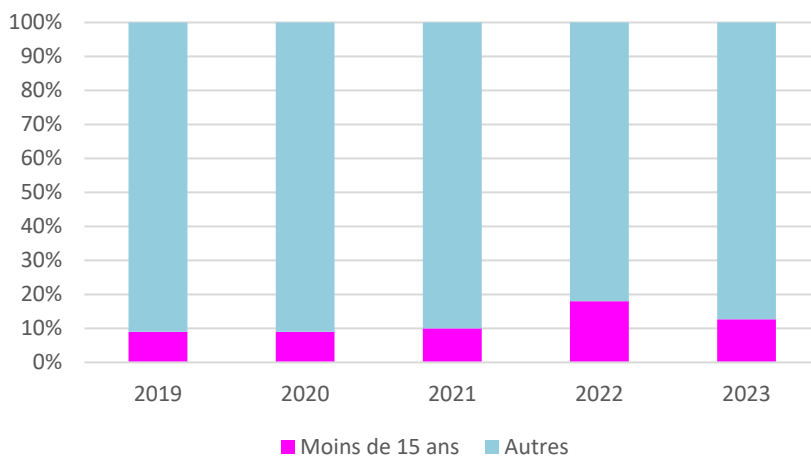


Figure 4 : Distribution des cas de dengue, par tranche d'âge (Réunion, 2019 – 2023)

- Nombre de passage aux urgences

La proportion des moins de 15 ans parmi les personnes qui ont consulté aux urgences est restée relativement stable et basse au cours du temps (autour de 10% avec un « pic » à 18% en 2022).

En général, 90 % de personnes ayant fait un passage aux urgences ont plus de 15 ans sauf en 2018.



Nombre de passages totaux : 2019 = 1 944 ; 2020 = 1 770 ; 2021 = 4 141 et 2023 = 198.

Figure 5 : Répartition par année et par tranche d'âge des passages aux urgences pour SDL (Réunion, 2019 – 2023)

- Nombre d'hospitalisations après passage aux urgences

Le nombre d'hospitalisations après passage aux urgences porte sur les hospitalisations qui durent au moins 24 heures. Ce sont les sujets plus âgés qui sont le plus hospitalisés (60 ans et plus). Les cas

hospitalisés sont superposables d'une année à l'autre mais les effectifs des enfants hospitalisés étaient faibles même si on note une augmentation significative du nombre d'hospitalisations chez les enfants en 2021 par rapport à 2018 (en corrélation avec l'augmentation significative des cas confirmés chez les moins de 15 ans). Il n'a pas été identifié de raisons particulières en lien à cette augmentation. Néanmoins, il est à noter que le sérotype circulant en 2018 était le sérotype DENV-2 et celui qui circulait majoritairement en 2021 était le sérotype DENV-1.

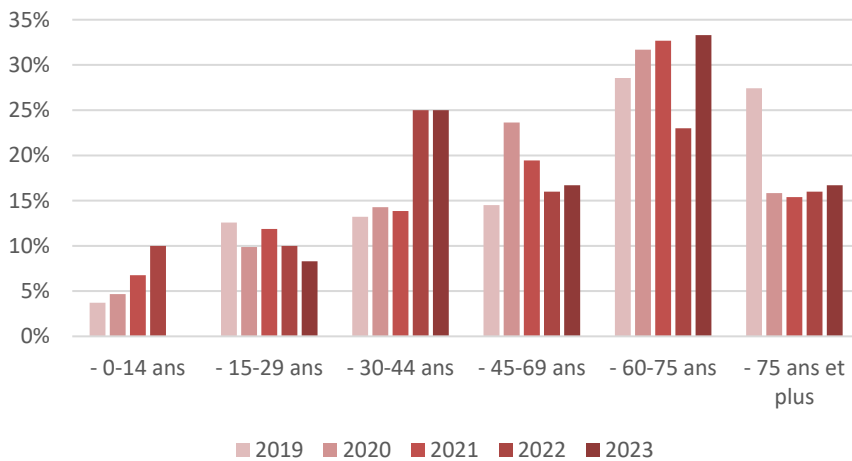


Figure 6 : Distribution des cas de dengue hospitalisés, par année et par tranche d'âge (Réunion, 2019 – 2023)

- Cas de dengue sévère

L'âge médian des cas en fonction de la sévérité de la dengue par année de 2018 à 2022 est présenté dans le tableau 3

Tableau ci-dessous.

Il est constaté que la sévérité de la dengue augmente avec l'âge. Entre 2018 et 2022, l'âge médian des cas hospitalisés et sévères variait de 55 ans à 63 ans, et l'âge médian des décès variait de 66 ans à 74 ans.

Tableau 3 : Age médian des cas de dengue en fonction de la sévérité par année (Réunion, 2018 – 2022)

Année	2018	2019	2020	2021	2022
Cas	42 [0-96]	42 [0-97]	40 [0-98]	38 [0-100]	39 [0-98]
Cas hospitalisés	55 [0-88]	63 [0-96]	59 [0-97]	58 [0-101]	56 [1-89]
Cas sévères	55 [14-76]	63 [0-93]	59 [0-90]	57 [0-93]	41 [26-70]
Décès	66 [45-88]	67 [16-93]	74 [53-94]	69 [12-90]	

La figure 7 indique que la sévérité de la dengue augmente avec l'âge à La Réunion avec une distribution par âge des cas sévères de dengue qui reste plus ou moins stable au fil des années. La plupart des formes sévères sont retrouvées dans la tranche d'âge de sujets plus âgés (60 à 75 ans) probablement en lien avec la prévalence élevée des comorbidités telles que le diabète, l'HTA et l'insuffisance rénale (toutes étant des facteurs de risque de formes sévères), dans cette tranche d'âge. Ces comorbidités constituent des facteurs de risque de formes graves de la dengue. En revanche, il y a moins de formes graves chez les sujets de moins de 15 ans (ne dépasse pas 5 % depuis 2019).

En 2022, 8 cas sévères ont été rapportés et 2 en 2023.

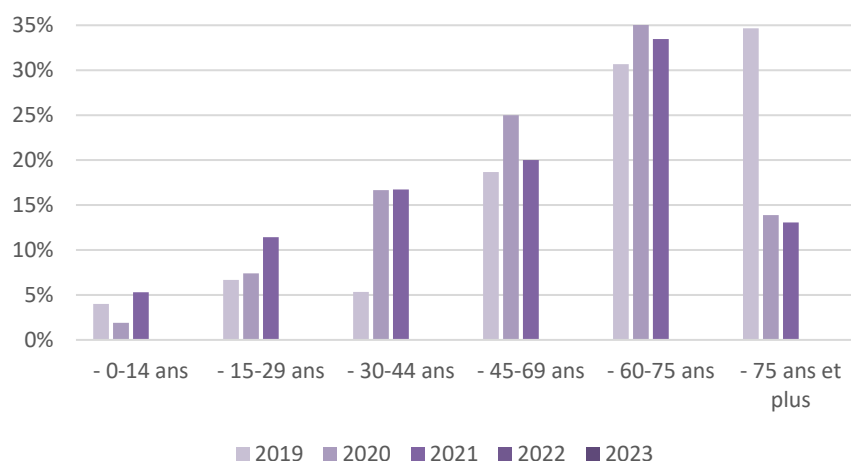


Figure 7 : Distribution des cas de dengue sévères, par année et par tranche d'âge (Réunion, 2019 – 2023)

Il est à noter que des cas de complications ophtalmiques en lien au sérotype DENV-1 ont été rapportés pour la première fois à La Réunion en 2020 et 2021. Au total, 126 patients ont été déclarés atteints de maculopathie post-dengue, soient, respectivement 0,1 % (n=18) et 0,4 % (n=108) des cas notifiés en 2020 et 2021. La maculopathie a été plus souvent diagnostiquée chez la femme (n= 84,67 %) que chez les hommes (n= 42,33 %). En 2021, 77 % (n=83) des cas de maculopathie avaient entre 15 et 44 ans. Les symptômes ophtalmiques ont commencé en moyenne 7 jours après l'apparition des symptômes de la dengue. En 2021, la maculopathie touchait plus les sujets qui faisaient une infection secondaire (p = 0,006) (35).

- Létalité

SpF La Réunion ne dispose pas de réelle distribution par âge pour les décès vu le nombre restreint (cf. Tableau 1 Tableau).

Le Tableau 4 : Caractéristiques des cas mortels et sévères de dengue, île de la Réunion, France, 2018 – semaine 35 en 2021 (n=400) détaille les caractéristiques des cas mortels et sévères de dengue à La Réunion entre 2018 et 2021.

Entre 2018 et 2021, il y avait 75 (0,1 %) décès (6 en 2018, 14 en 2019, 22 en 2020, 33 en 2021) parmi les 70 724 cas de dengue notifiés. La létalité était significativement plus élevée en cas d'infection secondaire par rapport à une primo-infection (0,22 % vs 0,09 % ; p = 0,004). Les cas mortels étaient plus âgés que les cas de dengue en général avec des âges médians à 72 ans et 40 ans respectivement. Le décès de 43 cas était directement lié à la dengue. La vieillesse (> 75 ans) et la léthargie prononcée étaient significativement plus fréquentes dans les cas graves de dengue avec issue fatale que dans les cas graves non mortels. Le décès résultait généralement d'une défaillance multiviscérale chez les personnes présentant de multiples comorbidités. En 2020, 18 des 22 cas mortels présentaient de multiples comorbidités, alors que 19 des 33 cas mortels en présentaient en 2021. Par ailleurs, 4 femmes de moins de 50 ans sont décédées subitement d'une insuffisance cardiaque sans aucun facteur de risque connu de dengue (35).

En 2022, 3 décès ont été rapportés.

Tableau 4 : Caractéristiques des cas mortels et sévères de dengue, île de la Réunion, France, 2018 – semaine 35 en 2021 (n=400)

Caractéristiques des cas de dengue	Cas graves (n= 354)*		Cas mortels (n = 46)*		Valeur de p
	n	%	n	%	
Cas présentant des facteurs de risque	274		34		
Cas > 75 ans	69	25	17	50	≤ 0,01
Cas avec signes avant-coureurs	291		35		
Cas de léthargie prononcée	130	45	23	66	≤ 0,05

* Des informations cliniques détaillées n'étaient pas disponibles pour tous les cas graves et mortels

II – Distribution/prévalence des sérotypes dans les DROM

Le tableau de distribution des sérotypes parmi les cas confirmés est présenté en figure 2. En ce qui concerne les cas sévères, lorsque le résultat de sérotypage était disponible la distribution était la suivante :

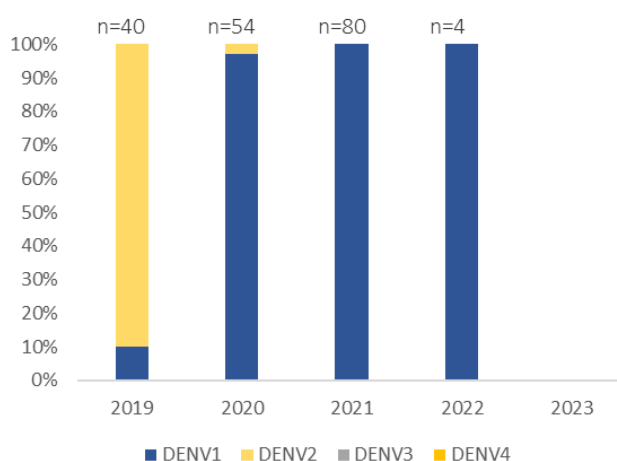


Figure 8 : Distribution des sérotypes circulants de dengue parmi les cas sévères (Réunion, 2018 – 2023)

Depuis 2023, le sérotype majoritairement circulant est DENV-2. Cette souche de DENV-2 qui circule à La Réunion, serait différente de celle qui circulait en 2019. Des recherches sont en cours pour étudier si la souche DENV-2 qui circule à La Réunion est la même que celle qui circule actuellement aux Antilles. Cette information doit être confirmée avec le CNRA.

III – Séroprévalence à la dengue en population générale

SpF La Réunion ne dispose pas de données relatives à la proportion de sujets immunisés. Tout au plus, la cellule dispose d'un nombre de cas confirmés depuis 2018 ainsi qu'un nombre de cas estimés mais ceci ne permet pas de déterminer une proportion de sujets immunisés compte-tenu de :

- Une possible non-exhaustivité dans la transmission des données relatives aux cas ;
- Une part non négligeable de cas asymptomatiques et donc non détectés
- Une diversité dans les sérotypes circulants qui ne permet pas de savoir « qui est immunisé contre quoi »

Une étude réalisée avant les 4 vagues épidémiques de 2018-2021 rapportait une séroprévalence de 3 % (44).

IV – Tests de diagnostic

La PCR est d'usage à la Réunion dans la totalité des groupes de laboratoires privés (à l'exclusion d'un seul) et publics depuis 2018. SpF La Réunion ne dispose pas des références techniques des kits de PCR utilisés par chacun des laboratoires.

La situation est similaire pour les tests sérologiques.

Des tests rapides d'orientation au diagnostic ont été utilisés entre 2019 et 2021 dans les services d'urgences (et dans quelques services intra-hospitaliers) et fournis par l'ARS mais qui ne seraient plus d'usage aujourd'hui.

V - Acceptabilité de la vaccination si nouveau vaccin disponible (TAK 003)

SpF La Réunion n'a pas connaissance d'études liées à l'acceptabilité vaccinale dans un contexte de vaccin contre la dengue conduites à La Réunion. A titre informatif, le baromètre DROM (SpF) a montré qu'à la Réunion, la défiance vaccinale s'était surtout cristallisée contre le vaccin COVID. Tout en étant meilleure qu'aux Antilles, la couverture vaccinale contre la COVID-19 peine cependant en effet à dépasser les 60%. Pour la grippe par exemple, la défiance vaccinale exprimée n'est que de 4,5% malgré une couverture vaccinale plutôt basse qui serait donc plutôt à mettre sur le compte d'une communication à perfectionner.

Annexe 5. Compte rendu de l'audition de SpF Guyane sur l'épidémiologie de la dengue

Audition réalisée le 20 février 2024.

Présents :

- SpF Guyane : Luisiane Carvalho, Tiphany Succo, Sophie Devos
- HAS : Frédérique D'Herbe, Maheninasy Rakotondrainipiana, Andrea Lasserre

I - Epidémiologie et fardeau de la dengue en Guyane

– Sur les 10 dernières années et en population générale :

En Guyane, un dispositif de surveillance de l'épidémiologie de la dengue a été mis en place depuis 2006 et une surveillance par secteur géographique depuis 2012.

Les épidémiologies de dengue sont, dans la plupart du temps, des épidémies à cheval sur 2 ans et qui peuvent durer pendant un an ou un an et demi. Depuis 2012, la Guyane a fait face à 3 épidémies (2012-2013, 2020-2021, et l'épidémie actuelle 2023-2024). A noter qu'il est observé une modification de l'épidémiologie de la dengue depuis l'émergence des virus zika et chikungunya dont la Guyane a fait face en 2014 – 2015 pour chikungunya et en 2016 pour zika.

Entre 2016 à 2019, aucun cas de dengue autochtone n'a été détecté dans le territoire.

• Taux d'incidence de la dengue (cas confirmés)

Pendant l'épidémie de 2012-2013, les classes d'âge les plus touchées sont les enfants de 11 à 17 ans et les adultes de 25 à 39 ans.

L'épidémie actuelle (2023 – 2024) semble associée avec le taux d'incidence le plus élevé (9,9 pour 1000 habitant en 2023 et 14,5 pour 1000 habitants en 2024) (Tableau 1). Les indicateurs ont atteint des niveaux supérieurs à ceux observés durant le pic de la précédente épidémie en 2020, quel que soit le secteur (38). Au 20 février 2024, l'épidémie est encore en cours.

Tableau 1 : Nombre annuel de cas confirmés de dengue et taux annuel d'incidence pour 1000 hab., par secteur et Guyane entière, 2012 à 2024. Source : Santé publique France

Année	Nombre cas confirmés								Taux d'incidence pour 1000 des cas confirmés							
	Guyane	Littoral Ouest	Savanes	Cayenne	Maroni	Oyapock	Interieur Est	Interieur	Guyane	Littoral Ouest	Savanes	Cayenne	Maroni	Oyapock	Interieur Est	Interieur
2012	1079	142	455	190	37	30	7	0	4	2,5	9,7	1,6	1	4,9	1,4	0
2013	3293	461	503	2115	66	112	36	0	12,1	8,2	10,7	17,6	1,8	18,2	7,4	0
2014	205	13	65	100	19	3	4	0	0,8	0,2	1,4	0,8	0,5	0,5	0,8	0
2015	61	2	16	38	0	3	2	0	0,2	0	0,3	0,3	0	0,5	0,4	0
2016	6	0	0	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0,2	0,4	0
2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2019	259	9	178	25	46	1	0	0	1	0,2	3,8	0,2	1,2	0,2	0	0
2020	4098	718	1220	1829	189	56	86	0	15,1	12,8	25,9	15,3	5,1	9,1	17,7	0
2021	711	8	52	631	8	7	5	0	2,6	0,1	1,1	5,3	0,2	1,1	1	0
2022	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2023	2698	619	1102	800	152	20	5	0	9,9	11	23,4	6,7	4,1	3,2	1	0
2024	3929	230	503	3028	42	86	40	0	14,5	4,1	10,7	25,3	1,1	14	8,2	0
Total	16341	2202	4095	8759	560	319	187	0	60,1	39,1	86,9	73,1	15	51,8	38,5	0

- **La sévérité des cas dengue (hospitalisation, dengue sévère/DHF, taux de mortalité)**

Pendant l'épidémie de 2012-2013, 700 cas ont été hospitalisés avec un taux de sévérité de 0,5 % et 6 décès. Lors de l'épidémie de 2020, il y a eu 300 hospitalisations avec 9 % de dengue sévère.

