



Contents

389 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 June 2018

Sommaire

389 Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 6-7 juin 2018

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 June 2018

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), an independent expert clinical and scientific advisory body, provides WHO with scientifically rigorous advice on vaccine safety issues of potential global importance.¹ GACVS held its 38th meeting in Geneva, Switzerland, on 6–7 June 2018.² The Committee discussed 2 vaccine safety issues: pharmacovigilance in the RTS,S malaria vaccine pilot study and data on dengue vaccine from the Philippines. It also reviewed three generic issues: progress in the Global Vaccine Safety Initiative (GVSI), communication about vaccine safety and new developments in the Vaccine Safety Net (VSN).

Pharmacovigilance in pilot use of malaria vaccine

Following a joint review convened by the African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF), the national regulatory authorities of Ghana, Kenya and Malawi granted special authorization in May 2018 for use of the RTS,S malaria vaccine in the planned pilot implementation programme. It is anticipated that introduction will commence later this year. GACVS has assessed the safety profile of RTS,S throughout its development and clinical trials and will continue to assess safety data arising from the pilot implementation.³ Safety data will be derived from: (i) post-marketing monitoring of cohort

Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins, 6-7 juin 2018

Le comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS), un organe consultatif indépendant composé d'experts cliniques et scientifiques, qui fournit à l'OMS des conseils d'une grande rigueur scientifique sur des problèmes de sécurité des vaccins susceptibles d'avoir une portée mondiale.¹ Le GACVS a tenu sa 38^e réunion à Genève (Suisse) les 6 et 7 juin 2018.² À cette occasion, il a examiné les 2 questions relatives à la sécurité vaccinale suivantes: pharmacovigilance dans le cadre de l'étude pilote du vaccin antipaludique RTS,S et données relatives au vaccin contre la dengue provenant des Philippines. Il a aussi traité 3 questions génériques: progrès de l'Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins (GVSI), communication à propos de l'innocuité des vaccins et faits nouveaux concernant le Réseau pour la sécurité des vaccins (VSN).

Pharmacovigilance pour l'utilisation pilote du vaccin antipaludique

Suite à un examen conjoint organisé par le Forum africain pour la réglementation des vaccins (AVAREF), les autorités de réglementation nationales du Ghana, du Kenya et du Malawi ont accordé en mai 2018 une autorisation spéciale pour l'utilisation du vaccin antipaludique RTS,S dans le cadre du programme de mise en œuvre pilote prévu. L'introduction de ce vaccin devrait débuter ultérieurement dans l'année. Le GACVS a évalué le profil d'innocuité du RTS,S tout au long de sa mise au point et des essais cliniques et continuera d'apprécier les données d'innocuité apportées par la mise en œuvre pilote.³ Ces données proviendront: (i) de la surveillance post-commercialisation des événements survenant parmi des

ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

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

07.2018
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 41, 1999, pp. 337–338.

² GACVS invited additional experts to present and discuss evidence related to particular topics. The experts included people affiliated with: Department of Health, Manila, the Philippines; Food and Drugs Authority and Expanded Programme on Immunization, Ghana Health Service, Accra, Ghana; Pharmacy and Poisons Board and National Vaccine and Immunization Programme, Nairobi, Kenya; Pharmacy, Medicines and Poisons Board and Expanded Programme on Immunization, Ministry of Health, Lilongwe, Malawi; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA), USA; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy; Monash Children's Hospital, Melbourne, Australia; and Sanofi Pasteur, Lyon, France.

³ See No. 28, 2017, pp. 393–396.

¹ Voir N° 41, 1999, pp. 337-338.

² Le GACVS a invité d'autres experts à présenter et à analyser les données relatives à des sujets particuliers. Il s'agissait notamment de personnes affiliées aux organismes suivants: Department of Health, Manila (Philippines), Food and Drug Authority and Expanded Programme on Immunization, Ghana Health Service, Accra (Ghana), Pharmacy and Poisons Board and National Vaccine and Immunization Programme, Nairobi (Kenya); Pharmacy, Medicines and Poisons Board and Expanded Programme on Immunization, Ministry of Health, Lilongwe (Malawi); Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (GA, Etats-Unis d'Amérique); Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome (Italie); Monash Children's Hospital, Melbourne (Australie) et Sanofi Pasteur, Lyon (France).

³ Voir N° 28, 2017, pp. 393-396.

events by the manufacturer GlaxoSmithKline (GSK), with detailed active follow-up; (ii) surveillance of mortality throughout the pilot area and surveillance of meningitis and cerebral malaria in sentinel hospitals in both control and RTS,S areas; (iii) active surveillance of adverse events of special interest (AESI); and (iv) pharmacovigilance through passive reports of adverse events following immunization (AEFI) with all vaccines from each country. A communications strategy and mechanisms for sharing these data during implementation are being developed to ensure that data flow between and within each country (as part of the pilot study and as part of national pharmacovigilance) and from GSK to the African Regional Safety Committee and the coordinators of the pilot implementation study, AVAREF and GACVS.

In June 2017, GACVS endorsed criteria to ensure that each country had a functioning system for reporting and assessing AEFI in time for introduction of the pilot project.⁴ The criteria are: (i) a minimum of 10 AEFI reports per 100 000 surviving infants; (ii) a functioning AEFI committee that meets regularly; (iii) trained, resourced AEFI investigation teams; (iv) safety communications plans evaluated and tested; (v) an identified focal person in each country's expanded programme on immunization to oversee and ensure optimal reporting and training; and (vi) methods for active surveillance of AESI developed and data collection initiated.

Each country reported progress at the GACVS meeting in December 2017 and have now provided further updates. Ghana is meeting all the criteria. Regular training is provided to health care workers in reporting AEFI, and further training is planned for both the AEFI committee and the investigation teams. Reporting targets are shared with regions, and job aids have been developed. A communications plan is ready to be tested. In Malawi, although the reporting rates for 2017 are on target, more training is required in the pilot areas to sensitize health care workers and for investigation teams to assess AEFI and to use the reporting tools. Communications plans have been developed and have been pilot-tested, and training is planned. In Kenya, although the reporting rate is below 10 per 100 000, sensitization projects were begun in May 2018, and a second round of sensitization is planned just before introduction of RTS,S. Electronic reporting is being pilot-tested in one county. A communications plan is being drafted and members of the national AEFI committee appointed. Training for AEFI investigation teams is planned.

GACVS encouraged each country to ensure training of investigation teams and sensitization for reporting as soon as possible, so that AEFI surveillance would be functioning when pilot implementation began. It also stressed the importance of ensuring the timely availability of individual data on AEFI in order that the levels and quality of reporting can be monitored regularly throughout the pilot project and any improvements made when necessary. GACVS also noted that barriers

cohorte de personnes vaccinées par le fabricant GlaxoSmithKline (GSK), accompagnée d'un suivi actif détaillé de ces événements; (ii) de la surveillance de la mortalité dans l'ensemble de la zone pilote et de celle de la méningite et du paludisme cérébral dans les hôpitaux sentinelles des zones où l'on administre le RTS,S et des zones témoins; (iii) de la surveillance active des événements indésirables présentant un intérêt particulier (AESI); et (iv) de la pharmacovigilance par le biais des rapports passifs de manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI) émis par chacun des pays pour l'ensemble des vaccins. Une stratégie de communication et des mécanismes permettant d'échanger ces données pendant la mise en œuvre sont en cours de développement pour s'assurer d'une bonne circulation des données entre les pays et au sein de chacun d'eux (dans le cadre de l'étude pilote et de la pharmacovigilance nationale) et en provenance du GSK vers le Comité de sécurité régionale africain et les coordonnateurs de l'étude de mise en œuvre pilote, l'AVAREF et le GACVS.

En juin 2017, le GACVS a approuvé des critères visant à garantir que chaque pays dispose d'un système fonctionnel de notification et d'évaluation des MAPI à temps pour l'introduction du projet pilote.⁴ Ces critères sont: (i) un minimum de 10 notifications de MAPI pour 100 000 naissances vivantes; (ii) un comité des MAPI fonctionnel, se réunissant régulièrement; (iii) des équipes d'investigation des MAPI formées et dotées de ressources suffisantes; (iv) des plans de communication à propos de la sécurité vaccinale évalués et testés; (v) un point focal pour le Programme élargi de vaccination désigné dans chaque pays pour superviser et garantir une notification et une formation optimales; et (vi) des méthodes de surveillance active des AESI bien au point et une collecte des données déjà entamée.

Chaque pays a rendu compte des progrès réalisés à la réunion de décembre 2017 du GACVS et a fourni à ce jour des points réguliers. Le Ghana remplit tous les critères. Les agents de santé reçoivent une formation régulière à la notification des MAPI et des formations supplémentaires sont prévues à la fois pour le comité des MAPI et les équipes d'investigation. Les cibles en matière de notification sont communiquées aux régions et des aide-mémoires ont été mis au point. Un plan de communication est prêt à être testé. Au Malawi, si les taux de notification pour l'année 2017 atteignent la cible, des formations supplémentaires sont nécessaires dans les zones pilotes pour sensibiliser le personnel soignant et les équipes d'investigation à l'évaluation des MAPI et à l'utilisation des outils de notification. Des plans de communication ont été élaborés et testés à l'échelle pilote et des formations sont prévues. Au Kenya, malgré un taux de notification inférieur à 10 pour 100 000, des projets de sensibilisation ont débuté en mai 2018 et il est prévu une seconde tournée de sensibilisation immédiatement avant l'introduction du vaccin RTS,S. La notification électronique fait l'objet d'un essai pilote dans un pays. Un plan de communication est en cours d'élaboration et les membres du comité des MAPI national ont été nommés. La formation des équipes d'investigation des MAPI est planifiée.

Le GACVS a encouragé chaque pays à former les équipes d'investigations et à les sensibiliser à la notification dès que possible, de manière à ce que la surveillance des MAPI soit opérationnelle lors du début de la mise en œuvre pilote. Il a aussi souligné l'importance de garantir la disponibilité en temps utile de données individuelles concernant les MAPI afin de pouvoir suivre régulièrement le niveau et la qualité de la notification sur l'ensemble du projet pilote et toutes les améliorations effectuées en cas de besoin. Le GACVS a aussi noté qu'il

⁴ See No. 3, 2018, pp. 17–19.

⁴ Voir N° 3, 2018, pp. 17-19.

to reporting, such as the belief of health care workers that a report indicates an error on their part, should be addressed in training.

For criterion (vi), on active surveillance, a working group with representatives from each country, WHO and the Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, USA) has produced a manual that can be adapted in each country to its protocols for AESI surveillance. The manual, which covers 11 adverse events with both Brighton case definitions and simplified working case definitions, was presented for comment to GACVS. Surveillance would be limited to the duration of the pilot implementation project and to the target age group in both the control areas and those receiving RTS,S. Each country will identify which health care workers and health care facilities are to be responsible for active surveillance. Cases will be identified by regular review and extraction of case details at the facilities on reporting forms. The data will then be entered into a dedicated AESI database. GACVS agreed that development of country protocols, training and testing should proceed as soon as possible, and these activities are planned for the third quarter of 2018. GACVS noted that, if pilot implementation of RTS,S starts later in 2018, AESI surveillance may not be fully in place. Surveillance is an important component of the safety evaluation that allows comparison of control areas with those in which RTS,S is implemented and should be initiated as soon as possible.

Safety of dengue vaccine in the Philippines

GACVS last reviewed the CYD-TDV dengue vaccine at its meeting on 6–7 December 2017.⁵ The Committee noted that long-term follow-up in clinical efficacy trials indicated that, overall, vaccinated trial participants had a reduced risk of virologically confirmed severe dengue and hospitalization; however, a subset of trial participants who had not been infected with dengue virus before vaccination (i.e. dengue-naïve, seronegative according to the NS1 assay) had a higher risk of severe dengue and hospitalization. The new evidence presented at that meeting was based on a reanalysis of the clinical trial data by the manufacturer, with a new test that distinguishes individuals with and without previous exposure to wild dengue virus retrospectively.⁶ The WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization previously identified research on vaccine safety in this seronegative population as a priority.⁷ Following the December 6–7 meeting in 2017, GACVS recommended that CYD-TDV not be administered to individuals who have not been previously infected with wild dengue virus. GACVS also noted that no data are currently available to allow an analysis of risk according to the number of vaccine doses received by people who are seronegative at baseline.

At its meeting on 17–18 April 2018, SAGE advised countries considering CYD-TDV vaccination as part of their dengue control programme to include pre-vaccination

fallait réduire par la formation les obstacles à la notification tels que la croyance des membres du personnel soignant selon laquelle une notification indiquerait une erreur de leur part.

Concernant le critère (vi), relatif à la surveillance active, un groupe de travail comprenant des représentants de chaque pays, de l'OMS et des Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, États-Unis d'Amérique) a produit un manuel pouvant être adapté aux protocoles de surveillance des AESI de chaque pays. Ce manuel, qui couvre 11 manifestations indésirables avec des définitions de cas de Brighton et des définitions de cas de travail simplifiées a été présenté pour observations au GACVS. La surveillance devrait se limiter à la durée du projet de mise en œuvre pilote et à la tranche d'âge ciblée, à la fois dans la zone témoin et dans celle recevant le RTS,S. Chaque pays identifiera quels membres du personnel soignant et quels établissements de soins seront responsables de la surveillance active. Les cas seront repérés par des examens réguliers et une extraction des informations relatives aux cas au niveau des établissements pour les consigner dans les formulaires de notification. Ces données seront ensuite saisies dans une base de données spécialement affectée au MAPI. Le GACVS est convenu qu'il fallait procéder à l'élaboration des protocoles, aux formations et aux tests dans les pays dès que possible et que ces activités étaient planifiées pour le troisième trimestre 2018. Le GACVS a aussi noté que si la mise en œuvre pilote du vaccin RTS,S devait débiter plus tardivement en 2018, la surveillance des AESI pourrait ne pas être totalement en place. Cette surveillance est une composante importante de l'évaluation de l'innocuité, permettant une comparaison entre les zones témoins et celles où l'on administre le RTS,S et devrait être lancée dès que possible.

Innocuité du vaccin contre la dengue aux Philippines

Le GACVS a examiné pour la dernière fois le vaccin CYD-TDV contre la dengue lors de sa réunion des 6 et 7 décembre 2017.⁵ Le comité a pris note qu'un suivi à long terme dans le cadre d'essais cliniques d'efficacité indiquait que, globalement, les participants aux essais vaccinés présentaient un risque réduit de dengue sévère virologiquement confirmée et d'hospitalisation; néanmoins, un sous-ensemble de participants n'ayant pas été infectés par le virus de cette maladie avant leur vaccination (c'est-à-dire naïfs pour cette maladie, séronégatifs selon l'essai NS1) manifestaient un risque accru de dengue sévère et d'hospitalisation. Ces nouveaux éléments, présentés lors de la réunion, reposaient sur une réanalyse des données de l'essai clinique par le fabricant à l'aide d'un nouveau test distinguant rétrospectivement les individus avec ou sans exposition antérieure au virus sauvage de la dengue.⁶ Le Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS (SAGE) sur la vaccination a désigné la recherche sur l'innocuité du vaccin dans cette population séronégative comme une priorité.⁷ Suite à la réunion des 6 et 7 décembre 2017, le GACVS a recommandé de ne pas administrer le CYD-TDV à des individus n'ayant pas subi d'infection antérieure par le virus sauvage de la dengue. Le GACVS a aussi noté qu'on ne disposait actuellement d'aucune donnée permettant d'analyser les risques en fonction du nombre de doses vaccinales reçues par les personnes séronégatives au départ.

Lors de sa réunion du 17 et 18 avril 2018, le SAGE a conseillé aux pays envisageant la vaccination par le CYD-TDV dans le cadre de leur programme de lutte contre la dengue d'inclure

⁵ See No. 3, 2018, pp. 21–25.

⁶ Sridhar S et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine efficacy. *N Engl J Med* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1800820.

⁷ See No. 21, 2016, pp. 282–284.

⁵ Voir N° 3, 2018, pp. 21-25.

⁶ Sridhar S et al. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine efficacy. *N Engl J Med* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1800820.

⁷ Voir N° 21, 2016, pp. 282-284.

screening, so that only dengue-seropositive persons are vaccinated; the limitations of such screening should be clearly communicated to those offered vaccination.⁸

WHO will release a revised position paper on dengue vaccine in September 2018. The purposes of an update of the GACVS statement on dengue vaccine are: (i) to review the reports on vaccine safety received by the Philippines Ministry of Health after announcement of the risk for severe dengue of vaccine recipients who were dengue-naïve at the time of vaccination; (ii) to review difficulties in determining whether, apart from vaccine failure, the cases of severe dengue in vaccine recipients who were dengue-naïve at the time of CYD-TDV vaccination were due to vaccine-related immune enhancement; and (iii) to review the updated safety profile of CYD-TDV.

The Philippines Food and Drug Administration approved use of CYD-TDV in December 2015, and the Disease Prevention and Control Bureau proposed its introduction as part of the National Dengue Prevention and Control Program. Vaccine administration began in 2016, first as part of a school programme in highly endemic regions and then extended to community programmes in October 2016. Surveillance of the safety of all vaccines is well established in the country, as a part of integrated disease surveillance and response. Should a serious AEFI or cluster be detected, the epidemiology bureau of the Department of Health is notified within 24–48 h. Serious cases are investigated, and the results of the investigations are compiled and sent to the regional and national AEFI committees. Before the programme was suspended, over 875 000 children had received at least 1 dose, almost 350 000 had received all 3 doses, and about 400 000 had received 2 doses.

Post-marketing data were presented to GACVS by the manufacturer. CYD-TDV is registered in 20 countries, and most doses are distributed in Brazil (where it is used in a public programme in Parana State) and the Philippines. In Brazil, dengue cases are reported through a national reportable disease information system, and data on AEFI are collected through passive surveillance in a national immunization programme. Guidelines for enhanced reporting and training of vaccine centre workers were provided by local authorities in Parana State.

The 14 fatal case reports in the Philippines were first reviewed by the national AEFI committees and the Dengue Investigative Task Force (DITF). The reports included 3 cases of dengue shock syndrome and 6 cases with other clinical diagnoses and no clear causal link other than a temporal association. The other cases were coincidental (3) or unclassifiable (2). A further review of 12 cases (8 fatal and 4 non-fatal) was undertaken by the DITF after training in AEFI methodology by international specialists. Although the DITF found that most cases were indeterminate, coincidental or unclassifiable, it recognized several cases of dengue disease. GACVS maintained its earlier recommendation that CTD-TDV should not be administered to people who have not previously been infected with wild dengue virus. It

un dépistage pré vaccinal de manière à ce que seules les personnes séropositives pour cette maladie soient vaccinées, les limites d'un tel dépistage devant être clairement indiquées à toutes les personnes auxquelles la vaccination est proposée.⁸

L'OMS publiera une note de synthèse révisée indiquant sa position à propos du vaccin contre la dengue en septembre 2018. Cette actualisation de la déclaration du GACVS concernant ce vaccin a pour buts: (i) d'examiner les rapports sur l'innocuité du vaccin reçus du ministère de la santé des Philippines après l'annonce du risque de dengue sévère pour les personnes vaccinées qui étaient naïves pour cette maladie au moment de leur vaccination; (ii) d'étudier les difficultés pour déterminer si, en dehors des échecs vaccinaux, les cas de dengue sévère parmi les personnes vaccinées naïves pour cette maladie au moment de l'administration du CYD-TDV étaient dus à un renforcement de la maladie résultant d'une première immunisation par le vaccin; et (iii) d'examiner le profil d'innocuité actualisé de ce vaccin.

La Food and Drug Administration des Philippines a approuvé en décembre 2015 l'utilisation du CYD-TDV et le Disease Prevention and Control Bureau a proposé son introduction dans le cadre du programme national de prévention et de lutte contre la dengue. L'administration du vaccin a commencé en 2016, d'abord dans le cadre d'un programme scolaire appliqué dans les régions de forte endémie, puis a été étendue aux programmes communautaires en octobre 2016. La surveillance de l'innocuité de l'ensemble des vaccins est bien établie dans le pays, dans le cadre de la surveillance et de la riposte intégrées pour les maladies. Si une MAPI grave ou une grappe de MAPI venait à être détectée, le bureau d'épidémiologie du département de la santé serait avisé dans les 24 à 48 heures suivantes. Les cas sévères font l'objet d'investigations et les résultats de celles-ci sont compilés et expédiés aux comités des MAPI régionaux et nationaux. Avant la suspension du programme, >875 000 enfants ont reçu au moins 1 dose, près de 350 000 ont reçu la totalité des 3 doses et environ 400 000 ont reçu 2 doses.

