



Point sur la vaccination contre la dengue

Rémy TEYSSOU

Membre du GEP

Consultant pour l'IRBA



Déclaration d'intérêts de 2014 à 2017

- **Ancien employé chez Sanofi Pasteur (2004 – 2013)**
- **Intérêts financiers : non**
- **Liens durables ou permanents : non**
- **Interventions ponctuelles : non**
- **Intérêts indirects : non**

Plan

- **La clinique**
- **L'épidémiologie**
- **Les vaccins**
- **Les caractéristiques de Dengvaxia ®**
- **Les recommandations d'avril 2016 (OMS)**
- **Les nouveaux résultats**
- **Que proposer ? Les nouvelles recommandations d'Avril 2018 (OMS)**

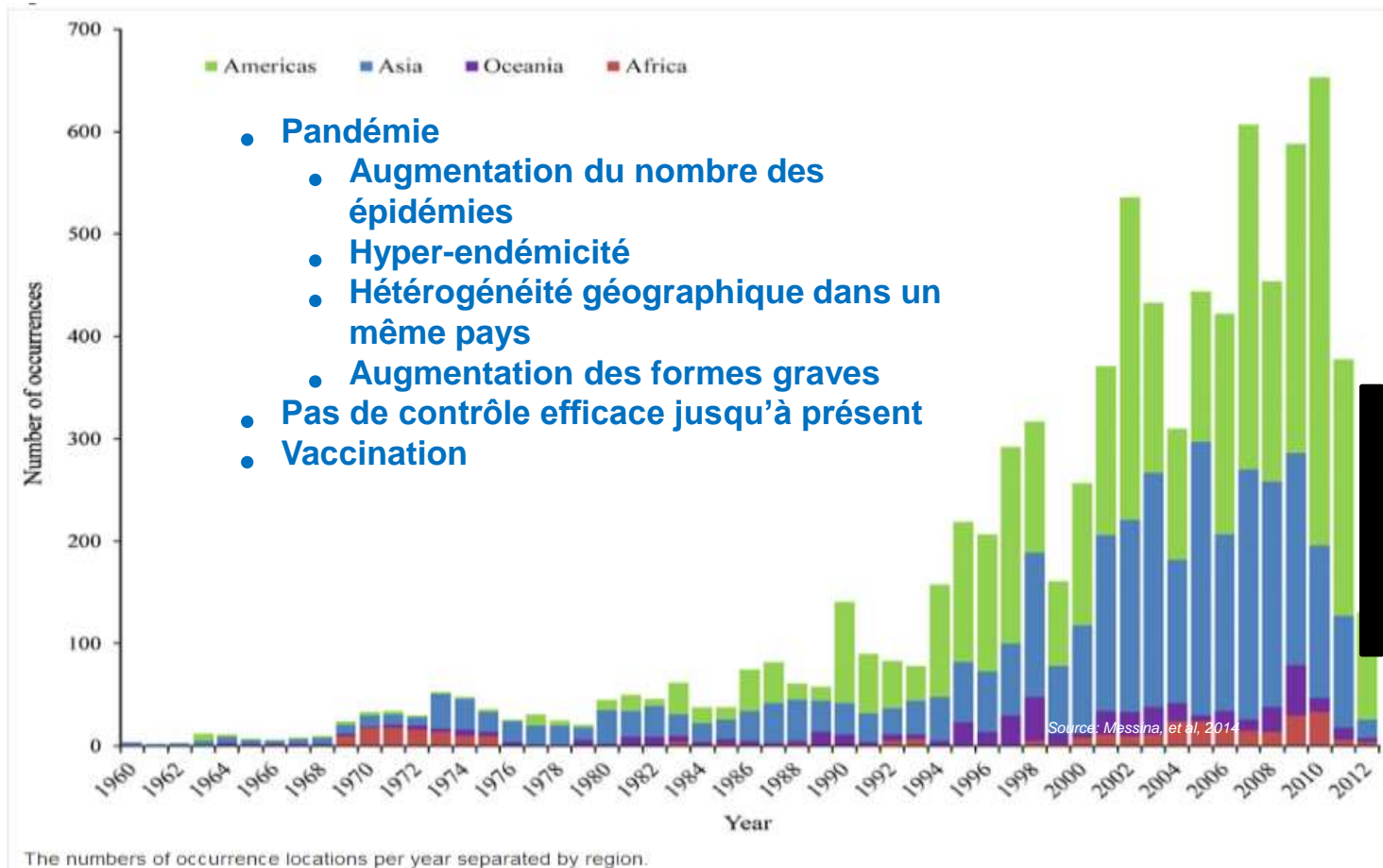
Toutes les données présentées ici sont disponibles sur le site de l'OMS

http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/presentations_background_docs/en/index1.html