Pour l'épidémie actuelle, le taux de sévérité est de 12 % et le taux de morbidité associé est de 69 % avec 4 % de décès. Les comorbidités associées sont le diabète (7 %), l'insuffisance rénale, les affections cardio-pulmonaires (10 %), l'immunodépression (4 %), les hémoglobinopathies (9 %), les thrombocytopathies (1 %) et l'obésité morbide (11 %) (115).

Tableau 2: Nombre annuel de cas de dengue hospitalisés par secteur et Guyane entière, taux annuel d'incidence pour 1000 hab., niveau annuel de sévérité et nombre annuel de décès, Guyane, 2012 à 2024. Source : Santé publique France

Année	Nombre de cas hospitalisés									TI des cas hospitalisés	Niveau de sévérité (classification OMS)				Nombre de décès
	Guyane	Littoral Ouest	Savanes	Cayenne	Maroni	Oyapock	Interieur Est	Interieur	Secteur ND		Guyane	Communes	Avec facteurs d'aler	Sévères	
2012	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
2013	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
2014	11	1	2	6	1	0	1	1	0	0,04	2	6	3	0	0
2015	6	0	2	2	0	0	1	1	1	0,02	1	4	1	0	0
2016	9	1	2	4	1	0	1	1	0	0,03	4	5	0	0	0
2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0
2018	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0
2019	7	0	5	1	1	0	0	0	0	0,03	4	2	1	0	1
2020	161	2	67	81	7	2	2	2	0	0,59	45	101	15	0	1
2021	33	0	8	22	0	3	0	0	0	0,12	9	22	2	0	1
2022	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0	0	0	0	0
2023	183	2	112	57	5	1	1	1	5	0,67	90	74	14	5	2
2024	118	0	2	4	0	0	0	0	112	0,43	2	2	2	112	1
Total	522	6	67	177	15	6	6	6	112	1,92	157	216	38	111	6

Les figures 1 et 2 illustrent l'évolution annuelle du nombre de cas confirmés et du taux d'incidence par secteur en Guyane de 2012 à 2024.

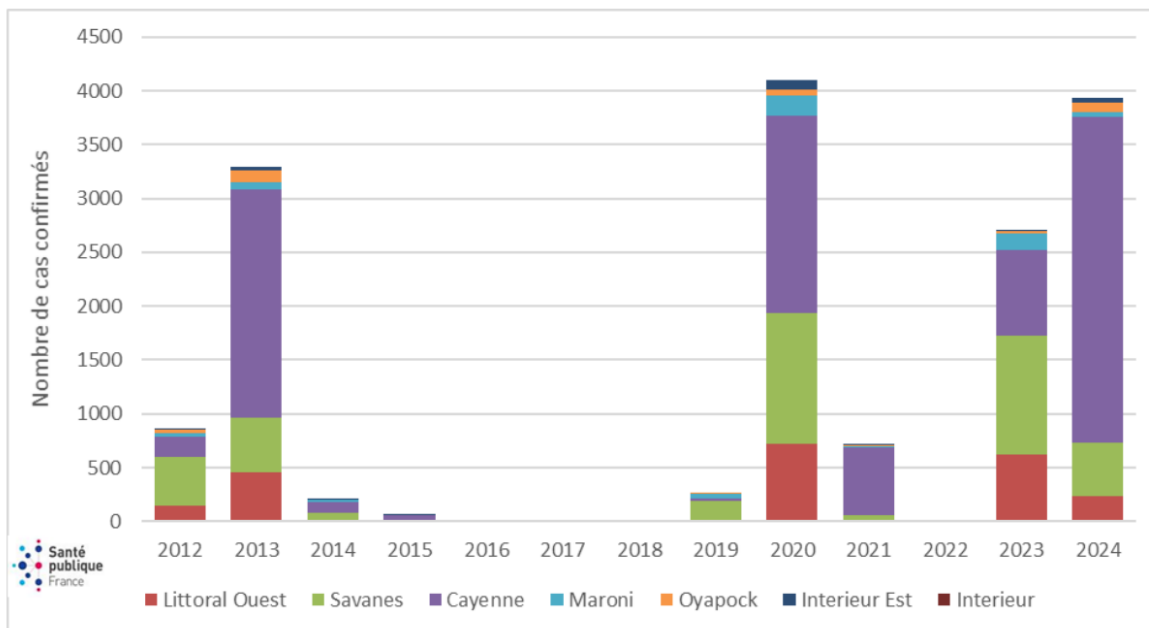


Figure 1 : Evolution annuelle du nombre de cas confirmés de dengue par secteur géographique de résidence, Guyane, 2012 à 2024. Source : Santé publique France

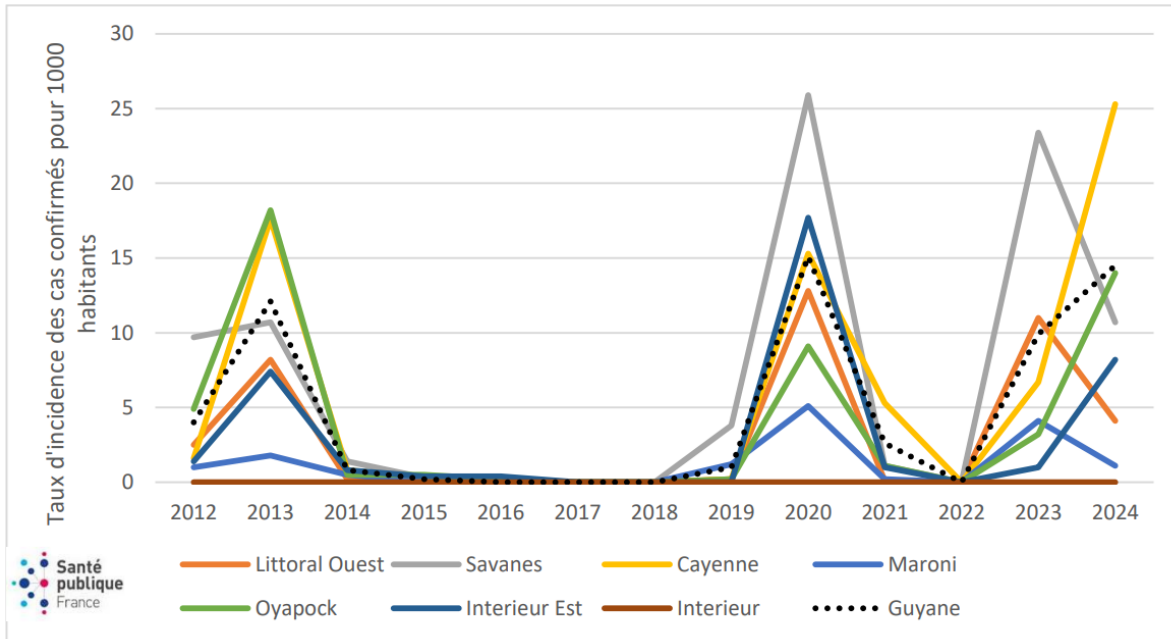


Figure 2 : Evolution annuelle du taux d'incidence des cas confirmés de dengue, par secteur, Guyane, 2012-2024

Lors des 3 épidémies survenues en Guyane entre 2012 et 2024, tous les secteurs de la Guyane ont été touchés avec des taux d'incidence qui diffèrent selon les épidémies. En effet, lors de l'épidémie de 2020-2021 c'est le secteur des Savanes qui avait le taux d'incidence le plus élevé. Dans l'épidémie actuelle (2023-2024), l'épidémie a débuté dans la ville de Kourou (secteur des Savanes) qui a été suivi par la suite par l'île de Cayenne. Mais à noter que la densité de population varie en fonction des secteurs : l'île de Cayenne est le plus peuplé (environ 120.000 personnes) suivi du secteur des Savanes (environ 70.000 personnes) et le secteur d'Oyapock est le moins peuplé.

La figure 3 illustre le taux d'incidence des cas hospitalisés pendant les 10 dernières années. L'épidémie de 2012-2013 n'est pas représenté.

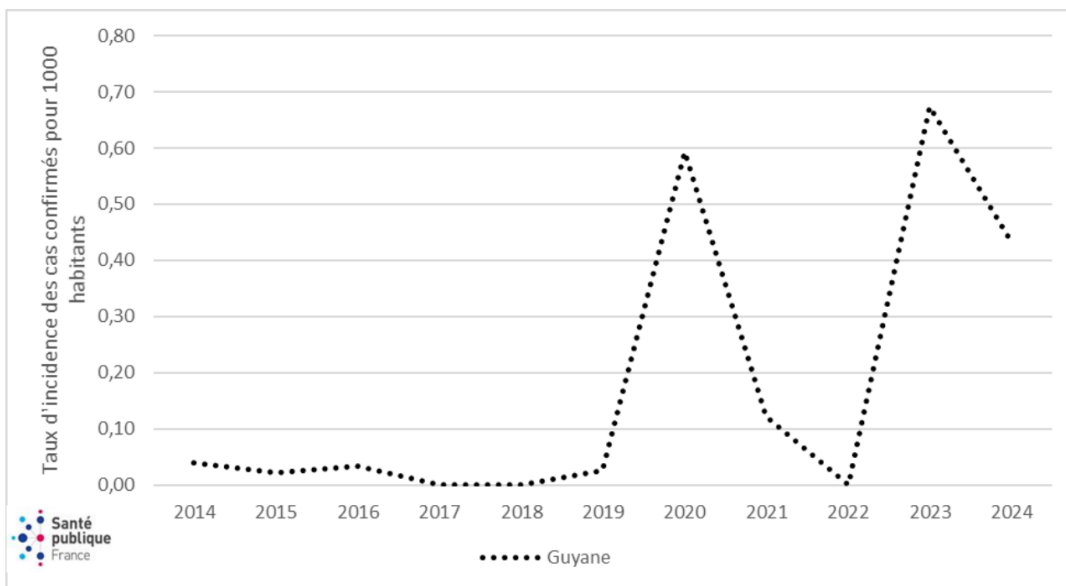


Figure 3 : Evolution annuelle du taux d'incidence des cas de dengue hospitalisés pour 1000 hab. Guyane, 2014 à 2024. Source : Santé publique France

La figure 4 illustre le nombre de cas de dengue hospitalisés par niveau de sévérité. Dans l'ensemble, la proportion de dengue sévère reste faible.

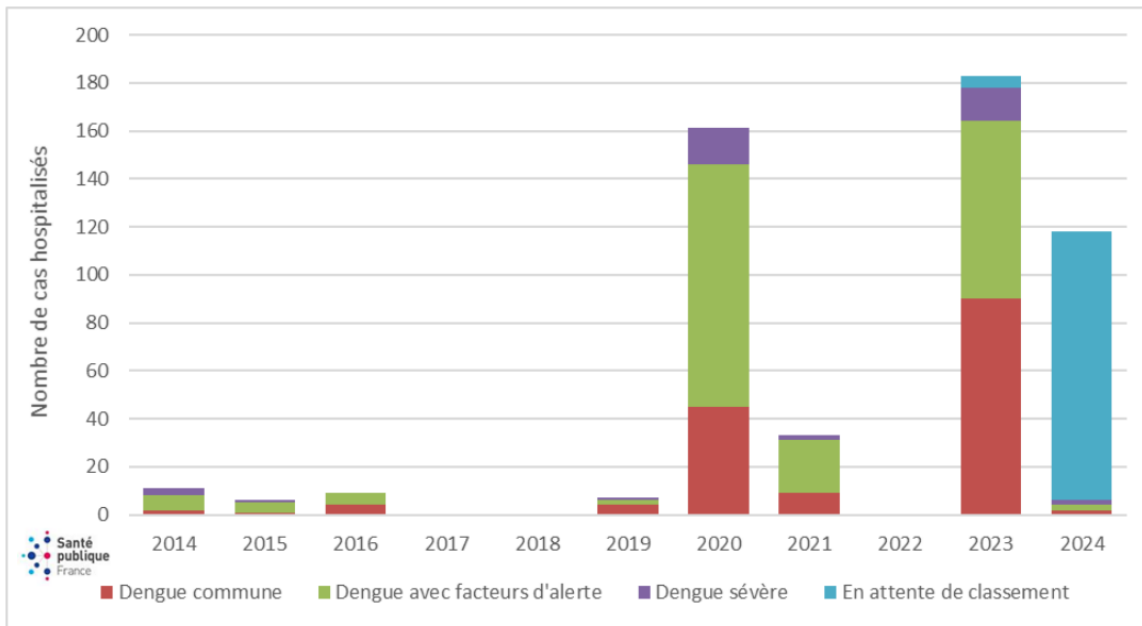



Figure 4 : Evolution annuelle du nombre de cas de dengue hospitalisés par niveau de sévérité selon la classification OMS 2009, Guyane, 2014 à 2024

- Sur les 5 dernières années (2019 – 2023) :
 - Géolocalisation des cas confirmés

Tableau 3 : Nombre de cas confirmés de dengue et taux d'incidence, par commune, Guyane, 2019- 2024. Source Santé publique France

Communes	Nombre de cas confirmés	Population	Taux d'incidence pour 1000 habitants
Apatou	75	8830	8,5
Awala Yalimapo	18	1405	12,8
Camopi	27	1810	14,9
Cayenne	3060	60947	50,2
Grand Santi	149	7459	20,0
Iracoubo	11	1846	6,0
Kourou	2361	26726	88,3
Mana	125	10729	11,7
Maripasoula	188	12919	14,6
Matoury	866	32768	26,4
Montsinéry Tonnegrande	55	2548	21,6
Ouanary	1	183	5,5
Papaïchton	25	8042	3,1
Régina	31	939	33,0
Rémire Montjoly	2388	26170	91,2
Roura	105	3924	26,8
Saint Elie	0	148	0,0
Saint Georges	142	4168	34,1
Saint Laurent du Maroni	1441	44130	32,7
Saül	0	160	0,0
Sinnamary	75	2987	25,1
Total Guyane	11697	271829	43
Commune non déterminée ou hors guyane	677	/	/

Tableau 4 : Nombre de cas confirmés de dengue et taux d'incidence, par secteur, Guyane, 2019- 2024. Source Santé publique France

 Secteurs	Nombre de cas confirmés	Population	Taux d'incidence pour 1000 habitants
Littoral Ouest	1584	56264	28,2
Savanes	3056	47098	64,9
Ile de Cayenne	6314	119885	52,7
Maroni	437	37250	11,7
Oyapock	170	6161	27,6
Interieur Est	136	4863	28
Interieur	0	308	0
Total Guyane	11697	271829	43

Les tableaux 3 et 4 Tableau et Tableau ci-dessus détaillent le taux d'incidence pour 1 000 habitants des cas confirmés de dengue par commune et par secteur. Dans l'ensemble, entre 2019 et 2024, parmi les 3 grands pôles urbains de Guyane, c'est le secteur de Cayenne qui est le plus touché par la dengue avec un taux d'incidence de 91,2 dans la commune de Rémire Monjoly, de 50,2 pour 1 000 habitants dans la commune de Cayenne et de 26,4 pour 1 000 habitants dans la commune de Matoury. Puis, il est suivi du secteur des Savanes avec un taux d'incidence de 88,3 pour 1 000 habitants dans la commune de Kourou.

A noter que sur les 3 dernières épidémies, les premiers foyers étaient toujours dans la ville de Kourou.


– **Sévérité des cas et distribution par âge**

• **Cas cliniques évocateurs de dengue**

Les données sur les cas cliniques évocateurs proviennent d'un réseau de médecins généralistes. On retrouve ici les taux d'incidence les plus élevés concernant les 3 pôles urbains (Ile de Cayenne, Savanes et le Littoral Ouest) (Tableau 5 Tableau).

Concernant la répartition par classes d'âge, elle n'est pas disponible pour les cas cliniquement évocateurs.

Tableau 5 : Nombre de cas cliniquement évocateurs de dengue et taux d'incidence, par secteur, Guyane, 2019-2024. Source Santé publique France

 Secteurs	Nombre de cas	Population	Taux d'incidence
Littoral Ouest	5249	56264	93
Savanes	7115	47098	151
Ile de Cayenne	13623	119885	114
Maroni	814	37250	22
Oyapock	399	6161	65
Interieur Est	120	4863	25
Interieur	1	308	3
Total Guyane	27555	271829	101


- **Cas de dengue confirmés**

Pour les cas confirmés, l'analyse de l'épidémie 2012-13 montre une proportion significativement plus importante des [11-17] ans et des [25-39] ans ($p < 10^{-5}$) par rapport à la population générale. Les moins de 3 ans, les [18-24] ans et les [40-50] ans étaient significativement moins nombreux qu'en population générale.

- **Nombre de passage aux urgences**

En général, entre 2019 et 2024, la part d'activité en lien avec la dengue au niveau des urgences tourne autour de 10 à 15 % (Tableau 6 Tableau 6). Les cas hospitalisés présentés dans le tableau 6 concernent les suivis spécifiques des cas de dengue confirmés qui peuvent rester moins de 24h.

