

Point sur la vaccination contre la dengue

Pr Rémy TEYSSOU

Membre du GEP

Unité de Virologie, IRBA

Déclaration d'intérêts de 2004 à 2018

- Ancien employé de 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

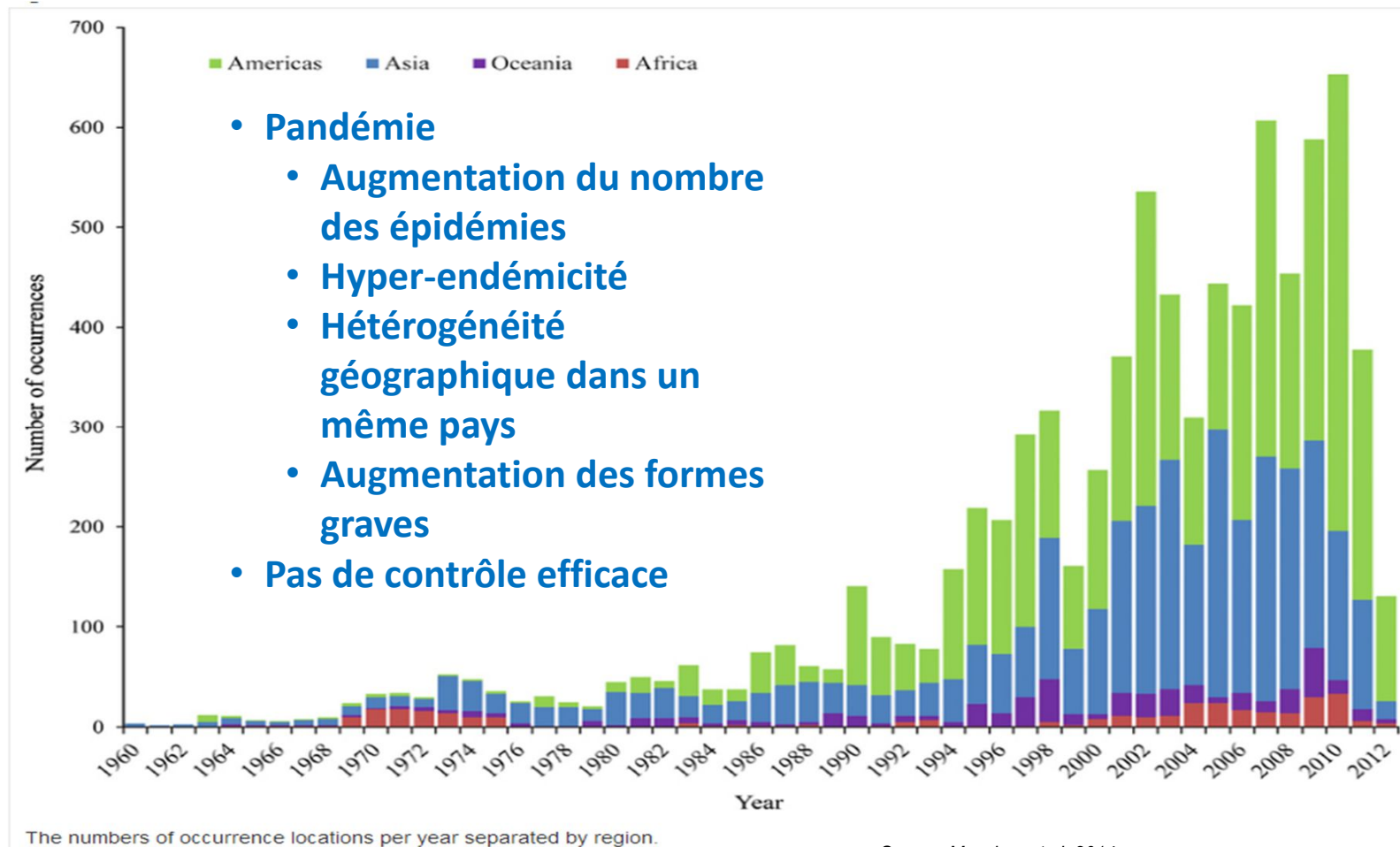
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/presentations_background_docs/en/index1.html