Des données post-commercialisation ont été présentées au GACVS par le fabricant. Le CYD-TDV a été homologué dans 20 pays et la plupart des doses sont distribuées au Brésil (où il est utilisé dans le cadre d'un programme public mené par l'Etat de Parana) et aux Philippines. Au Brésil, des cas de dengue sont rapportés par le biais d'un système national d'information sur les maladies sujettes à notification et les données relatives aux MAPI sont collectées par la surveillance passive dans le cadre d'un programme national de vaccination. Des directives visant à améliorer la notification et la formation des agents des centres de vaccination ont été fournies par les autorités locales de l'Etat de Parana.

Les 14 notifications de cas mortels survenus aux Philippines ont été d'abord reçues par les comités des MAPI nationaux et la Dengue Investigative Task Force (DITF). Ces notifications incluaient 3 cas de syndrome de choc lié à la dengue et 6 cas pour lesquels d'autres diagnostics cliniques avaient été portés et sans lien causal clair autre qu'une association temporelle. Les autres cas résultaient d'une coïncidence (3) ou étaient impossibles à classer (2). Un examen plus poussé de 12 cas (8 mortels et 4 non mortels) a été réalisé par la DITF après formation à la méthodologie des MAPI par des spécialistes de niveau international. Même si cet examen a constaté que la plupart des cas étaient indéterminés, dus à une coïncidence ou impossibles à classer, il a reconnu plusieurs cas de dengue maladie. Le GACVS a maintenu sa recommandation antérieure de ne pas administrer le CTD-TDV à des personnes n'ayant pas été infectées auparavant par le virus sauvage de cette maladie.

⁸ See No. 23, 2018, pp. 337–340

⁸ Voir N° 23, 2018, pp. 337-340

concluded that, in the absence of criteria for distinguishing vaccine failure from vaccine-related immune enhancement, individual cases cannot be attributed to one or the other. As a result, such cases should be classified as indeterminate, irrespective of the time since vaccination.

Between December 2015 and March 2018, 1876 adverse events were reported to the manufacturer, mainly from Brazil and the Philippines; reporting was consistent with the pattern of dose distribution in both countries. The most frequently reported adverse events were fever, headache, dizziness, vomiting and rash. Of the 211 serious AEFI reported, most were consistent with an underlying infectious disease, including dengue fever. By 20 March 2018, 87 cases of dengue infection had been reported after vaccination with CYD-TDV; 23 were serologically confirmed, 61 suspected with no virological confirmation and 3 with negative virological tests. Of the 87 dengue cases, 14 were fatal. Of the 14 cases, 6 had completed the vaccination schedule, 3 had received 2 doses and 5 had received only 1 dose. All 9 cases for which the interval between vaccination and disease onset was known occurred within 6 months of the last vaccination.

Progress was reported in cohort event monitoring, sponsored by the manufacturer to obtain information on selected AEFI and serious adverse events in people vaccinated with CYD-TDV over 5 years in Brazil, Mexico and the Philippines. The target for enrolment in the study of post-authorization safety is 30 000 vaccinated participants. As of 5 April 2018, 12 573 participants had been enrolled and had received at least 1 dose of CYD-TDV.

One of the challenges in conducting post-market surveillance after vaccination with CYD-TDV is determining whether the vaccine gives rise to vaccine-related immune enhancement. An increasing number of AEFI were reported after suspension of the vaccination programme in the Philippines and media coverage. A task force was established by the Department of Health to review all fatal cases, and guidelines on AEFI reporting and response to vaccine recipients were issued by the Department of Health. In addition, the National AEFI Committee, established in 2012, was charged with reviewing all non-fatal AEFI.

GACVS also examined the possible risk of viscerotropic or neurotropic disease associated with the yellow fever backbone of the CYD-TDV vaccine. Although this remains a theoretical possibility, non-clinical and clinical evaluations do not provide evidence of an association. Viscerotropic and neurotropic diseases are rare serious reactions to yellow fever vaccination and occur only in close temporal association with vaccination. As severe dengue may also be accompanied by haemorrhagic systemic phenomena, a differential diagnosis can be made only if the vaccine strain is isolated from affected organs and if such syndromes occur within the accepted interval between vaccination and symptom onset (8 days).

Progress in the Global Vaccine Safety Initiative

The Global Vaccine Safety Blueprint, a framework of 8 objectives for enhancing global vaccine safety activi-

Il a conclu qu'en l'absence de critère pour distinguer les échecs de la vaccination des renforcements de la maladie liés à une première immunisation par le vaccin, les cas individuels ne pouvaient être attribués à l'une ou l'autre de ces situations. En conséquence, ces cas devront être classés comme indéterminés, quel que soit le moment où ils interviennent après la vaccination.

Entre décembre 2015 et mars 2018, 1876 événements indésirables ont été signalés au fabricant, principalement par le Brésil et les Philippines; ces notifications étaient cohérentes avec le schéma de distribution des doses dans les deux pays. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés comprenaient de la fièvre, des céphalées, des vertiges, des vomissements et des éruptions cutanées. Parmi les 211 MAPI graves notifiées, la plupart étaient compatibles avec une maladie infectieuse sous-jacente, et notamment avec une fièvre dengue. Jusqu'au 20 mars 2018, 87 cas d'infection par le virus de la dengue suite à une vaccination avec le CYD-TDV ont été rapportés; 23 étaient sérologiquement confirmés, 61 étaient des cas suspects sans confirmation virologique et 3 avaient donné des tests virologiques négatifs. Sur les 87 cas de dengue, 14 ont été mortels. Parmi ces 14 derniers cas, 6 avaient reçu la série complète de vaccinations, 3 avaient reçu 2 doses et 5 n'avaient reçu qu'une dose. La totalité des 9 cas pour lesquels l'intervalle entre la vaccination et l'apparition de la maladie était connu, étaient apparus dans les 6 mois suivant la dernière vaccination.

Il a été rendu compte des progrès dans le suivi des événements indésirables parmi des cohortes de personnes vaccinées, réalisé avec l'appui financier du fabricant, pour obtenir des informations sur certaines MAPI et manifestations indésirables graves chez les sujets vaccinés par le CYD-TDV, sur une période de 5 ans, au Brésil, au Mexique et aux Philippines. L'objectif est de recruter dans cette étude d'innocuité post-homologation 30 000 participants vaccinés. Le 5 avril 2018, 12 573 participants avaient été recrutés et avaient reçu au moins 1 dose de CYD-TDV.

L'un des défis à relever grâce à la surveillance post-commercialisation après une vaccination avec le CYD-DTV est de déterminer si celle-ci donne lieu à un renforcement de la maladie lié à l'immunisation vaccinale. Un nombre accru de MAPI a été signalé après la suspension du programme de vaccination aux Philippines et la couverture de l'événement par les médias. Le département de la santé a mis en place un groupe de travail spécial pour examiner tous les cas mortels et a émis des directives concernant la notification des MAPI et leur prise en charge chez les personnes vaccinées. En outre, le comité national des MAPI, établi en 2012, a été chargé d'examiner les MAPI non mortelles.

Le GACVS a aussi étudié le risque potentiel de maladie viscérotrope ou neurotrophe associé à la souche amarile servant à l'élaboration du vaccin CYD-TDV. Bien que ce risque reste une possibilité théorique, les évaluations cliniques et non cliniques ne fournissent aucune preuve d'une telle association. Les maladies viscérotropes et neurotropes sont des réactions graves rares à la vaccination contre la fièvre jaune et n'apparaissent qu'en association temporelle étroite avec cette vaccination. Une dengue sévère peut aussi s'accompagner de phénomènes systémiques hémorragiques et le diagnostic différentiel ne peut être établi que si la souche vaccinale est isolée dans les organes touchés et si un tel syndrome se produit dans l'intervalle considéré comme acceptable entre la vaccination et l'apparition des symptômes (8 jours).

Progrès de l'Initiative mondiale pour la sécurité des vaccins

Le Plan mondial pour la sécurité des vaccins, un cadre comprenant 8 objectifs pour renforcer les activités en faveur de la sécurité

ties, was last discussed by the Committee in 2012. The Blueprint was later used as the basis for the vaccine safety strategy in the Global Vaccine Action Plan. GACVS provided input to the Blueprint and implemented it in the GVSI. At its meeting in December 2012, the Committee reviewed the GVSI work plan and examined areas of interaction between its own mandate for vaccine safety issues of global importance and that of the GVSI to support global vaccine pharmacovigilance capacity.⁹ GACVS was notified of progress made through the GVSI in achieving its objectives 6 years after launch of the Initiative and was informed about a programme to strengthen global monitoring of vaccine safety, the Global Vaccine Safety Observatory. It also discussed the global vaccine safety strategy in the context of development of the Global Vaccine Action plan after 2020.

The Blueprint vision of effective vaccine pharmacovigilance systems established in all countries has progressed steadily. Countries are reporting AEFI and are meeting indicators of improvement in safety surveillance capacity. Six annual GVSI meetings have brought partners and countries together to build collaborations and plan future activities. Resources, training packages on basic vaccine safety, guidelines, AEFI surveillance and management, signal detection and communications are integral to robust building and maintenance of capacity for vaccine pharmacovigilance and trust in immunization programmes.

GACVS has advocated for the GVSI and supported its objectives on several fronts, from assisting in development of tools and helping to identify priorities to responding to safety concerns raised by countries either during the regular 6-monthly meetings or ad hoc. Five of the 8 strategic objectives of the GVSI benefit directly from input by GACVS: AEFI monitoring, investigation, harmonized tools and methods, technical support platforms and expert advice.

The concept of the Global Vaccine Safety Observatory was discussed. It was conceived as a clearinghouse for data on vaccine safety systems to assist member countries in achieving the Blueprint objectives. The Observatory will start with 4 regional nodes that provide academic, programmatic, regulatory and technical expertise. The expected outputs of the Observatory include presentation and analysis of relevant data, a website to provide indicators of vaccine safety capacity and links to relevant activities for vaccine vigilance, and an annual report. The products of the Observatory will be disseminated through several activities, some of which have had to evolve and recruit more than minimal capacity to deal with emerging safety issues. Each node will present relevant specialized data to allow members to track and compare progress over time, aggregate more sensitive data regionally, share regulatory recall and safety alerts, map globally reported safety concerns and make links to relevant experience.

vaccinale dans le monde, a été discuté pour la dernière fois par le Comité en 2012. Ce plan a servi ultérieurement de fondement à l'élaboration de la stratégie pour la sécurité des vaccins du Plan d'action mondial pour les vaccins. Le GACVS a fourni des apports à ce plan et l'a mis en œuvre dans le cadre de la GVSI. Lors de sa réunion de décembre 2012, le Comité a examiné le plan de travail de la GVSI et les domaines d'interaction entre son propre mandat pour les problèmes de sécurité des vaccins susceptibles d'avoir une portée mondiale et celui de la GVSI qui est d'appuyer les capacités de pharmacovigilance à l'égard des vaccins dans le monde.⁹ Le GACVS a été avisé par le biais de la GVSI des progrès obtenus dans la réalisation des objectifs de celle-ci 6 ans après le lancement de l'Initiative et a reçu des informations sur un programme destiné à renforcer le suivi à l'échelle mondiale de la sécurité des vaccins, l'Observatoire mondial pour la sécurité des vaccins. Il a également discuté de la stratégie mondiale pour la sécurité des vaccins dans le contexte de l'élaboration du plan d'action mondial pour les vaccins au-delà de 2020.

Le projet du Plan mondial consistant à mettre en place des systèmes de pharmacovigilance pour les vaccins efficaces dans tous les pays a progressé régulièrement. Les pays signalent des MAPI et obtiennent des valeurs satisfaisantes pour les indicateurs mesurant l'amélioration des capacités de surveillance de l'innocuité. Six réunions annuelles de la GVSI ont rassemblé les partenaires et les pays pour renforcer les collaborations et planifier les activités à venir. Les ressources, les modules de formation aux aspects fondamentaux de la sécurité des vaccins, des lignes directrices, une surveillance et une prise en charge des MAPI, la détection des signaux et la communication font partie des moyens indispensables pour renforcer et maintenir des capacités solides de pharmacovigilance à l'égard des vaccins et la confiance dans les programmes de vaccination.

Le GACVS a plaidé en faveur de la GVSI et soutenu ses objectifs sur plusieurs fronts, allant de l'assistance à la mise au point d'outils et de l'aide à l'identification des priorités à la réponse aux préoccupations en matière de sécurité émises par les pays à l'occasion de ses réunions semestrielles régulières ou en fonction des besoins. Cinq des 8 objectifs stratégiques de la GVSI bénéficient directement des apports du GACVS: suivi et investigation des MAPI, harmonisation des outils et des méthodes, plates-formes de soutien technique et conseils d'experts

Le concept d'observatoire mondial de la sécurité des vaccins a également été examiné. Cet observatoire avait été conçu comme une chambre d'approbation pour les données sur les systèmes de sécurité des vaccins, destinée à aider les pays membres dans la réalisation des objectifs du plan mondial. Il commencera à fonctionner avec les 4 nœuds régionaux fournissant une expertise pédagogique, programmatique, réglementaire et technique. On attend de l'Observatoire qu'il délivre les prestations suivantes: présentation et analyse des données pertinentes, maintien d'un site Web fournissant des indicateurs qui mesurent les moyens pour assurer la sécurité des vaccins et des liens vers les activités en rapport avec la vigilance à l'égard des vaccins, et production d'un rapport annuel. Les prestations de l'Observatoire seront diffusées par le biais de plusieurs activités, dont certaines devront évoluer et recruter du personnel au-delà de la dotation minimale, pour faire face aux problèmes de sécurité émergents. Chaque nœud présentera des données spécialisées appropriées pour permettre aux membres de suivre et de comparer les progrès au cours du temps, de regrouper les données plus sensibles au niveau régional, de communiquer les rappels réglementaires et les alertes de sécurité, de cartographier à l'échelle mondiale les problèmes de sécurité et d'établir des liens avec l'expérience en rapport avec ces problèmes.

⁹ See No. 6, 2013, pp. 69–70.

⁹ Voir N° 6, 2013, pp. 69-70.

Finally, as the Decade of Vaccines will be completed by 2020, a new vaccine strategy is being developed, which will be aligned with the recently approved WHO General Programme of Work 2019–2023 in support of the sustainable development goal for health. GACVS therefore recommends close collaboration to ensure that the global vaccine safety strategy is well positioned in the new global approach to immunization.

Vaccine safety communication

A new GACVS subcommittee on vaccine safety communication has been established in order to integrate safety assessments with better capacity to communicate them. It is proposed that a framework and templates for communication on vaccine safety be prepared by mapping vaccine safety communication activities throughout the life cycle of products, examining current vaccine safety communication tools and identifying gaps, and proposing approaches to fill the gaps. The first task of the subcommittee was to prepare a more detailed action plan, with case studies to illustrate how safety is communicated under various circumstances.

The Committee noted the extensive strategies and education resources already available for avoiding and mitigating crises in communicating vaccine safety and highlighted two.

- The new Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)¹⁰ *Guide to Vaccine Safety Communication* covers strategic communication issues, particularly for regulators but also for immunization programmes and other stakeholders. It stresses the importance of personnel with appropriate skills in safety communication and provides guidance and templates for a communications plan.
- The WHO Vaccination and Trust Library includes overviews of how concerns arise, describes the role of communication in mitigating crises, provides resources to help immunization stakeholders to avoid and manage crises and outlines a training programme.

Strategies, guidelines and resources are available for mitigating and managing vaccine safety crises. A case study was presented that highlighted the value of trust, clear communication at all levels and credible sources. GACVS considers that vaccine safety communication requires coordination among many stakeholders in 5 areas: (i) a framework that includes scenarios and proposes common principles for addressing specific situations; (ii) common messaging of vaccine safety issues for global partners; (iii) sharing of existing communications resource materials through an e-library; (iv) quality standards for planning and implementing vaccine safety communications; and (v) collaboration and coordination of partners so that each stakeholder has opportunities to make actionable contributions.

Enfin, la Décennie des vaccins devant s'achever en 2020, une nouvelle stratégie pour les vaccins est en cours de développement en accord avec le Programme général de travail de l'OMS 2019-2023, destiné à soutenir l'objectif de développement durable relatif à la santé. Le GACVS préconise donc une collaboration étroite pour s'assurer que la stratégie mondiale pour les vaccins se positionne correctement dans le cadre de la nouvelle approche mondiale de la vaccination

Communication à propos de la sécurité des vaccins

Un nouveau sous-comité du GACVS chargé de la communication à propos de l'innocuité des vaccins a été mis en place en vue d'intégrer les évaluations de l'innocuité et des moyens plus efficaces pour les communiquer. Il est proposé qu'un cadre et des modèles de communication concernant la sécurité vaccinale soient élaborés en repérant les activités de communication sur l'ensemble du cycle de vie des produits, en examinant les outils de communication à propos de cette innocuité disponibles actuellement, en identifiant les lacunes et en proposant des démarches pour les combler. La première tâche de ce sous-comité a été de préparer un plan d'action plus détaillé, avec des études de cas, pour illustrer la façon dont on communique sur la sécurité dans diverses circonstances.

Le Comité a pris note des stratégies bien élaborées et des ressources pédagogiques déjà disponibles pour éviter et atténuer les crises dans la communication sur la sécurité des vaccins et a mis l'accent sur 2 d'entre elles.

- Le nouveau guide du CIOMS,¹⁰ *Guide to Vaccine Safety Communication*, couvre les questions relatives aux stratégies de communication, en particulier pour les responsables de la réglementation, mais aussi pour les programmes de vaccination et les autres parties prenantes. Il souligne l'importance de disposer de personnel doté de compétences appropriées en communication à propos de la sécurité vaccinale et fournit des recommandations et des modèles pour un plan de communication.
- La Bibliothèque de la vaccination et de la confiance de l'OMS contient des descriptions générales de la façon dont les inquiétudes apparaissent, présente le rôle de la communication dans l'atténuation des crises, fournit des ressources pour aider les parties prenantes à la vaccination à éviter et gérer les crises et expose, dans ses grandes lignes, un programme de formation.

Des stratégies, des lignes directrices et des ressources sont à disposition pour atténuer et gérer les crises en rapport avec la sécurité des vaccins. Une étude de cas faisant ressortir l'intérêt de la confiance d'une communication claire à tous les niveaux et de sources crédibles a été présentée. Le GACVS considère que la communication à propos de la sécurité des vaccins nécessite une coordination entre de nombreuses parties prenantes dans 5 domaines: (i) un cadre incluant des scénarios et proposant des principes communs pour faire face à des situations spécifiques; (ii) des messages communs pour les problèmes de sécurité vaccinale à l'intention des différents partenaires dans le monde; (iii) la mise en commun des ressources existantes en matière de communication par le biais d'une bibliothèque électronique; et (iv) des critères de qualité pour la planification et la mise en œuvre des communications à propos de cette sécurité; et (v) la collaboration et la coordination des partenaires de manière à ce que chacun d'eux ait la possibilité d'apporter des contributions susceptibles de déboucher ensuite sur des actions.

¹⁰ See <https://cioms.ch/>

¹⁰ Voir <https://cioms.ch/>

Vaccine safety net

The Vaccine Safety Net (VSN) is a WHO initiative initially launched to identify trustworthy information on vaccine safety and immunization on the Internet.¹¹ GACVS supports the VSN by providing advice and criteria for website quality and content, thereby facilitating access by public health authorities, health professionals and the public to reliable information on vaccine safety. There are currently 58 member websites in 16 languages, covering the 6 WHO regions.

VSN members met on 4–5 June 2018 in Veyrier-du-Lac (France), for the second time in less than 2 years, to review the status of their activities, reflect on recent advances in social media and the Web and further discuss approaches, strategies and challenges in managing digital information and communication on vaccine safety. A preliminary report of the meeting was presented to GACVS. Despite increasing recognition worldwide, VSN members identified a number of challenges, including additional investment. The Net requires more partnerships and collaborations, qualitative research based on the experience of the VSN websites, communication research involving VSN members, engagement of young professionals and students in vaccination communication to stimulate more engagement by advocates and champions, and engagement of global and regional foundations in building vaccine acceptance and addressing vaccine hesitancy.

The good alignment of VSN members provides new opportunities for research. A recently explored area is web analytics to document patterns of web-searching on specific vaccine safety issues around the globe and at each VSN site. Web analytics could also be used to monitor the effects of digital communication strategies in real time. Research on measuring, understanding, tracking and addressing vaccine confidence was identified as another important area. A digital toolkit or newsletter would provide updates, tips, lessons learnt and risk communication guidance and resources for responding to vaccine safety events that occur locally in member countries.