La maladie

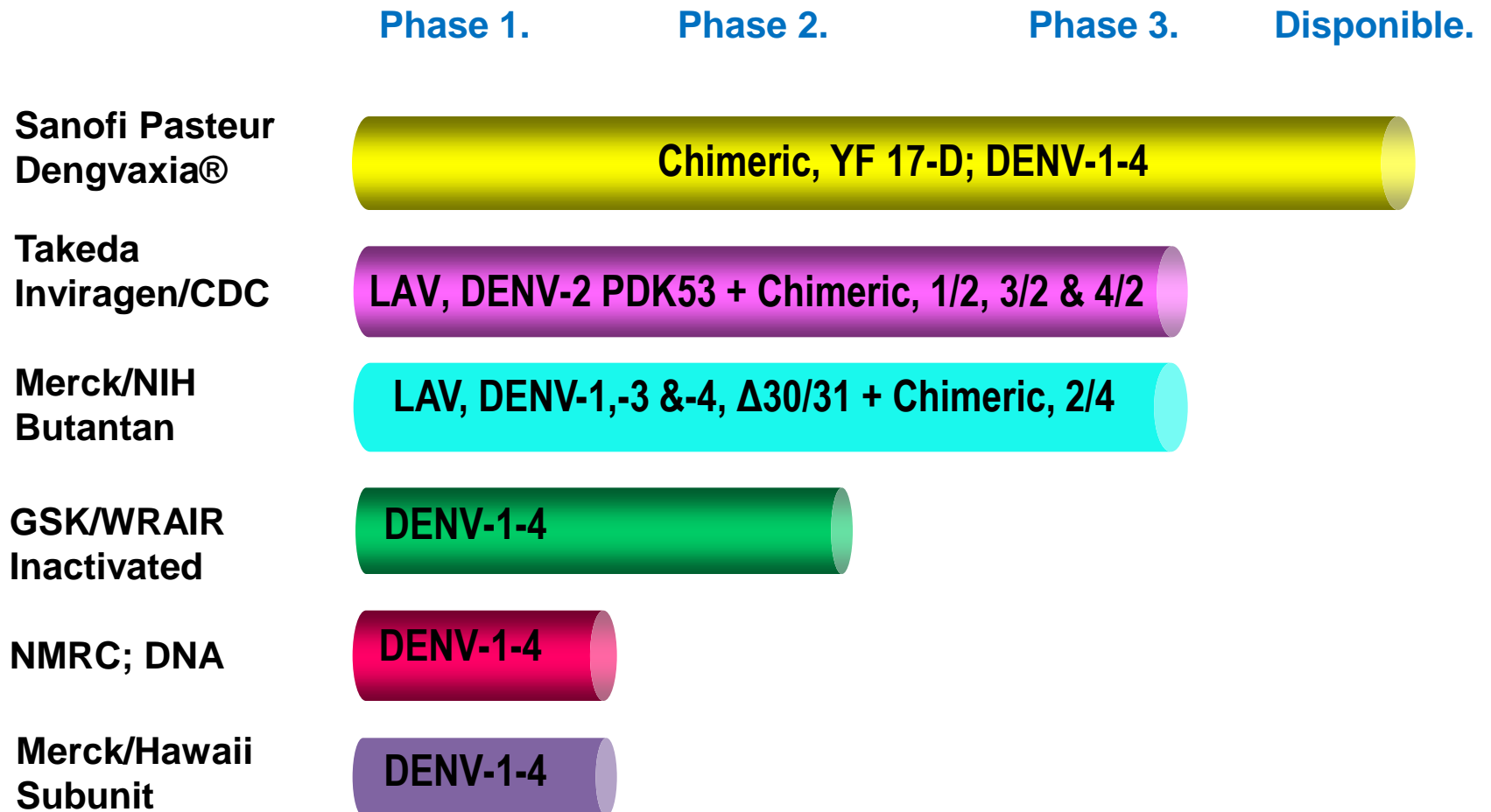
- **4 sérotypes (DENV1-4)**
- **Clinique**
 - 80% de formes asymptomatiques
 - Fièvre
 - Dengue sévère (~2-4% des cas symptomatiques)
 - Létalité (cas hospitalisés) 0,1—1%
 - Les infections secondaires sont associées à un risque plus élevé d'infections graves