Tableau 6 : Nombre de passages aux urgences pour dengue et part d'activité de la dengue aux urgences, par centre hospitalier, Guyane, 2019-2024. Source Santé publique France

 CH	Nombre de cas passages pour dengue	Part d'activité dengue*	Nombre d'hospitalisations après passage pour dengue**	Taux d'hospitalisation
CHC	1737	3%	225	13%
CHK	1196	6%	213	18%
CHOG	844	5%	178	21%
Total	3777	4%	568	15%
* Calculée sur 2023-2024 (pas de dénominateurs sur 2019-2022)				
** Comprend aussi les hospitalisations en UHCD				
Les données d'hospitalisation sont incomplètes pour le CHOG à partir de 2023				

- **Nombre d'hospitalisations après passage aux urgences par tranche d'âge**

Entre 2019 et 2024, ce sont les classes d'âge de 15-29 ans (26 %) et 30-34 ans qui sont les plus hospitalisés. Dans la tranche d'âge de 6-14 ans, le taux d'hospitalisation pour la dengue était de 17 %.

Tableau 7 : Répartition par classe d'âge du nombre de cas de dengue hospitalisés, Guyane, 2019 à 2024. Source : Santé publique France

Classe d'âge	Nombre	%
Moins de 6 ans	55	10%
6-14 ans	90	17%
15-29 ans	137	26%
30-44 ans	111	21%
45-59 ans	59	11%
60 ans et plus	34	6%
<i>Age manquant</i>	42	8%
Total	528	

- **Cas de dengue sévère**

Dans l'ensemble, et lors de 2 épidémies, il y avait plus de cas de dengue sévère dans la tranche d'âge des 15-44 ans (47 % dans l'épidémie de 2020-2021 et 53 % dans l'épidémie actuelle). Néanmoins, il est noté que dans l'épidémie actuelle (2023-2024), la part des cas de dengue sévère parmi les cas hospitalisés est plus élevé dans les âges extrêmes : 38 % chez les plus de 64 ans et 16 % chez les moins de 7 ans.

Tableau 8 : Niveau de sévérité selon la classification OMS 2009 des cas de dengue hospitalisés par âge, Guyane, 2020-2021 et 2023-2024 (années complètes)

Années	Age	Dengue commune		Dengue commune avec signes d'alerte		Dengue sévère		Total cas hospitalisés	Part de dengues sévères parmi les cas hospitalisés
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%		
		2020-2021	0-6 ans	12	22%	8	7%		
	7-14 ans	11	20%	21	17%	2	12%	34	6%
	15-44 ans	18	33%	68	55%	8	47%	94	9%
	45-64 ans	9	17%	19	15%	3	18%	31	10%
	>64 ans	4	7%	7	6%	2	12%	13	15%
2023-2024*	0-6 ans	14	15%	2	3%	3	18%	19	16%
	7-14 ans	18	20%	15	20%	1	6%	34	3%
	15-44 ans	44	48%	47	62%	9	53%	100	9%
	45-64 ans	14	15%	9	12%	1	6%	24	4%
	>64 ans	2	2%	3	4%	3	18%	8	38%

*306 hospitalisations en cours de classement non comptabilisées dans cette analyse

II – Distribution/prévalence des sérotypes en Guyane

En général, on retrouve deux sérotypes qui co-circulent avec un sérotype qui devient majoritaire. Mais il y a possibilité de co-circulation des 4 sérotypes en Guyane. Par ailleurs, la distribution des sérotypes varie selon les secteurs. Mais, il est important de noter que dans 6 épidémies sur 10, le sérotype DENV- 2 était toujours décrit.

Dans l'épidémie de 2012-2013, il y avait une co-circulation des 4 sérotypes avec du DENV-2 dans 95 % des cas, du DENV-4 dans 5 % des cas. Le sérotypes DENV-1 et DENV-3 représentaient moins de 1 %.

Dans l'épidémie de 2020-2021, les premiers cas étaient dus au sérotype DENV-2 puis le sérotype DENV-1 était devenu majoritaire.

L'épidémie actuelle (2023-2024) a été initialement dû au sérotype DENV-3 avec une co-circulation du DENV-2 qui est devenu à un niveau de circulation équivalent au DENV-3 en 2024.

A noter que, selon le CNR, c'est une nouvelle souche qui circule pour le DENV-3.

Tableau 9 : Répartition annuelle des sérotypes du virus de la dengue, Guyane, 2019 à 2024

Année	DEN-1		DEN-2		DEN-3		Total cas confirmés avec sérotype	Part cas confirmés avec sérotype
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%		
2019	63	32%	135	68%	0	0%	198	76%
2020	1237	87%	178	12%	12	1%	1427	35%
2021	448	98%	7	2%	4	1%	459	65%
2022	0	0%	1	50%	1	50%	2	100%
2023	17	1%	274	14%	1708	85%	1999	74%
2024	2	0%	471	45%	580	55%	1053	27%
Total	1767	34%	1066	21%	2305	45%	5138	44%

Tableau 10 : Répartition annuelle des sérotypes du virus de la dengue, par secteur, Guyane, 2019 à 2024

Principaux secteurs	DEN-1		DEN-2		DEN-3		Total cas confirmés avec sérotype	Part cas confirmés avec sérotype
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%		
Littoral Ouest	81	14%	30	5%	487	81%	598	38%
Savanes	232	14%	305	19%	1097	67%	1634	53%
Ile de Cayenne	1235	50%	673	27%	573	23%	2481	39%
Maroni	106	55%	4	2%	81	42%	191	44%
Oyapock	7	44%	2	13%	7	44%	16	9%
Intérieur Est	20	71%	3	11%	5	18%	28	21%
Intérieur	0		0		0		0	

Intérieur-Est : essentiellement des sérotypages sur 2020-2021

Dans le tableau 11 ci-dessous, il est noté que la part des cas confirmés au sérotype DENV-3 était plus élevé en comparaison aux autres sérotypes pour la tranche d'âge de 7 à 14 ans pour les épidémies de 2012-2013 et 2020-2021.

Tableau 11: Répartition des sérotypes du virus de la dengue par âge, Guyane, 2012-2013, 2019-2020 et 2023-2024 (années complètes)

Années	Age	DEN-1		DEN-2		DEN-3		DEN-4		Total cas confirmés	Part cas confirmés avec sérotype
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%		
2012-2013	0-6 ans	2	13%	136	13%	1	14%	4	4%	577	25%
	7-14 ans	5	33%	182	17%	2	29%	16	18%	924	22%
	15-44 ans	6	40%	556	53%	3	43%	53	59%	2221	28%
	45-64 ans	2	13%	149	14%	1	14%	16	18%	630	27%
	>64 ans	0	0%	21	2%	0	0%	1	1%	85	26%
2020-2021	0-6 ans	94	6%	12	8%	1	7%	0	0%	383	28%
	7-14 ans	348	21%	27	18%	4	27%	0	0%	1052	36%
	15-44 ans	848	51%	76	50%	4	27%	0	0%	2588	36%
	45-64 ans	318	19%	33	22%	6	40%	0	0%	859	42%
	>64 ans	45	3%	5	3%	0	0%	0	0%	120	42%
2023-2024	0-6 ans	0	0%	55	6%	117	5%	0	0%	486	35%
	7-14 ans	1	5%	135	16%	370	15%	0	0%	1522	33%
	15-44 ans	14	74%	499	58%	1473	60%	0	0%	4707	42%
	45-64 ans	3	16%	150	17%	422	17%	0	0%	1411	41%
	>64 ans	1	5%	26	3%	63	3%	0	0%	282	32%

Dans l'ensemble, le nombre de cas sévère dont le sérotype est connu est très faible, ne permettant pas d'apporter des conclusions solides (Tableau 12Tableau).

Dans l'épidémie de 2020-2021, le sérotype DENV-1 était majoritaire. Ce qui pourrait expliquer le nombre de dengue sévère plus élevé en lien à ce sérotype. Il y avait 4 cas sévère à DENV-1 (dont 2 cas chez les enfants de moins de 14 ans et 2 cas chez les adultes de la tranche d'âge de 45-64 ans), 1 cas sévère à DENV-2 (chez les sujets âgés de plus de 64 ans) et 1 cas sévère à DENV-3 (chez les sujets de la tranche d'âge de 15-44 ans). A noter que DENV-3 ne circulait pas de manière majoritaire lors de cette épidémie (Tableau 12Tableau).

Dans l'épidémie actuelle, les sérotypes DENV-2 et DENV-3 sont majoritaires. Néanmoins, on note qu'il y a numériquement plus de cas sévère à DENV-3 (10 cas) que à DENV-2 (2 cas). Pour les cas de dengue sévère à DENV-3, il y avait 8 cas comptabilisés chez les sujets de moins de 44 ans dont 2 sujets de moins de 7 ans, 1 sujet de 7 à 14 ans et 5 sujets de 15 à 44 ans (Tableau 12 Tableau).

Tableau 12 : Répartition des sérotypes du virus de la dengue des cas sévères selon la classification OMS 2009 de dengue hospitalisée par âge, Guyane, 2020-2021 et 2023-2024 (années complètes)

Années	Age	Total cas hospitalisés	Part de sérotypage parmi les cas hospitalisés	Nombre de cas sévères dont le sérotype est connu			
				DEN-1	DEN-2	DEN-3	DEN-4
2020-2021	0-6 ans	23	17%	1	0	0	/
	7-14 ans	34	18%	1	0	0	/
	15-44 ans	94	15%	0	0	1	/
	45-64 ans	31	32%	2	0	0	/
	>64 ans	13	15%	0	1	0	/
2023-2024*	0-6 ans	19	79%	0	0	2	/
	7-14 ans	34	94%	0	0	1	/
	15-44 ans	100	88%	0	1	5	/
	45-64 ans	24	88%	0	1	0	/
	>64 ans	8	75%	0	0	2	/

*306 hospitalisations en cours de classement non comptabilisées dans cette analyse

III – Séroprévalence à la dengue en population générale

L'étude de séroprévalence des arboviroses conduite en population générale par l'Institut Pasteur de la Guyane de juin à octobre 2017 (43) avait permis de réaliser les estimations suivantes pour la dengue :

- Guyane entière : 73,1% [IC à 95% : 70,6 – 75,4]
- DENV-1 : 68,9 %
- DENV-2 : 38,8 %
- DENV-3 : 42,3 %
- DENV-4 : 56,1 %

Voici ci-dessous, la répartition de la séroprévalence par tranche d'âge :

- 2 à 14 ans : 52,8 (IC à 95 % : 47,1-58,3)
- 15 à 24 ans : 76.9 (IC à 95 % : 71.6–81.4)
- 25 à 34 ans : 77.6 (IC à 95 % : 72.7–81.8)
- 35 à 44 ans : 79.1 (IC à 95 % : 73.6–83.8)
- 45 à 54 ans : 86.2 (IC à 95 % : 81.3–89.8)
- 55 à 64 ans : 85.6 (IC à 95 % : 80.1–89.8)
- ≥65 : 90.5 (IC à 95 % : 82.9–95.0)

IV – Tests de dépistage

SpF Guyane n'a pas connaissance de l'existence de tests de dépistage plus performants depuis 2022.

V - Acceptabilité de la vaccination si nouveau vaccin disponible (TAK 003)

Santé publique France, notamment à travers son enquête Baromètre santé, assure le suivi de l'adhésion vaccinale et des réticences vis-à-vis de certaines vaccinations spécifiques. Dans les DROM, interrogés en 2021 (107), la proportion de personnes de 18 à 75 ans défavorables à certaines vaccinations apparaît nettement supérieure à la métropole, s'élevant à 48 % à la Réunion, 50 % en Guyane, 59 % en Guadeloupe et 64 % en Martinique. Ces données ne concernent pas spécifiquement le vaccin contre la dengue mais illustrent la faible adhésion à la vaccination d'une manière générale.

Annexe 6. Compte-rendu de l'audition de SpF Antilles sur l'épidémiologie de la dengue

Audition réalisée le 06 février 2024.

Présents :

- SpF Antilles : Lucie Léon, Jacques Rosine, Mathilde Melin
- HAS : Frédérique D'Herbe, Maheninasny Rakotondrainipiana, Andrea Lasserre

Auteur : Maheninasny Rakotondrainipiana

Contributeurs : Frédérique D'Herbe, Andrea Lasserre, Lucie Léon

I - Epidémiologie et fardeau de la dengue aux Antilles (2009 – 2024)

L'archipel de Guadeloupe, la Martinique, Saint-Martin et Saint-Barthélemy sont les quatre territoires français de la zone caraïbe dont Santé publique France Antilles a en charge, entre autres missions, la surveillance épidémiologique de la dengue. Les Antilles françaises sont régulièrement confrontées à des épidémies ou des recrudescences de cas de dengue depuis plus de 20 ans, tout comme certains pays de la Caraïbe ou d'Amérique centrale. La fréquence des épidémies est d'environ une épidémie tous les 2-3 ans, et généralement en période de pluie (juin-novembre). Depuis 2001, la Martinique a connu 7 épidémies de dengue. Depuis 2005 (début de la surveillance dans les trois autres territoires), la Guadeloupe a connu 6 épidémies, les îles de Saint-Martin et Saint-Barthélemy en ont connu 7. L'ensemble des 4 sérotypes a déjà circulé dans les 4 territoires lors de ces épidémies, néanmoins un sérotype donné a toujours été identifié majoritairement au cours de chaque épidémie, le sérotype majoritaire variant d'une épidémie à l'autre et selon le territoire concerné. Entre 2014 et 2018, ces territoires ont connu deux émergences d'arboviroses (chikungunya en 2014 et Zika en 2016), période durant laquelle aucune circulation de la dengue n'a été objectivée. L'article de L'Azou *et al.* paru en 2014 décrit les épidémies de 2000 à 2012 (116).

En 2023, plus de 70 % des cas de dengue importés enregistrés en France hexagonale correspondent aux cas de dengue des Antilles françaises exportés vers l'hexagone.

Actuellement, les 4 territoires français de la Caraïbe sont en épidémie de dengue. Le pic était atteint en novembre 2023. Le sérotype 2 est majoritaire sur l'ensemble des Antilles françaises.

Les figures 1 et 2 ci-dessous résument les historiques des épidémies de dengue survenues en Martinique et en Guadeloupe depuis 2012. En général, à chaque période épidémique donnée, les 2 territoires sont touchés.

Il est noté que dans une même période, le sérotype dominant varie d'un territoire à l'autre : DENV-2 en Martinique et DENV-1 en Guadeloupe lors de l'épidémie de 2013-2014 ; DENV-3 pour la Martinique et DENV-2 pour la Guadeloupe dans la période 2019-2021, sauf pour l'épidémie actuelle où le DENV-2 est dominant dans les 2 territoires.

Il est noté que, pour la Martinique et la Guadeloupe, les épidémies survenues dans la période de 2019 à 2021 étaient celles qui étaient de plus grande ampleur avec 33 020 cas cliniques et 17 décès en Martinique ; et 23 600 cas cliniques et 2 décès en Guadeloupe.

Il est noté qu'en période épidémique, il n'y a pas de confirmation biologique systématique effectuée devant les cas cliniquement évocateurs de dengue.

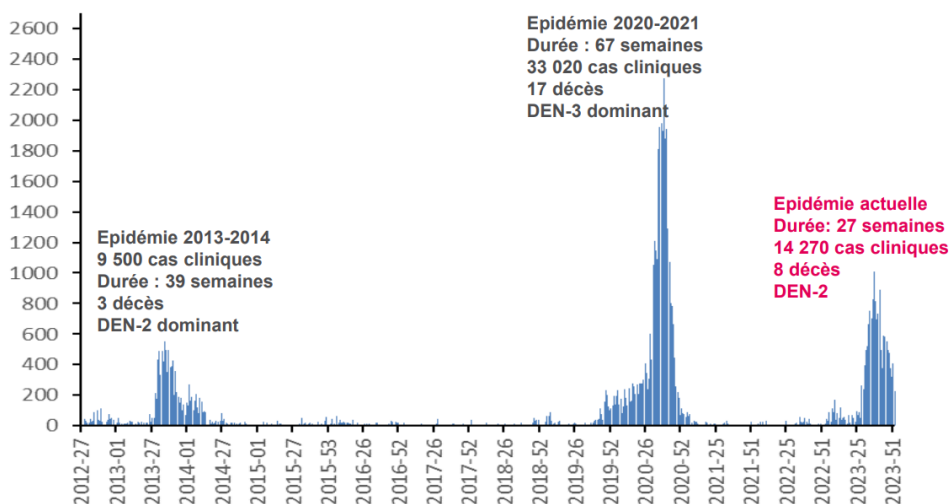


Figure 1 : Historique des épidémies de dengue depuis 2012 en Martinique (source : réseau des médecins sentinelles)

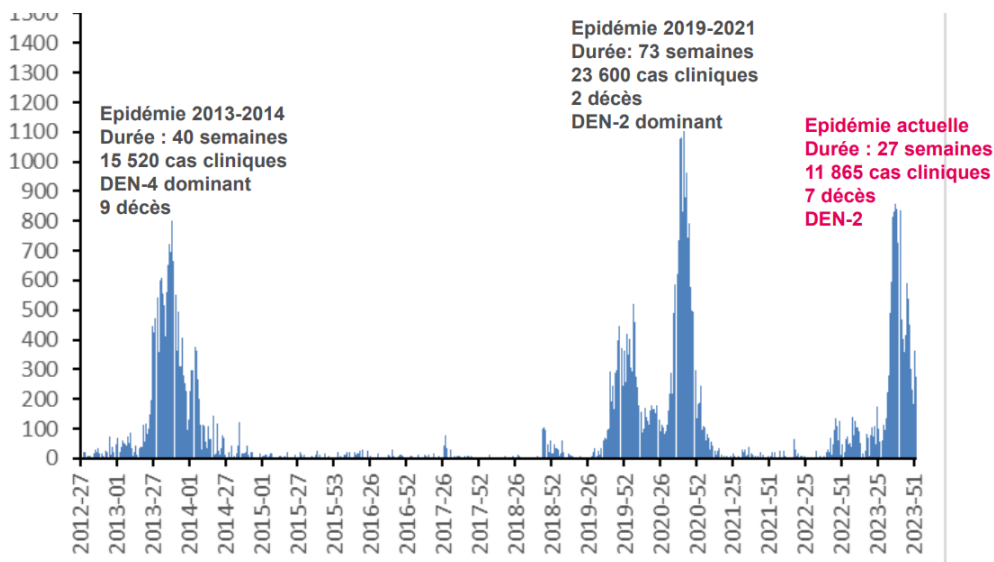


Figure 2 : Historique des épidémies de dengue depuis 2012 en Guadeloupe (source : réseau des médecins sentinelles)

– **Taux d’incidence de la dengue (cas confirmés, dengue sévère/Dengue hémorragique)**

Les tableaux 1 et 2 présentent les caractéristiques des quatre dernières épidémies de dengue en Guadeloupe et en Martinique. Dans tout le document, le taux d’incidence est calculé pour 100 000 habitants.