During the 2-day meeting, participants were presented with preliminary results from the VSN web analytics project and plans for digital communication models for vaccine safety. GACVS continues to seek improved communication of vaccine safety information to the public and to its partners and therefore welcomes the contribution of the VSN and supports the work presented. In the overloaded web communications environment, where information competes for attention, easy access to reliable, trustworthy content on vaccination and immunization remains of paramount importance. ■

Réseau pour la sécurité des vaccins

Le VSN est une initiative de l'OMS lancée au départ pour identifier les informations disponibles sur Internet à propos de la sécurité des vaccins et de la vaccination dignes de foi.¹¹ Le GACVS appuie le VSN en fournissant des conseils et des critères portant sur la qualité et le contenu des sites Web, les rendant ainsi plus facilement accessibles aux autorités de santé publique, aux professionnels de la santé et au public désireux d'obtenir des informations fiables sur la sécurité des vaccins. Il existe actuellement 58 sites Web membres, présentés dans 16 langues et couvrant les 6 régions de l'OMS.

Les membres du VSN se sont réunis les 4 et 5 juin 2018 à Veyrier-du-Lac (France), pour la deuxième fois en moins de 2 ans, afin d'examiner l'état d'avancement de leurs activités, de réfléchir aux évolutions récentes des médias sociaux et du Web et de poursuivre la discussion des démarches, des stratégies et des difficultés dans la gestion des informations numériques et de la communication concernant la sécurité des vaccins. Un rapport préliminaire de cette réunion a été présenté au GACVS. Malgré une reconnaissance grandissante à l'échelle mondiale, les membres du VSN ont identifié un certain nombre de défis restant à surmonter, y compris des investissements supplémentaires. L'exercice sur le Net requiert davantage de partenariats et de collaborations, une recherche qualitative s'appuyant sur les expériences acquises par les sites Web du VSN, des recherches en communication impliquant des membres de ce réseau, la participation de jeunes professionnels et d'étudiants en communication dans ce domaine pour stimuler l'engagement des avocats et des défenseurs de cette cause et une implication des fondations mondiales et régionales en faveur d'une meilleure acceptation du vaccin et de l'élimination des réticences devant la vaccination.

Le bon accord des membres du VSN ouvre de nouvelles possibilités de recherche. L'un des domaines récemment explorés est l'analyse du Web dans le but de recenser les schémas de recherche sur ce réseau pour répondre à des questions relatives à la sécurité des vaccins dans l'ensemble du monde et sur chaque site du VSN. L'analyse du Web pourrait aussi être utilisée pour suivre les effets des stratégies de communication numérique au cours du temps. Les recherches sur la mesure, la connaissance, le suivi et l'amélioration de la confiance dans les vaccins ont été identifiées comme un autre domaine majeur. Une boîte à outils ou un bulletin numériques pourraient fournir des mises à jour, des conseils, des enseignements à retenir ainsi que des recommandations et des ressources en matière de communication à propos des risques pour répondre aux événements en rapport avec la sécurité des vaccins qui se produisent localement dans les pays membres.

Dans le cadre de la réunion sur 2 jours, on a présenté aux participants les résultats préliminaires du projet d'analyse du Web du VSN et des plans pour l'élaboration de modèles numériques de la sécurité des vaccins. Le GACVS poursuit ses efforts pour améliorer la communication des informations relatives à la sécurité vaccinale en direction du public et de ses partenaires. Il accueille donc très positivement la contribution du VSN et exprime son soutien au travail présenté. Dans un environnement surchargé en communications transitant par Internet, où les informations sont en compétition pour retenir notre attention, un accès facile à un contenu fiable et digne de confiance sur la vaccination et l'immunisation reste d'une importance capitale. ■

¹¹ See WHO, Vaccine safety net (http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/communication/network/vaccine_safety_websites/en/, accessed June 2018).

¹¹ Voir OMS, Réseau pour la sécurité des vaccins. (http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/communication/network/vaccine_safety_websites/fr/, consulté en juin 2018).



Contents

457 Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018

Sommaire

457 Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue – septembre 2018

Dengue vaccine: WHO position paper – September 2018

Introduction

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

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

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

This position paper replaces the 2016 WHO position paper² concerning the first

Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue – septembre 2018

Introduction

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

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

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent principalement aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Elles peuvent par ailleurs présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

Le présent document remplace la note de synthèse de 2016 de l'OMS² relative au premier

ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

09.2018

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

¹ Guidance for the development of evidence-based vaccine related recommendations. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, accessed April 2018).

² See No. 30, 2016, pp. 349–364.

¹ Guidance for the development of evidence-based vaccine related recommendations. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2017 (http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, consulté en avril 2018).

² Voir N° 30, 2016, pp. 349–364.

licensed dengue vaccine, CYD-TDV. In November 2017, results of a retrospective analysis of data from clinical trials, using a new serological assay, became available. The assay enabled classification of trial participants according to their dengue serostatus prior to receipt of the first vaccine dose. These data revealed an excess risk of severe dengue in seronegative vaccine recipients compared to seronegative non-vaccinated individuals, while confirming long-term protection in seropositive individuals.³ In view of these findings, SAGE provided revised recommendations in April 2018, on which this position paper is based. Evidence presented at the April 2018 SAGE meeting can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Background

Epidemiology

Dengue is a major public health problem throughout tropical and sub-tropical regions of the world. The last 50 years have seen an unprecedented rise in the incidence of dengue with outbreaks of increasing frequency and magnitude. About 3.9 billion people, in 128 countries, are at risk of infection with dengue viruses.^{4,5} The WHO Regions of the Americas, South-East Asia and Western Pacific are the most seriously affected. Dengue cases are generally underreported and many cases are misdiagnosed. According to recent estimates, 390 million dengue infections occur annually (95% confidence interval [CI]: 284–528 million), of which 96 million (95% CI: 67–136 million) manifest clinically (with any severity of disease).⁶ It is estimated that some 500 000 people with dengue require hospitalization due to warning signs or severe dengue,⁷ and that dengue causes about 20 000 deaths every year.⁸ When accounting for disability from moderate and severe acute dengue, and post-dengue chronic fatigue, 566 000 (186 000–1 415 000) years lived with disability were attributable to dengue in 2013. Considering fatal and non-fatal outcomes together, dengue was responsible for 114 million (0.73 million–1.98 million) disability-adjusted life-years (DALYs).⁸

Dengue is the most rapidly spreading arboviral disease with continual geographic expansion,⁹ also increasingly affecting travellers.¹⁰ Effective and sustainable vector

vaccin homologué contre la dengue, le CYD-TDV. En novembre 2017, les résultats d'une analyse rétrospective des données d'essais cliniques utilisant une nouvelle épreuve sérologique, sont devenus disponibles. Cette épreuve a permis la classification des participants aux essais en fonction de leur statut sérologique pour la dengue avant de recevoir la première dose de vaccin. Ces données ont révélé un excès de risque de dengue sévère chez les bénéficiaires de la vaccination séronégatifs par rapport aux individus séronégatifs non vaccinés, tout en confirmant la protection à long terme apportée aux personnes auparavant séropositives.³ Au vu de ces résultats, le SAGE a formulé en avril 2018 des recommandations révisées, qui ont servi de base à l'élaboration de cette note de synthèse. Les éléments présentés à la réunion d'avril 2018 du SAGE sont consultables à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Considérations générales

Épidémiologie

La dengue représente un problème de santé publique majeur dans l'ensemble des régions tropicales et subtropicales du monde. Au cours des 50 dernières années, on a assisté à une augmentation sans précédent de l'incidence de la maladie, avec des flambées de plus en plus fréquentes et de plus en plus étendues. Environ 3,9 milliards de personnes, réparties dans 128 pays, sont exposées au risque d'infection par le virus de la dengue.^{4,5} Les régions de l'OMS des Amériques, de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental sont les plus gravement touchées. Les cas de dengue font en général longuement l'objet d'une sous-notification et de nombreuses erreurs de diagnostic. Selon des estimations récentes 390 millions d'infections par le virus de la dengue interviennent chaque année [intervalle de confiance à 95% (IC): 284–528 millions], dont 96 millions [IC à 95%: 67–136 millions] se manifestent cliniquement (tous degrés de gravité confondus).⁶ On estime que près de 500 000 personnes porteuses de la dengue doivent être hospitalisées car elles présentent des signes d'alerte ou une dengue sévère,⁷ et que cette maladie est à l'origine de 20 000 décès chaque année.⁸ Si l'on prend en compte les incapacités résultant d'une dengue aiguë modérée ou sévère ainsi que la fatigue chronique succédant à cette maladie, on constate que 566 000 (186 000–1 415 000) années vécues avec une incapacité sont imputables à la dengue en 2013. Si l'on regroupe les issues fatales et non fatales, la dengue a été responsable de la perte de 114 millions (0,73 million–1,98 million) d'années de vie corrigées de l'incapacité (DALY).⁸

La dengue est l'arbovirose qui se propage le plus rapidement, avec une expansion géographique continue,⁹ et touche de plus en plus les voyageurs.¹⁰ Il reste difficile de mettre en place des

³ Sanofi Pasteur. Press release Sanofi updates information on dengue vaccine (<http://mediaroom.sanofi.com/sanofi-updates-information-on-dengue-vaccine/>, accessed May 2018).

⁴ Brady OJ et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(8):e1760.

⁵ Jentes ES et al. Evidence-based risk assessment and communication: a new global dengue-risk map for travellers and clinicians. *J Travel Med.* 2016 Sep 13;23(6). pii: taw062.

⁶ Bhatt S et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013 Apr 25;496(7446):504–507.

⁷ Fact sheet Dengue. Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>, accessed July 2018).

⁸ Stanaway JD et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):712–723.

⁹ Wilder-Smith A et al. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(3):e101–e106.

¹⁰ Ferguson RW et al. Dengue in Peace Corps Volunteers, 2000–14. *J Travel Med.* 2016; 23(3).

³ Sanofi Pasteur. Press release Sanofi updates information on dengue vaccine (<http://mediaroom.sanofi.com/sanofi-updates-information-on-dengue-vaccine/>, consulté en mai 2018)

⁴ Brady OJ et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(8):e1760.

⁵ Jentes ES et al. Evidence-based risk assessment and communication: a new global dengue-risk map for travellers and clinicians. *J Travel Med.* 2016 Sep 13;23(6). pii: taw062.

⁶ Bhatt S et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013 Apr 25;496(7446):504–507.

⁷ Fact sheet Dengue. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018 (<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>, consulté en juillet 2018).

⁸ Stanaway JD et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):712–723.

⁹ Wilder-Smith A et al. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(3):e101–e106.

¹⁰ Ferguson RW et al. Dengue in Peace Corps Volunteers, 2000–14. *J Travel Med.* 2016; 23(3).

control measures remain elusive and compliance with personal protective measures is difficult.¹¹ Dengue viruses are predominantly maintained in a human-to-mosquito-to-human cycle. The primary vector is the day-biting *Aedes aegypti* mosquito. *Ae. aegypti* is present in most of the tropics and subtropics and is well adapted to urban habitats as it breeds easily in water storage containers. *Ae. albopictus*, the second most common dengue vector, has spread to North America and an increasing number of countries in the European Region, as it can survive in cooler temperate climates. However, outbreaks are still rare in temperate regions, as *Ae. albopictus* is a less efficient vector than *Ae. aegypti*. Other mosquito species maintain a monkey-mosquito cycle in South-East Asia and western Africa, but dengue virus transmission from non-human primates to humans appears to be rare.

The intensity of dengue transmission is influenced by population density and ecological factors such as temperature, rainfall and altitude, and therefore varies widely between and within countries.⁹ High dengue transmission intensity results in high infection rates in younger age groups, reflected in high seroprevalence rates in those age groups. To measure transmission intensity by age group, WHO has provided guidance on the design and implementation of cross-sectional serosurveys to estimate age-specific dengue seroprevalence.¹²

Pathogen

Dengue viruses are members of the genus *Flavivirus*, within the family *Flaviviridae*. There are 4 dengue virus serotypes (DENV-1, DENV-2, DENV-3 and DENV-4), all of which circulate globally, with most endemic countries reporting circulation of all 4 serotypes in recent years.¹³ Flaviviruses are lipid-enveloped, positive-sense, single-stranded RNA viruses. The structural pre-membrane (prM) and envelope (E) proteins are embedded in the lipid envelope and are displayed on the surface of virions. The 4 dengue serotypes are serologically and genetically distinct,¹⁴ although they share several of their structural antigens. Following an infection with one DENV serotype, the antibodies induced are type-specific and also cross-reactive with other DENV serotypes. After human inoculation via the bite of an infected female mosquito, the virus replicates in local dendritic cells. Subsequent entry into macrophages and activation of lymphocytes is followed by entry into the bloodstream. Dengue viruses primarily infect cells of the myeloid lineage, including macrophages, monocytes, and dendritic cells. Haematogenous spread is the likely mechanism for infection of peripheral organs.

mesures de lutte antivectorielle durables et efficaces et de faire respecter les mesures de protection individuelle.¹¹ Les virus de la dengue sont maintenus de manière prédominante dans un cycle homme-moustique-homme. Leur propagation s'effectue principalement par la piqûre diurne d'un moustique *Aedes aegypti*. Cette espèce est présente dans la plupart des régions tropicales et subtropicales et s'est bien adaptée aux habitats urbains car elle se reproduit facilement dans les récipients contenant de l'eau. *Aedes albopictus*, deuxième vecteur de la dengue par sa fréquence, s'est propagé à l'Amérique du Nord et à un nombre croissant de pays de la Région européenne, car il peut survivre sous des climats tempérés plus froids. Néanmoins, les flambées sont encore rares dans les régions tempérées car ce vecteur est moins efficace qu'*Aedes aegypti*. D'autres espèces de moustiques entretiennent un cycle singe-moustique en Asie du Sud-Est et en Afrique de l'Ouest, mais la transmission de la dengue de primates non humains à des êtres humains semble rare.

L'intensité de la transmission de la dengue dépend de la densité de population, de facteurs démographiques et écologiques tels que la température, les précipitations et l'altitude et varie donc dans une large mesure à l'intérieur des pays et d'un pays à l'autre.⁹ Une transmission très intense de la dengue entraîne des taux d'infection élevés dans les tranches d'âge les plus jeunes, se traduisant par de forts taux de prévalence dans ces tranches d'âge. En vue de mesurer l'intensité de la transmission par tranche d'âge, l'OMS a fourni des orientations pour concevoir et mettre en œuvre des enquêtes sérologiques transversales, visant à estimer la séroprévalence de la dengue en fonction de l'âge.¹²

Agent pathogène

Les virus de la dengue appartiennent au genre *Flavivirus*, entrant dans la famille des *Flaviviridae*. Il existe 4 sérotypes différents de ce virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4), qui circulent tous à l'échelle mondiale, la plupart des pays d'endémie ayant signalé la circulation des 4 sérotypes au cours des dernières années.¹³ Les flavivirus sont des virus à ARN positif à simple brin et enveloppe lipidique. Les protéines structurales de la pré-membrane (prM) et de l'enveloppe (E) sont ancrées dans l'enveloppe lipidique et sont exposées à la surface des virions. Les 4 sérotypes du virus de la dengue sont sérologiquement et génétiquement distincts,¹⁴ même s'ils ont en commun plusieurs antigènes structuraux. Après une infection par un sérotype DENV, les anticorps induits sont spécifiques de ce type et réagissent aussi de manière croisée avec d'autres sérotypes DENV. Suite à l'inoculation chez l'homme d'un de ces virus par la piqûre d'un moustique femelle infecté, ce virus se réplique dans les cellules dendritiques locales. Il pénètre alors dans les macrophages, suscite l'activation des lymphocytes, puis entre dans la circulation sanguine. Les virus de la dengue infectent principalement les cellules de la lignée myéloïde, y compris les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques. L'essaimage dans les organes périphériques relève probablement d'un mécanisme de propagation hématogène.

¹¹ Lalani T et al. A comparison of compliance rates with anti-vectorial protective measures during travel to regions with dengue or chikungunya activity, and regions endemic for *Plasmodium falciparum* malaria. *J Travel Med.* 2016;23(5).

¹² Informing vaccination programs: a guide to the design and conduct of dengue serosurveys. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/immunization/research/development/Dengue_Serosurveys_020617.pdf, accessed May 2018).

¹³ Messina JP et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol.* 2014 22(3): 138–146.

¹⁴ Guzman MG et al. Dengue. *Lancet.* 2015;385(9966):453–465.

¹¹ Lalani T et al. A comparison of compliance rates with anti-vectorial protective measures during travel to regions with dengue or chikungunya activity, and regions endemic for *Plasmodium falciparum* malaria. *J Travel Med.* 2016;23(5).

¹² Informing vaccination programs: a guide to the design and conduct of dengue serosurveys. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2017 (http://www.who.int/immunization/research/development/Dengue_Serosurveys_020617.pdf, consulté en mai 2018).

¹³ Messina JP et al. Global spread of dengue virus types: mapping the 70 year history. *Trends Microbiol.* 2014 22(3): 138–146.

¹⁴ Guzman MG et al. Dengue. *Lancet.* 2015;385(9966):453–465.

Disease

About 75% of dengue infections are mild or asymptomatic. For symptomatic cases, the incubation period is usually 4–7 days but can be in the range 3–14 days. The most common presentation is the sudden onset of fever accompanied by headache, retro-orbital pain, generalized myalgia and arthralgia, flushing of the face, anorexia, abdominal pain and nausea. A generalized rash is frequently observed. Laboratory-detected abnormalities may include leukopenia and thrombocytopenia.

Patients who acquire a second dengue infection with a different dengue serotype are at increased risk for severe dengue. The interaction of the virus strain with the innate and acquired immunity of the individual, depending on genetic background and age, influence the risk of severe dengue.¹⁵ There is no chronic infection with dengue virus or carriage state. The vast majority of third or fourth infections are clinically silent or mild.¹⁶

For the purpose of clinical triage, WHO classifies dengue illness as (i) dengue with or without warning signs for progression towards severe dengue and (ii) severe dengue.¹⁷ Warning signs of severe dengue include abdominal pain or tenderness, persistent vomiting, clinical fluid accumulation, mucosal bleeding, lethargy or restlessness, liver enlargement of >2 cm, or an increase in haematocrit concurrent with a rapid decrease in platelet count. Criteria for severe dengue include any sign of severe plasma leakage leading to shock or fluid accumulation with respiratory distress, severe bleeding, or severe organ impairment. A detailed clinical case classification of symptomatic dengue is provided in the 2009 WHO Dengue Guidelines;¹⁷ an expanded version was published in 2011 by the WHO Regional Office for South-East Asia.¹⁸

Diagnosis, treatment and prevention

Diagnostic tests. The choice of laboratory test depends on the time since onset of fever. Before day 5 of illness, during the febrile period, dengue infections may be diagnosed by virus isolation, by nucleic acid amplification tests such as reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), or by detection of viral antigens such as the dengue non-structural protein 1 (NS1) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or rapid diagnostic tests (RDTs).¹⁷ After day 4–5, dengue viruses and antigens disappear from the blood coincident with the appearance of dengue-specific antibodies, hence serological assays should be used.

Maladie

Environ 75% des infections par le virus de la dengue sont bénignes ou asymptomatiques. Pour les cas symptomatiques, la durée de la période d'incubation est habituellement de 4-7 jours, mais peut varier entre 3 et 14 jours. Le plus souvent, la maladie se manifeste par l'apparition soudaine de fièvre, accompagnée de céphalées, de douleurs rétro-orbitaires, de myalgies et d'arthralgies généralisées, de bouffées congestives du visage, d'anorexie, de douleurs abdominales et de nausées. On observe fréquemment une éruption affectant l'ensemble du corps. Les analyses de laboratoire peuvent révéler des anomalies comme une leucopénie ou une thrombocytopénie.