Epidémiologie



- **Pandémie**
 - Augmentation du nombre des épidémies
 - Hyper-endémicité
 - Hétérogénéité géographique dans un même pays
 - Augmentation des formes graves
- Pas de contrôle efficace jusqu'à présent
- Vaccination

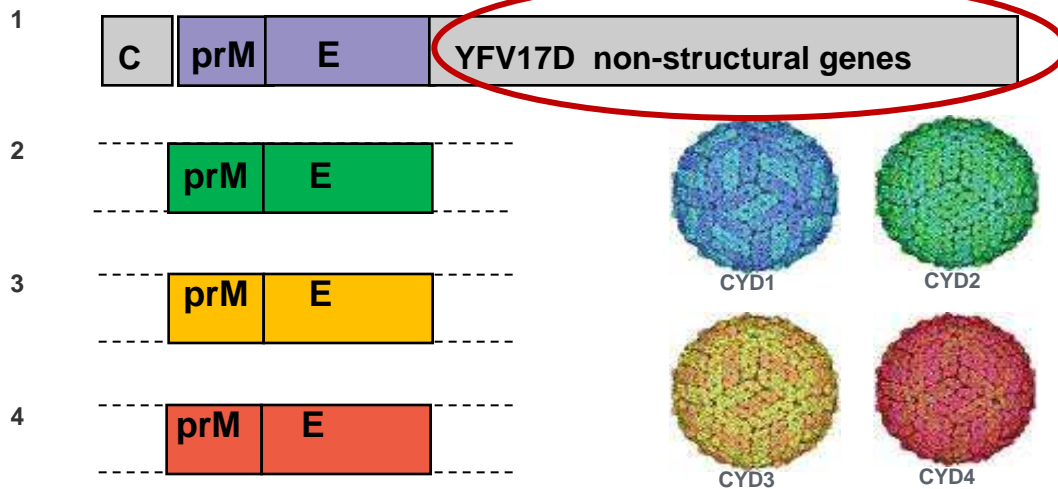
6 vaccins dont 1 commercialisé



Dengvaxia®

- 4 constructions génétiques
- Backbone: souche 17D vaccinale (Fièvre jaune)
- Insertion des gènes *E* et *prM*, isolés de chaque sérotype

Absence des protéines non-structurales des DENV



Données du développement clinique du programme de Sanofi Pasteur

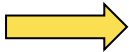
- **Développement clinique**

- 25 essais cliniques
- Plus de 40 000 sujets âgés de 2 à 50 ans
- 1 étude d'efficacité de phase IIb (CYD23) et 2 études d'efficacité de phase III (CYD14 et 15)

- **Données des études de phase 3 d'efficacité**

- 3 doses 0 – 6 – 12 mois
- Bonne tolérance
- Efficacité de 56,5% (CYD14) à 60% (CYD15), variable en fonction des sérotypes (4>3>1>2)
- Efficacité plus faible chez les enfants de 2 à 5 ans (33,7%)
- Protection plus élevée chez les sujets séropositifs de 2 à 16 ans (78,2%)
- Efficacité élevée contre les formes hospitalisées et sévères (de 79,1% à 93,2%) (9 à 16 ans)

Données du développement clinique du programme de Sanofi Pasteur

- **« Signal » (données 2016)**
 - Risque accru d'hospitalisation pour dengue, identifié dans la tranche d'âge de 2 à 5 ans lors de la troisième année de suivi après la dose 1 : RR 7,5 (IC95%: 1,2 – 313,8) – Effet âge? Statut sérologique?
 - Ces données ont amené Sanofi Pasteur à proposer l'indication du vaccin à partir de 9 ans  Dengvaxia®