Tableau 1 : Caractéristiques des épidémies de dengue (Martinique, 2009 – 2024)

Epidémies de dengue	Durée en nombre de semaines	Taux d'incidence cas cliniques	Taux d'incidence cas graves (parmi les cas cliniques)	Sérotype majoritaire
2009 - 2010	36	10148,4	NA	DENV-1
2013 - 2014	39	2474,5	NA	DENV-2
2019 - 2021	67	9272,4	141,9	DENV-3
2023 – 2024*	27	4101,4	182,2	DENV-2

* : épidémie en cours ; taux d'incidence pour 100 000 ha

Tableau 2 : Caractéristiques des épidémies de dengue (Guadeloupe, 2009 – 2024)

Epidémies de dengue	Durée en nombre de semaines	Taux d'incidence cas cliniques	Taux d'incidence cas graves (parmi les cas cliniques)	Sérotype majoritaire
2009 - 2010	47	10858,9	210,0	DENV-1
2013 - 2014	40	3810,7	321,3	DENV-4
2019 - 2021	73	6176,6	12,7	DENV-2
2023 – 2024*	27	3228,7	387,3	DENV-2

* : épidémie en cours ; taux d'incidence pour 100 000 ha

Hors épidémie, le taux d'incidence des cas cliniquement évocateurs oscille entre 86 et 934 cas pour 100 000 habitants (une moyenne de 385 cas cliniques par an ; écart-type= 298) en Guadeloupe, tandis qu'en Martinique, il oscille entre 60 et 541 cas pour 100 000 habitants (une moyenne de 178 cas cliniques par an ; écart-type= 134) (Tableau 3 et 4). Les années 2015 à 2018 et 2022 sont des années non épidémiques. Il est noté que même en période non épidémique, le virus de la dengue continue à circuler à bas-bruit dans les 2 territoires. Les Antilles sont considérées comme une zone endémo-épidémique de la dengue.

Tableau 3 : Indicateurs de surveillance de la dengue en dehors des épidémies de dengue (Guadeloupe, 2013-2023)

Année	Nombre de semaines non épidémiques	Taux d'incidence cas cliniques	Taux d'incidence cas confirmés
2013	21	244,2	50,0
2014	44	414,6	117,9
2015	53	824,1	100,5
2016	52	933,7	38,1
2017	52	86,1	0,0
2018	52	137,0	4,9
2019	41	221,7	49,2
2020	0	-	-
2021	43	127,9	4,5
2022	52	283,0	18,2
2023	29	562,2	149,8

Tableau 4 : Indicateurs de surveillance de la dengue en dehors des épidémies de dengue (Martinique, 2013-2023)

Année	Nombre de semaines non épidémiques	Taux d'incidence cas cliniques	Taux d'incidence cas confirmés
2013	29	161,3	0,0
2014	35	150,3	1,6
2015	53	130,2	0,8
2016	52	172,1	3,5
2017	52	59,3	0,3
2018	52	108,5	0,0
2019	44	196,7	15,6
2020	0	-	-
2021	46	93,2	10,6
2022	52	165,5	0,3
2023	29	540,4	80,5

Les taux d'incidence des cas graves sont présentés dans les tableaux 1 et 2. La sévérité de la dengue est variable selon les épidémies (116). Des travaux de recherches sont en cours afin de comprendre et d'expliquer la sévérité de ces épidémies.

– Géolocalisation des cas de dengue

La dengue sévit dans l'ensemble du territoire des Antilles.

Cette partie est une présentation de l'évolution de la transmission au moment de la recrudescence du nombre de cas de dengue (janvier - mars 2023) et en aucun cas, la géolocalisation des cas confirmés de dengue durant l'épidémie. Pour rappel, l'épidémie a démarré fin juillet 2023.

En Guadeloupe, la recrudescence de cas de dengue a démarré sur une commune dans laquelle un foyer épidémique de plus de 80 cas a été identifié et concernait de façon exclusive des personnes de passage sur le territoire. On a observé la même dynamique en Martinique dans une commune du sud, pendant au moins 3 mois. Il s'agissait de 2 communes touristiques avec une population quasi-naïve de la dengue (figures 3 et 4).

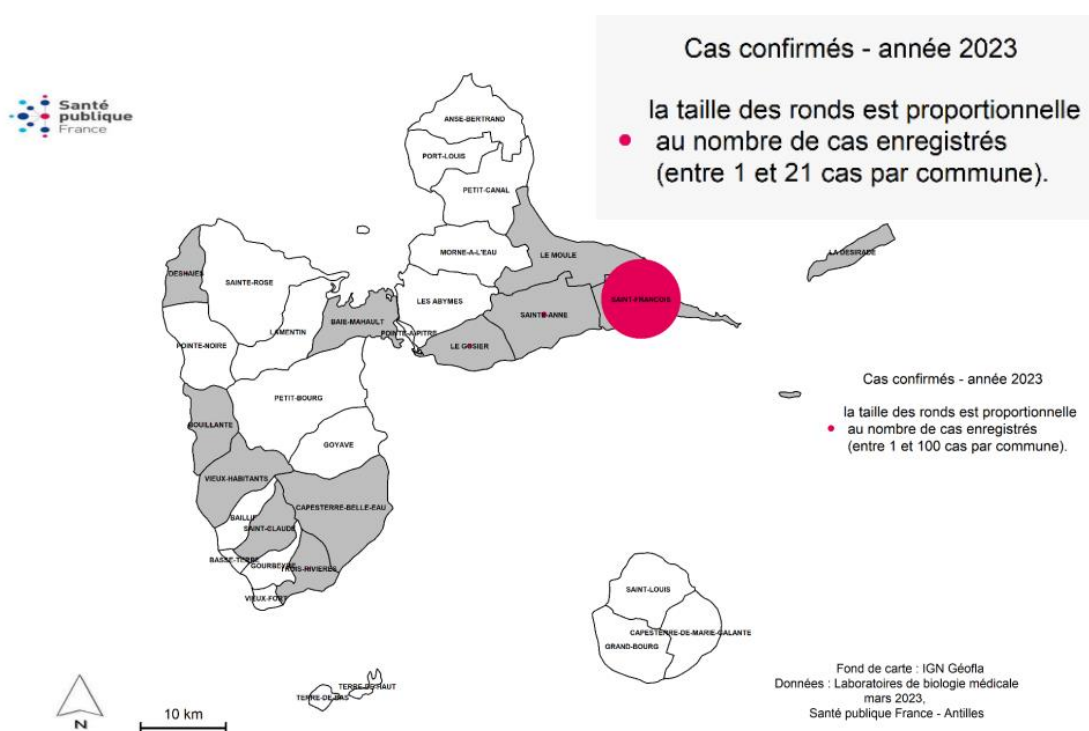


Figure 3: Répartition géographique des cas biologiquement confirmés (Guadeloupe, mars 2023)

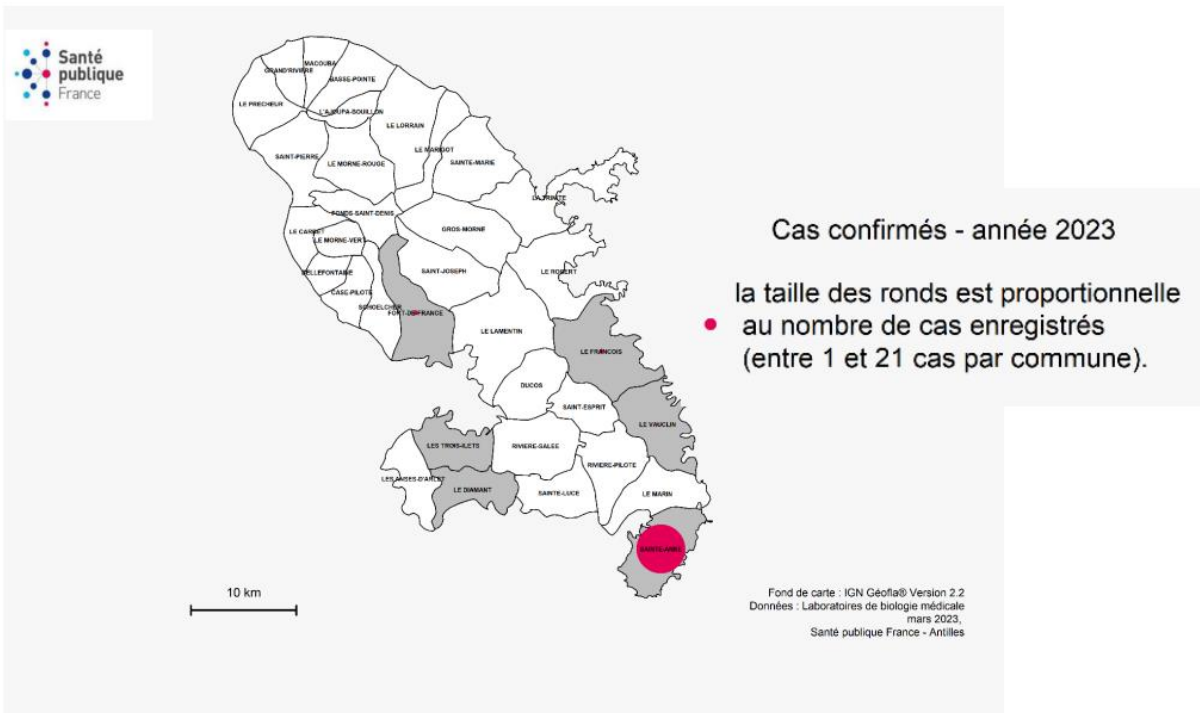


Figure 4: Répartition géographique des cas biologiquement confirmés (Martinique, mars 2023)

La figure 5 illustre l'évolution géographique de la dengue en Guadeloupe et en Martinique pendant les 3 mois (janvier à mars 2023).

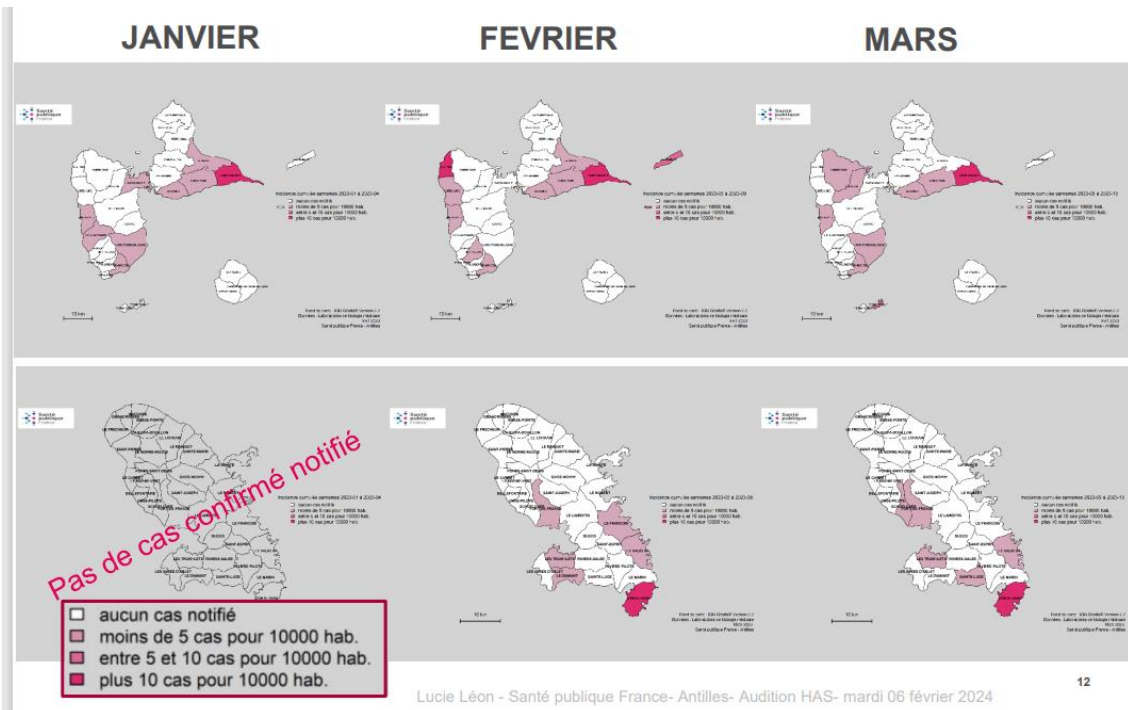


Figure 5: Répartition géographique des cas biologiquement confirmés (Antilles, janvier à mars 2023)

– **Distribution par âge des cas de dengue (cas évocateurs, passages aux urgences)**

• **Cas cliniques évocateurs de dengue (SOS-médecins)**

Les données relatives aux visites à domicile pour motif dengue par SOS-médecins sont disponibles uniquement pour la Martinique (Tableau 5). Durant les trois dernières épidémies de dengue survenues sur ce territoire (2013-2014, 2020-2021, 2023-2024), ce sont les adultes âgés de 35 à 65 ans qui sont les plus touchés, suivis de la tranche d'âge de 15 à 35 ans.

Tableau 5 : Distribution par tranches d'âge des visites pour motif dengue – Martinique– 2013-2023 (Source SurSaUD-SOS médecins)

Tranche d'âge	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
[0,5)	61	15	7	4	0	2	12	334	11	5	104
[5,10)	75	17	7	12	3	8	22	691	9	16	317
[10,15)	95	30	6	7	5	7	27	892	12	10	361
[15,25)	151	37	11	14	4	12	29	1081	34	25	521
[25,35)	213	34	23	33	14	20	48	1091	31	28	537
[35,45)	276	60	24	31	5	17	66	1324	32	23	613
[45,65)	288	88	16	45	7	17	83	1532	59	31	704
[65,75)	52	23	2	3	1	7	14	332	11	5	168
[75,Inf]	38	49	4	3	1	2	11	186	2	5	110

• **Nombre de passages aux urgences**

En Guadeloupe, lors de l'épidémie de 2013-2014, ce sont les sujets âgés de 15 à 65 ans qui consultaient aux urgences pour suspicion de dengue. Mais il est noté que lors des 2 dernières épidémies (2019-2020 et 2023-2024), le nombre de passages aux urgences pour suspicion de dengue était également élevé chez les enfants âgés de 5 à 15 ans (tableau 6).

Pour la Martinique, les données de passage aux urgences ne sont disponibles qu'à partir de l'année 2023 (intégration de la Martinique dans SurSaUD). Il est constaté qu'en 2023 les passages aux urgences étaient plus élevés chez les enfants (moins de 15 ans) et les jeunes adultes (15 à 35 ans), suivis des adultes âgés de 35 à 65 ans (tableau 6).

La distribution par âge du nombre de passages aux urgences pour suspicion de dengue en Guadeloupe et en Martinique pour l'épidémie actuelle (2023-2024) est illustrée dans la figure 6. Dans les deux territoires, ce sont les moins de 25 ans qui consultent le plus aux urgences pour suspicion de dengue, avec un pic chez les enfants de 5 à 10 ans Martinique et chez les enfants de 10 à 15 ans en Guadeloupe. Il est également observé un pic chez les adultes de 45 à 65 ans en Guadeloupe.