Les personnes qui contractent pour la deuxième fois une dengue, mais due cette fois à un virus appartenant à un sérotype différent du premier, présentent un risque accru de dengue sévère. L'interaction de la souche virale avec l'immunité innée et acquise de l'individu, qui dépend de l'héritage génétique et de l'âge, influe sur le risque de dengue sévère.¹⁵ Aucun cas d'infection ou de portage chronique du virus de la dengue n'est connu à ce jour. La grande majorité des infections tertiaires ou quaternaires par ce virus sont cliniquement silencieuses ou bénignes.¹⁶

Aux fins du triage clinique, l'OMS classe les cas de dengue comme (i) des dengues avec ou sans signes d'alerte indiquant une progression vers une forme sévère ou comme (ii) des dengues sévères.¹⁷ Les signes d'alerte en cas de dengue sévère sont notamment des douleurs ou une sensibilité abdominales, des vomissements persistants, une accumulation liquidienne clinique, des saignements des muqueuses, une léthargie ou une agitation, une hépatomégalie >2 cm ou une élévation de l'hématocrite en même temps qu'une diminution rapide de la numération plaquettaire. Les critères définissant une dengue sévère incluent tout signe de fuite plasmatique sévère entraînant un état de choc ou une accumulation liquidienne, s'accompagnant d'une détresse respiratoire, d'une hémorragie sévère ou d'une insuffisance organique sévère. On trouvera une classification détaillée des cas cliniques de dengue symptomatique dans les WHO Dengue Guidelines de 2009,¹⁷ dont le Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est a publié en 2011 une version plus longue.¹⁸

Diagnostic, traitement et prévention

Tests de diagnostic. Le choix de la méthode d'analyse dépend du temps écoulé depuis l'apparition de la fièvre. Avant le 5^e jour de maladie, pendant l'épisode fébrile, les infections par le virus de la dengue peuvent être diagnostiquées par isolement du virus, par des tests d'amplification de l'acide nucléique comme la RT-PCR (transcription inverse et amplification en chaîne par polymérase), par détection d'antigènes viraux tels que la protéine 1 non structurale de la dengue (NS1), par titrage immuno-enzymatique (ELISA) ou par des tests de diagnostic rapides (TDR).¹⁷ Au bout de 4 à 5 jours, les virus et les antigènes de la dengue disparaissent de la circulation sanguine en même temps qu'apparaissent les anticorps spécifiques de la dengue, il faut alors faire appel à des épreuves sérologiques.

¹⁵ Grange L et al. Epidemiological risk factors associated with high global frequency of inapparent dengue virus infection. *Front Immunol.* 2014; 11;5:280.

¹⁶ Gibbons RV et al. Analysis of repeat hospital admissions for dengue to estimate the frequency of third or fourth dengue infections resulting in admissions and dengue hemorrhagic fever, and serotype sequences. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(5):910–913.

¹⁷ Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva: World Health Organization; 2009 (at <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>, accessed April 2018).

¹⁸ Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Geneva: World Health Organization; 2011 (http://www.searo.who.int/entity/vector_borne_tropical_diseases/documents/SEAROTPS60/en/, accessed July 2018).

¹⁵ Grange L et al. Epidemiological risk factors associated with high global frequency of inapparent dengue virus infection. *Front Immunol.* 2014; 11;5:280.

¹⁶ Gibbons RV et al. Analysis of repeat hospital admissions for dengue to estimate the frequency of third or fourth dengue infections resulting in admissions and dengue hemorrhagic fever, and serotype sequences. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(5):910–913.

¹⁷ Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2009 (at <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf>, consulté en avril 2018).

¹⁸ Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2011 (http://www.searo.who.int/entity/vector_borne_tropical_diseases/documents/SEAROTPS60/en/, consulté en juillet 2018).

Antibody response to dengue infection differs according to the immune status of the host. Patients not previously infected with a flavivirus develop a primary response characterized by a slow increase of specific antibodies. Dengue IgM antibodies are detected in about 50% of patients after days 3–5, increasing to 80% by day 5 and 99% by day 10.¹² IgM levels peak after 2 weeks and then decline to undetectable levels over 2–3 months. Anti-dengue IgG may be detected at low levels by the end of the first week but often only from day 10 onwards; the level increases slowly thereafter, and is thought to persist for life. In patients who have had a previous dengue (or other flavivirus) infection, dengue IgG titres rise rapidly within the first week of illness. Diagnosis by serology typically does not determine the infecting virus serotype, is susceptible to cross-reactivity with other flaviviruses, and often requires paired acute and convalescent samples for confirmatory testing.

The plaque reduction neutralization test (PRNT) is more specific and possibly more sensitive than dengue IgG ELISA. However, PRNT is labour intensive, requires an expert laboratory and is therefore not routinely used in dengue diagnostics. While RDTs are available for NS1 antigen or IgM and IgG antibody detection (either as dual or triple combinations), the sensitivities and specificities of the available tests are usually lower than the equivalent laboratory-based assays.

Serostatus, reflecting whether or not the individual has experienced a dengue infection in the past, is determined by a serological assay. The specificity of a serological assay will depend on the extent of exposure to other flaviviruses such as Zika, West Nile, Tick-borne Encephalitis (TBE), Japanese encephalitis (JE), yellow fever (YF) viruses and others, or vaccination with flavivirus vaccines such as TBE, YF or JE vaccines. Using indirect dengue IgG ELISA to detect antibodies in convalescent serum samples, high sensitivities above 90% and specificities ranging from 86% to 100% have been reported, but these studies were done before Zika virus emerged on a larger scale.¹⁹ No RDT has yet been validated or licensed for the purpose of determining dengue-specific serostatus. Currently available RDTs that contain the dengue IgG were developed to diagnose acute infections, with the dengue IgG component added to identify IgG dengue antibodies circulating during the late acute or early convalescent stages of a second dengue infection.²⁰

Treatment. There is no specific antiviral treatment for dengue illness. Clinical management is based on supportive therapy. For cases progressing to capillary leakage, prompt institution and judicious monitoring of intravascular volume replacement is paramount. Improvements in case management have reduced the case fatality rate (CFR) of hospitalized dengue illness to less than 1%. In outbreak situations, in settings less

La réponse en anticorps à une infection par un virus de la dengue diffère en fonction du statut immunitaire de l'hôte. Les personnes n'ayant pas été infectées auparavant par un flavivirus fournissent une réponse primaire caractérisée par une élévation lente du titre d'anticorps spécifiques. On détecte les anticorps IgM de la dengue chez environ 50% des malades au bout de 3 à 5 jours, ce pourcentage passant à 80% le 5^e jour et à 99% le 10^e jour.¹² Les titres d'IGM atteignent un pic après 2 semaines, puis déclinent jusqu'à devenir indétectables sur 2 à 3 mois. Les IgG dirigés contre le virus de la dengue peuvent être détectés à faibles concentrations à la fin de la première semaine mais ils n'apparaissent souvent qu'à partir du 10^e jour, leur titre augmente ensuite lentement et on pense qu'ils persistent toute la vie. Chez les malades ayant subi une infection antérieure par un virus de la dengue (ou un autre flavivirus), les titres d'IgG contre la dengue augmentent rapidement au cours de la première semaine de maladie. Le diagnostic par un dosage sérologique ne permet habituellement pas de déterminer le sérotype viral infectant,² peut être affecté par la réactivité croisée avec d'autres flavivirus et requiert souvent le prélèvement d'échantillons appariés pendant la phase aiguë et la convalescence pour pratiquer un test de confirmation.

Le test de neutralisation par réduction des plages (PRNT) est plus spécifique et potentiellement plus sensible que l'épreuve ELISA IgG anti-dengue. Cependant, le PRNT nécessite beaucoup de moyens en personnel et un laboratoire expert et n'est pas employé de manière systématique pour diagnostiquer la dengue. Bien que des TDR sont disponibles pour détecter l'antigène NS1 ou les anticorps IgM et IgG (sous forme de combinaison de deux ou trois tests), leur sensibilité et leur spécificité sont habituellement plus faibles que celles des analyses en laboratoire correspondantes.

Le statut sérologique, qui indique si l'individu considéré a subi ou non, par le passé, une infection par le virus de la dengue, est déterminé par un titrage sérologique. La spécificité d'un tel titrage dépend de l'ampleur de l'exposition à d'autres flavivirus tels que les virus Zika ou West Nile et les virus de l'encéphalite à tiques (TBE), de l'encéphalite japonaise (EJ) ou de la fièvre jaune (FJ) et autres, ou de la vaccination avec des vaccins contre des flavivirus tels que ceux de la TBE, de l'EJ ou de la FJ. Dans le cadre du titrage ELISA IgG indirect pour détecter des anticorps dans des échantillons de sérum de sujets convalescents, on a rapporté des sensibilités élevées supérieures à 90% et des spécificités comprises entre 86 et 100%, mais ces études ont été effectuées avant l'émergence à grande échelle du virus Zika.¹⁹ Aucun TDR n'a encore été validé ou homologué pour déterminer le statut sérologique à l'égard de la dengue. Les TDR capables notamment de détecter les IgG anti-dengue disponibles actuellement ont été élaborés pour diagnostiquer des infections aiguës, la composante IgG contre la dengue ayant été ajoutée pour identifier les anticorps circulants de ce type à la fin de la phase aiguë ou au début de la convalescence après une infection secondaire par un virus de la dengue.²⁰

Traitement. Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre la dengue. La prise en charge clinique repose sur un traitement de soutien. Chez les cas évoluant vers une fuite capillaire, la mise en place rapide et la surveillance attentive d'un remplacement volumique intravasculaire est déterminante. Des améliorations dans la prise en charge des cas ont permis de réduire le taux de létalité (TL) chez les cas de dengue hospitalisée à moins de 1%. Dans les situations de flambée ou dans les

¹⁹ Groen J et al. Evaluation of six immunoassays for detection of dengue virus-specific immunoglobulin M and G antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7(6): 867–871.

²⁰ Pal S et al. Multicountry prospective clinical evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assays and two rapid diagnostic tests for diagnosing dengue fever. *J Clin Microbiol* 2015; 53(4): 1092–1102.

¹⁹ Groen J et al. Evaluation of six immunoassays for detection of dengue virus-specific immunoglobulin M and G antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7(6): 867–871.

²⁰ Pal S et al. Multicountry prospective clinical evaluation of two enzyme-linked immunosorbent assays and two rapid diagnostic tests for diagnosing dengue fever. *J Clin Microbiol* 2015; 53(4): 1092–1102.

familiar with the clinical management of dengue or in those with fewer resources, CFRs may be higher.²¹

Prevention. Until the recent vaccine licensure, the only approach to control or prevent the transmission of dengue virus was through interventions targeting the mosquito vector, for which WHO recommends integrated vector management.¹² Although many studies have shown reductions in entomological indicators following different forms of vector control, there is a paucity of data to show an impact of these interventions on the incidence of dengue illness and on the severity of illness.²² Some common strategies aim to prevent mosquitoes from accessing egg-laying habitats, using environmental management interventions, including: proper disposal of solid waste; removal of artificial man-made mosquito habitats; covering, emptying and cleaning of domestic water storage containers on a weekly basis; applying appropriate insecticides or predators to outdoor water storage containers; use of personal and household protection such as window screens, long-sleeved clothes, insecticide or repellent treated materials, coils and vaporizers; improving community participation and mobilization for sustained vector control; and application of insecticides using space sprays.

Naturally-acquired immunity

Immune responses stimulated by natural exposure to dengue viruses are only partially understood, due to the complexity of host responses to dengue infection in individuals who are partially immune to one or more of the 4 DENV serotypes. Dengue virus infections induce neutralizing antibodies which may be important components of a protective immune response.^{23, 24} Following a primary infection with one dengue virus serotype, protection against the infecting serotype (homotypic protection) is considered long-lasting, while temporary cross-protection is induced to the other serotypes (heterotypic protection), lasting up to 2 years.^{25, 26} As cross-neutralizing antibodies wane, severe dengue is more likely to occur with a heterotypic dengue infection than with reinfection with the same serotype in a previously dengue-naïve individual, with relative risks (RR) around 7 reported,^{27, 28} although other studies have

milieux de soins moins familiarisés avec la prise en charge de la dengue ou disposant de plus faibles ressources, les taux de létalité peuvent atteindre des niveaux plus élevés.²¹

Prévention. Jusqu'à l'homologation récente du vaccin, la seule approche pour combattre et prévenir la transmission du virus de la dengue consistait à mener des interventions visant les moustiques vecteurs, pour lesquels l'OMS préconisait une gestion antivectorielle intégrée.¹² Si de nombreuses études ont mis en évidence des diminutions de certains indicateurs entomologiques suite à la mise en œuvre de différentes formes de lutte antivectorielle, on dispose de peu de données pour démontrer un impact de ces interventions sur l'incidence de la dengue maladie et sur sa gravité.²² Certaines stratégies couramment employées s'efforcent d'empêcher les moustiques d'accéder aux gîtes de ponte par des interventions relevant de la gestion environnementale, notamment l'élimination correcte des déchets solides, la suppression des habitats vectoriels d'origine humaine; la couverture, la vidange et le nettoyage hebdomadaires des récipients servant au stockage domestique de l'eau; l'application d'insecticides ou l'introduction de prédateurs appropriés pour les récipients de stockages d'eau extérieurs; la mise en œuvre de moyens de protection individuelle ou domestiques comme la pose de moustiquaires aux fenêtres, le port de vêtements à manches longues et l'utilisation de matériels traités avec un insecticide ou un répulsif, de spirales ou de vaporisateurs; le renforcement de la participation et de la mobilisation communautaires en faveur d'une lutte antivectorielle durable; et l'épandage d'insecticides par des pulvérisations spatiales.

Immunité acquise naturellement

Les réponses immunitaires suscitées par une exposition naturelle au virus de la dengue ne sont que partiellement comprises en raison de la complexité des réponses de l'hôte à l'infection chez les individus partiellement immunisés contre un ou plusieurs des 4 sérotypes DENV. L'infection par un virus de la dengue induit la production d'anticorps neutralisants susceptibles de représenter des composantes importantes d'une réponse immunitaire protectrice.^{23, 24} Suite à une infection primaire par un virus de la dengue d'un sérotype donné, la protection contre le sérotype infectant (protection homotypique) est considérée comme durable, tandis que la protection croisée temporaire induite contre d'autres sérotypes (protection hétérotypique) dure jusqu'à 2 ans au plus.^{25, 26} Avec la disparition progressive des anticorps produisant une neutralisation croisée, il est plus probable qu'une dengue sévère apparaisse avec une infection hétérotypique qu'avec une réinfection par le même sérotype chez un individu antérieurement naïf pour la dengue, avec un risque relatif (RR) rapporté se situant autour de 7.^{27, 28}

²¹ Simmons CP et al. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine*. 2015;33(50):7061–7068.

²² Achee NL et al. A critical assessment of vector control for dengue prevention. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(5):e0003655.

²³ Rodrigo WW et al. Dengue virus neutralization is modulated by IgG antibody subclass and Fcγ receptor subtype. *Virology*. 2009;394(2):175–182.

²⁴ Wu RS et al. Neutralization of dengue virus in the presence of Fc receptor-mediated phagocytosis distinguishes serotype-specific from cross-neutralizing antibodies. *Antiviral Res*. 2012;96(3):340–343.

²⁵ Montoya M et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2357.

²⁶ Reich NG et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *J R Soc Interface*. 2013;10(86):20130414.

²⁷ Endy TP et al. Prospective cohort studies of dengue viral transmission and severity of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;338:1–13.

²⁸ Sangkawibha et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol*. 1984 Nov;120(5):653–669.

²¹ Simmons CP et al. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. *Vaccine*. 2015;33(50):7061–7068.

²² Achee NL et al. A critical assessment of vector control for dengue prevention. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(5):e0003655.

²³ Rodrigo WW et al. Dengue virus neutralization is modulated by IgG antibody subclass and Fcγ receptor subtype. *Virology*. 2009;394(2):175–182.

²⁴ Wu RS et al. Neutralization of dengue virus in the presence of Fc receptor-mediated phagocytosis distinguishes serotype-specific from cross-neutralizing antibodies. *Antiviral Res*. 2012;96(3):340–343.

²⁵ Montoya M et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2357.

²⁶ Reich NG et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *J R Soc Interface*. 2013;10(86):20130414.

²⁷ Endy TP et al. Prospective cohort studies of dengue viral transmission and severity of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;338:1–13.

²⁸ Sangkawibha et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol*. 1984 Nov;120(5):653–669.

reported higher^{29, 30} and lower RRs.³¹ Severe dengue also occurs in infants born to dengue-immune mothers during the first year of life, in settings where their mothers still have circulating dengue IgG antibodies derived from 2 or more lifetime dengue infections.^{32, 33, 34}

Following recovery from a second infection, a broad immune response is induced so that severe disease resulting from a third or fourth infection with different serotypes is observed only rarely.³⁵ The mechanism causing greater severity of the second dengue virus infection is not well understood although antibody-dependent enhancement, and dengue NS1 toxicosis have been implicated in the pathogenesis.^{36, 37} Viral and host factors also play a role in the extent of disease manifestations. The mechanism leading to multitypic protection following the second infection is also not well understood. Since second infection can confer protection against dengue serotypes never seen by the individual, this mechanism likely includes induction of potent long-lived cross-reactive multitypic antibody and/or cell-mediated immunity.

Vaccines

The first licensed dengue vaccine, CYD-TDV (Dengvaxia®), is a live attenuated, recombinant tetravalent vaccine employing the attenuated YF virus 17D strain as the replication backbone. Several other dengue vaccine candidates are in clinical development: 2 vaccine candidates currently under evaluation in Phase 3 trials are also live attenuated (recombinant) tetravalent vaccines.^{38, 39} WHO has developed recommendations and points for consideration for assessing the quality, safety, and effi-

même si des valeurs plus fortes^{29, 30} ou plus basses³¹ ont été obtenues dans d'autres études. Une dengue sévère peut aussi survenir au cours de la première année de vie chez des nourrissons nés d'une mère immunisée contre la dengue, dans les situations où celle-ci est encore porteuse d'anticorps IgG circulants contre la dengue, générés par une infection à 2 reprises ou plus par le virus de la dengue dans sa vie antérieure.^{32, 33, 34}

Le rétablissement après une deuxième infection s'accompagne du développement d'une réponse immunitaire de grande ampleur de sorte que la maladie prend rarement une forme sévère lors de la troisième ou quatrième infection par des sérotypes différents.³⁵ Le mécanisme responsable de la sévérité accrue de la deuxième infection n'est pas parfaitement compris, même si l'on pense qu'il fait intervenir un effet facilitant dépendant des anticorps et une toxicose due à l'antigène NS1 de la dengue dans la pathogenèse.^{36, 37} Des facteurs viraux et propres à l'hôte jouent aussi un rôle dans l'ampleur des manifestations de la maladie. Le mécanisme conduisant à une protection multitypique après la deuxième infection n'est également pas complètement appréhendé. Cette deuxième infection pouvant conférer une protection contre des sérotypes de la dengue non rencontrés par l'individu auparavant, il est probable que ce mécanisme comprend l'induction d'une immunité multitypique croisée puissante en anticorps et/ou à médiation cellulaire, pour toute la vie.

Vaccins

Le premier vaccin contre la dengue homologué, CYD-TDV (Dengvaxia®), est un vaccin tetravalent vivant atténué recombinant, utilisant la souche virale amarile 17D comme squelette de réplication. Plusieurs autres vaccins candidats contre la dengue sont en cours de développement clinique: 2 d'entre eux, actuellement évalués dans des essais de phase 3, sont aussi des vaccins tetravalents vivants atténués (recombinants).^{38, 39} L'OMS a élaboré des recommandations et défini des points à prendre en compte pour apprécier la qualité, l'innocuité et l'efficacité

²⁹ Graham RR et al. A prospective seroepidemiologic study on dengue in children four to nine years of age in Yogyakarta, Indonesia I. Studies in 1995–1996. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61(3):412–419.

³⁰ Thein S et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Ibid.* 1997;56(5):566–572.

³¹ Balmaseda A et al. High seroprevalence of antibodies against dengue virus in a prospective study of schoolchildren in Managua, Nicaragua. *Trop Med Int Health.* 2006;11(6):935–942.

³² Kliks SC et al. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg.* 1988;38(2):411–9.

³³ Simmons CP et al. Maternal antibody and viral factors in the pathogenesis of dengue virus in infants. *J Infect Dis* 2007; 196:416–424.

³⁴ Chau TN et al. Dengue virus infections and maternal antibody decay in a prospective birth cohort study of Vietnamese infants. *J Infect Dis* 2009; 200:1893–900.

³⁵ Olkowski S. et al. Reduced risk of disease during postsecondary dengue virus infections. *J Infect Dis.* 2013;208(6):1026–1033.

³⁶ Beatty RP et al. Dengue virus non-structural protein 1 triggers endothelial permeability and vascular leak that can be inhibited by anti-NS1 antibodies. *Science Translational Medicine* 2015; 7:304ra141.