Recommandations OMS 2016

- **Introduction du vaccin en zone endémique**
 - 70% ou plus de séroprévalence - Non recommandé si séroprévalence < 50%
 - 3 doses; 0/6/12 mois - à partir de 9 ans
- **Approche intégrée (maintenir les efforts de lutte anti-vectorielle)**
- **L'OMS demande à Sanofi Pasteur de produire plus de données sur l'efficacité et la tolérance chez les sujets séronégatifs**

En 2017

- 20 pays ont approuvé le dossier
- Le vaccin est sur le marché dans 11 pays d'Amérique Latine et d'Asie
- **Coup de tonnerre en décembre 2017**
 - *Novembre 2017 Sanofi produit de nouvelles données pour les autorités réglementaires des 20 pays*
 - *« Les Philippines ont suspendu le 5 décembre 2017 la vente et la distribution du vaccin contre la dengue de Sanofi, après que le groupe français eut prévenu la semaine dernière qu'il pourrait aggraver la maladie chez les personnes jamais infectées auparavant. L'archipel avait gelé vendredi la campagne publique de vaccination qui a vu plus de 733.000 écoliers recevoir le vaccin Dengvaxia, la première campagne du genre dans le monde »* - <http://www.lefigaro.fr/flash-actu/2017/12/05/97001-20171205FILWWW00049-philippines-suspension-du-vaccin-contre-la-dengue-de-sanofi.php>
- **Que s'est il passé ?**

Confirmation d'un risque chez les sujets séronégatifs

- **Nouvelle analyse en fonction du statut sérologique dengue de tous les cas de dengue symptomatiques, sévères et d'hospitalisation**
 - L'objectif de cette nouvelle analyse était d'estimer le risque d'hospitalisation et de dengue sévère chez les vaccinés en fonction de l'âge et du statut sérologique
 - Cette analyse se base sur un nouveau test sérologique (NS1 Ac ELISA) et des approches statistiques complémentaires