Tableau 6 : Distribution par tranches d'âge des passages aux urgences pour suspicion de dengue (Guadeloupe, 2013-2023 et Martinique 2023) (Source SurSaUD – Oscour)

Tranche d'âge	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Guadeloupe											
[0,5)	48	11	2	1	0	1	14	78	6	1	86
[5,10)	62	10	0	0	2	2	20	125	7	1	138
[10,15)	79	14	3	2	0	2	25	145	13	2	183
[15,25)	186	24	1	1	2	3	34	163	13	0	175
[25,35)	128	26	1	4	2	2	28	153	14	2	141
[35,45)	113	19	2	1	0	4	18	104	9	1	109
[45,65)	188	29	3	5	2	3	24	151	13	4	187
[65,75)	48	10	0	0	1	0	3	31	3	0	78
[75, Inf]	24	26	0	1	0	0	3	22	2	0	41
Martinique*											
[0,5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	197
[5,10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	230
[10,15)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	211
[15,25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	192
[25,35)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	147
[35,45)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	103
[45,65)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	137
[65,75)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	60
[75, Inf]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26

*Martinique : 2023 était l'année de l'intégration de la Martinique dans SurSaUD

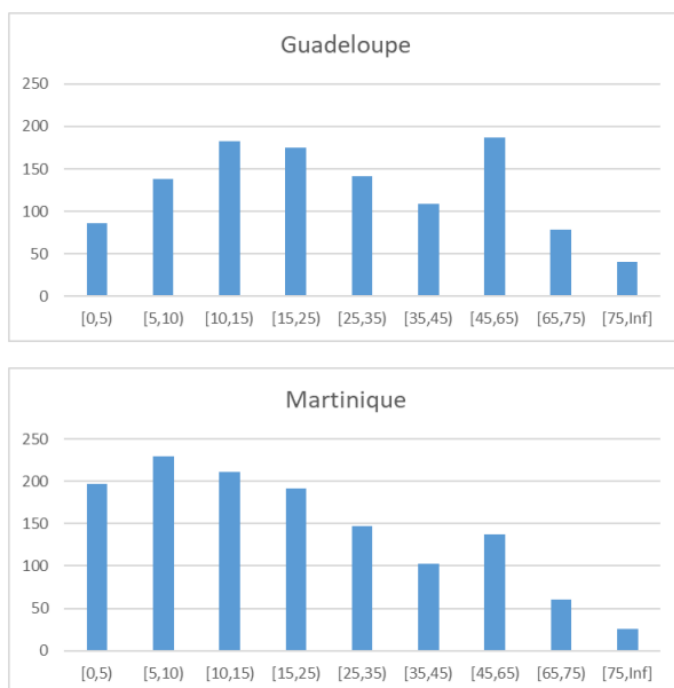


Figure 6 : Nombre de passages aux urgences par tranches d'âge (Guadeloupe et Martinique – 2023-2024) (Source : SurSaUD)

Les moins de 15 ans sont plus touchés en Martinique.

– Cas de dengue grave

Les taux d'incidence des cas graves sont présentés dans les tableaux 1 et 2. La sévérité de la dengue est variable selon les épidémies (116). Des travaux de recherches sont en cours afin de comprendre et d'expliquer la sévérité de ces épidémies.

En Guadeloupe, depuis le début de l'épidémie actuelle (démarrée fin juillet 2023 - en semaine 30), 49 cas graves ont été recensés dont 25 concernent les moins de 15 ans (51 %). L'âge médian des cas graves est de 18 ans (min = 0 et max = 76). La durée médiane d'hospitalisation est de 3 jours (min = 1 et max = 34 avec 13 données manquantes). La dengue a touché de manière égale les hommes et les femmes (sexe ratio = 1). Parmi les 49 cas graves recensés en Guadeloupe :

- 15 patients ont au moins une fuite plasmatique,
- 12 patients ont au moins un syndrome hémorragique,
- 6 patients ont au moins une défaillance cardiaque,
- 13 patients ont au moins une défaillance cérébrale,
- Aucun patient n'a présenté de défaillance hépatique.

En Martinique, depuis le début de l'épidémie actuelle (démarrée fin juillet 2023 - en semaine 30), 26 cas graves de dengue ont été recensés dont 8 concernent les moins de 15 ans (30,7 %). L'âge médian des cas graves est de 19 ans (min = 0 et max = 78). La durée médiane d'hospitalisation est de 4 jours (min = 0 et max = 30 avec 3 données manquantes). La dengue a touché de manière égale les hommes et les femmes (sexe ratio = 1). Parmi les 26 cas graves recensés en Martinique :

- 13 patients ont au moins une fuite plasmatique,
- 7 patients ont au moins un syndrome hémorragique,
- 6 patients ont au moins une défaillance cardiaque,
- 5 patients ont au moins une défaillance cérébrale,

– Aucun patient n'a présenté de défaillance hépatique.

Focus sur la drépanocytose :

La drépanocytose a été identifiée comme un facteur de risque de gravité de la dengue. Les données épidémiologiques de la drépanocytose dans les différents départements français d'outre-mer (DOM) et l'organisation de la prise en charge de cette pathologie sont présentées dans le BEH numéro 27*-28 du 3 juillet 2012 (117). L'incidence des syndromes drépanocytaires majeurs à la naissance est de 1/4 551 à la Réunion, 1/633 à Mayotte, 1/343 en Martinique, 1/297 en Guadeloupe et 1/227 en Guyane.

En métropole, le dépistage de la drépanocytose est ciblé et limité aux enfants dont les parents sont originaires de régions à risque. Dans les DROM-COM, il existe une généralisation de ce dépistage à l'ensemble des nouveau-nés. En 2021, 342 078 nouveau-nés ont bénéficié du dépistage de la drépanocytose (301 401 nés en métropole et 40 677 nés en Outre-Mer : Guadeloupe, Guyane, Martinique, Mayotte, La Réunion). En 2021, 588 nouveau-nés ont été dépistés atteints de syndrome drépanocytaire majeur (492 en métropole et 96 en Outre-Mer). Cela représente une incidence de 1/1 271 (1/1 436 en métropole et 1/424 en Outre-Mer) (118).

A noter que les formes plus graves de dengue chez les drépanocytaires ont été décrites depuis l'épidémie de 2010 voire 2007 et des actions de sensibilisation ont été conduites auprès des familles concernées via les centres régionaux de drépanocytose. Et dès le début de l'épidémie actuelle, des actions ciblées pour une prise en charge précoce des sujets drépanocytaires ont été effectuées auprès des familles et des professionnels de santé. Il semble que ces actions ont permis d'éviter d'avoir des formes graves voire des décès dans cette population spécifique.

Tableau 7 : Dépistage ciblé de la drépanocytose en France en 2021

Région	Nombre de NN testés toutes maladies	Nombre de NN testés SDM	% de la population Ciblée	Malades (2)	Fréquence	
				SDM	sur tous les NN testés	sur les NN testés Drépano
Auvergne Rhone-Alpes	87 474	33 194	37,9%	47	1 / 1 861	1 / 706
Bourgogne Franche-Comté	25 110	6 074	24,2%	9	1 / 2 790	1 / 675
Bretagne	32 618	4 225	13,0%	11	1 / 2 965	1 / 384
Centre Val de Loire	24 474	6 855	28,0%	20	1 / 1 224	1 / 343
Grand Est	53 485	19 605	36,7%	8	1 / 6 686	1 / 2 451
Hauts de France	65 828	16 791	25,5%	33	1 / 1 995	1 / 509
Ile de France	168 721	129 118	76,5%	279	1 / 605	1 / 463
Normandie	32 715	5 667	17,3%	18	1 / 1 818	1 / 315
Nouvelle Aquitaine	54 521	10 641	19,5%	19	1 / 2 870	1 / 560
Occitanie	57 425	28 324	49,3%	12	1 / 4 785	1 / 2 360
PACA-Corse	64 046	33 282	52,0%	13	1 / 4 927	1 / 2 560
Pays de la Loire	40 048	7 625	19,0%	23	1 / 1 741	1 / 332
Métropole	706 465	301 401	42,7%	492	1 / 1 436	1 / 613
Guadeloupe	4 920	4 916	99,9%	17	1 / 289	1 / 289
Guyane	8 149	8 149	100,0%	42	1 / 194	1 / 194
Martinique	3 696	3 696	100,0%	18	1 / 205	1 / 205
Mayotte	10 342	10 342	100,0%	16	1 / 646	1 / 646
Ile de la Réunion	13 584	13 574	99,9%	3	1 / 4 528	1 / 4 525
Outre-Mer	40 691	40 677	100,0%	96	1 / 424	1 / 424
Total	747 156	342 078	45,8%	588	1 / 1 271	1 / 582

Source : Programme National du dépistage néonatal. Rapport d'activité, année 2021 (118).

– Le taux de mortalité

Le nombre de décès lié à la dengue est présenté dans le tableau 8. L'épidémie actuelle comptabilise 49 cas graves dont 7 décès (5 directement imputables à la dengue et 2 indirectement imputables) en Guadeloupe et 26 cas graves dont 8 décès rapportés (5 directement imputables, 2 indirectement imputables et un en cours d'investigation) en Martinique dans les services de réanimation. Deux décès à domicile avec la mention dengue sont rapportés en Guadeloupe et un en Martinique. Concernant les décès via la certification électronique, une requête auprès du CégiDC est en cours.

Tableau 8 : Nombre de décès dengue (Guadeloupe et Martinique, 2013-2023)

Territoire	Epidémies	2009-2010	2013-2014	2019-2021	2023-2024
Guadeloupe	Nombre de décès en REA/USI	7	9	2	7
	Nombre de décès via les certificats papiers	NA	NA	2	2
Martinique	Nombre de décès en REA/USI	18	3	17	8
	Nombre de décès via les certificats papiers	NA	NA	NA	1

Abréviations : REA : réanimation ; USI : unité de soins intensifs

II – Distribution/prévalence des sérotypes aux Antilles

Aux Antilles, les cas positifs ne bénéficient pas d'une recherche systématique de sérotype. De plus, contrairement aux autres DROM, il n'existe pas de CNR associé des arbovirus basé aux Antilles. Au cours d'une épidémie, quelques échantillons sont rassemblés et acheminés vers le CNR associé des arbovirus de Cayenne en Guyane. La répartition des sérotypes parmi les échantillons testés en Guadeloupe et en Martinique au cours des quatre dernières épidémies est présentée dans le tableau 9 ci-dessous.

Il est constaté que les 4 sérotypes circulent aux Antilles [tableau 9]. Hormis la Martinique, le sérotype DENV-3 a peu circulé dans les autres territoires français caribéens.

Lors de l'épidémie de 2009-2010, trois sérotypes ont été identifiés et le sérotype DENV-1 a circulé de façon majoritaire dans les 2 territoires. Lors de l'épidémie de 2013-2014, les 4 sérotypes ont circulé mais c'était le sérotype DENV-4 qui était majoritaire en Guadeloupe et le sérotype DENV-2 en Martinique. Lors de l'épidémie de 2019-2021, trois [3] sérotypes ont été identifiés (DENV-1, DENV-2 et DENV-3) mais le sérotype DENV-2 était majoritaire en Guadeloupe et le sérotype DENV-3 en Martinique. Dans l'épidémie actuelle (2023-2024), le sérotype DENV-2 est majoritaire dans les 2 territoires avec 3 sérotypes circulants identifiés en Guadeloupe (DENV-1, DENV-2 et DENV-3) et 2 sérotypes circulants identifiés en Martinique (DENV-1 et DENV-2).

Tableau 9: Identification des sérotypes circulants durant les épidémies -2009 à 2024 - Guadeloupe et Martinique

Epidémies de dengue	2009-2010	2013-2014	2019-2021	2023-2024
Guadeloupe	DENV-1	DENV-4	DENV-2	DENV-2
	DENV-2	DENV-2	DENV-1	DENV-1
		DENV-3	DENV-3	DENV-3
		DENV-1		
Martinique	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-2
	DENV-2	DENV-1	DENV-1	
	DENV-4	DENV-3	DENV-2	
		DENV-4		

Les sérotypes en gras sont les sérotypes majoritaires

III – Séroprévalence de la dengue en population générale

L'étude de séroprévalence de 2011 (40) chez les donneurs de sang a mis en évidence une séroprévalence de la dengue de 93,5 % (IC 95% [91,5-95,1]). Elle était de 86,7 % (IC 95% [69,3-96,2]) chez les 18 à 19 ans. Une infection unique par un virus de la dengue (dengue primaire) a été observée chez 3 % des donneurs positifs pour la dengue. Les autres donneurs avaient été infectés par deux virus de la dengue, ou plus. A ce jour, aucune donnée n'est disponible pour les personnes âgées de 9 à 17 ans dans les Antilles françaises.

Tableau 10 : Séroprévalence des IgG anti-dengue chez des adultes donneurs de sang en Martinique et en Guadeloupe selon l'âge et le lieu de naissance, en 2011 (N=783) d'après L'Azou *et al.*, 2015 (40)

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

IgG = immunoglobulin G.

Une étude de séroprévalence chez les moins de 18 ans a été lancée en 2019. Les données de cette étude ne sont pas encore publiées.

IV – Tests de dépistage

L'expertise du CNR des arbovirus sur les performances des kits commerciaux dengue a été requise, ainsi que les retours d'expériences des laboratoires de biologie médicale et des deux ARS des Antilles qui ont positionné des TRODS à visée de filière rapide de soins en phase épidémique (services d'urgence adulte et pédiatrique notamment). Ces informations compléteront la présente note dans les meilleurs délais.

V - Acceptabilité de la vaccination si nouveau vaccin disponible (TAK 003)

A ce jour, il n'existe pas de données d'acceptabilité pour la vaccination contre dengue pour les Antilles. Il conviendrait de mener des travaux en ce sens.

Annexe 7. Épidémiologie de la dengue aux Antilles – Contexte pour l'évaluation du vaccin Qdenga

Auteur : Lucie Léon

Date : 30/02/2024

Ce document est un complément à celui transmis le 02/02/2024 et rédigé suite à une sollicitation de l'HAS dans le cadre de l'évaluation du vaccin Qdenga du laboratoire TAKEDA et en vue de l'élaboration prochaine d'une recommandation vaccinale par l'HAS. Il servira à enrichir le volet épidémiologique du rapport en cours d'élaboration en ajoutant les éléments sur Saint-Martin et Saint-Barthélemy.

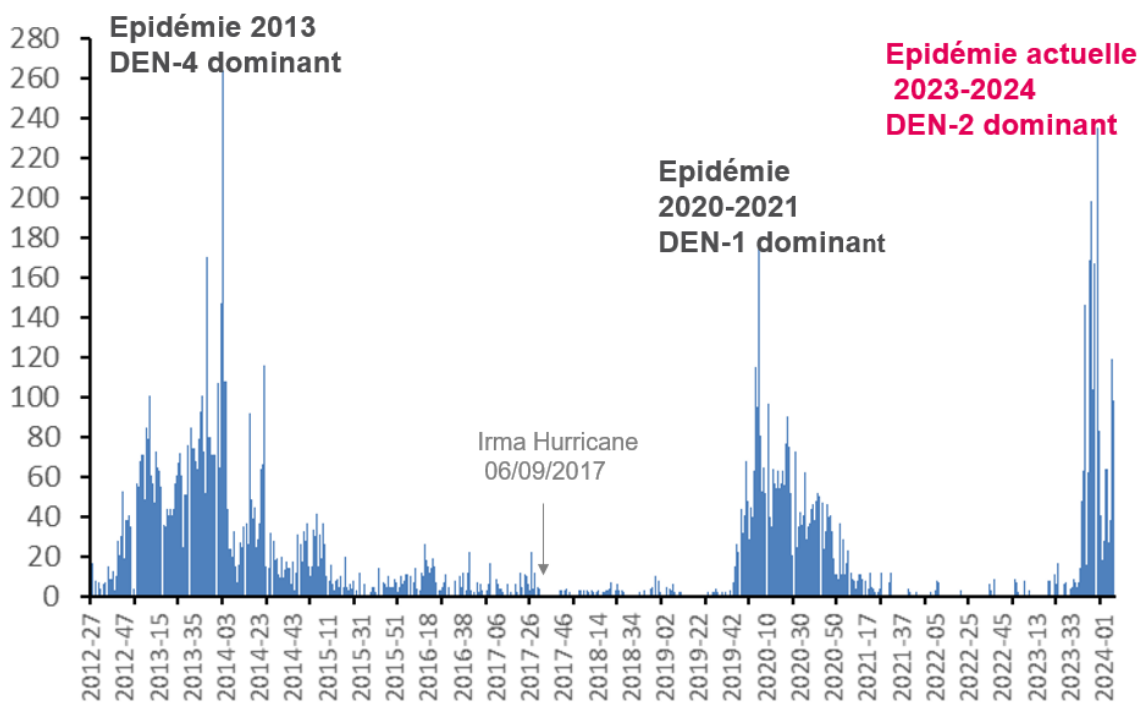
Pour rappel, les épidémies Chikungunya et de Zika ont affecté les territoires des Antilles françaises respectivement en 2014 et 2016.

Dans tout le document, le taux d'incidence est calculé pour 100 000 habitants.

A Saint-Martin

Tableau 1: Caractéristiques des épidémies de dengue à Saint-Martin – 2010 -2024.

Epidémies de dengue	Durée	Taux d'incidence total CCE	Taux d'incidence total dengue graves	Serotype majoritaire
2010	26	6543,3	effectifs faibles	DENV-1
2013-2014	55	11151,7		DENV-4
2019-2021	60	7981,0		DENV-1
2023-2024	25	5503,4		DENV-2



A Saint-Barthélemy

Tableau 2: Caractéristiques des épidémies de dengue à Saint-Barthélemy – 2010-2024.