S. Sridhar, NEJM , June 2018

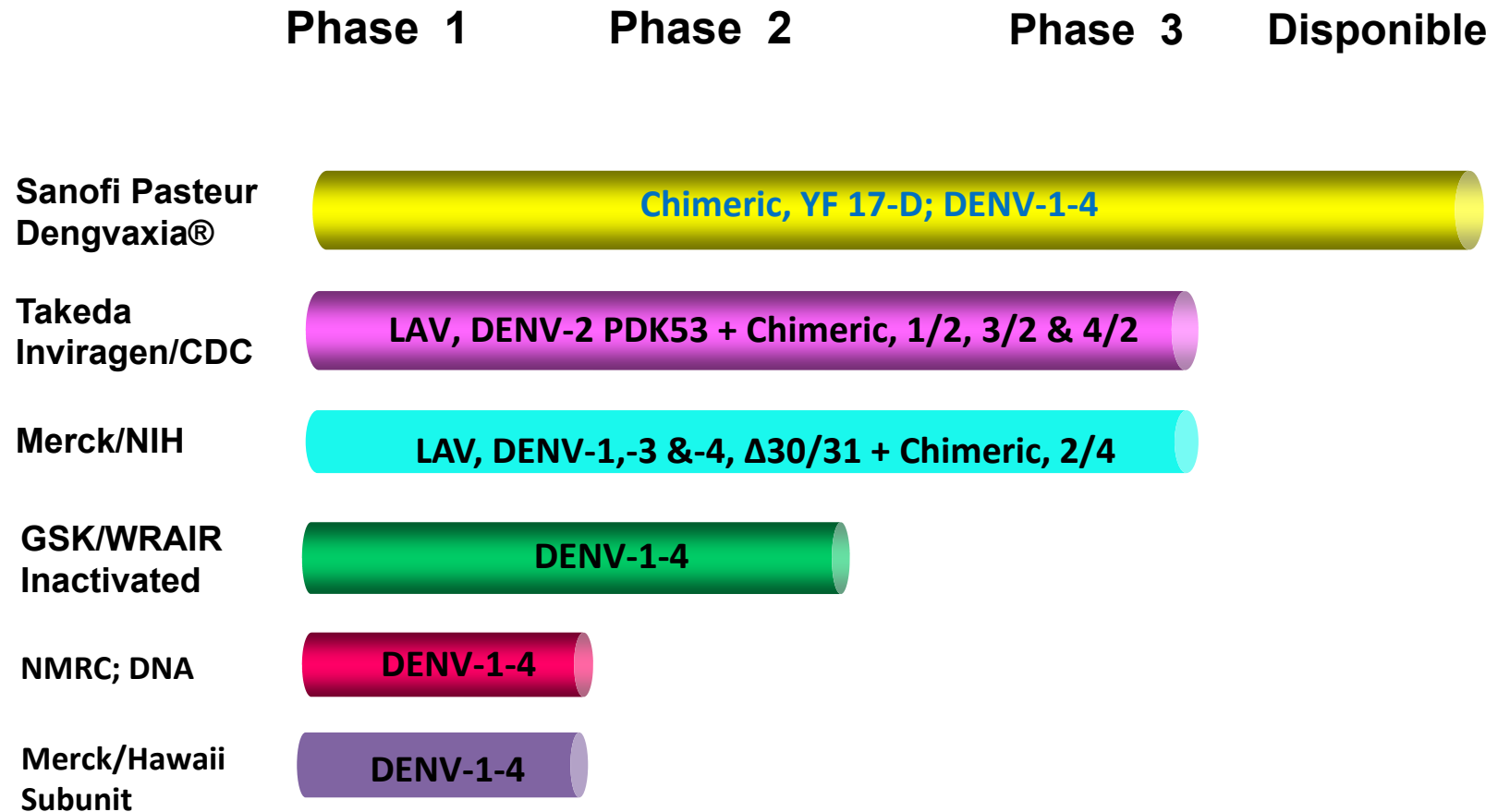
La maladie

- Genre Flavivirus - 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

Une maladie en expansion



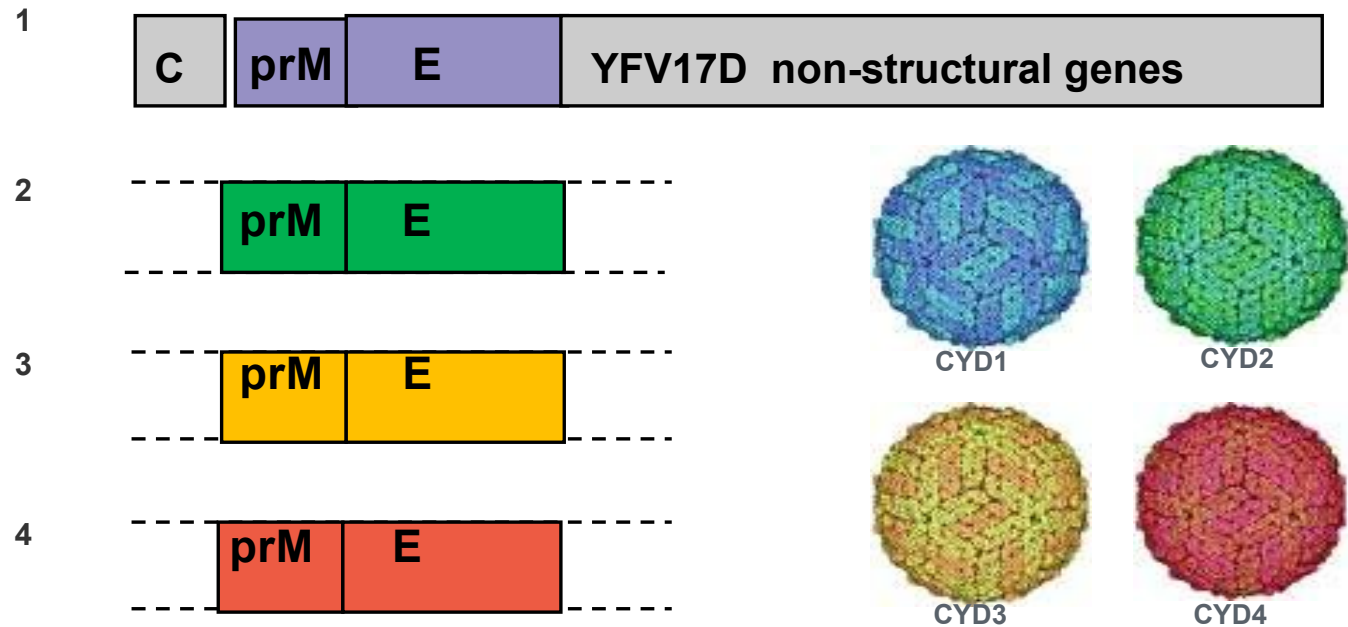
6 vaccins dont 1 commercialisé



Courtesy Pr Duane Gubler

Dengvaxia®

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



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)

Diapositive 8

DV12 formes hospitalisées et graves (sévères?)

Delore, Valentine /FR; 05/06/2018

Données du développement clinique du programme de Sanofi Pasteur

- Données des études de phase 3 d'efficacité (Données 2016)
 - 3 doses 0 – 6 – 12 mois
 - Bonne tolérance
 - Efficacité de 56,5% (CYD14) à 60% (CYD15), variable en fonction des sérotypes 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%) 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

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
- En décembre 2017, les Philippines suspendent la vente et la distribution du vaccin contre la dengue
- Que s'est il passé ?