³⁷ Modhiran N et al. Dengue virus NS1 protein activates cells via Toll-like receptor 4 and disrupts endothelial cell monolayer integrity. *Sci Transl Med* 2015; 7:304ra142.

³⁸ Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD vaccine? *Expert Rev Vaccines* 2016;15:509e17.

³⁹ Osorio JE et al. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(4):497–508.

²⁹ Graham RR et al. A prospective seroepidemiologic study on dengue in children four to nine years of age in Yogyakarta, Indonesia I. Studies in 1995–1996. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61(3):412–419.

³⁰ Thein S et al. Risk factors in dengue shock syndrome. *Ibid.* 1997;56(5):566–572.

³¹ Balmaseda A et al. High seroprevalence of antibodies against dengue virus in a prospective study of schoolchildren in Managua, Nicaragua. *Trop Med Int Health.* 2006;11(6):935–942.

³² Kliks SC et al. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg.* 1988;38(2):411–9.

³³ Simmons CP et al. Maternal antibody and viral factors in the pathogenesis of dengue virus in infants. *J Infect Dis* 2007; 196:416–424.

³⁴ Chau TN et al. Dengue virus infections and maternal antibody decay in a prospective birth cohort study of Vietnamese infants. *J Infect Dis* 2009; 200:1893–900.

³⁵ Olkowski S. et al. Reduced risk of disease during postsecondary dengue virus infections. *J Infect Dis.* 2013;208(6):1026–1033.

³⁶ Beatty RP et al. Dengue virus non-structural protein 1 triggers endothelial permeability and vascular leak that can be inhibited by anti-NS1 antibodies. *Science Translational Medicine* 2015; 7:304ra141.

³⁷ Modhiran N et al. Dengue virus NS1 protein activates cells via Toll-like receptor 4 and disrupts endothelial cell monolayer integrity. *Sci Transl Med* 2015; 7:304ra142.

³⁸ Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD vaccine? *Expert Rev Vaccines* 2016;15:509e17.

³⁹ Osorio JE et al. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(4):497–508.

cacy of live attenuated tetravalent dengue vaccines.^{40, 41} This position paper concerns only CYD-TDV.

CYD-TDV is licensed in several dengue-endemic countries, with an age indication of 9–45 years in most of those countries. Licensure of CYD-TDV was based largely on 2 parallel Phase 3 clinical trials, known as CYD14 and CYD15, involving more than 30 000 children in 10 dengue-endemic countries in Asia and Latin America.^{42, 43} In addition, a Phase 2b trial in Thailand (CYD23/57) provided some longer-term follow-up data.⁴⁴ The vaccine was evaluated using a 3-dose schedule with doses given 6 months apart. The study protocols included active surveillance from administration of the first dose until 13 months after the last dose of vaccine in the series (i.e. 25 months after dose 1) for the primary efficacy endpoint, and included a hospital-based surveillance period of 4 additional years for safety evaluation, which was completed by mid-2018. In a subset of only 13% of the trial participants (7.5% in CYD23, 10% in CYD15 and 20% in CYD14), pre-vaccination baseline blood samples were taken for immunogenicity studies including assessment of serostatus. In 2017, additional analyses using a novel anti-dengue NS1 IgG ELISA in blood samples taken from all trial participants at month 13 of the trial were conducted to further characterize by serostatus the risk-benefit profile in subpopulations (see Vaccine safety).⁴⁵

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, and storage

CYD-TDV is a prophylactic, tetravalent, live attenuated viral vaccine. The active substances contained in CYD-TDV are 4 live attenuated recombinant dengue viruses representing the 4 serotypes. Each monovalent CYD recombinant is obtained separately by replacing the genes encoding the prM and E proteins of the attenuated YF 17D vaccine virus genome with the corresponding genes of the 4 wild-type dengue viruses. The final formulation contains 4.5–6.0 log¹⁰ median cell-culture infectious doses (CCID₅₀) of each of the 4 live attenuated dengue vaccine viruses. The vaccination schedule consists of 3 injections of 0.5 mL, administered subcutaneously, at 6-month intervals.

CYD-TDV is available in a single-dose vials or in a multi-dose (5-dose) vials. It is a freeze-dried product to be reconstituted before injection with either a sterile

des vaccins tétravalents vivants atténués contre la dengue.^{40, 41} La présente note de synthèse ne concerne que le CYD-TDV.

Le vaccin CYD-TDV est homologué dans plusieurs pays d'endémie de la dengue, avec une indication en termes d'âge pour la tranche 9-45 ans dans la plupart d'entre eux. La décision d'homologation s'est appuyée, dans une large mesure, sur 2 essais cliniques de phase 3 menés en parallèle, appelés CYD14 et CYD15, et impliquant plus de 30 000 enfants dans 10 pays d'endémie de la dengue en Asie et en Amérique latine.^{42, 43} En outre, un essai de phase 2b réalisé en Thaïlande (CYD 23/57) a fourni des données de suivi à plus long terme.⁴⁴ Le vaccin a été évalué selon un schéma d'administration en 3 doses, espacées chaque fois de 6 mois. Les protocoles d'étude incluaient une surveillance active de l'administration de la première dose jusqu'à 13 mois après la dernière dose vaccinale de la série (c'est-à-dire jusqu'à 25 mois après la première dose) pour le critère de jugement principal, à savoir l'efficacité, ainsi qu'une surveillance hospitalière sur 4 années supplémentaires pour évaluer l'innocuité, qui s'est achevée mi-2018. On a prélevé des échantillons de sang de référence avant la vaccination chez 13% seulement des participants aux essais (7,5% pour l'essai CYD23, 10% pour le CYD15 et 20% pour le CYD14) en vue de réaliser des études d'immunogénicité, incluant une évaluation du statut sérologique. En 2017, on a effectué des analyses supplémentaires sur des échantillons de sang prélevés chez tous les participants au 13^e mois de l'essai, à l'aide d'un test ELISA de détection des IgG dirigés contre l'antigène NS1 de la dengue, afin de caractériser plus avant, par le biais du statut sérologique, le profil risque/bénéfice du vaccin parmi des sous-populations (voir Innocuité du vaccin).⁴⁵

Caractéristiques, contenu, dosage, administration et conservation du vaccin

Le CYD-TDV est un vaccin viral tétravalent vivant atténué prophylactique. Il contient en tant que substances actives 4 virus de la dengue vivants atténués recombinants, représentatifs des 4 sérotypes. Chaque recombinant CYD monovalent est obtenu séparément en remplaçant les gènes codant pour les protéines prM et E du génome du virus vaccinal atténué FJ17D par les gènes correspondants des 4 virus de la dengue de type sauvage. La formulation finale contient 4,5-6,0 log¹⁰ de la dose infectieuse médiane en culture cellulaire (DI₅₀ en CC) de chacun des 4 virus de la dengue vivants atténués. Le calendrier vaccinal prévoit 3 injections de 0,5 mL, administrées, par voie sous-cutanée, à 6 mois d'intervalle.

Le CYD-TDV est disponible en flacon monodose ou multidoses (5 doses). Il se présente sous forme de produit lyophilisé à reconstituer avant injection à l'aide d'une solution stérile de

⁴⁰ Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated) Annex 2. WHO Technical report series, No 979. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/biologicals/vaccines/Dengue_DB_5_April_2012_clean.pdf, accessed August 2018).

⁴¹ Vannice KS et al. Clinical development and regulatory points for consideration for second-generation live attenuated dengue vaccines. *Vaccine* 2018 Mar 7. Pii: S0264-410X(18)302149-4.

⁴² Capeding MR et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9951): 1358–1365.

⁴³ Villar L et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015; 372(2): 113–123.

⁴⁴ Sabchareon A et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1559–1567.

⁴⁵ Sridhar S et al. Impact of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med*. 2018; 26;379(4):327–340.

⁴⁰ Guidelines on the quality, safety and efficacy of dengue tetravalent vaccines (live, attenuated) Annex 2. WHO Technical report series, No 979. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2013 (http://www.who.int/biologicals/vaccines/Dengue_DB_5_April_2012_clean.pdf, consulté en août 2018).

⁴¹ Vannice KS et al. Clinical development and regulatory points for consideration for second-generation live attenuated dengue vaccines. *Vaccine* 2018 Mar 7. Pii: S0264-410X(18)302149-4.

⁴² Capeding MR et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9951): 1358–1365.

⁴³ Villar L et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med* 2015; 372(2): 113–123.

⁴⁴ Sabchareon A et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1559–1567.

⁴⁵ Sridhar S et al. Impact of Dengue Serostatus on Dengue Vaccine Safety and Efficacy. *N Engl J Med*. 2018; 26;379(4):327–340.

solution of 0.4% sodium chloride for the single-dose presentation, or a sterile solution of 0.9% sodium chloride for the 5-dose presentation. After reconstitution, the 0.5 mL dose is to be administered by the subcutaneous route. The diluent is provided as a pre-filled syringe for single-dose presentation or in a vial for the multi-dose presentation. CYD-TDV contains no adjuvant or preservatives. The shelf-life of CYD-TDV is 36 months when stored between 2 °C and 8 °C. After reconstitution with the diluent provided, the vaccine must be kept at between 2 °C and 8 °C and protected from light. In accordance with the WHO multi-dose vial policy, any unused reconstituted doses should be discarded within 6 hours of opening/reconstitution or at the end of the vaccination session, whichever comes first.⁴⁶ The vaccine does not have a vaccine vial monitor (VVM).

Immunogenicity

In vaccinees who were seropositive (i.e. had evidence of prior dengue infection) before vaccination (baseline seropositive), titres of neutralizing antibodies detectable by PRNT50 were higher to each dengue serotype following vaccination than in baseline seronegative vaccinees. In those aged ≥ 9 years, the geometric mean titres (GMTs) post dose 3 for serotypes 1, 2, 3 and 4 were, respectively, 703, 860, 762, 306 for participants who were seropositive at baseline, and 35, 105, 94, 90 for those who were seronegative.⁴³ GMTs remained higher in seropositive participants aged ≥ 9 years than those aged < 9 years throughout 3 years of follow-up. In seropositive participants, GMTs appeared to be as high after 2 doses as after 3 doses of vaccine.⁴⁷

Neutralization assays such as PRNT50 using sera collected shortly after vaccination cannot distinguish between monotypic (long-lasting, type-specific), transient heterotypic, or long-lasting heterotypic (multitypic) antibodies.⁴¹ No correlate of protection for dengue has been established to date, although some correlation has been described between high vaccine-induced neutralizing antibody titres and protection from dengue infection for a given serotype.⁴⁸

Efficacy

The Phase 3 trials of CYD-TDV (CYD14 and CYD15) included participants with an age range of 2–16 years. Vaccine efficacy against symptomatic virologically-confirmed dengue illness (VCD) of any severity and serotype was assessed during the active phase of surveillance (25 months post-enrolment) in CYD14 and CYD15.

In the pooled trial population aged 2–16 years, vaccine efficacy against symptomatic VCD of any severity was 60.3% (95% CI: 55.7–64.5). Vaccine efficacy was higher in the older age groups, with 65.6% (95% CI: 60.7–69.9) for those aged 9–16 years, versus

chlorure de sodium à 0,4% pour la présentation monodose ou à 0,9% pour la présentation multidose. Après reconstitution, la dose de 0,5 ml est administrée par voie sous-cutanée. Le diluant est fourni dans une seringue préremplie dans le cas de la présentation monodose ou dans un flacon pour la présentation multidoses. Le CYD-TDV ne contient aucun adjuvant ou conservateur. Sa durée de conservation est de 36 mois s'il est maintenu à une température comprise entre 2 et 8 °C. Après reconstitution avec le diluant fourni, le vaccin doit être conservé entre 2 et 8°C et protégé de la lumière. Conformément à la politique de l'OMS concernant les flacons multidoses, toutes les doses reconstituées non utilisées devront être mises au rebut dans les 6 heures suivant l'ouverture/la reconstitution ou la fin de la session de vaccination, selon l'éventualité qui se présente en premier.⁴⁶ Ce vaccin ne possède pas de pastille de contrôle (PVC).

Immunogénicité

Chez les personnes vaccinées séropositives avant la vaccination (qui présentaient des preuves d'une infection antérieure par la dengue), les titres d'anticorps neutralisants détectables par PRNT50 étaient plus élevés pour chaque sérotype du virus de la dengue après la vaccination que chez les personnes vaccinées séronégatives au départ. Pour les sujets ≥ 9 ans, les moyennes géométriques des titres d'anticorps après la 3^e dose pour les sérotypes 1, 2, 3 et 4 étaient respectivement de 703, 860, 762 et 306 chez les participants séropositifs au départ et de 35, 105, 94 et 90 chez ceux antérieurement séronégatifs.⁴³ Ces titres moyens demeuraient plus hauts chez les participants séropositifs ≥ 9 ans que chez ceux < 9 ans sur l'ensemble des 3 années de suivi. Pour les participants séropositifs, les moyennes géométriques des titres d'anticorps se sont révélées aussi élevées après 2 doses qu'après 3 doses de vaccin.⁴⁷

Les épreuves de neutralisation comme la PRNT50 réalisées sur des sérums collectés peu de temps après la vaccination ne peuvent faire la distinction entre des anticorps monotypiques (produits sur la durée et spécifiques d'un type), hétérotypiques transitoires ou hétérotypiques (multitypiques) durables (produits sur une longue durée).⁴¹ Aucun corrélat de la protection contre la dengue n'a été établi à ce jour, même si certaines corrélations ont été décrites entre des titres élevés d'anticorps neutralisants induits par la vaccination et la protection contre le virus de la dengue d'un sérotype donné.⁴⁸

Efficacité

Les participants aux essais de phase 3 du CYD-TDV (essais CYD14 et CYD15) étaient âgés de 2 à 16 ans. L'efficacité du vaccin contre la dengue symptomatique virologiquement confirmée (DVC), indépendamment de la gravité et du sérotype responsable de celle-ci, a été évaluée pendant la phase active de la surveillance (25 mois après le recrutement) dans le cadre des essais CYD14 et CYD15.

Parmi la population participant aux essais regroupée de 2 à 16 ans, l'efficacité du vaccin contre une DVC symptomatique, quelle que soit sa gravité, était de 60,3% (IC à 95%: 55,7–64,5). Elle était plus élevée parmi les tranches d'âge supérieures, avec 65,6% (IC à 95%: 60,7–69,9) pour les sujets de 9 à 16 ans, contre

⁴⁶ Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP). Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135972/1/WHO_IVB_14.07_eng.pdf, accessed April 2018).

⁴⁷ Vigne C et al. Integrated immunogenicity analysis of a tetravalent dengue vaccine up to 4 years after vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(9):2004–2016.

⁴⁸ Katzelnick LC et al. Immune correlates of protection for dengue: State of the art and research agenda. *Vaccine* 2017; 35(36): 4659–4669.

⁴⁶ Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP). Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135972/1/WHO_IVB_14.07_eng.pdf, consulté en avril 2018).

⁴⁷ Vigne C et al. Integrated immunogenicity analysis of a tetravalent dengue vaccine up to 4 years after vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(9):2004–2016.

⁴⁸ Katzelnick LC et al. Immune correlates of protection for dengue: State of the art and research agenda. *Vaccine* 2017; 35(36): 4659–4669.

44.6% (95% CI: 31.6–55.0) for those younger than 2–8 years.⁴⁹

Vaccine efficacy by serotype. In trial participants aged 2–16 years, efficacy was 54.7% (95% CI: 45.4–62.3%) against serotype 1, 43.0% (95% CI: 29.4–53.9%) against serotype 2, 71.6% (95% CI: 63.0–78.3%) against serotype 3, and 76.9% (95% CI: 69.5–82.6%) against serotype 4.⁴⁹ In trial participants aged 9 years and older, vaccine efficacies were 58.4% (95% CI: 47.7–66.9%), 47.1% (95% CI: 31.3–59.2%), 73.6% (95% CI: 64.4–80.4%) and 83.2% (95% CI: 76.2–88.2%) for serotypes 1, 2, 3 and 4 respectively.⁴⁹

Vaccine efficacy in preventing hospitalizations. Efficacy against hospitalization due to dengue and severe dengue in the first 25 months was higher than efficacy in preventing symptomatic VCD of any severity. Pooled vaccine efficacies against hospitalized dengue illness were 72.7% (95% CI: 62.3–80.3%) and 80.8% (95% CI: 70.1–87.7%) in participants of all ages and in those aged ≥ 9 years, respectively, not stratified by serostatus.⁴⁸ The corresponding pooled efficacy estimates against severe dengue were 79.1% (95% CI: 60.0–89.0%) and 93.2% (95% CI: 77.3–98.0%) among participants of all ages and in those aged ≥ 9 years, respectively.⁴⁹

Vaccine efficacy by vaccine dose. As most participants completed the 3-dose series in the Phase 3 trials (<90%), vaccine efficacy for 1-dose and 2-dose schedules could be assessed only for the duration of the 6 months following each dose. In the pooled analysis in the indicated age range (9–16 years), vaccine efficacy against symptomatic VCD between doses 1 and 2 was 70.8% (95% CI: 58.1–79.6%), between doses 2 and 3 efficacy was 66.6% (95% CI: 54.5–75.5%), and between dose 3 and 6 months post-dose 3 efficacy was 62.4% (95% CI: 51.4–70.9%). The protective effect of doses 1 and 2 beyond 6 months after these doses is unknown, as is the additional protection derived from doses 2 and 3.⁴⁹

Vaccine efficacy according to baseline serostatus. In the immunogenicity subset of about 13% of all trial participants, baseline serostatus was assessed by PRNT. The efficacy against symptomatic VCD of any severity was 81.9% (95% CI: 67.2–90.0%) in those seropositive at baseline and 52.5% (95% CI: 5.9–76.1%) in those seronegative at baseline, in trial participants aged ≥ 9 years.⁴⁹ In those aged 2–8 years (included in CYD14 only), the efficacy against symptomatic VCD of any severity was 70.1% (95% CI: 32.3–87.3%) in baseline seropositive, and 14.4% (95% CI: -111–63.5) in baseline seronegative trial participants.

Duration of protection

Vaccine efficacy against symptomatic VCD of any severity was measured in the first 25 months post dose 1, using active surveillance. After the period of 25 months of active surveillance of all participants with febrile episodes, the goal of surveillance was modified to record only dengue cases presenting to hospitals; this hospital-based surveillance was continued for 4 years following

44,6% (IC à 95%: 31,6–55,0) pour les sujets plus jeunes de 2 à 8 ans.⁴⁹

Efficacité du vaccin en fonction du sérotype. Chez les participants aux essais de 2 à 16 ans, l'efficacité était de 54,7% (IC à 95%: 45,4–62,3%) contre le sérotype 1, de 43,0% (IC à 95%: 29,4–53,9%) contre le sérotype 2, de 71,6% (IC à 95%: 63,0–78,3%) contre le sérotype 3 et de 76,9% (IC à 95%: 69,5–82,6%) contre le sérotype 4.⁴⁹ Chez les participants aux essais de 9 ans et plus, l'efficacité vaccinale était de 58,4% (IC à 95%: 47,7–66,9%), de 47,1% (IC à 95%: 31,3–59,2%), de 73,6% (IC à 95%: 64,4–80,4%) et de 83,2% (IC à 95%: 76,2–88,2%) pour les sérotypes 1, 2, 3 et 4 respectivement.⁴⁹

Efficacité du vaccin dans la prévention des hospitalisations. L'efficacité du vaccin pour prévenir les hospitalisations dues à une dengue simple ou sévère au cours des 25 premiers mois suivant la vaccination était plus élevée que son efficacité à prévenir une DCV de gravité quelconque. L'efficacité poolée du vaccin contre la dengue maladie entraînant une hospitalisation était de 72,7% (IC à 95%: 62,3–80,3%) et de 80,8% (IC à 95%: 70,1–87,7%) chez les participants de tous âges et chez ceux ≥ 9 ans, respectivement, non stratifiés par statut sérologique.⁴⁸ Les estimations poolées de l'efficacité contre la dengue sévère correspondantes étaient de 79,1% (IC à 95%: 60,0–89,0%) et de 93,2% (IC à 95%: 77,3–98,0%) chez les participants de tous âges et chez ceux ≥ 9 ans, respectivement.⁴⁹

Efficacité du vaccin en fonction de la dose vaccinale. La plupart des participants ayant reçu une série complète de 3 doses dans les essais de phase 3 (<90%), l'efficacité vaccinale pour des calendriers à 1 ou 2 doses n'a pu être évaluée que sur la durée de 6 mois suivant l'administration de chaque dose. Dans le cadre d'une analyse poolée à l'intérieur de la tranche d'âge d'indication du vaccin (9–16 ans), on a relevé une efficacité vaccinale contre le DCV symptomatique de 70,8% (IC à 95%: 58,1–79,6%) entre les doses 1 et 2, de 66,6% (IC à 95%: 54,5–75,5%), entre les doses 2 et 3 et de 62,4% (IC à 95%: 51,4–70,9%) entre la dose 3 et 6 mois après cette dose. L'effet protecteur des doses 1 et 2 au-delà de 6 mois après l'administration de ces doses est inconnu, tout comme la protection supplémentaire résultant des doses 2 et 3.⁴⁹

L'efficacité du vaccin varie en fonction du statut sérologique de départ. Dans un sous-ensemble destiné à étudier l'immunogénicité et réunissant environ 13% des participants à l'ensemble des essais, on a évalué le statut sérologique par PRNT. L'efficacité contre la DCV symptomatique de gravité quelconque était de 81,9% (IC à 95%: 67,2–90,0%) chez les sujets séropositifs au départ et de 52,5% (IC à 95%: 5,9–76,1%) chez ceux séronégatifs avant la vaccination, parmi les participants aux essais ≥ 9 ans.⁴⁹ Chez les participants de 2 à 8 ans (prenant part à l'essai CYD14 uniquement), l'efficacité contre la DCV symptomatique de gravité quelconque était de 70,1% (IC à 95%: 32,3–87,3%) chez les sujets séropositifs au départ et de 14,4% (IC à 95%: -111–63,5) chez les sujets de l'essai séronégatifs au départ.