Epidémies de dengue	Durée	Taux d'incidence total CCE	Taux d'incidence total dengue graves	Serotype majoritaire
2009-2010	17	5976	effectifs faibles	DENV-1
2013-2014	45	12362,9		DENV-4
2015-2016	19	5922,6		DENV-1
2020-2021	42	14717,4		DENV-1
2023-2024	19	8742,5		DENV-2

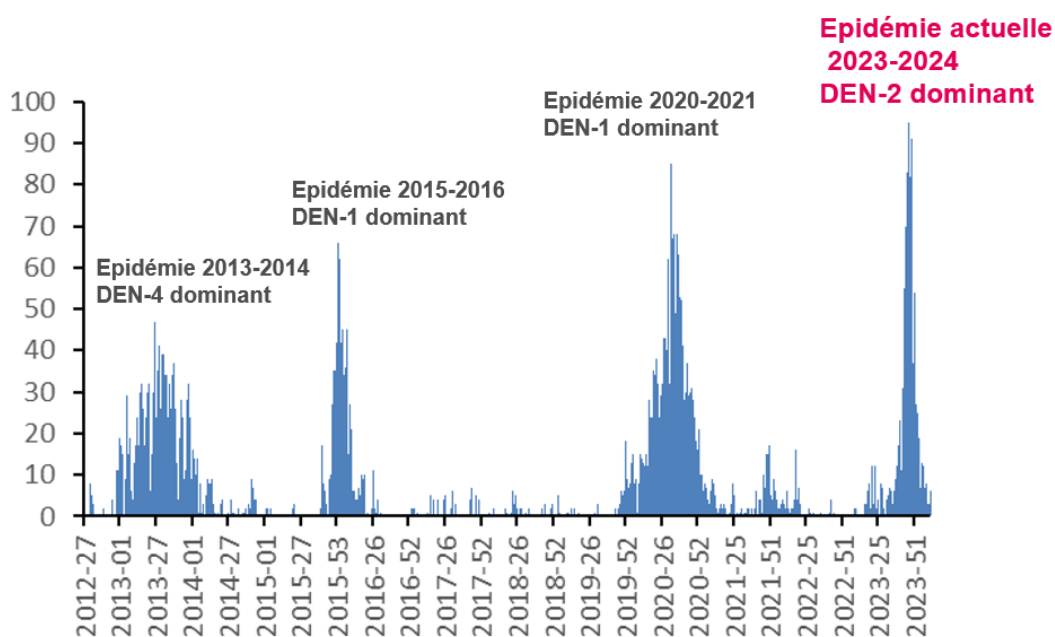


Figure 2 : Evolution des épidémies de dengue à Saint-Barthélemy (Source : Réseau local des médecins Sentinelles)

Sévérité des épidémies

Tableau 3: Nombre de décès dengue – Saint-Martin et Saint-Barthélemy – 2009-2023

Territoire	Epidémies	2009-2010	2013-2014	2019-2021	2023-2024
Saint-Martin	Nombre de décès en REA/USI	0	2	1	0
Saint-Barthélemy	Nombre de décès en REA/USI	1	1	0	0

*REA : réanimation ; USI : unité de soins intensifs

Annexe 8. Immunogénicité à médiation humorale dans les régions non endémiques

Dans les régions non endémiques de la dengue, l'immunogénicité à médiation humorale a été évaluée chez les sujets âgés de 12 à 60 ans. Elle n'a pas été évaluée chez les sujets de moins de 11 ans.

L'essai DEN-304 est un essai de phase 3 dont l'objectif primaire était de démontrer la consistance lot à lot entre 3 lots consécutifs en termes d'équivalence de la réponse immune un mois après la seconde dose de vaccin. Les données d'immunogénicité pour les 3 lots sont présentées dans le tableau 1 Tableau 1.

L'essai DEN-305 est un essai de co-administration du vaccin TAK-003 avec le vaccin contre la fièvre jaune. Les résultats d'immunogénicité à prendre en compte sont uniquement ceux qui concernent le groupe 2 dans lequel le vaccin TAK-003 a été administré à 0 et 3 mois et le vaccin contre la fièvre jaune à 6 mois. Dans cette section, les données d'immunogénicité de cet essai à considérer sont donc les données obtenues avant l'administration du vaccin contre la fièvre jaune (avant 6 mois).

L'essai DEN-314 est un essai de co-administration du vaccin TAK-003 avec le vaccin contre le virus de l'hépatite A (VHA). Les résultats d'immunogénicité à prendre en compte sont uniquement ceux qui concernent le groupe 2 qui n'a pas reçu de vaccin contre le VHA).

L'essai DEN-315 est un essai de phase 3 dont l'objectif principal est de décrire la réponse immune en Ac neutralisants contre chaque sérotype de dengue à un mois après la seconde dose de vaccins TAK-003 chez des adolescents qui n'ont jamais eu de dengue vivant en régions non endémiques.

1. Evolution des MGT des Ac neutralisants par sérotype

Tableau 1 : Evolution des moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps neutralisants obtenues pour chaque sérotype vaccinal de dengue, à M1, M4, M6 et M9, pour les quatre essais cliniques DEN-304, DEN-305, DEN-314 et DEN-315, réalisés en régions non endémiques. Per protocole

Visite Sérotype		DEN-304 (TAK-003 Lot 1) ^a	DEN-304 (TAK-003 Lot 2) ^b	DEN-304 (TAK-003 Lot 3) ^c	DEN-305 (Groupe 2) ^d	DEN-314 (Groupe 2) ^e	DEN-315 (Groupe TAK-003) ^f
Inclusion							
	N évalués	124	131	124	208	63	271
DENV-1	MGT 95% CI	5.0 (5.0, 5.0)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)
DENV-2	MGT 95% CI	5.0 (5.0, 5.0)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)
DENV-3	MGT 95% CI	5.0 (5.0, 5.0)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)
DENV-4	MGT 95% CI	5.0 (5.0, 5.0)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)	5.0 (NE, NE)
M1							
	N évalués	NA	NA	NA	193	60	NA
DENV-1	MGT 95% CI	NA	NA	NA	226.2 (178.7, 286.4)	108.2 (69.2, 169.1)	NA
DENV-2	MGT 95% CI	NA	NA	NA	5431.1 (3930.2, 7505.3)	2897.9 (1469.2, 5715.6)	NA
DENV-3	MGT 95% CI	NA	NA	NA	172.0 (129.4, 228.5)	95.4 (59.5, 153.2)	NA
DENV-4	MGT 95% CI	NA	NA	NA	142.0 (108.7, 185.4)	74.3 (49.0, 112.9)	NA

Visite Sérotyp e		DEN-304 (TAK-003 Lot 1) a	DEN-304 (TAK-003 Lot 2) b	DEN-304 (TAK-003 Lot 3) c	DEN-305 (Groupe 2) d	DEN-314 (Groupe 2) e	DEN-315 (Groupe TAK- 003) f
------------------------	--	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	-------------------------	-------------------------	-----------------------------------

M3

	N évalués	NA	NA	NA	208	NA	NA
DENV-1	MGT 95% CI	NA	NA	NA	147.5 (114.6, 189.7)	NA	NA
DENV-2	MGT 95% CI	NA	NA	NA	2846.5 (2273.6, 3563.7)	NA	NA
DENV-3	MGT 95% CI	NA	NA	NA	73.1 (58.3, 91.7)	NA	NA
DENV-4	MGT 95% CI	NA	NA	NA	56.1 (45.0, 70.0)	NA	NA

M4

	N évalués	120	129	118	198	55	243
DENV-1	MGT 95% CI	202.9 (155.9, 264.6)	293.8 (214.9, 401.6)	322.1 (238.1, 435.9)	297.1 (239.8, 368.1)	171.3 (104.5, 281.0)	327.9 (281.7, 381.8)
DENV-2	MGT 95% CI	3090.3 (2494.8, 3828.0)	2386.0 (1913.0, 2976.1)	3574.1 (3087.8, 4137.0)	2616.1 (2133.1, 3208.4)	2064.1 (1459.7, 2918.9)	1742.5 (1522.6, 1994.3)
DENV-3	MGT 95% CI	149.5 (116.6, 196.6)	117.3 (92.7, 148.4)	122.8 (97.4, 155.0)	131.4 (110.5, 156.3)	83.8 (59.0, 119.0)	119.5 (106.4, 134.2)
DENV-4	MGT 95% CI	116.3 (93.8, 144.2)	187.9 (154.4, 228.6)	115.8 (94.0, 142.5)	111.8 (94.5, 132.1)	56.1 (41.0, 76.7)	142.7 (126.4, 161.0)

M6

	N évalués	NA	NA	NA	208	NA	NA
DENV-1	MGT 95% CI	NA	NA	NA	227.0 (177.4, 290.4)	NA	NA
DENV-2	MGT 95% CI	NA	NA	NA	1959.3 (1584.1, 2423.5)	NA	NA
DENV-3	MGT 95% CI	NA	NA	NA	84.9 (70.1, 102.8)	NA	NA
DENV-4	MGT 95% CI	NA	NA	NA	83.7 (69.9, 100.3)	NA	NA

M9

	N évalués	111	123	119	Non rapporté	NA	254
DENV-1	MGT 95% CI	122.5 (93.0, 161.3)	136.7 (95.2, 196.3)	168.4 (120.8, 234.8)	Non rapporté	NA	134.7 (114.5, 158.5)
DENV-2	MGT 95% CI	1507.2 (1242.3, 1828.4)	1097.5 (856.9, 1405.5)	1693.3 (1399.9, 2048.3)	Non rapporté	NA	740.9 (645.2, 850.7)
DENV-3	MGT 95% CI	88.0 (69.2, 111.9)	63.1 (49.9, 79.7)	71.6 (57.3, 89.5)	Non rapporté	NA	45.8 (40.7, 51.5)
DENV-4	MGT 95% CI	64.1 (49.5, 83.1)	77.5 (60.8, 98.8)	51.2 (40.0, 65.5)	Non rapporté	NA	37.5 (32.9, 42.7)

Sources : CSR DEN-304, section 15, table 15.2.1.1.1, CSR DEN-305, section 15, table 15.2.4.1, CSR -DEN-314, section 15, table 15.2.4.1, CSR DEN-315, section 15, table 15.2.1.1.^a : sujets ayant reçu le lot 1 du vaccin TAK-003 dans l'essai DEN-304

^b : sujets ayant reçu le lot 2 du vaccin TAK-003 dans l'essai DEN-304

^c : sujets ayant reçu le lot 3 du vaccin TAK-003 dans l'essai DEN-304

^d : sujets du groupe 2 de l'essai DEN-305 ayant reçu le vaccin TAK-003 à 0 et 3 mois et le vaccin contre la fièvre jaune à 6 mois.

^e : sujets du groupe 2 de l'essai DEN-314 ayant reçu du vaccin TAK-003 à 0 et 3 mois et n'ayant pas reçu le vaccin contre le virus de l'hépatite A.

^f : sujets du groupe TAK-003 ayant reçu du vaccin TAK-003 à 0 et 3 mois.

Il est observé dans les 2 essais que le sérotype DENV-2 est le plus immunogène. Les 3 autres sérotypes induisent des réponses immunes humorales plus ou moins similaires.

Il n'y avait pas de données collectées à M1 pour les essais DEN-304 et DEN-315.

Trois mois après la vaccination (M3), les MGT ont diminué pour l'ensemble des 4 sérotypes dans l'essai DEN-305. Il est noté une diminution très rapide des titres d'Ac pour DENV-2 dans l'essai DEN-305 (5431,1 à M1 vs 2846,5 à M3) par rapport aux autres sérotypes (226,2 à M1 vs 147,5 à M3 pour DENV-1 ; 172,0 à M1 vs 73,1 à M3 pour DENV-3 et 142,0 à M1 vs 56,1 pour DENV-4). Il n'y avait pas de données à M3 pour les 3 autres essais.

La seconde dose de vaccin, à M4, induit également une augmentation des MGT sans dépasser le premier pic (sauf pour DENV-1 dans l'essai DEN-305 où le premier pic a été légèrement dépassé un mois après la seconde dose). Un déclin progressif est ensuite observé tout au long du suivi (jusqu'à 9 mois pour DEN-304 et DEN-315, jusqu'à 6 mois pour DEN-305 ; pour DEN-314 les données étaient seulement disponibles à 1 mois et 4 mois). Toutefois, les MGT restaient au-dessus des niveaux de base indiquant une persistance dans le temps de la réponse immune (Tableau 1 Tableau 1).

Dans l'ensemble, le profil d'évolution des MGT pour chacun des 4 sérotypes était comparable avec celui des sujets séronégatifs résidant dans les zones endémiques de la dengue. Cette observation est confortée par une étude qui comparait la cinétique d'évolution des MGT pour chaque sérotype vaccinal dans l'essai DEN-315 mené à Mexico City chez des sujets âgés de 12 à 17 ans (conduit en zone non endémique) avec celle d'un sous-ensemble de sujets adolescents séronégatifs résidant en Amérique Latine de l'essai pivotale DEN-301 (conduit en zone endémique) (119). Il en ressort que **l'évolution des MGT des Ac neutralisants pour chaque sérotype était similaire entre les séronégatifs résidents en zones non endémiques et les séronégatifs en zones endémiques dans la même catégorie d'âge** (figure 1).

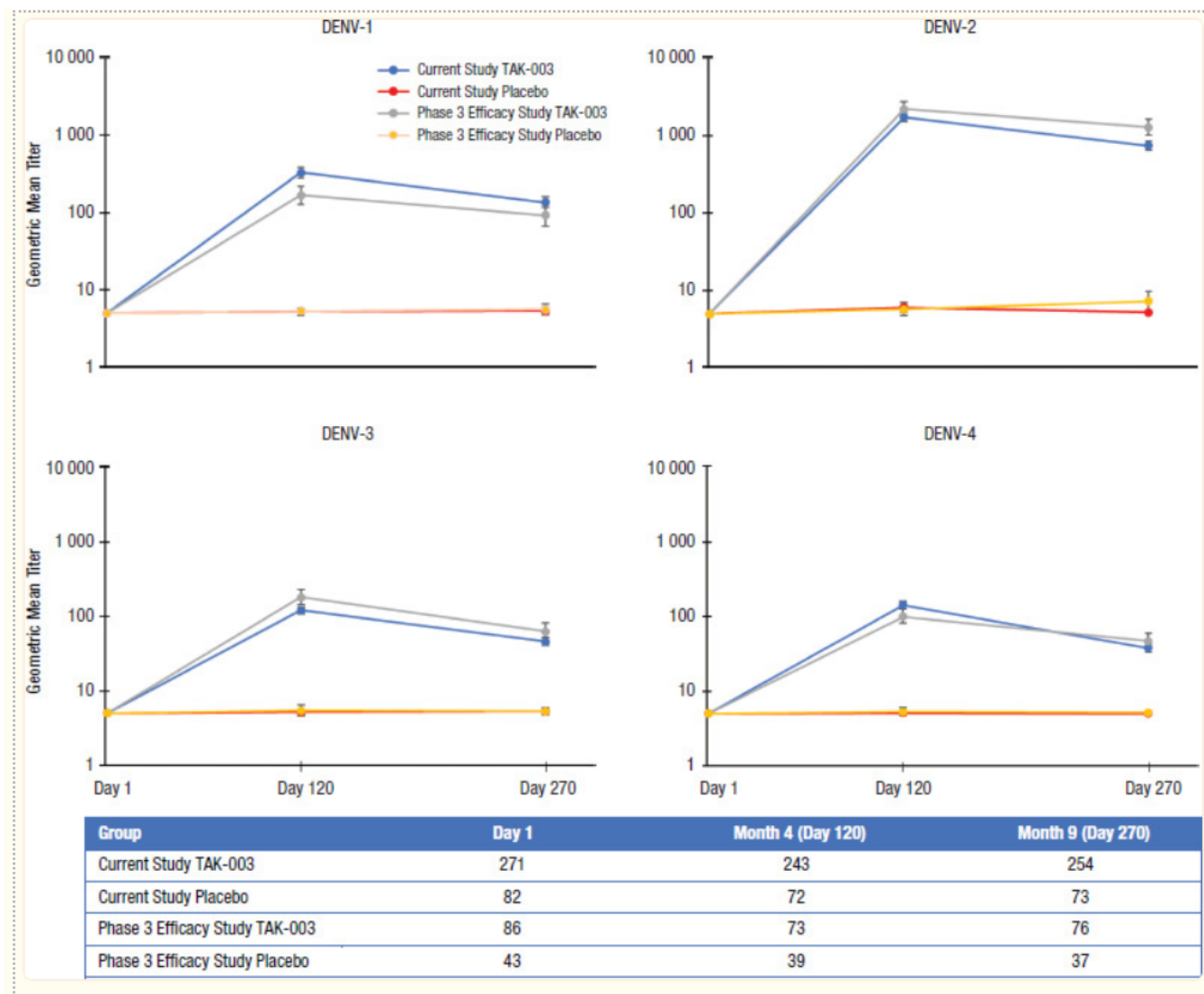


Figure 1 : Essai DEN-315 et DEN-301 (sujets adolescents séronégatifs résidant en Amérique Latine) : Evolution des moyennes géométriques des titres (IC à 95%) des anticorps neutralisants contre la dengue (MNT50) pour chaque sérotype (sous-groupe d'immunogénéicité per protocole).

2. Evolution de la séropositivité

En général, les taux de séropositivité après l'administration de TAK-003 étaient similaires dans les 4 essais menés dans les régions non endémiques (DEN-304, DEN-305, DEN-314 et DEN-315).

3. Essais DEN-304 et DEN-315

Dans les deux essais DEN-304 et DEN-315, à 4 mois (1 mois après la seconde dose) les taux de séropositivité ont augmenté à des valeurs au-dessus de 95 % pour la plupart des sujets inclus. Ils variaient entre 99,6 % et 100 % pour DEN-315. A 9 mois, les taux de séropositivité avaient légèrement diminué, mais restaient élevés (variaient entre 89,4 % et 99,6 % pour DEN-315).

Une séropositivité tétravalente était obtenue à 4 mois chez 95,6 % des sujets inclus dans l'essai DEN-304 et 99,6 % (IC à 95 % : 97,7 à 100,0) dans l'essai DEN-315, démontrant une proportion élevée de répondants au vaccin. A 9 mois, les taux de séropositivité tétravalente avaient légèrement diminué avec des taux de 85,1 % dans l'essai DEN-304 et 85,8 % (IC à 95% 80,9 à 89,9 %) dans l'essai DEN-315.