Confirmation d'un risque chez les sujets séronégatifs

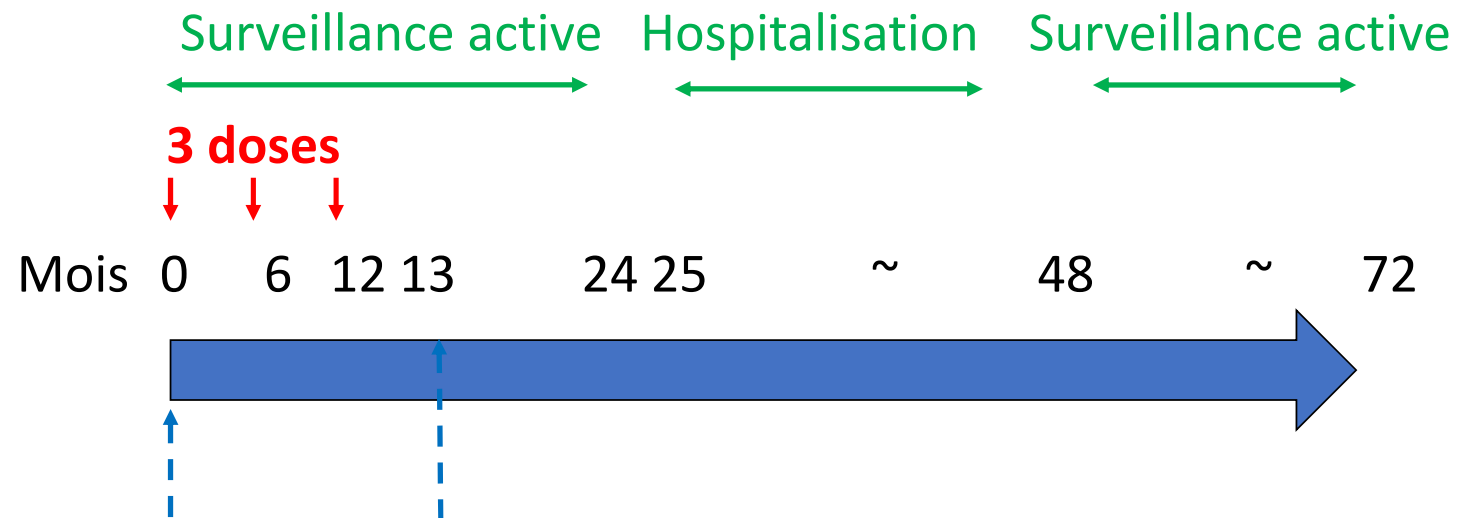
Nouvelle analyse en fonction du statut sérologique dengue de tous les cas de dengue symptomatiques, sévères et d'hospitalisation

- ✓ Estimation du 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 Ab 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



10% *Tous les participants*
Prélèvements sanguins

Matériels et méthodes

- L'idée était de classer rétrospectivement les individus par sérostatut avant la vaccination
- Ac Anti-NS1
 - ELISA Ac Anti-NS1
 - Donne une information sur le statut sérologique
 - Sensibilité 95,3% - Spécificité 68,6%
- 2 Méthodes statistiques
 - Méthode d'Imputation Multiple et 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

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)