CYD14 et CYD15: 2 études d'efficacité



CYD14 Asia

NCT01373281

5 Countries, 11 Sites

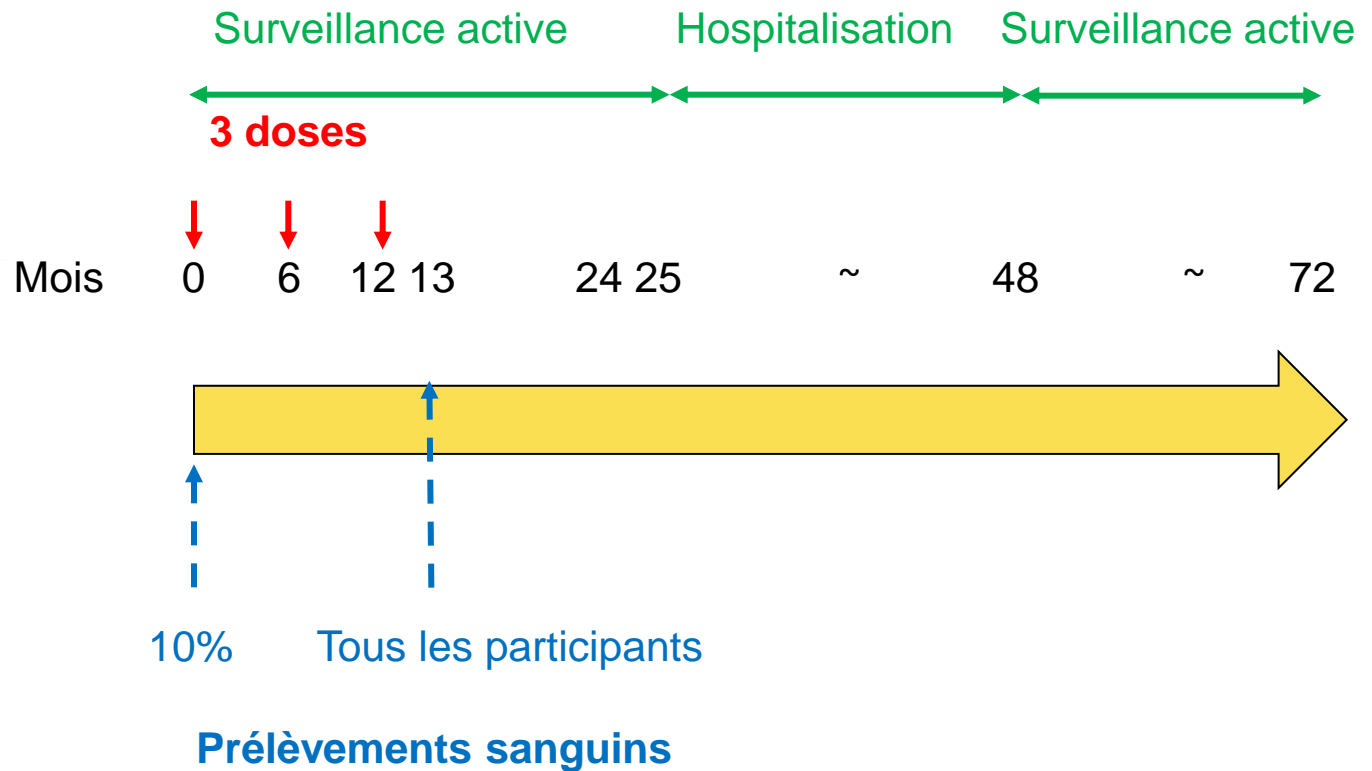
2–14 years, 10, 275 volunteers

CYD15 Latin America

NCT01374516

5 Countries, 22 sites

9–16 years, 20,869 volunteers



Matériels et méthodes

- **Ac Anti-NS1**
 - ELISA Ac Anti-NS1
 - Donne une information sur le statut sérologique à partir de M13
 - Sensibilité 95,3% - Spécificité 68,6%
- **2 Méthodes statistiques**
 - Méthode d'Imputation Multiple
 - Probability Weighted Targeted Minimum Loss-Based Estimation (TMLE)
 - Méthodes d'imputation de données manquantes => Permettent une estimation du statut sérologique à partir de M0 et une augmentation de la taille de l'échantillon
- **Etude Cas/Cohorte**
 - Sélection aléatoire d'un échantillon de la cohorte
 - Tous les cas // témoins pris dans l'échantillon

Analyse post hoc

*Efficacité vaccinale vis-à-vis de la dengue
toutes formes cliniques confondues par statut sérologique
avant la première dose M0 – M25 ; 2 - 8 ans (MI Method)*

Statut sérologique	Efficacité vaccinale	IC 95%
Séropositif	60%	31%, 76%
Séronégatif	19%	- 47%, 55%

*Efficacité vaccinale vis-à-vis de la dengue
toutes formes cliniques confondues par statut sérologique
avant la première dose M0 – M25 ; 9 -16 ans (MI Method)*

Statut sérologique	Efficacité vaccinale	IC 95%
Séropositif	76%	64%, 84%
Séronégatif	39%	- 1%, 63%

Résultats post-hoc (suite)

Risque relatif d'hospitalisation pour dengue dans les 66 mois suivant la première dose (2 – 8 ans ; MI Method)