La séropositivité tétravalente induite par le vaccin TAK-003 dans l'essai DEN-315 conduit à Mexico City chez les sujets SN (région non endémique, sujets âgés de 12 à 17 ans) est comparable avec celle

retrouvée chez un sous-ensemble de sujets adolescents séronégatifs résidant en Amérique Latine de l'essai DEN-301 (figure 2).

4. Essais DEN-305 et DEN-314

Les essais DEN-305 et DEN-314 sont des essais de co-administration avec les vaccins contre la fièvre jaune et contre le VHA respectivement. Les données de séropositivité présentées pour cette section vont jusqu'à 4 mois uniquement (délai de suivi pendant lequel les sujets n'ont reçu que le vaccin TAK-003).

Dans les groupes 2 des essais DEN-305 et DEN-314 (groupe ayant reçu 2 doses de vaccin à M0 et M3), les taux de séropositivité pour chaque sérotype de dengue avaient augmenté à des niveaux $\geq 85\%$ pour chaque sérotype de dengue un mois après la première dose. Une séropositivité tétravalente était obtenue chez 79,3 % des sujets dans l'essai DEN-305 et 71,7 % dans l'essai DEN-314. A 4 mois (1 mois après la 2^e dose), les taux de séropositivité pour chaque sérotype de dengue avaient augmenté à $> 92\%$ et les taux de séropositivité tétravalente étaient respectivement de 97 % et 90,9 % démontrant une proportion élevée de répondeurs au vaccin.

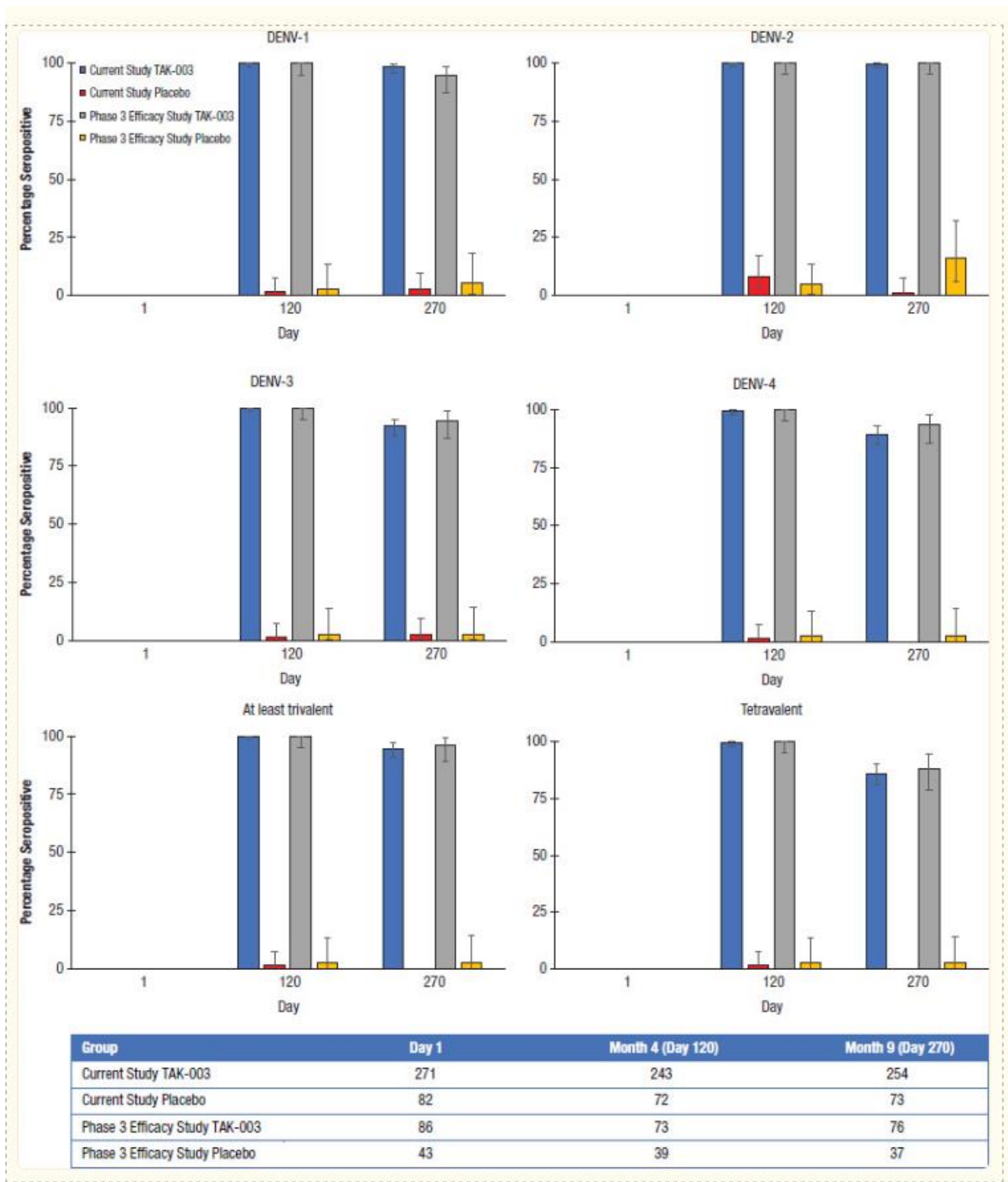


Figure 2 : Taux de séropositivité (IC à 95%) des Ac neutralisants (MNT50) contre chaque sérotype de la dengue et contre plusieurs sérotypes pour l'essai DEN-315 et chez les adolescents séronégatifs d'Amérique Latine inclus dans une étude d'efficacité de phase 3 distincte (Essai DEN-301). Sous-groupe d'immunogénicité per protocole.

Références bibliographiques

1. Agence européenne des médicaments. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable. Qdenga poudre et solvant pour solution injectable en seringue pré-remplie. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qdenga-epar-product-information_fr.pdf
2. Agence européenne des médicaments. Dengvaxia, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin dengue quadrivalent (vivant, atténué). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2018.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dengvaxia-epar-product-information_fr.pdf
3. Haute Autorité de Santé. Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'Outre-mer. L'île de La Réunion. Recommandations vaccinales. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2902964/fr/vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-de-lutte-contre-la-dengue-dans-les-departements-francais-d-outre-mer-l-ile-de-la-reunion
4. Haute Autorité de Santé. Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d'outre-mer. Mayotte et les territoires français d'Amérique. Recommandations vaccinales. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912615/fr/recommandations-dengvaxia-mayotte-et-dans-les-territoires-d-amerique
5. Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0038/SESPEV du 30 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Dengvaxia dans la stratégie vaccinale contre la dengue. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3350275/fr/avis-n2022-0038/sespev-du-30-juin-2022-du-college-de-la-has-relatif-a-la-place-du-vaccin-dengvaxia-dans-la-strategie-vaccinale-contre-la-dengue
6. Santé publique France. Chikungunya, dengue et zika. Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2024 [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/articles/donnees-en-france-metropolitaine/chikungunya-dengue-et-zika-donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-france-hexagonale-2024>
7. Santé publique France. Chikungunya, dengue et zika. Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2023 [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2023.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/articles/donnees-en-france-metropolitaine/chikungunya-dengue-et-zika-donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-france-metropolitaine-en-2023>
8. Santé publique France. L'épidémie de dengue déclarée en Martinique et en Guadeloupe : protégez-vous ! [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2023.
<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/l-epidemie-de-dengue-declaree-en-martinique-et-en-guadeloupe-rotegez-vous>
9. Santé publique France. Dengue. Bulletin épidémiologique régional Guyane, 06 juin 2024. Point Epidémiol Dengue 2024;(11).
10. Haute Autorité de Santé. Recommandation vaccinale contre la dengue. Révision de la stratégie vaccinale – place du vaccin Qdenga. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3461311/fr/recommandation-vaccinale-contre-la-dengue-note-de-cadrage
11. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Dengue [En ligne]. Paris: Ministère du travail, de la santé et des solidarités; 2024.
<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-vectorielles-et-zoonoses/article/dengue>
12. Santé publique France. Dengue [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue>
13. Institut Pasteur. Dengue [En ligne]. Paris: Institut Pasteur; 2023.
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/dengue>
14. Agence régionale de santé Martinique. Signes et symptômes de la dengue. Fort de France: ARS Martinique; 2023.
<https://www.martinique.ars.sante.fr/media/116225/download?inline>
15. Soo KM, Khalid B, Ching SM, Chee HY. Meta-analysis of dengue severity during infection by different dengue virus serotypes in primary and secondary infections. PLoS One 2016;11(5):e0154760.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0154760>
16. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: a minireview. Viruses 2020;12(8):829.
<http://dx.doi.org/10.3390/v12080829>
17. Direction générale de la santé, Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction N° DGS/R11/2015/125 du 16 avril 2015 mettant à jour le guide relatif aux modalités de mise en oeuvre du plan anti-dissémination du chikungunya et de la dengue en métropole. Paris: Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes; 2015.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Instruction_et_Guide_chik_dengue_16_avril_2015.pdf
18. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. La dengue : informations destinées aux professionnels de santé [En ligne]. Paris: Ministère du travail, de la santé et des solidarités; 2024.
<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-vectorielles-et-zoonoses/article/la-dengue-informations-destinees-aux-professionnels-de-sante>
19. Organisation mondiale de la santé. Dengue et dengue sévère. Principaux faits [En ligne]. Genève: OMS; 2023.
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

20. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, *et al.* The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496(7446):504-7.
<http://dx.doi.org/10.1038/nature12060>
21. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG, *et al.* Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(8):e1760.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001760>
22. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report. Week 4, 21–27 january 2024. Solna: ECDC; 2024.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/communicable-disease-threats-report-week-4-2024.pdf>
23. Pan American Health Organization, World Health Organization. Dengue situation report region of the Americas, 14 december 2023. Washington: PAHO; 2023.
<https://www.paho.org/en/documents/situation-report-n1-dengue-epidemiological-situation-americas-14-december-2023>
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Countries/territories reporting dengue cases since april 2023, and as of march 2024, 22 april 2024 [En ligne]. Stockholm: ECDC; 2024.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/countries-territories-reporting-dengue-cases-april-2023-and-march-2024>
25. Pan American Health Organization. Report on the epidemiological situation of dengue in the Americas, as of epidemiological week 18, 2024. Washington: PAHO; 2024.
<https://www.paho.org/en/documents/situation-report-no-18-dengue-epidemiological-situation-region-americas-epidemiological>
26. Santé publique France. Dengue : bilan de l'épidémie 2020-21 et actualités en 2023. *Bull Santé Publique Guyane* 2023;(Septembre).
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Increasing risk of mosquito-borne diseases in EU/EEA following spread of *Aedes* species [En ligne]. Solna: ECDC; 2023.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increasing-risk-mosquito-borne-diseases-eueea-following-spread-aedes-species>
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Local transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present [En ligne]. Solna: ECDC; 2024.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>
29. Calba C, Cochet A, Jourdain F, Grard G, Durand GA, Guinard A, *et al.* Surveillance des arboviroses en France métropolitaine : nette augmentation des cas de dengue autochtone en 2022. *Bull Epidémiol Hebdo* 2023;(14):248-54.
30. Santé publique France. Episodes de transmission autochtone de dengue, chikungunya et Zika identifiés en France métropolitaine. Données au 19/07/2023. Saint-Maurice: SPF; 2023.
<https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/synthese-des-episodes-de-transmission-autochtone-de-chikungunya-dengue-et-zika>
31. Santé publique France. Recrudescence de cas importés de dengue en France hexagonale : appel à la vigilance à l'approche de la saison d'activité du moustique tigre [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/recrudescence-de-cas-importes-de-dengue-en-france-hexagonale-appel-a-la-vigilance-a-l-approche-de-la-saison-d-activite-du-moustique-tigre>
32. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Recrudescence des cas de dengue importés en France métropolitaine : les autorités sanitaires appellent à la vigilance à l'approche de la période d'activité du moustique tigre [En ligne]. Paris: Ministère du travail, de la santé et des solidarités; 2024.
<https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/recrudescence-des-cas-de-dengue-importes-en-france-metropolitaine-les-autorites>
33. Direction générale de la santé. Recrudescence de cas de dengue importés en métropole et préparation à la saison estivale. DGS-URGENT N°2024_06 du 23 avril 2024. Paris: DGS; 2024.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_dengue_vf.pdf
34. Santé publique France. Syndromes dengue-like à Mayotte. Etiologies, détection, alerte et surveillance épidémiologique. Point au 10 juillet 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021.
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2021/syndromes-dengue-like-a-mayotte.-point-au-10-juillet-2021>
35. Vincent M, Paty MC, Gerardin P, Balleydier E, Etienne A, Daoudi J, *et al.* From dengue outbreaks to endemicity: Reunion Island, France, 2018 to 2021. *Euro Surveill* 2023;28(29):2200769.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2023.28.29.2200769>
36. Santé publique France. Dengue à la Réunion. Bilan 2023 de la surveillance de la dengue. Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2024/dengue-a-la-reunion.-bilan-2023>
37. Santé publique France. Point épidémiologique régional La Réunion, 25 avril 2024. Semaine 16 (15 au 21 avril 2024). Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/ocean-indien/documents/bulletin-regional/2024/surveillance-sanitaire-a-la-reunion.-point-au-25-avril-2024>
38. Santé publique France. Point épidémiologique régional dengue Guyane, 01 février 2024. Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/guyane/documents/bulletin-regional/2024/dengue-en-guyane.-point-au-1er-fevrier-2024>
39. Santé publique France. Point épidémiologique régional dengue Guyane, 25 avril 2024. Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/guyane/documents/bulletin-regional/2024/dengue-en-guyane.-point-au-25-avril-2024>
40. L'Azou M, Jean-Marie J, Bessaud M, Cabié A, Césaire R, de Lamballerie X, *et al.* Dengue seroprevalence in the French West Indies: a prospective study in adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 2015;92(6):1137-40.
<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.14-0211>

41. Santé publique France. Surveillance de la dengue. Guadeloupe, Martinique, St Martin, St Barthélemy. Point épidémio régional N°09 du 25 avril 2024. Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/antilles/documents/bulletin-regional/2024/dengue-aux-antilles.-point-au-25-avril-2024>
42. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins contre la dengue – mai 2024. Relevé Epidemiol Hebdo 2024;99(18):203-24.
43. Bailly S, Rousset D, Fritzell C, Hozé N, Ben Achour S, Berthelot L, *et al.* Spatial distribution and burden of emerging arboviruses in French Guiana. *Viruses* 2021;13(7):1299.
<http://dx.doi.org/10.3390/v13071299>
44. Larrieu S, Michault A, Polycarpe D, Schooneman F, d'Ortenzio E, Filleul L. Dengue outbreaks: a constant risk for Reunion Island. Results from a seroprevalence study among blood donors. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014;108(1):57-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/trstmh/trt110>
45. World Health Organization. Dengue vaccine safety update [En ligne]. Geneva: WHO; 2018.
<https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/dengue-vaccines/safety-update>
46. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue – juillet 2016. Relevé Epidemiol Hebdo 2016;91(30):349-64.
47. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, Zhu M, Bonaparte M, Machabert T, *et al.* Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med* 2018;379(4):327-40.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800820>
48. Advisory Committee on Immunization Practices, Paz-Bailey G, Adams L, Wong JM, Poehling KA, Chen WH, *et al.* Dengue vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(6).
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.r7006a1>
49. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue – septembre 2018. Relevé Epidemiol Hebdo 2018;93(36):457–76.
50. Guy B, Jackson N. Dengue vaccine: hypotheses to understand CYD-TDV-induced protection. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(1):45-54.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2015.2>
51. Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(10):2295-314.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2019.1658503>
52. Shukla R, Ramasamy V, Shanmugam RK, Ahuja R, Khanna N. Antibody-dependent enhancement: a challenge for developing a safe dengue vaccine. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:572681.
<http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.572681>
53. Sawant J, Patil A, Kurle S. A review: understanding molecular mechanisms of antibody-dependent enhancement in viral infections. *Vaccines* 2023;11(7):1240.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11071240>
54. Kallás EG, Cintra MA, Moreira JA, Patiño EG, Braga PE, Tenório JC, *et al.* Live, attenuated, tetravalent Butantan-dengue vaccine in children and adults. *N Engl J Med* 2024;390(5):397-408.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2301790>
55. Haut conseil de la santé publique. Avis du 22 juin 2016 relatif à la vaccination contre la dengue dans les territoires français d'Amérique et à La Réunion et Mayotte. Paris: HCSP; 2016.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=568>
56. European Medicines Agency. Dengvaxia dengue tetravalent vaccine (live, attenuated) [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2024.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dengvaxia>
57. Haut conseil de la santé publique. Recommandations sanitaires du Haut conseil de la santé publique pour les voyageurs. Actualisées en mai 2024 (à l'attention des professionnels de santé). Paris: Ministère du travail, de la santé et des solidarités; 2024.
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1379>
58. Organisation mondiale de la santé. Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, septembre 2023: conclusions et recommandations. Relevé Epidemiol Hebdo 2023;98(47):599–620.
59. Organisation mondiale de la santé. L'OMS préqualifie un nouveau vaccin contre la dengue [En ligne]. Genève: OMS; 2024.
<https://www.who.int/fr/news/item/15-05-2024-who-prequalifies-new-dengue-vaccine>
60. Pan American Health Organization. XI Ad Hoc meeting of the PAHO Technical Advisory Group (TAG) on vaccine-preventable diseases, 21 november 2023, virtual. Washington: PAHO; 2023.
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/59314/PAHOCIM240005_eng.pdf?sequence=5
61. Alves L. Brazil to start widespread dengue vaccinations. *Lancet* 2024;403(10422):133.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00046-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00046-1)
62. Robert Koch Institut. STIKO-empfehlung zur impfung gegen dengue mit dem impfstoff Qdenga und die dazugehörige wissenschaftliche begründung. *Epidemiol Bull* 2023;(48).
63. Conseil supérieur de la santé. Vaccination contre la dengue. Avis n° 9739. Bruxelles: CSS; 2023.
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fp_shealth_theme_file/20230427_css_9739_dengue_vaccination_v_web.pdf
64. Asociación Española de Vacunología. Vacuna frente al dengue. Lleida: AEV; 2024.
https://vacunas.org/wp-content/uploads/2024/04/AEV_Dengue.pdf
65. Società Italiana di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni. Indicazioni per l'utilizzo del vaccino contro la dengue. A cura del direttivo della SIMVIM [En ligne]. Livorno: SIMVIM; 2024.
<https://www.simvim.org/indicazioni-per-lutilizzo-del-vaccino-contro-la-dengue>