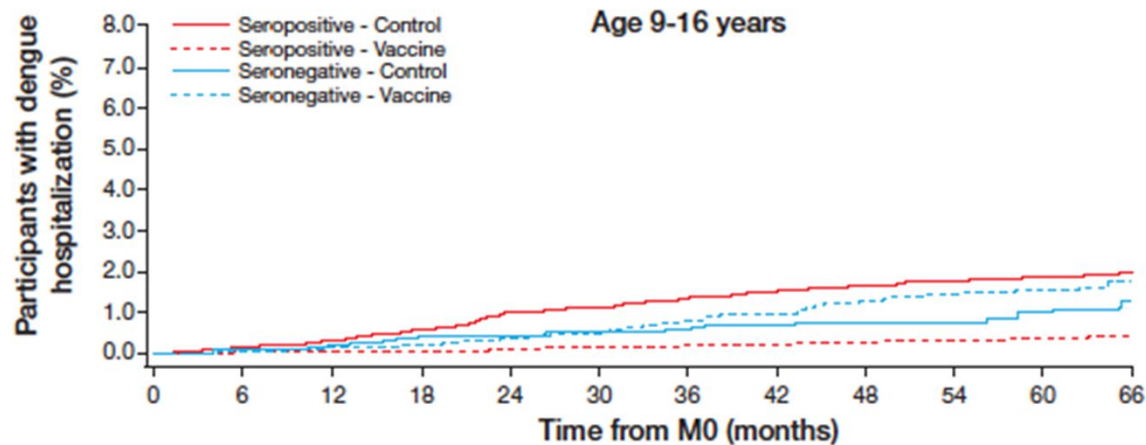
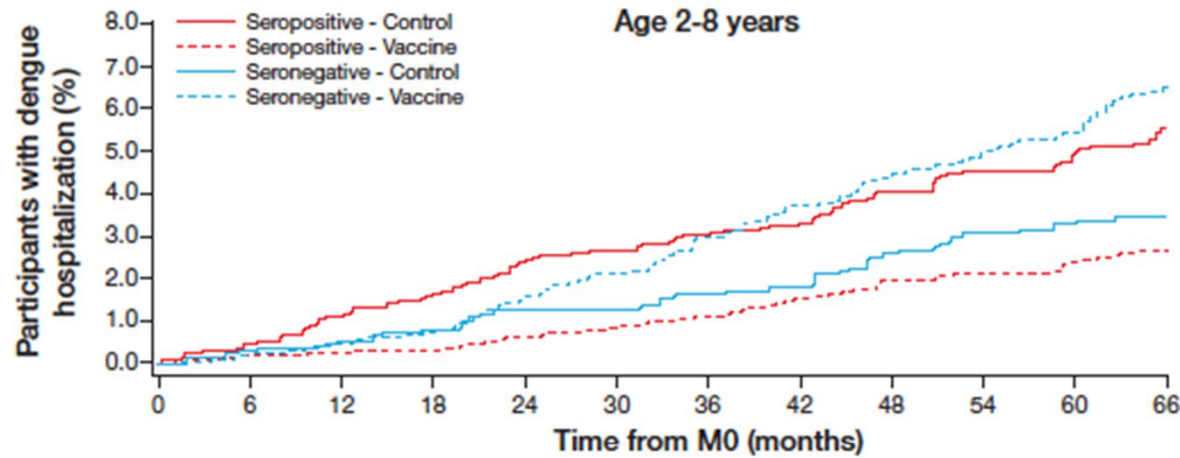
Statut sérologique	RR (Vaccinés/contrôles)	IC 95%	P-value
Séropositif	0,50	0,33 – 0,77	0,002
Séronégatif	1,95	1,19 – 3,19	0,008

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



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

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
- Risque (faible mais réel) de formes graves chez les sujets séronégatifs
- Considérations
 - Risque bénéfice
 - Considérations éthiques
 - Perception du risque dans les communautés – communication
- Séroprévalence ou dépistage pré-vaccinal?