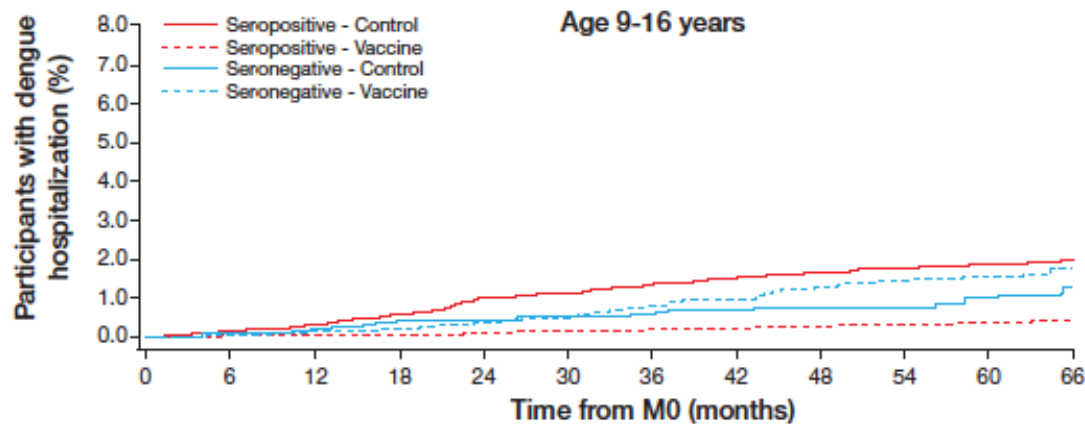
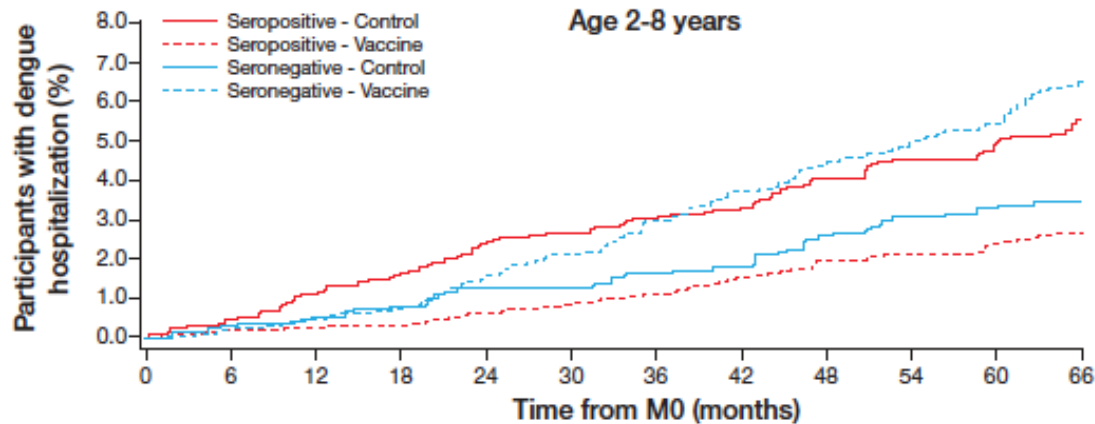
Statut sérologique	RR (Vaccinés/contrôles)	IC 95%	P-value
Séropositif	0,50	0,33 – 0,77	0,002
Séronégatif	1,95	1,19 – 3,19	0,008

Risque relatif d'hospitalisation pour dengue dans les 66 mois suivant la première dose (9 – 16 ans ; MI Method)

Statut sérologique	RR (Vaccinés/contrôles)	IC 95%	P-value
Séropositif	0,21	0,14 – 0,31	< 0,001
Séronégatif	1,41	0,74 – 2,68	0,287

Analyse post hoc (...)