66. Expert Committee for Travel Medicine. Vaccination against dengue fever for travellers. Statement of the Swiss Expert Committee for Travel Medicine, march 2024. Basel: ECTM; 2024.
https://www.healthytravel.ch/fr/get-file?attachment_id=2037&download_file=ECTM_Dengue+vaccines_statement_EN.pdf
67. Joint Committee on vaccination and immunisation. Minute of the meeting held on 07 february 2024 [Draft]. London: JCVI; 2024.
<https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>
68. Ministério da Saúde. Vacina TAK-003 (Qdenga®) tetravalente para a prevenção de infecção pelo vírus da dengue. Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/Relatorio_Vacina_Dengue_C_P52.docx
69. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. La ANMAT aprobó el uso de la vacuna del laboratorio Takeda contra el dengue [En ligne]. Buenos Aires: ANMAT; 2023.
<https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>
70. Comité de Moléculas Nuevas, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Resultados de votación para opinión de las vacunas contra el dengue Dengvaxia y Qdenga, 11 de mayo de 2021. Mexico: CMN; 2021.
<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/el-cmn-informa-los-resultados-de-votacion-para-la-opinion-de-las-vacunas-contra-el-dengue-dengvaxia-y-qdenga>
71. Tricou V, Yu D, Reynales H, Biswal S, Saez-Llorens X, Sirivichayakul C, *et al.* Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health* 2024;12(2):e257-e70.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(23\)00522-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(23)00522-3)
72. Sirivichayakul C, Barranco-Santana EA, Rivera IE, Kilbury J, Raanan M, Borkowski A, *et al.* Long-term safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine candidate in children and adults: a randomized, placebo-controlled, phase 2 study. *J Infect Dis* 2022;225(9):1513-20.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa406>
73. LeFevre I, Bravo L, Folschweiller N, Medina EL, Moreira ED, Nordio F, *et al.* Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. *NPJ Vaccines* 2023;8:75.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41541-023-00670-6>
74. Waickman AT, Friberg H, Gargulak M, Kong A, Polhemus M, Endy T, *et al.* Assessing the diversity and stability of cellular immunity generated in response to the candidate live-attenuated dengue virus vaccine TAK-003. *Front Immunol* 2019;10:1778.
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01778>
75. Tricou V, Gottardo R, Egan MA, Clement F, Leroux-Roels G, Sáez-Llorens X, *et al.* Characterization of the cell-mediated immune response to Takeda's live-attenuated tetravalent dengue vaccine in adolescents participating in a phase 2 randomized controlled trial conducted in a dengue-endemic setting. *Vaccine* 2022;40(8):1143-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.01.016>
76. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 2. Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated). Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 932. WHO Technical Report Series 2013;(979):53-135.
77. World Health Organization. Dengue. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New edition. Geneva: WHO; 2009.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
78. World Health Organization. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/41988/9241545003_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
79. Paz-Bailey G, Adams LE, Deen J, Anderson KB, Katzelnick LC. Dengue. *Lancet* 2024;403(10427):667-82.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02576-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02576-X)
80. Patel SS, Rauscher M, Kudela M, Pang H. Clinical safety experience of TAK-003 for dengue fever: a new tetravalent live attenuated vaccine candidate. *Clin Infect Dis* 2023;76(3):e1350-e9.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac418>
81. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, *et al.* Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2-17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395(10234):1434-43.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30556-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30556-0)
82. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, Reynales H, López-Medina E, Borja-Tabora C, *et al.* Three years efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis* 2022;75(1):107-17.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab864>
83. de Silva A. Safety of dengue vaccine? [letter]. *Clin Infect Dis* 2023;76(2):371-2.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac690>
84. Biswal S, Patel SS, Rauscher M. Safety of dengue vaccine? [letter]. *Clin Infect Dis* 2023;76(4):771-2.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac808>
85. Osorio JE, Partidos CD, Wallace D, Stinchcomb DT. Development of a recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate. *Vaccine* 2015;33(50):7112-20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.022>
86. Tricou V, Low JG, Oh HM, Leo YS, Kalimuddin S, Wijaya L, *et al.* Safety and immunogenicity of a single dose of a tetravalent dengue vaccine with two different serotype-2 potencies in adults in Singapore: a phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *Vaccine* 2020;38(6):1513-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.061>
87. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, Velásquez H, Alera MT, Sierra V, *et al.* Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16

- years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10234):1423-33.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30414-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30414-1)
88. Nguyet MN, Duong TH, Trung VT, Nguyen TH, Tran CN, Long VT, *et al.* Host and viral features of human dengue cases shape the population of infected and infectious *Aedes aegypti* mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(22):9072-7.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1303395110>
89. Hou J, Ye W, Chen J. Current development and challenges of tetravalent live-attenuated dengue vaccines. *Front Immunol* 2022;13:840104.
<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.840104>
90. Tricou V, Essink B, Ervin JE, Turner M, Escudero I, Rauscher M, *et al.* Immunogenicity and safety of concomitant and sequential administration of yellow fever YF-17D vaccine and tetravalent dengue vaccine candidate TAK-003: a phase 3 randomized, controlled study. *PLoS Negl Trop Dis* 2023;17(3):e0011124.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0011124>
91. Tricou V, Eyre S, Ramjee M, Collini P, Mojares Z, Loeliger E, *et al.* A randomized phase 3 trial of the immunogenicity and safety of coadministration of a live-attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003) and an inactivated hepatitis a (HAV) virus vaccine in a dengue non-endemic country. *Vaccine* 2023;41(7):1398-407.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.01.007>
92. Guy B, Ooi EE, Ramos-Castañeda J, Thomas SJ. When can one vaccinate with a live vaccine after wild-type dengue infection? *Vaccines* 2020;8(2):174.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8020174>
93. Corbett KS, Katzelnick L, Tissera H, Amerasinghe A, de Silva AD, de Silva AM. Preexisting neutralizing antibody responses distinguish clinically inapparent and apparent dengue virus infections in a Sri Lankan pediatric cohort. *J Infect Dis* 2015;211(4):590-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu481>
94. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue. Vaccine schedule and dosing [En ligne]. Atlanta: CDC; 2024.
<https://www.cdc.gov/dengue/hcp/vaccine/schedule-dosing.html>
95. Centro de Vigilância Epidemiológica. Estratégia de vacinação contra a dengue 2024. Documento técnico. 2ª edição. São Paulo: CVE; 2024.
https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/imunizacao/2024/vacina_dengue110424_doctecnico.pdf
96. Robert Koch Institute. The STIKO recommendation on vaccination against dengue with the Qdenga vaccine. Report of the Standing Committee on Vaccination at the Robert Koch Institute. Berlin: RKI; 2024.
https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/STIKO-rec-on-vax-vs-dengue_with-Qdenga_BGR_P.pdf
97. Macêdo JV, Júnior AG, Oliveira MD, Andrade CA. Systematic review and meta-analysis: assessing the accuracy of rapid immunochromatographic tests in dengue diagnosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2024;109(2):116227.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2024.116227>
98. Simonnet C, Okandze A, Matheus S, Djossou F, Nacher M, Mahamat A. Prospective evaluation of the SD BIOLINE Dengue Duo rapid test during a dengue virus epidemic. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(12):2441-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10096-017-3083-8>
99. Maillard O, Belot J, Adenis T, Rollot O, Adenis A, Guihard B, *et al.* Early diagnosis of dengue: diagnostic utility of the SD BIOLINE Dengue Duo rapid test in Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis* 2023;17(3):e0011253.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0011253>
100. Luo R, Fongwen N, Kelly-Cirino C, Harris E, Wilder-Smith A, Peeling RW. Rapid diagnostic tests for determining dengue serostatus: a systematic review and key informant interviews. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(6):659-66.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2019.01.002>
101. Fongwen N, Wilder-Smith A, Gubler DJ, Ooi EE, E.M. TS, de Lamballerie X, *et al.* Target product profile for a dengue pre-vaccination screening test. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15(7):e0009557.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0009557>
102. Limothai U, Tachaboon S, Dinhuzen J, Hunsawong T, Ong-Ajchaowlerd P, Thaisomboonsuk B, *et al.* Dengue pre-vaccination screening test evaluation for the use of dengue vaccine in an endemic area. *PLoS One* 2021;16(9):e0257182.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0257182>
103. Arkell P, Tanesi M, Gomes N, Joao JC, Oakley T, Bosco F, *et al.* Field evaluation of rapid diagnostic tests to determine dengue serostatus in Timor-Leste. *PLoS Negl Trop Dis* 2022;16(11):e0010877.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010877>
104. Liberal V, Forrat R, Zhang C, Pan C, Bonaparte M, Yin W, *et al.* Performance evaluation of a dengue IgG rapid diagnostic test designed to determine dengue serostatus as part of prevaccination screening. *Microbiol Spectr* 2022;10(3):e0071121.
<http://dx.doi.org/10.1128/spectrum.00711-21>
105. Chong ZL, Soe HJ, Ismail AA, Mahboob T, Chandramathi S, Sekaran SD. Evaluation of the diagnostic accuracy of a new biosensors-based rapid diagnostic test for the point-of-care diagnosis of previous and recent dengue infections in Malaysia. *Biosensors* 2021;11(5):129.
<http://dx.doi.org/10.3390/bios11050129>
106. Santé publique France. Vaccination. Bull Santé Publique Edition nationale 2023;(Avril).
107. Santé publique France. Vaccination. Bull Santé Publique Guyane 2023;(Avril).
108. Orellano P, Reynoso J, Salomón OD, Vezzani D. Dengue vaccine acceptance and willingness to pay: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2023;224:74-81.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2023.08.022>
109. Panchapakesan C, Sheldenkar A, Cayabyab YM, Ng JS, Lu J, Lwin MO. A comparison between the predictors of vaccine uptake intentions for influenza and dengue. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(12):2694.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15122694>

110. Shafie AA, Moreira ED, Di Pasquale A, Demuth D, Yin JY. Knowledge, attitudes and practices toward dengue fever, vector control, and vaccine acceptance among the general population in countries from Latin America and Asia Pacific: a cross-sectional study (GEMKAP). *Vaccines* 2023;11(3):575.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11030575>

111. Vergara RJ. Social trauma as a contributory factor in Filipino's vaccine hesitancy. *J Public Health* 2021;43(4):e745-e6.
<http://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdab110>

112. Rodriguez DM, Major CG, Sánchez-González L, Jones E, Delorey MJ, Alonso C, *et al.* Dengue vaccine acceptability before and after the availability of COVID-19 vaccines in Puerto Rico. *Vaccine* 2023;41(24):3627-35.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.04.081>

113. Berdida DJ, Franco FM, Santos XA, Dacol CB, Dimaano M, Rosario ES, Lantin CC. Filipinos' COVID-19 vaccine hesitancy comments in TikTok videos: a manifest content analysis. *Public Health Nurs* 2023;40(1):135-43.
<http://dx.doi.org/10.1111/phn.13143>

114. Scott VK, Pinheiro MS, Machado MM, Castro MC. Acceptability of a hypothetical dengue vaccine and the potential impact of dengue vaccination on personal vector control behavior: a qualitative study in Fortaleza, Brazil. *BMC Public Health* 2023;23:2408.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12889-023-17005-8>

115. Santé publique France. Point épidémiologique régional dengue Guyane, 14 mars 2024. Saint-Maurice: SPF; 2024.

<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/guyane/documents/bulletin-regional/2024/dengue-en-guyane.-point-au-14-mars-2024>

116. L'Azou M, Taurel AF, Flamand C, Quénel P. Recent epidemiological trends of dengue in the French territories of the Americas (2000-2012): a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(11):e3235.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003235>

117. Etienne Julan M, Elana G, Loko G, Elenga N, Vaz T, Muszlak M. La drépanocytose dans les départements français d'outre-mer (Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte). Données descriptives et organisation de la prise en charge. *Bull Epidémiol Hebdo* 2012;(27-28):322-5.

118. Centre national de coordination du dépistage néonatal. Programme national du dépistage néonatal. Rapport d'activité. Année 2021. Tours: CNCND; 2022.
<https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2023/01/Rapport-Activite-2021.pdf>

119. Biswal S, Mendez Galvan JF, Macias Parra M, Galan-Herrera JF, Carrascal Rodriguez MB, Rodriguez Bueno EP, *et al.* Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in dengue-naïve adolescents in Mexico City. *Rev Panam Salud Publica* 2021;45:e67.
<http://dx.doi.org/10.26633/rpsp.2021.67>

Participants

Groupe de travail

Dr COLIN DE VERDIERE Nathalie, Responsable du Centre de vaccinations internationales de l'hôpital Saint-Louis (Paris)

Dr CONSIGNY Paul-Henri, Médecin infectiologue, Centre médical de l'Institut Pasteur, Paris

Pr DEBORD Thierry, Infectiologue

Dr D'ORTENZIO Eric, Médecin et Epidémiologiste, ANRS MIE (Inserm), Hôpital Bichat (AP-HP), Paris

Pr ELENGA Narcisse, Pédiatre, Université des Antilles – Université de Guyane

Pr FLORET Daniel, Professeur (émérite) de pédiatrie. Ex-président du CTV (HCSP) et Ex-vice-président de la CTV (HAS)

LEPETIT Maryannick, Présidente d'association de patients atteints de drépanocytose et de thalassémie

Dr MBEBI-LIEGEOIS Corinne, Docteur en Neurosciences, Responsable d'études cliniques sur les maladies neurodégénératives, Présidente de l'Association DREPAVIE

Pr SALMON Dominique, Infectiologue, Institut Alfred Fournier, Paris

Dr VANHECKE Christophe, Conseiller régional en santé mondiale pour l'Océan Indien ; Ministère de l'Europe et des Affaires Etrangères (Ambassade de France à Madagascar)

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des personnes citées ci-dessus, ainsi que les épidémiologistes de Santé publique France (SpF Antilles, SpF Mayotte, SpF La Réunion et SpF Guyane) pour leur collaboration dans la transmission des données épidémiologiques actualisées, relatives à ces territoires.

La HAS remercie le Pr Xavier-Nicolas de Lamballerie (CNR des Arbovirus – Laboratoire coordonnateur) ainsi que le Dr Dominique Rousset, Institut Pasteur de Guyane (CNR des Arbovirus – Laboratoire associé), pour les informations communiquées relatives à la séroprévalence de la dengue dans les territoires ultra-marins, et sur les souches circulantes dans ces territoires.

La HAS remercie également le Pr André Cabié, CHU de Martinique et le Dr Tineke Cantaert, Institut Pasteur du Cambodge, pour leurs interventions respectives auprès du Groupe de Travail et de la Commission Technique des Vaccinations, dans le cadre de l'élaboration de cette recommandation.

Abréviations et acronymes

ADE	Antibody Dependant Enhancement
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATCC	American Type Culture Collection)
CECM	Comité suisse d'experts pour la médecine des voyages
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHMP	Comité des Médicaments à usage Humain
CTV	Commission Technique des Vaccinations
CONAIN	Commission Nationale d'Immunisation
COFEPRIS	Commission Fédérale pour la Prévention des Risques Sanitaires
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
DCAC	Dengue Case Adjudication Committee
DCIEU	Direction de la communication, de l'information et de l'engagement des usagers
GDAC	Global Dengue and Aedes-transmitted Diseases Consortium
DHF	Dengue hémorragique
DVC	Dengue virologiquement confirmée
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)
EV	Efficacité Vaccinale relative
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety
GERS	Groupement d'Intérêt Economique
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
IC95 %	Intervalle de Confiance à 95 %
Ig	Immunglobuline
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
ITT	Intention de traiter (Intention To Treat)
J	Jour
MGT	Moyenne géométrique des titres
MNT50	Test de microneutralisation entraînant une réduction du titre d'au moins 50%
NIH	National Institute of Health
NITAG	National Immunization Technical Advisory Group
NS	Non structurel
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAHO	Organisation Panaméricaine de la Santé
PAES	Post-Authorization Efficacy Study

PCR	Polymerase chain reaction
PEI	Période d'incubation extrinsèque
PICOT	Population, Interventions, Compareurs, Outcomes, Types d'études
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PGR	Plan de Gestion des Risques
PRNT	Test de neutralisation par réduction de plaque
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAGE	Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination
SFC	Spot Forming Cells
SESPEV	Service d'Evaluation en Santé Publique et d'Evaluation des Vaccins
SDV	Service Documentation Veille
SpF	Santé Publique France
STIKO	Standing Commission on Vaccination
TDR	Test de Diagnostic Rapide
UE/EEE	Union Européenne / Espace Economique Européen
Vs	Versus

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