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
70%	7,36	4,11
80%	12,61	7,04

Limites

- Hétérogénéité géographique et épidémiologique pour chaque pays
- Coût

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 TDR peuvent être utilisés. Leurs sensibilité et spécificité devront être évaluées en fonction de la situation épidémiologique locale
- Nécessité d'explication et de communication claires sur l'efficacité vaccinale et sur les limites des TDR
- Si le screening pré-vaccinal n'est pas réalisable, la vaccination pourra être proposée à partir de 9 ans dans des zones de forte endémicité (séroprévalence 80% et plus)
- Maintenir les efforts de lutte anti-vectorielle
- Développer des tests rapides spécifiques et sensibles

Conclusion

Nouvelle étape du combat pour contrôler la dengue

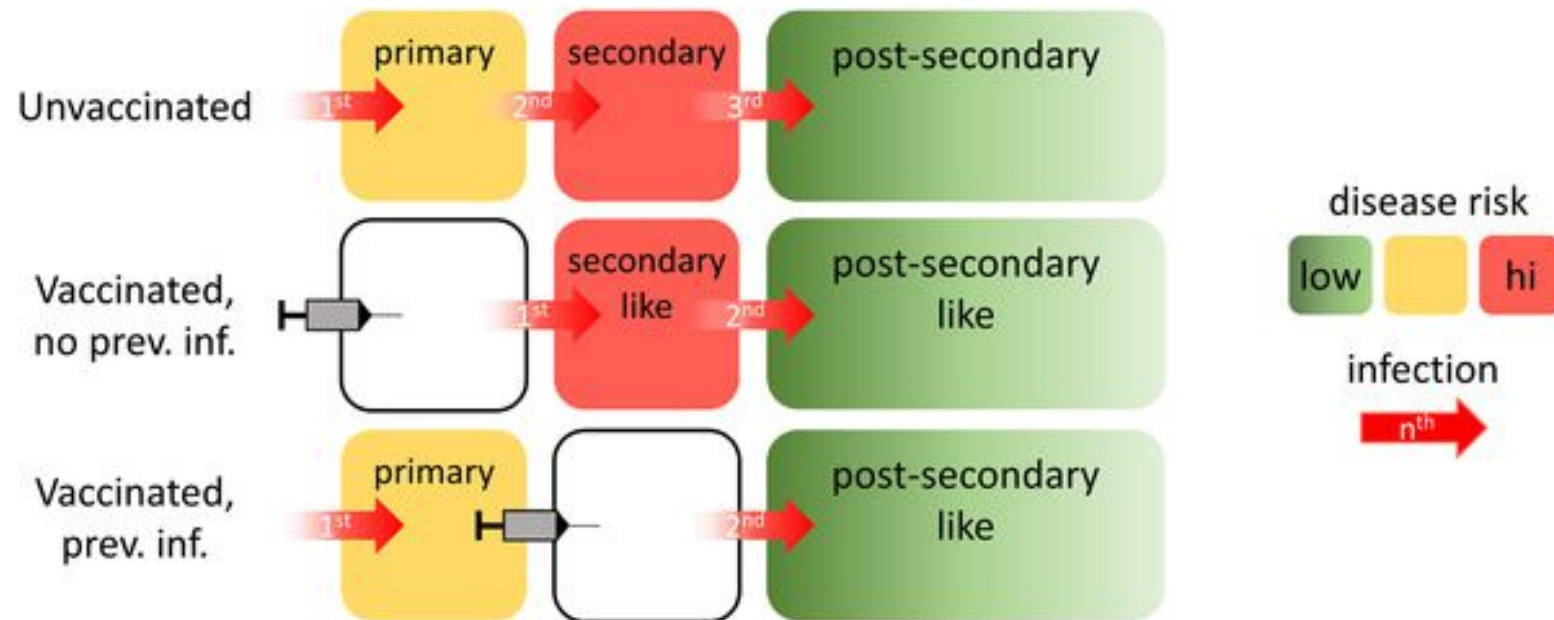
- Un premier vaccin sur le marché
- Efficacité et tolérance dépendent du sérotype et du statut immunitaire des vaccinés
- Nombreuses questions quant à son utilisation sur le terrain
- Actuellement 10 pays ont continué leurs programmes

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

Back-up slides

Une hypothèse



Flasche S, Jit M, Rodríguez-Barrquer 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>