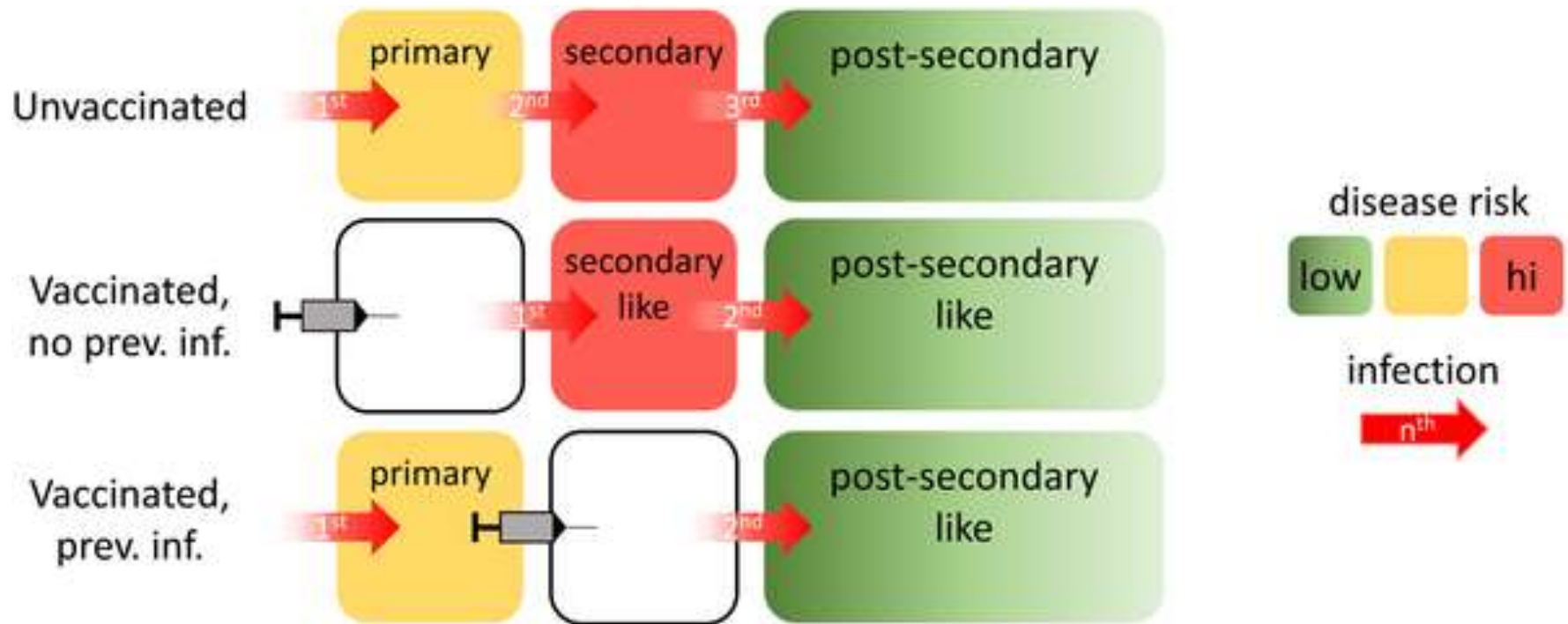
*Risque cumulé d'hospitalisation pour dengue
MI Method*



En résumé

- **L'étude ne remet pas en cause le bénéfice global de la vaccination en terme de population**
- **Chez les sujets âgés de plus de 9 ans, l'efficacité vaccinale est élevée (76%) chez les patients séropositifs et plus faible chez les vaccinés séronégatifs (39%), dans les 2 ans qui suivent la première dose de vaccin**
- **Sur un suivi de 5 ans, il y a confirmation du risque d'hospitalisation et de dengue sévère plus élevé chez les participants séronégatifs vaccinés par rapport aux individus séronégatifs non-vaccinés**
 - Pour les sujets âgés de 2-8 ans le RR est significatif (hospitalisation et dengue sévère)
 - L'excès de risque pour les enfants âgés de 9 à 16 ans existe pendant la période de suivi mais n'est pas statistiquement significatif
- **Sanofi propose de changer le RCP: vacciner les sujets séropositifs**

Une tentative d'explication ...



Flasche S, Jit M, Rodríguez-Barraquer I, Coudeville L, Recker M, et al. (2016) The Long-Term Safety, Public Health Impact, and Cost-Effectiveness of Routine Vaccination with a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Vaccine (Dengvaxia): A Model Comparison Study. PLOS Medicine 13(11): e1002181. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002181>
<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002181>

Nouveaux éléments à considérer pour la mise en place de programmes de vaccination

- **Seul outil de prévention disponible réellement efficace**
- **Efficacité élevée chez les séropositifs et contre les formes graves**
- **Impact potentiel sur la fréquence des épidémies**
- **Risque (faible mais réel) de formes graves chez les sujets séronégatifs**
- **Considérations**
 - Ratio bénéfice/risque
 - Considérations éthiques
 - Perception du risque dans les communautés – communication
 - Dépistage systématique pré-vaccinal versus séroprévalence
 - Faisabilité
 - Coût

Séroprévalence

Nombre de cas évités chez les sujets séropositifs âgés de plus de 9 ans pour 1 cas chez les sujets séronégatifs vaccinés dans les 5 ans suivant la vaccination