Durée de la protection

On a mesuré l'efficacité vaccinale contre la DVC symptomatique de gravité quelconque au cours des 25 premiers mois suivant l'administration de la dose 1, à travers une surveillance active. Après la période de 25 mois de surveillance active de tous les participants ayant présenté des épisodes fébriles, l'objectif de la surveillance a été modifié pour enregistrer uniquement les cas de dengue se présentant dans les hôpitaux; cette surveil-

⁴⁹ Hadinegoro SR, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1195–1206.

⁴⁹ Hadinegoro SR, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1195–1206.

the active surveillance phase. Data on the duration of protection against hospitalized and severe dengue stratified by serostatus up to 6 years after the administration of the first dose are presented below.

Vaccine safety

Blood samples to measure baseline serostatus were available for only 13% of the trial population. However, based on a new anti-dengue NS1 IgG ELISA, the company was able to infer, retrospectively, baseline serostatus by analysing samples that had been collected from all participants at month 13 of the trial (i.e. after all 3 doses had been given).⁵⁰ The CYD-TDV encodes YF (vaccine strain) non-structural proteins including NS1, replacing those for dengue; the new test was therefore able to distinguish immune responses due to past dengue infection from those due to vaccination. The sensitivity of the anti-dengue NS1 IgG ELISA (ability to correctly detect dengue-exposed individuals as seropositive) was estimated to be 95.3%, and the specificity (ability to correctly identify dengue-unexposed individuals as seronegative) to be 68.6%.⁴⁵ Thus, some misclassification is associated with this test, further compounded by the fact that during the 13-month observation period some natural dengue infections occurred since the baseline test. Additional mathematical imputation methods were used to minimize this misclassification.⁴⁵

A case-cohort study, which included calculation of hazard ratio (HR), compared vaccine and placebo recipients for hospitalized and severe dengue over the entire trial period, stratified by serostatus.³⁶ All cases of VCD in the first 25 months and all cases of hospitalized VCD and severe VCD during the follow-up period (<60–72 months), were included in the case-cohort analyses. The analyses included 1258 symptomatic VCD, 644 hospitalized VCD and 142 severe VCD cases from the 3 efficacy trials (CYD14, CYD15 and CYD23/57). Depending on the trial site, the observation period was between 60 and 72 months. An Independent Data Monitoring Committee was involved in the regular review of safety data and classification of dengue cases, including assessment of severity of VCD cases, blind to vaccination status, to ensure consistency in classification.⁴⁵

Risk of hospitalized and severe dengue by serostatus up to 6 years after first vaccine dose

Baseline seropositive trial participants. In seropositive participants aged 9–16 years, HRs for hospitalized VCD and severe VCD were 0.21 (95% CI: 0.14–0.31) and 0.16 (95% CI: 0.07–0.37), respectively. Cumulative incidences of hospitalized VCD and severe VCD up to month 60 after the first vaccine dose were 0.38% (95% CI: 0.26–0.54%) and 0.08% (95% CI: 0.03–0.17%), respectively, in vaccine recip-

ients. Hospitalization and severe dengue surveillance continued for 4 years after the active surveillance phase. Data on the duration of protection against hospitalized and severe dengue stratified by serostatus up to 6 years after the administration of the first dose are presented below.

Innocuité du vaccin

On ne disposait d'échantillons de sang pour mesurer le statut sérologique de départ que pour 13% de la population soumise aux essais. Néanmoins, grâce à un nouveau test ELISA détectant les IgG anti-NS1 de la dengue, l'entreprise chargée des essais a été en mesure d'inférer rétrospectivement le statut sérologique de départ en analysant des échantillons collectés chez tous les participants au 13^e mois de l'essai (c'est-à-dire après administration de l'ensemble des 3 doses).⁵⁰ Le CYD-TDV encode les protéines non structurales de la souche vaccinale FJ, y compris la NS1, en les remplaçant par celles de la dengue; le nouveau test a donc été capable de faire la distinction entre les réponses immunitaires due à une infection antérieure par le virus de la dengue de celles résultant de la vaccination. La sensibilité du test ELISA IgG anti-NS1 de la dengue (capacité à détecter correctement les individus exposés à cette maladie comme séropositifs) a été estimée à 95,3% et sa spécificité (capacité à identifier correctement des individus non exposés à la dengue comme séronégatifs) à 68,6%.⁴⁵ Ainsi, certaines erreurs de classification sont associées à ce test, situation encore aggravée par la survenue, au cours du 13^e mois de la période d'observation, de certaines infections naturelles par le virus de la dengue après la réalisation du test de référence. On a donc fait appel à des méthodes d'imputation mathématique supplémentaires pour limiter le plus possible ces erreurs de classification.⁴⁵

Une étude de cohorte, incluant le calcul du risque relatif (RR), a comparé les personnes vaccinées et les bénéficiaires d'un placebo face à la dengue avec hospitalisation et à la dengue sévère sur la durée totale de l'essai, avec une stratification en fonction du statut sérologique.³⁶ Tous les cas de DCV apparus au cours des 25 premiers mois et tous les cas de DCV avec hospitalisation et de DCV sévère survenus au cours de la période de suivi (<60-72 mois) ont été inclus dans les analyses de cohorte. Ces analyses ont porté sur 1258 cas de DCV symptomatique, 644 cas de DCV entraînant une hospitalisation et 142 cas de DCV sévère extraits des 3 essais d'efficacité (CYD14, CYD15 et CYD23/57). Selon le site où était réalisé l'essai, la période d'observation a duré entre 60 et 72 mois. Un comité de suivi des données indépendant a participé à l'examen régulier des données d'innocuité et à la classification des cas de dengue, y compris l'évaluation de la gravité des cas de DCV, en aveugle par rapport au statut vaccinal, pour veiller à la cohérence de cette classification.⁴⁵

Risque de dengue entraînant une hospitalisation ou de dengue sévère en fonction du statut sérologique jusqu'à 6 ans après la première dose vaccinale

Participants à l'essai séropositifs au départ. Chez les participants séropositifs de 9 à 16 ans, les risques relatifs (RR) pour la DCV avec hospitalisation et la DCV sévère étaient de 0,21 (IC à 95%: 0,14–0,31) et de 0,16 (IC à 95%: 0,07–0,37), respectivement. Les incidences cumulées des DCV entraînant une hospitalisation et des DCV sévères jusqu'au 60^e mois après la première dose vaccinale étaient de 0,38% (IC à 95%: 0,26–0,54%) et de

⁵⁰ Nascimento EJM et al. Development of an anti-dengue NS1 IgG ELISA to evaluate exposure to dengue virus. *J Virol Methods* 2018; 257:48–57.

⁵⁰ Nascimento EJM et al. Development of an anti-dengue NS1 IgG ELISA to evaluate exposure to dengue virus. *J Virol Methods* 2018; 257:48–57.

ients, and 1.88% (95% CI: 1.54–2.31%) and 0.48% (95% CI: 0.34–0.69%) in placebo recipients.⁴⁵

In seropositive participants aged 2–8 years, HRs for hospitalized VCD and severe VCD were 0.50 (95% CI: 0.33–0.77) and 0.58 (95% CI: 0.26–1.30), respectively. Cumulative incidences of hospitalized VCD and severe VCD up to month 60 after the first dose were 2.43% (95% CI: 1.70–3.46%) and 0.61% (95% CI: 0.34–1.11%) in vaccine recipients, respectively, and 5.05% (95% CI: 3.82–6.67%) and 1.16% (95% CI: 0.68–1.98%) in placebo recipients.⁴⁵

Baseline seronegative trial participants. In seronegative participants aged 9–16 years, HRs for hospitalized VCD and severe VCD were 1.41 (95% CI: 0.74–2.68) and 2.44 (95% CI: 0.47–12.56), respectively. Cumulative incidences of hospitalized VCD and severe VCD up to month 60 after the first dose were 1.57% (95% CI: 1.13–2.19%) and 0.40% (95% CI: 0.22–0.75%) in vaccine recipients, respectively, and 1.09% (95% CI: 0.53–2.27%) and 0.17% (95% CI: 0.04–0.83%) in placebo recipients.⁴⁵

In seronegative participants aged 2–8 years, HRs for hospitalized VCD and severe VCD were 1.95 (95% CI: 1.19–3.19) and 3.31 (95% CI: 0.87–12.54) up to month 60, respectively. Cumulative incidences of hospitalized VCD and severe VCD up to month 60 after the first dose were 5.72% (95% CI: 4.38–7.46%) and 1.23% (95% CI: 0.76–1.99%) in vaccine recipients, respectively, and 3.35% (95% CI: 2.14–5.21%) and 0.36% (95% CI: 0.08–1.63%) in placebo recipients.⁴⁵

Attributable risks

Attributable risks (ARs) over a 5-year period per 1000 seronegative vaccine recipients aged 9–16 years were 4.78 (95% CI: -13.99–24) for hospitalized VCD and 2.30 (95% CI: -7.0–10.67) for severe VCD; the corresponding ARs per 1000 seropositive vaccine recipients were -15.08 (95% CI: -25.44 – -4.97) and -4.05 (95% CI: -9.59–0.63), respectively.⁴⁵

Clinical severity by serostatus

A higher risk of plasma leakage and severe thrombocytopenia (platelet count $<50 \times 10^9$ per litre) was found in vaccinated seronegative compared with unvaccinated seronegative trial participants.⁵⁰ Seronegative vaccinated individuals exhibited similar clinical features of severe dengue to those of unvaccinated seropositive individuals. All affected children recovered; no deaths due to dengue were reported.⁴⁵

Possible reason for serious adverse outcomes in the vaccinated seronegative population

The reasons for the excess cases of hospitalized and severe dengue in vaccinated seronegative versus unvaccinated seronegative participants are not known, but a plausible hypothesis is that the vaccine may stimulate an immune response similar to that elicited by a natural primary infection. According to this hypothesis, in

0,08% (IC à 95%: 0,03–0,17%), respectivement, chez les bénéficiaires du vaccin et de 1,88% (IC à 95%: 1,54–2,31%) et de 0,48% (IC à 95%: 0,34–0,69%) chez les personnes ayant reçu un placebo.⁴⁵

Chez les participants séronégatifs de 2 à 8 ans, les RR pour la DCV nécessitant une hospitalisation et la DCV sévère étaient de 0,50 (IC à 95%: 1,33–0,77) et de 0,58 (IC à 95%: 0,26–1,30), respectivement. Les incidences cumulées des DCV nécessitant une hospitalisation et des DCV sévères jusqu'au 60^e mois après la première dose vaccinale étaient de 2,43% (IC à 95%: 1,70–3,46%) et de 0,61% (IC à 95%: 0,34–1,11%) chez les bénéficiaires de la vaccination, respectivement, et de 5,05% (IC à 95%: 3,82–6,67%) et de 1,16% (IC à 95%: 0,68–1,98%) chez les personnes recevant un placebo.⁴⁵

Participants à l'essai séronégatifs au départ. Chez les participants séronégatifs de 9 à 16 ans, les RR pour la DCV avec hospitalisation et la DCV sévère étaient de 1,41 (IC à 95%: 0,74–2,68) et de 2,44 (IC à 95%: 0,47–12,56), respectivement. Les incidences cumulées des DCV nécessitant une hospitalisation et des DCV sévères jusqu'au 60^e mois après la première dose vaccinale étaient de 1,57% (IC à 95%: 1,13–2,19%) et de 0,40% (IC à 95%: 0,22–0,75%) chez les bénéficiaires du vaccin, respectivement, et de 1,09% (IC à 95%: 0,53–2,27%) et de 0,17% (IC à 95%: 0,04–0,83%) chez les personnes ayant reçu un placebo.⁴⁵

Chez les participants séronégatifs de 2 à 8 ans, les RR pour la DCV nécessitant une hospitalisation et la DCV sévère étaient de 1,95 (IC à 95%: 1,19–3,19) et de 3,31 (IC à 95%: 0,87–12,54) jusqu'au 60^e mois, respectivement. Les incidences cumulées des DCV nécessitant une hospitalisation et des DCV sévères jusqu'au 60^e mois après la première dose vaccinale étaient de 5,72% (IC à 95%: 4,38–7,46%) et de 1,23% (IC à 95%: 0,76–1,99%) chez les bénéficiaires de la vaccination, respectivement, et de 3,35% (IC à 95%: 2,14–5,21%) et de 0,36% (IC à 95%: 0,08–1,63%) chez les personnes recevant un placebo.⁴⁵

Risques attribuables:

Les risques attribuables (RA) sur une période de 5 ans pour 1000 bénéficiaires de la vaccination séronégatifs au départ de 9 à 16 ans étaient de 4,78 (IC à 95%: -13,99–24) pour les DCV entraînant une hospitalisation et de 2,30 (IC à 95%: -7,0–10,67) pour les DCV sévères; les RA correspondants pour 1000 bénéficiaires de la vaccination séropositifs au départ étaient de -15,08 (IC à 95%: -25,44 – -4,97) et de -4,05 (IC à 95%: -9,59–0,63), respectivement.⁴⁵

Gravité clinique en fonction du statut sérologique:

On a relevé un plus grand risque de fuite plasmatique et de thrombocytopenie sévère (numération plaquettaire $<50 \times 10^9$ par litre) chez les personnes vaccinées auparavant séronégatives que chez les participants à l'essai séronégatifs non vaccinés.⁵⁰ Les individus séronégatifs vaccinés présentaient des caractéristiques cliniques pour la dengue sévère analogues à celles des individus séropositifs non vaccinés. Tous les enfants touchés ont guéri, aucun décès dû à la dengue n'a été rapporté.⁴⁵

Raisons possibles des issues défavorables graves parmi la population vaccinée séronégative au départ

Les raisons des excès de cas de dengue avec hospitalisation et de dengue sévère chez les personnes vaccinées séronégatives au départ par rapport aux participants séronégatifs non vaccinés ne sont pas connues, mais une hypothèse plausible est que le vaccin stimule une réponse immunitaire similaire à celle suscitée par une infection primaire naturelle. Selon cette hypo-

a seronegative vaccine recipient a subsequent first infection with wild-type dengue virus would resemble a second natural dengue infection, thus carrying a higher risk of severe disease, as is the case for the second of 2 natural infections in unvaccinated individuals. That is, the vaccine would induce an immune status that increases the risk of severe dengue at the time of the first natural dengue infection.^{51, 52} This hypothesis could explain why a first dengue infection contracted after vaccination is associated with an increased risk of severe disease.

Non-dengue outcomes

Viscerotropic and neurotropic disease. Viscerotropic and neurotropic diseases are rare serious reactions to YF vaccination and occur only in close temporal association with vaccination. To date, no cases of viscerotropic or neurotropic illness related to the YF component of CYD-TDV have been observed in the trial population; any such manifestations could not be associated with the vaccine unless occurring within 8 days after vaccination.⁵³

Non-dengue adverse events. Local and systemic adverse reactions following CYD-TDV vaccination are comparable to those recorded for other live attenuated vaccines. Safety data across multiple clinical trials that used the final formulation and final vaccination schedule were pooled for the age range 9–60 years, in both endemic and non-endemic areas.⁵⁴ Solicited minor systemic reactions occurred in 66.5% of CYD-TDV recipients compared to 59% of placebo recipients. The most common solicited minor systemic reactions were headache (>50%), malaise (>40%), and myalgia (>40%). The highest rate of grade 3 solicited systemic reactions reported for those aged 9–17 years and 18–60 years was headache (6.4%); for children aged 2–8 years it was fever (4.4%). Solicited injection-site reactions occurred in 49.6% of CYD-TDV recipients compared to 36.5% of placebo recipients. Among solicited injection site reactions, the most common was pain, reported by 45.2% of CYD-TDV recipients aged 18–60 years and 49.2% in those aged 9–17 years. Of all solicited injection site reactions, approximately 1% were grade 3. There was no difference in occurrence of non-dengue serious adverse events in seronegative and seropositive vaccinated participants.

Vaccination of special populations, precautions and contraindications

Because of the excess risk of hospitalized dengue identified among seronegative trial participants who became

thèse, chez un bénéficiaire de la vaccination auparavant séronégatif, une première infection ultérieure par un virus de la dengue de type sauvage ressemblerait à une deuxième infection naturelle par la dengue, comportant ainsi un risque plus important de forme sévère, comme c'est le cas pour la deuxième infection naturelle chez les individus non vaccinés. C'est-à-dire que le vaccin pourrait induire un état immunitaire accroissant le risque de dengue sévère lorsqu'intervient la première infection naturelle par le virus de la dengue.^{51, 52} Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi une première infection par ce virus, contractée après la vaccination, s'accompagne d'un risque accru de maladie sévère.

Issues autres que la dengue

Maladies viscérotropiques et neurotropiques. Les maladies viscérotropiques et neurotropiques sont des réactions secondaires graves à la vaccination contre la FJ et n'apparaissent qu'en relation temporelle étroite avec la vaccination. A ce jour, aucun cas de maladie viscérotropique ou neurotropic liée à la composante FJ du CYD-TDV n'a été observé dans la population soumise aux essais; aucune de ces manifestations n'a pu être associée au vaccin si elle ne s'était pas produite dans les 8 jours suivant la vaccination.⁵³

Événements indésirables sans lien avec la dengue. Les réactions indésirables locales et systémiques apparaissant après une vaccination par le CYD-TDV sont comparables à celles enregistrées pour d'autres vaccins vivants atténués. Les données d'innocuité réunies à partir de multiples essais cliniques portant sur la formulation finale et le calendrier vaccinal définitif ont été regroupées pour la tranche d'âge 9-60 ans, à la fois pour les zones d'endémie et exemptes d'endémie.⁵⁴ Des réactions systémiques mineures sollicitées sont apparues chez 66,5% des bénéficiaires du CYD-TDV, tandis qu'elles n'intervenaient que chez 59% des personnes ayant reçu un placebo. Les réactions systémiques mineures sollicitées les plus courantes étaient les céphalées (>50%), les sensations de malaise (>40%) et les myalgies (>40%). Le taux le plus élevé de réactions systémiques sollicitées de grade 3 chez les sujets des tranches 9-17 ans et 18-60 ans était relevé pour les céphalées (6,4%) et chez les enfants de 2 à 8 ans, il s'agissait de la fièvre (4,4%). Des réactions sollicitées au point d'injection se sont produites chez 49,6% des personnes ayant reçu le CYD-TDV, contre 36,5% de celles ayant reçu un placebo. Parmi les réactions au point d'injection sollicitées, la plus couramment rapportée par 45,2% des personnes de 18 à 60 et chez 49,2% de celles de 9 à 17 ans ayant reçu le CYD-TDV, était la douleur. Sur l'ensemble des réactions au site d'injection sollicitées, environ 1% étaient de grade 3. Il n'y avait pas de différence d'occurrence entre les événements indésirables graves sans lien avec la dengue parmi les participants vaccinés séronégatifs et séropositifs au départ.

Vaccination de populations particulières, précautions et contre-indications

En raison de l'excès de risque de dengue entraînant une hospitalisation identifié chez les participants aux essais séronégatifs

⁵¹ Ferguson NM et al. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. *Science*. 2016 Sep 2;353(6303):1033-1036.

⁵² Flasche S et al. 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 Med*. 2016;13(11):e1002181.

⁵³ Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 June 2018. Geneva: World Health Organization; 2018 (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/June_2018/en/, accessed August 2018).

⁵⁴ Chuenkitmongkol S et al. Safety of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine: pooled analysis of 20 667 individuals aged 9 through 60 years of age. Joint International Tropical Medicine Meeting; 2015; Bangkok, Thailand.

⁵¹ Ferguson NM et al. Benefits and risks of the Sanofi-Pasteur dengue vaccine: Modeling optimal deployment. *Science*. 2016 Sep 2;353(6303):1033-1036.

⁵² Flasche S et al. 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 Med*. 2016;13(11):e1002181.

⁵³ Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 6–7 June 2018. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018 (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/June_2018/en/, consulté en août 2018).

⁵⁴ Chuenkitmongkol S et al. Safety of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine: pooled analysis of 20 667 individuals aged 9 through 60 years of age. Joint International Tropical Medicine Meeting; 2015; Bangkok, Thailand.

infected after vaccination, the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) concluded that individuals who have not been infected with wild dengue virus, i.e. who are seronegative, should not be vaccinated with CYD-TDV.⁵⁵

No data are available on the safety of CYD-TDV in individuals with immune deficiency or HIV infection. The potential risk associated with dengue vaccination in pregnancy has not been systematically studied. Based on data collected from trials conducted as part of the CYD-TDV clinical development, pregnancy outcomes following inadvertent dengue vaccination of 58 pregnant women were reported.⁵⁶ From the limited data set, no evidence of increased adverse pregnancy outcomes has been identified from inadvertent vaccination of women in early pregnancy with CYD-TDV compared with the control group.

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

Co-administration

Co-administration studies previously conducted in children outside the indicated age range, in which CYD-TDV was co-administered with DTaP-IPV/Hib, MMR, and YF vaccines, did not identify any safety concerns (immune response data were comparable when the vaccines were co-administered or given alone), and found that the immunogenicity profiles were satisfactory for both CYD-TDV and the co-administered vaccines.⁵⁷ Clinical trials are planned to assess safety and immunogenicity following co-administration with HPV and Tdap vaccines in endemic settings.

Estimated impact of CYD-TDV vaccination programmes

The outcome of CYD-TDV vaccination differs in seropositive and seronegative individuals. In seropositive individuals, the vaccine is efficacious and safe. In seronegative individuals, the vaccine confers a low level of protection in the first 2 years, followed by an increased risk of hospitalized and severe dengue. This increased risk is apparent from 30 months after the first dose for those aged ≥ 9 years and from 18 months after the first dose for those aged 2–8 years. The highest number of excess cases in vaccinated seronegative compared to unvaccinated seronegative trial participants was in year 3.

qui contractent l'infection après avoir été vaccinés, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale de l'OMS (GACVS) a conclu que les individus n'ayant pas été infectés par le virus sauvage de la dengue, c'est-à-dire séronégatifs, ne devraient pas être vaccinés avec le CYD-TDV.⁵⁵

Il n'y a pas de données disponibles sur l'innocuité du CYD-TDV chez les individus présentant un déficit immunitaire ou une infection à VIH. Le risque potentiel associé à la vaccination contre la dengue pendant la grossesse n'a pas fait l'objet d'une étude systématique. À partir des données recueillies par les essais cliniques réalisés dans la mise au point clinique du CYD-TDV, des issues défavorables de la grossesse, intervenues après la vaccination involontaire de 58 femmes enceintes, ont été relevées.⁵⁶ Cependant, à partir de ce jeu de données limité, aucune preuve d'une augmentation des issues défavorables de la grossesse n'a été mise en évidence comme résultant de la vaccination involontaire de femmes au début de leur grossesse avec le CYD-TD, par comparaison avec le groupe témoin.

Le fabricant stipule que la vaccination est contre-indiquée chez: (1) les individus ayant des antécédents de réaction allergique sévère à l'un quelconque des composants du vaccin contre la dengue; (2) ceux présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis qui affecte l'immunité à médiation cellulaire; (3) ceux atteints d'une infection à VIH symptomatique ou d'une infection par ce virus asymptomatique, mais manifestant des signes de détérioration de la fonction immunitaire; (4) les femmes enceintes ou allaitantes.

Co-administration

Les études de co-administration menées antérieurement chez des enfants dont l'âge se situait en dehors de la plage indiquée et qui avaient reçu le CYD-TDV co-administré avec les vaccins DTaP/IPV/Hib, ROR et anti-FJ, n'ont identifié aucun problème relevant de l'innocuité (les données relatives à la réponse immunitaire étaient comparables lorsque les vaccins étaient administrés ensemble ou séparément) et ont constaté que les profils d'immunogénicité étaient satisfaisants à la fois pour le CYD-TDV et les vaccins co-administrés.⁵⁷ Des essais cliniques sont planifiés pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité après la co-administration des vaccins anti-HPV et Tdap dans les zones d'endémie.

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

L'issue de la vaccination par le CYD-TDV diffère chez les individus séropositifs et séronégatifs. Chez ceux séropositifs au départ, le vaccin est efficace et sûr. Chez les personnes séronégatives, le vaccin procure un faible niveau de protection au cours des 2 premières années, puis une augmentation du risque de dengue avec hospitalisation ou de dengue sévère par la suite. Ce risque accru se manifeste à partir du 30^e mois suivant la première dose pour les sujets ≥ 9 ans et à partir de 18 mois après la première dose pour les sujets de 2 à 8 ans. Le plus grand nombre de cas en excès chez les personnes séronégatives avant vaccination par comparaison avec participants à l'essai séronégatifs non vaccinés apparaissait au cours de la 3^e année.

⁵⁵ See No. 29/30, 2018, pp. 389–396.

⁵⁶ Skipetrova A et al. Dengue vaccination during pregnancy - An overview of clinical trials data. *Vaccine*. 2018;36(23):3345–3350.

⁵⁷ Crevat D et al. First Experience of Concomitant Vaccination Against Dengue and MMR in Toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(8):884–892.

⁵⁵ Voir N° 29/30, 2018, pp. 389-396.

⁵⁶ Skipetrova A et al. Dengue vaccination during pregnancy - An overview of clinical trials data. *Vaccine*. 2018;36(23):3345–3350.

⁵⁷ Crevat D et al. First Experience of Concomitant Vaccination Against Dengue and MMR in Toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(8):884–892.

Based on the annual incidence of dengue and the background seroprevalence rate in the epidemiological settings of the trials, for those aged ≥ 9 years (the age group for which the vaccine has been licensed), the risk of severe dengue over 5 years varied according to the serostatus prior to vaccination.

- In individuals seropositive before vaccination, the incidence of severe dengue was 1 per 1000 when vaccinated and 4.8 per 1000 when not vaccinated (benefit).⁴⁵
- In individuals seronegative before vaccination, the incidence of severe dengue was 4.0 per 1000 when vaccinated and 1.7 per 1000 when not vaccinated (harm).⁴⁵

Overall, in the trial populations, the number of severe cases prevented in those who were seropositive was substantially greater than the excess number that occurred in those who were seronegative. The extent of the population benefit depends on the dengue seroprevalence and the annual dengue incidence in any given setting. Extrapolating from the findings in the trials:

- In areas of 70% dengue seroprevalence at age 9 years, over a 5-year follow-up period, for every 1 excess case of hospitalized dengue in vaccinated seronegative individuals, 7 hospitalized dengue cases would be prevented in vaccinated seropositives; and for every 1 excess severe dengue case in vaccinated seronegatives, 4 severe cases would be prevented in vaccinated seropositives.
- In areas of 80% dengue seroprevalence at age 9 years, over a 5-year follow-up period, for every 1 excess case of hospitalized dengue case in vaccinated seronegative individuals, 13 hospitalized dengue cases would be prevented in vaccinated seropositives; and for every 1 excess severe dengue case in vaccinated seronegatives, 7 severe cases would be prevented in vaccinated seropositives.

In these settings, the numbers of cases of hospitalized and severe disease prevented in seropositive subjects would be substantially greater than the numbers precipitated in seronegative subjects. A trade-off therefore exists between the population benefit conferred by vaccination, and the enhanced risk experienced by a subset of seronegative vaccine recipients.

Programmatic considerations

From a population health perspective 2 vaccination strategies could be considered: (1) pre-vaccination screening whereby only those tested seropositive would be vaccinated, and (2) introducing the vaccine based on population seroprevalence criteria without individual screening.

(1) Pre-vaccination screening

With this strategy, only persons with evidence of a past dengue infection would be vaccinated (based on a screening test, or based on a laboratory-confirmed dengue infection in the past). Screening and vaccinating only those testing seropositive offers the potential to retain the benefits of vaccination for seropositive individuals while largely eliminating the risk of vaccinating

D'après l'incidence annuelle de la dengue et le taux de séroprévalence de fond dans les contextes épidémiologiques des essais, pour les sujets ≥ 9 ans (tranche d'âge pour laquelle le vaccin avait été homologué), le risque de dengue sévère après 5 ans varie en fonction du statut sérologique avant la vaccination.

- Chez les individus séropositifs avant d'être vaccinés, l'incidence de la dengue sévère était de 1 pour 1000 lors de la vaccination et de 4,8 pour 1000 s'ils n'étaient pas vaccinés (bénéfice).⁴⁵
- Chez les individus séronégatifs avant d'être vaccinés, l'incidence de la dengue sévère était de 4,0 pour 1000 lors de leur vaccination et de 1,7 pour 1000 lorsqu'ils n'étaient pas vaccinés (préjudice).⁴⁵

Globalement, dans les populations participant aux essais, le nombre de cas sévères évités parmi les sujets séropositifs était substantiellement plus élevé que le nombre de cas en excès parmi les sujets séronégatifs. Dans tout contexte donné, l'ampleur du bénéfice pour une population dépend de la séroprévalence de la dengue et de son incidence annuelle. En extrapolant les résultats des essais, on relève les points suivants.

- Dans les zones où la séroprévalence de la dengue atteint 70% dengue chez les enfants de 9 ans, sur une période de suivi de 5 ans, pour chaque cas excédentaire de dengue entraînant une hospitalisation parmi les individus séronégatifs vaccinés, 7 cas de dengue avec hospitalisation seraient prévenus chez les personnes vaccinées séropositives; et pour chaque cas en excès de dengue sévère chez les sujets séronégatifs vaccinés, 4 cas sévères seraient prévenus chez les personnes séropositives vaccinées.
- Dans les zones où la séroprévalence de la dengue atteint 80% chez les enfants de 9 ans, sur une période de suivi de 5 ans, pour chaque cas excédentaire de dengue entraînant une hospitalisation parmi les individus séronégatifs vaccinés, 13 cas de dengue avec hospitalisation seraient prévenus chez les personnes vaccinées déjà séropositives et pour chaque cas en excès de dengue sévère chez les individus séronégatifs vaccinés, 7 cas de dengue sévère seraient prévenus chez les personnes vaccinées auparavant séropositives.

Dans les situations de ce type, les nombres de cas de dengue hospitalisés et sévères prévenus parmi les sujets séropositifs seraient substantiellement plus importants que ceux déclenchés chez les sujets séronégatifs. Il faut donc faire un arbitrage entre les bénéfices conférés à la population par la vaccination et l'accroissement du risque subi par un sous-ensemble des bénéficiaires de cette vaccination au départ séronégatifs.

Considérations programmatiques

Du point de vue de la santé des populations, 2 stratégies vaccinales pourraient être envisagées: (1) un dépistage pré vaccinal à l'issue duquel seules les personnes séropositives seraient vaccinées et (2) l'introduction du vaccin en fonction de critères de séroprévalence de la dengue dans la population, sans dépistage individuel.

(1) Dépistage pré vaccinal

Selon cette stratégie, seules les personnes présentant des preuves d'une infection antérieure par la dengue seraient vaccinées (sur la base d'un test de dépistage ou de l'expérience attestée d'une dengue confirmée en laboratoire dans le passé). Le dépistage suivi d'une vaccination seulement dans les cas où le sujet s'avère séropositif offre la possibilité de conserver les bénéfices de la vaccination tout en éliminant dans une large mesure le

seronegative recipients (depending on the specificity of the screening test). Another comparative advantage of the pre-vaccination screening strategy (over population seroprevalence criteria) is that it may also be considered in low-to-moderate transmission settings.

Preliminary mathematical modelling based on estimated seroprevalence rates at administrative level 1 shows that at country level, the population coverage rates achieved by the pre-vaccination screening strategy would be higher than that achieved by the seroprevalence-based strategy.⁵⁸ Individuals who had only one past dengue infection (monotypic past infection) will benefit most from CYD-TDV. The likelihood of having had only one past dengue infection depends on age and transmission intensity. The age at which severe dengue (for which hospitalizations is a proxy) peaks can be used to guide the optimum age for vaccine introduction, as the aim is to target those who have had monotypic infections. The optimal age target for vaccination in a given area is just before the age group in which the highest dengue hospitalization incidence is observed.

While a pre-vaccination screening strategy is designed to minimize the risk to seronegative vaccinees, it nevertheless presents major challenges. Screening tests would need to be highly specific to minimize harm in seronegative persons, and have high sensitivity to ensure that a high proportion of seropositive persons would benefit. The proportion of the population at increased risk of severe dengue would depend on the specificity of the screening test. The acceptable level of specificity may also differ by seroprevalence settings. Using a screening test with 80% specificity, 4% of the population in a seroprevalence setting of 80% may be primed for more severe dengue as a result of inadvertent vaccination due to a false positive test result; using a screening test with 98% specificity, 0.4% would be primed. In lower transmission settings, a test with very high specificity would be required to ensure that the number of inadvertently vaccinated seronegative individuals would be low. The pre-test probability of an individual being seropositive, i.e. the positive predictive value, would be higher in settings with high endemic transmission. For programmatic feasibility, screening tests should preferentially be deliverable as point-of-care RDTs. However, to date no RDTs have been validated and licensed specifically for screening for past dengue infection (serostatus).

Pre-vaccination screening may involve significant practical difficulties in large-scale vaccination programmes, including cost, the need to take a blood sample prior to vaccination, and community acceptance of such a vaccination strategy. Communication to the public regarding the rationale for pre-vaccination screening, including blood taking, would also be complex. That vaccination is only appropriate for those who have had

risque de vacciner des personnes séronégatives (selon la spécificité du test de dépistage). Un autre avantage comparatif de cette stratégie de dépistage pré vaccinal (par rapport aux critères de séroprévalence dans la population) est qu'elle peut aussi être envisagée dans les contextes de transmission faible à modérée.

Une modélisation mathématique préliminaire à partir des taux de séroprévalence estimés au premier niveau administratif montre qu'à l'échelle du pays, les taux de couverture de la population par la stratégie comprenant un dépistage pré vaccinal seraient plus élevés que ceux atteints avec la stratégie reposant sur des critères relatifs à la séroprévalence.⁵⁸ Ce sont les individus n'ayant subi qu'une seule infection par le virus de la dengue par le passé (infection antérieure monotypique) qui tireront le plus grand bénéfice du CYD-TDV. La probabilité de n'avoir contracté qu'une seule fois la dengue antérieurement dépend de l'âge et de l'intensité de la transmission. L'âge auquel apparaît le pic de dengue sévère (dont les hospitalisations fournissent un indicateur indirect) peut guider la détermination de l'âge optimal pour l'introduction de la vaccination, car le but est de cibler les personnes présentant des infections monotypiques. L'âge optimal à viser pour la vaccination dans une zone donnée se situe immédiatement au-dessous de la tranche d'âge dans laquelle on observe la plus forte incidence de la dengue.

Bien que la stratégie comprenant un dépistage pré vaccinal soit conçue pour limiter le plus possible le risque de vacciner des personnes séronégatives, elle se heurte néanmoins à des difficultés majeures. Il faudrait disposer de tests de dépistage hautement spécifiques pour minimiser le préjudice possible pour les personnes séronégatives et également extrêmement sensibles pour s'assurer qu'une forte proportion des personnes séropositives bénéficie de la vaccination. Le pourcentage de la population exposé à un risque de dengue sévère dépendra de la spécificité du test de dépistage. Le niveau de spécificité acceptable peut aussi varier en fonction des conditions de séroprévalence. Si l'on utilisait un test de dépistage présentant une spécificité de 80% dans une situation où la séroprévalence est de 80%, 4% de la population recevrait une primovaccination favorisant une dengue plus sévère, comme conséquence d'une vaccination non voulue, occasionnée par un résultat de test faux positif. Si l'on utilisait un test présentant une spécificité de 95%, 0,4% de la population serait primovaccinée. Dans les contextes où la transmission est plus faible, un test extrêmement spécifique serait nécessaire pour s'assurer que le nombre d'individus séronégatifs vaccinés involontairement reste faible. La probabilité avant le test qu'une personne soit séropositive, c'est-à-dire la valeur prédictive positive de ce test, serait plus élevée dans les contextes de forte transmission endémique. Du point de vue de la faisabilité programmatique, il est préférable que les tests de dépistage soient des TDR délivrables au point de soins. Néanmoins, à ce jour, aucun TDR n'a été validé et homologué spécifiquement pour le dépistage d'une infection antérieure par le virus de la dengue (statut sérologique).

Le dépistage pré vaccinal peut poser des difficultés pratiques importantes dans le cadre des programmes de vaccination à grande échelle, notamment à cause de son coût, de la nécessité de prélever un échantillon de sang avant la vaccination et des problèmes d'acceptation par les communautés d'une telle stratégie. La communication à la population des justifications de ce dépistage, et notamment du prélèvement de sang, devrait aussi s'avérer complexe. Le fait que cette vaccination ne convienne qu'aux personnes ayant déjà

⁵⁸ Background Paper on Dengue Vaccines, April 2018. Table 7. Geneva: World Health Organization; 2018 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/2_DengueBackgrPaper_SAGE_Apr2018.pdf?ua=1, accessed July 2018).

⁵⁸ Background Paper on Dengue Vaccines, April 2018. Table 7. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2018/april/2_DengueBackgrPaper_SAGE_Apr2018.pdf?ua=1, consulté en juillet 2018).

a past dengue infection may be counterintuitive to the general public, given their experience with other vaccines, and could also lead to confusion among health-care providers. Furthermore, some seronegative individuals would be unintentionally vaccinated based on a false positive test result, as it is unlikely that any test will be 100% specific. In addition, although the efficacy against dengue infections in seropositive individuals is good, it is not complete. Therefore, transparent communication is needed to inform vaccinees that they are still at risk of dengue and should adhere to other disease preventive measures, and should seek treatment if they develop dengue-like symptoms.

(2) Population seroprevalence criteria for mass vaccination without individual screening

The rationale for this strategy is that vaccination based on a high seroprevalence criterion would result in a substantially larger number of severe and hospitalized dengue cases prevented in seropositive individuals than the number of excess cases resulting from priming seronegative individuals through vaccination. In this strategy, prior to introduction of the vaccine, a population survey would be carried out to identify areas where seroprevalence thresholds are very high in the age group targeted for vaccination.

Given the documented overall population benefit of CYD-TDV in very high transmission settings, some countries which have subnational areas with very high transmission intensity, as defined by seroprevalence of $\geq 80\%$ in children aged 9 years, may consider the use of CYD-TDV without individual pre-vaccination testing for serostatus. In most dengue-endemic countries, only a small proportion of subnational areas at administrative level 1⁵⁹ will meet this criterion.^{58, 60} More detailed seroprevalence mapping would be needed at district or sub-district level to identify high seroprevalence areas. Population seroprevalence-based mass vaccination programmes would need to take into account the feasibility and cost of seroprevalence studies, public confidence in national vaccination programmes, and perceptions of ethical considerations with regard to population-level benefit versus individual-level risk. Communication would have to ensure due regard for appropriate and full disclosure of the risks of vaccination of persons with unknown serostatus.

Cost-effectiveness

No cost-effectiveness studies on the pre-vaccination screening strategy have been conducted to date. Implementing individual-level testing to determine past dengue infection with the objective of vaccinating only seropositive individuals is associated with added costs related to the screening test itself, the logistics of obtaining blood samples, and communicating the results to the individuals.

subi antérieurement une infection par le virus de la dengue peut être contre-intuitif pour le grand public, compte tenu de son expérience avec d'autres vaccins, et pourrait aussi être source de confusion pour les prestataires de soins. En outre, certains individus séronégatifs seraient involontairement vaccinés sur la base d'un résultat de test faux positif car il est peu probable que l'on puisse disposer d'un test spécifique à 100%. De plus, bien que le vaccin soit efficace contre les infections dues au virus de la dengue chez les individus séropositifs, cette efficacité n'est pas totale. Par conséquent, une communication transparente est nécessaire pour informer les personnes à vacciner qu'elles courent encore le risque de contracter la dengue et devront respecter des mesures de prévention des maladies et solliciter un traitement si elles présentent des symptômes analogues à ceux de la dengue.