Séroprévalence	Hospitalisés	Cas sévères
50%	15	1,76
70%	7,36	4,11
80%	12,61	7,04

Limites

- Hétérogénéité géographique et épidémiologique pour chaque pays
- Coût
- Sujets à risque (20% pour une séroprévalence à 80%)

Test de dépistage pré-vaccinal

Avantages et inconvénients des tests pouvant être utilisés dans le cadre d'un screening

Test	Avantages	Inconvénients
Test de neutralisation (PRNT)	« Gold standard »	Time-consuming Cher Laboratoire spécialisé
IgG (ELISA)	2 à 3 heures (4 à 10 USD par test)	Test de laboratoire Réactions croisées
Tests de diagnostic rapide	Résultats en 30 mn	Qualité Sensibilité et spécificité loin d'être optimales

Recommandations OMS avril 2018*

- **Préférer un programme de dépistage pré-vaccinal qu'une stratégie uniquement basée sur la séroprévalence: seuls les individus positifs seront vaccinés**
- **Les tests ELISA peuvent être utilisés. Leurs sensibilité et spécificité devront être évaluées en fonction de la situation épidémiologique locale**
- **Les tests actuellement disponibles pour le diagnostic rapide peuvent être utilisés dans les zones de forte endémicité (VPP)**
- **Nécessité d'explication et de communication claires sur l'efficacité vaccinale et sur les limites des tests actuellement disponibles**
- **Maintenir les efforts de lutte anti-vectorielle**

Conclusion

- **Actuellement**
 - 10 pays ont continué leurs programmes
- **Nouvelle étape du combat pour contrôler la dengue**
 - Un premier vaccin sur le marché
 - Efficacité et tolérance dépendent du sérotype et du statut immunitaire des vaccinés
 - Nombreuses questions quant à son utilisation sur le terrain
 - En parallèle, développement de nouveaux outils de contrôle des vecteurs
- **Aucun de ces nouveaux outils ne sera efficace s'il est utilisé seul: nécessité d'une approche intégrée pour répondre aux objectifs OMS 2020**
 - Réduire de 50% la mortalité de la dengue d'ici 2020
 - Réduire la morbidité de la maladie de 25% d'ici 2020

Back up slides

Résultats initiaux (M25)

Hadinegoro SR, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1506223.

*Efficacité vaccinale vis-à-vis de la dengue
toutes formes cliniques confondues M13 – M25 (PP)*

	CYD 14 (2-14 ans)	CYD 15 (9-16 ans)	Données intégrées (9-16 ans)
DEN 1-4	56,5% (48,3 – 66,4)	60,8% (52,0 – 68,8)	65,6% (60,7 – 69,9)

*Efficacité vaccinale vis-à-vis de la dengue
toutes formes cliniques confondues par statut sérologique
avant la première dose M0 – M25 ; 9-16 ans (ITT)*

Statut sérologique	Efficacité vaccinale	IC 95%
Séropositif	82%	67%, 90%
Séronégatif	52,5%	6%, 76%

		Seropositive			Seronegative		
		IR, control group (%)	IR, vaccine group (%)	AR (%)	IR, control group (%)	IR, vaccine group (%)	AR (%)
9+ yrs	Hospitalized	1.883	0.375	-1.508	1.093	1.571	0.4782
	Severe (IDMC)	0.480	0.075	-0.405	0.174	0.404	0.230
< 9 yrs	Hospitalized	5.051	2.430	-2.621	3.345	5.722	2.377
	Severe (IDMC)	1.160	0.614	-0.547	0.364	1.229	0.865

Les vaccins: presque 80 ans d'histoire

**Monovalent
LAV DEN1**

Sabin, Schelsinger¹

1944-45

**Atténuation
des virus de la dengue
LAV DEN1-4**

US Army/Univ. Hawaii
/Univ MahidolThailand

1970 - 80

- Un vaccin sur le marché
- D'autres vaccins en phase 3

1980 - 2018



Dr Albert Sabin

Les obstacles

- **Pas de modèle animal**
- **Le vaccin doit protéger contre les 4 sérotypes**
 - Vaccin multivalent
 - Risque augmenté d'infection graves au cours des infections secondaires
- **Pas de corrélat de protection**
 - Etudes d'efficacité