(2) Critères de séroprévalence dans la population pour la vaccination de masse sans dépistage individuel

Cette stratégie se justifie par l'hypothèse qu'une vaccination sur la base de critères portant sur la séroprévalence entraînerait la prévention d'un nombre de cas de dengue sévère ou entraînant une hospitalisation chez les individus séropositifs substantiellement plus important que le nombre de cas excédentaires résultant de la primovaccination d'individus séronégatifs lors de l'administration du vaccin. Dans le cadre de cette stratégie, avant l'introduction du vaccin, il faudrait réaliser une enquête en population pour identifier les zones où les seuils de séroprévalence sont très élevés dans la tranche d'âge ciblée par la vaccination.

Compte tenu des bénéfices globaux attestés pour la population du CYD-TDV dans les contextes de très forte transmission, certains pays qui comportent des zones infranationales où la transmission est très intense, situation définie par un taux de séroprévalence $>80\%$ chez les enfants de 9 ans, peuvent envisager d'utiliser le CYD-TDV sans détermination prévacinale individuelle du statut sérologique. Dans la plupart des pays d'endémie de la dengue, seule une faible proportion des zones infranationales de premier niveau administratif⁵⁹ remplira ce critère.^{58, 60} Il serait nécessaire de disposer d'une cartographie plus détaillée de la séroprévalence, au niveau du district ou du sous-district, pour repérer les zones de forte prévalence. Les programmes de vaccination de masse reposant sur les données de séroprévalence devront prendre en compte la faisabilité et le coût des études de séroprévalence, la confiance du grand public dans les programmes de vaccination nationaux et les perceptions des aspects éthiques relatifs à l'arbitrage entre bénéfice à l'échelle des populations et risque au niveau individuel. Il faudra s'assurer que la communication émise prend dûment en compte les risques de la vaccination pour les personnes dont le statut sérologique n'est pas connu et les mentionne en totalité.

Rapport coût/efficacité

Aucune étude du rapport coût/efficacité de la stratégie prévoyant un dépistage prévacinal n'a été menée à ce jour. La mise en œuvre du dépistage au niveau individuel pour identifier une infection antérieure par le virus de la dengue entraîne des coûts supplémentaires liés au test de dépistage lui-même, à la logistique d'obtention des échantillons et à la communication des résultats aux individus.

⁵⁹ Administrative level 1: national; Administrative level 2: province/state or equivalent; Administrative level 3: district or equivalent. Joint Reporting Form. Question 0080. Geneva: World Health Organization; 2018 (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/WHO_UNICEF_JRF_EN.xls?ua=1, accessed August 2018).

⁶⁰ Imperial College London. Global Dengue Transmission map (https://mrcdata.dide.ic.ac.uk/_dengue/dengue.php, accessed July 2018).

⁵⁹ Administrative level 1: national; Administrative level 2: province/state or equivalent; Administrative level 3: district or equivalent. Joint Reporting Form. Question 0080. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018 (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/WHO_UNICEF_JRF_EN.xls?ua=1, consulté en août 2018).

⁶⁰ Imperial College London. Global Dengue Transmission map (https://mrcdata.dide.ic.ac.uk/_dengue/dengue.php, consulté en juillet 2018).

Cost-effectiveness modelling studies have been done for seroprevalence-driven mass vaccination,^{52, 61} but not specifically for assessment of programmes targeting areas with a seroprevalence rate >80% in a given country. As subnational areas at administrative level 1 with seroprevalence rates >80% are rare, a fine level of geographic resolution is required to identify the smaller areas that have seroprevalence rates >80%. Large-scale serosurveys with relatively complex sampling designs would be needed to identify transmission intensity (e.g. seroprevalence >80% in 9-year-old children at fine geographic resolution, adding to the cost of the programme.¹²

WHO position

The live attenuated dengue vaccine CYD-TDV has been shown in clinical trials to be efficacious and safe in persons who have had a dengue virus infection in the past (seropositive individuals), but carries an increased risk of severe dengue in those who experience their first natural dengue infection after vaccination (seronegative individuals). Countries should consider introduction of the dengue vaccine CYD-TDV only if the minimization of risk among seronegative individuals can be assured.⁶²

For countries considering vaccination as part of their dengue control programme, pre-vaccination screening is the recommended strategy.⁶³ With this strategy, only persons with evidence of a past dengue infection would be vaccinated (based on an antibody test, or on a documented laboratory confirmed dengue infection in the past). If pre-vaccination screening is not feasible, vaccination without individual screening could be considered in areas with recent documentation of seroprevalence rates of at least 80% by age 9 years.

Screening tests would need to be highly specific to avoid vaccinating truly seronegative persons and to have high sensitivity to ensure that a high proportion of seropositive persons are vaccinated. Conventional serological testing for dengue virus IgG (e.g. dengue IgG ELISA) is available in most dengue endemic countries, and could be used to identify persons who have had a past dengue infection. However, such laboratory-based assays do not provide results at the point of care. Point-of-care tests, i.e. RDTs, would facilitate the implementation of the pre-vaccination screening strategy, but to date none have been validated or licensed specifically for the detection of past dengue infection. Use of currently available IgG-containing RDTs – despite their lower sensitivity for detection of past dengue infection compared with conventional dengue IgG ELISA – could be considered in high transmission settings until better RDTs for determining serostatus become available.

Des études par modélisation du rapport coût/efficacité ont été réalisées pour la vaccination de masse en fonction de la séroprévalence de la dengue,^{52,61} mais pas dans l'objectif d'évaluer spécifiquement les programmes ciblant, dans un pays donné, des zones où le taux de séroprévalence est $\geq 80\%$. Les zones infranationales de premier niveau administratif qui répondent à cette condition étant rares, un degré fin de résolution géographique est nécessaire pour identifier des zones limitées où le taux de séroprévalence est $\geq 80\%$. Des enquêtes sérologiques à grande échelle, faisant appel à des schémas d'échantillonnage relativement complexes, seraient nécessaires pour déterminer l'intensité de la transmission (par exemple, une séroprévalence chez les enfants de 9 ans $>80\%$), avec une résolution géographique fine, ce qui ajouterait aux coûts du programme.¹²

Position de l'OMS

Des essais cliniques ont montré que le vaccin contre la dengue vivant atténué CYD-TDV était efficace et sûr chez les personnes ayant subi antérieurement une infection par le virus de cette maladie (individus séropositifs), mais comportait un risque accru de forme sévère pour les personnes subissant après la vaccination leur première infection naturelle par le virus de dengue (individus séronégatifs). Les pays ne devront envisager l'introduction du vaccin CYD-TDV contre la dengue que s'ils sont en mesure de minimiser les risques parmi les individus séronégatifs.⁶²

Pour les pays qui envisagent de vacciner dans le cadre de leur programme de lutte contre la dengue, le dépistage pré vaccinal est la stratégie recommandée.⁶³ Avec cette stratégie en effet, seules les personnes présentant des preuves d'une infection antérieure par le virus de la dengue seront vaccinées (sur la base d'un test de détection des anticorps ou de l'expérience attestée d'une infection antérieure par la dengue, confirmée en laboratoire). Si le dépistage pré vaccinal n'est pas praticable, on pourra envisager la vaccination sans dépistage préalable dans les zones où la présence d'un taux de séroprévalence de 80% au moins a été relevé chez les enfants de 9 ans.

Les tests de dépistage devront être hautement spécifiques pour éviter de vacciner des personnes réellement séronégatives et présenter une grande sensibilité pour s'assurer qu'une forte proportion des individus séropositifs est vaccinée. Des tests sérologiques classiques pour détecter les anticorps IgG dirigés contre le virus de la dengue (ELISA IgG anti-dengue, par exemple) sont disponibles dans la plupart des pays d'endémie de la dengue et pourraient être utilisés pour identifier les personnes ayant contracté antérieurement une infection par ce virus. Des tests au point de soins (TDR) devraient faciliter la mise en œuvre de la stratégie prévoyant un dépistage pré vaccinal, mais, à ce jour, aucun d'entre eux n'a été validé ou homologué spécifiquement pour la détection des infections antérieures par le virus de la dengue. Malgré leur plus faible sensibilité dans la détection d'une telle infection que les épreuves ELISA IgG anti-dengue classiques, l'utilisation de TDR comprenant une fonction de détection des IgG, pourrait être envisagée dans les contextes de forte transmission jusqu'à ce que des TDR plus performants soient disponibles pour la détermination du statut sérologique.

⁶¹ Zeng W et al. Cost-effectiveness of dengue vaccination in ten endemic countries. *Vaccine*. 2018;36(3):413–420.

⁶² Evidence to recommendation Table 1: Consideration of Dengue Vaccine. Geneva: World Health Organization; 2018 - http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/E2R_1_dengue_2018.pdf

⁶³ Evidence to recommendation Table 2: Seroprevalence and screening and vaccination strategy. Geneva: World Health Organization; 2018 - http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/E2R_2_dengue_2018.pdf

⁶¹ Zeng W et al. Cost-effectiveness of dengue vaccination in ten endemic countries. *Vaccine*. 2018;36(3):413–420.

⁶² Evidence to recommendation Table 1: Consideration of Dengue Vaccine. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018 - http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/E2R_1_dengue_2018.pdf

⁶³ Evidence to recommendation Table 2: Seroprevalence and screening and vaccination strategy. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2018 - http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/E2R_2_dengue_2018.pdf

No screening test is likely to be 100% specific due to potential cross-reactivity with other flaviviruses. In settings with high dengue seroprevalence, a test with lower specificity might be acceptable as the proportion of seronegative individuals incorrectly vaccinated would be low. A pre-vaccination screening strategy may also be considered in low-to-moderate transmission settings. In settings with low seroprevalence a test with high specificity is needed. Given the limitations regarding specificity, some seronegative individuals may be vaccinated because of a false positive test result. Furthermore, as vaccine-induced protection against dengue in seropositive individuals is high but not complete, breakthrough disease will occur in some seropositive vaccinees. These limitations will need to be communicated to populations offered vaccination.

Decisions about implementing a pre-vaccination screening strategy with the currently available tests will require careful assessment at the country level, including consideration of the sensitivity and specificity of available tests and of local priorities, dengue epidemiology, country-specific dengue hospitalization rates, and affordability of both CYD-TDV and screening tests.

Decisions about implementing a seroprevalence criterion-based vaccination strategy without individual screening in areas with documented seroprevalence rates of at least 80% at age 9 years will require population serosurveys at high resolution, i.e. at district and sub-district level. Careful assessment is required with regard to the feasibility and cost of population seroprevalence studies. Communication needs to ensure appropriate and full disclosure of the risks of vaccination of persons with unknown serostatus.

Vaccination should be considered as part of an integrated dengue prevention and control strategy. There is an ongoing need to adhere to other disease preventive measures such as well-executed and sustained vector control. Individuals, whether vaccinated or not, should seek prompt medical care in if dengue-like symptoms occur. Vaccinated patients should continue to be offered the best evidence-based clinical care for all patients with dengue.

Selection of target age group for vaccination

Whether there are age-specific effects, independent of serostatus, is the subject of ongoing research. Currently, the vaccine should be used within the indicated age range, which in most countries is 9–45 years. The age group to target for vaccination depends on the dengue transmission intensity in a given country, and will be lower in countries with high transmission, and higher in countries with low transmission. The optimal age group to be targeted is the age before which severe dengue disease incidence is highest; this can be ascertained from national and subnational routine hospital laboratory-confirmed surveillance data.

Vaccination schedule

In the absence of longer-term data on vaccine efficacy and safety with fewer than 3 doses, CYD-TDV is recommended as a 3-dose series given 6 months apart. Should a vaccine dose be delayed for any reason, it is not neces-

Aucun test de dépistage ne saurait être spécifique à 100% en raison de la réactivité potentielle avec d'autres flavivirus. Dans les contextes de forte séroprevalence de la dengue, un test doté d'une spécificité plus faible peut être acceptable car la proportion d'individus séronégatifs vaccinés à tort serait basse. Une stratégie avec dépistage prévacinal peut aussi être envisagée dans les contextes de transmission faible à modérée. Dans ceux où la transmission est faible, un test hautement spécifique est nécessaire. Compte tenu des limitations portant sur la spécificité, il se peut que certains individus séronégatifs soient vaccinés à cause d'un résultat de test faux positif. En outre, la protection contre la dengue induite par le vaccin chez les individus séropositifs étant forte mais non totale, la dengue réapparaîtra chez certains d'entre eux pourtant vaccinés. Il faudra faire connaître ces limitations aux populations auxquelles on propose la vaccination.

Les décisions concernant la mise en œuvre d'une stratégie prévoyant un dépistage prévacinal à l'aide des tests actuellement disponibles nécessiteront une évaluation soignée au niveau national, prenant notamment en compte la sensibilité et la spécificité des tests disponibles, les priorités locales, l'épidémiologie de la dengue, les taux d'hospitalisation pour une dengue spécifiques au pays et le caractère abordable ou non du vaccin CYD-TDV et des tests de dépistage.

Les décisions relatives à la mise en œuvre d'une vaccination sur la base de critères de séroprevalence, sans dépistage individuel, dans des zones où la présence de taux de séroprevalence de la dengue de 80% au moins chez les enfants de 9 ans est attestée, devront s'appuyer sur des enquêtes sérologiques de haute résolution, c'est-à-dire au niveau du district et du sous-district. Il faut également évaluer avec soin la faisabilité et le coût des études de séroprevalence en population. La communication doit veiller à informer correctement et complètement des risques que comporte la vaccination de personnes dont le statut sérologique est inconnu.

La vaccination devra être envisagée comme faisant partie intégrante de la stratégie pour prévenir et combattre la dengue. Il est actuellement nécessaire de respecter les autres mesures de prévention des maladies telles qu'une lutte antivectorielle bien menée et durable. Les personnes, qu'elles soient vaccinées ou non, devront solliciter sans délai des soins médicaux si elles présentent des symptômes analogues à ceux de la dengue. Les personnes vaccinées devront continuer de bénéficier des meilleurs soins cliniques reposant sur des éléments factuels, qui sont destinés à tous les patients atteints par la dengue.

Sélection de la tranche d'âge ciblée par la vaccination

Des recherches sont en cours concernant l'existence éventuelle d'effets spécifiques à l'âge, indépendamment du statut sérologique. Actuellement, il faut utiliser le vaccin dans la tranche d'âge indiquée qui, dans la plupart des pays se situe entre 9 et 45 ans. La tranche d'âge à cibler lors de la vaccination dépend de l'intensité de la transmission de la dengue dans le pays considéré et se positionnera à un âge plus précoce dans les pays où cette transmission est intense, et à un âge plus tardif dans les pays où elle est faible. La tranche d'âge optimale à viser est celle précédant immédiatement l'âge de plus forte incidence de la dengue sévère, celui-ci peut être déterminé à partir des données de surveillance systématique confirmées en laboratoire de niveau national et infranational.

Calendrier de vaccination

En l'absence de données à long terme sur l'efficacité et l'innocuité d'une vaccination avec moins de 3 doses, il est recommandé d'administrer le CYD-TDV sous forme de série de 3 doses, à 6 mois d'intervalle. Si pour une raison quelconque,

sary to restart the course and the next dose in the series should be administered as soon as possible.

There are currently no data on the use of booster doses. Additional studies to determine the utility of a booster dose and its best timing are in progress. At this time there is no recommendation concerning a booster dose.

Special settings and populations

Outbreak response. CYD-TDV should not be considered as a tool for outbreak response.

Pregnant women. CYD-TDV is not recommended in pregnant and lactating women because insufficient data are available on its use in pregnancy. However, the limited data generated from inadvertent vaccination of pregnant women that occurred during clinical trials have not identified a specific risk. If a woman becomes pregnant before all 3 doses have been administered, the remaining doses should be given after lactation has been concluded.

Immunocompromised persons. Due to lack of data, CYD-TDV is contraindicated in immunocompromised individuals.

Travellers. In travellers who have already had a documented dengue illness or are seropositive, vaccination before travel to high dengue transmission settings could be considered.

Surveillance

Dengue surveillance should be strengthened, particularly in the context of infections with clinical similarities to dengue (including emerging infections such as Zika virus infection). In areas of the world for which there is a paucity of data, further characterization of the burden of dengue, which appears to be growing, is needed. Use of standardized case definitions is encouraged to enhance data sharing and comparability across regions. With the potential increase in false-positive results from serological testing of CYD-TDV vaccinated individuals, diagnostic testing of an acute dengue infection should move to virological confirmation (such as PCR) whenever possible. The use of surveillance data to monitor population impact of a vaccination programme may be challenging as the year-to-year variability in dengue transmission may be greater than the expected vaccine impact.

Research priorities

There is an urgent need for the development of highly specific and sensitive RDTs for determination of dengue serostatus. Research is also needed to evaluate vaccine schedules with fewer doses, and to assess the need for booster doses. Locally applicable cost-effectiveness studies are needed to support policy decisions. Research on how best to implement and integrate pre-vaccination screening in an immunization programme is recommended.

The development of safe, effective, and affordable dengue vaccines for use irrespective of serostatus remains a high priority. ■

l'administration d'une dose doit être différée, il n'est pas nécessaire de redémarrer la série complète et la dose vaccinale suivante doit être administrée dès que possible.

On ne dispose actuellement d'aucune donnée concernant l'utilisation de doses de rappel. Des études sont en cours pour déterminer si une telle dose serait utile et éventuellement, le meilleur moment pour l'administrer. A ce jour, il n'existe pas de recommandation à propos des doses de rappel.

Contextes et populations particulières

Réponse à une flambée. Le CYD-TDV ne devra pas être envisagé comme outil de réponse à une flambée.

Femmes enceintes. Le CYD-TDV n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et allaitantes en raison de l'insuffisance des données disponibles sur son emploi pendant la grossesse. Néanmoins, les données limitées générées par la vaccination involontaire de femmes enceintes dans le cadre d'essais cliniques n'ont pas mis en évidence de risque spécifique. Si une femme tombe enceinte avant que l'on ait fini de lui administrer les 3 doses de la série, les doses restantes devront être injectées après la fin de la lactation.

Personnes immunodéprimées. En raison du manque de données, le CYD-TDV est contre-indiqué chez les individus immunodéprimés.

Voyageurs. Pour les voyageurs séropositifs ou ayant déjà vécu une dengue maladie attestée, on peut envisager la vaccination avant qu'ils ne se rendent dans une zone de forte transmission de cette maladie.

Surveillance

La surveillance de la dengue devra être renforcée, en particulier dans les contextes où l'on observe des infections dont le tableau clinique présente des similitudes avec celui de la dengue (et notamment des infections émergentes comme celle due au virus Zika). Dans les zones du monde pour lesquelles on manque de données, il est nécessaire de réaliser une caractérisation plus poussée de la charge de dengue, qui semble en augmentation. L'utilisation de définitions de cas standardisées est encouragée en vue de favoriser le partage des données et leur comparabilité entre les régions. Avec l'augmentation potentielle du nombre de résultats de test faux positifs découlant du dépistage sérologique des individus vaccinés avec le CYD-TDV, le dépistage diagnostique d'une infection aiguë par le virus de la dengue devra, dans la mesure du possible, passer par une confirmation virologique (par PCR, par exemple). L'exploitation des données de surveillance pour suivre l'incidence sur une population d'un programme de vaccination peut s'avérer difficile car la variabilité d'une année sur l'autre de la transmission de la dengue peut être d'une plus grande ampleur que l'impact attendu du vaccin.

Priorités de la recherche

Il est urgent de mettre au point des TDR hautement spécifiques et sensibles pour la détermination du statut sérologique à l'égard de la dengue. Il faut aussi mener des recherches pour évaluer des calendriers vaccinaux comprenant moins de doses et la nécessité éventuelle de doses de rappel. Il faut réaliser des études du rapport coût/efficacité localement applicables pour étayer les décisions politiques. Il est recommandé d'effectuer des recherches sur la meilleure façon de mettre en œuvre et d'intégrer le dépistage prévacinal dans un programme de vaccination.

La mise au point de vaccins sûrs, efficaces et abordables contre la dengue, utilisables indépendamment du statut sérologique, reste une priorité de premier plan. ■