



SMV

Journées d'automne Lille
11 & 12 octobre



État des lieux des recommandations vaccinales contre la dengue

Dr Christophe HOMMEL
CHRU Strasbourg
11 octobre 2024

VV-MEDMAT-111509



Liens d'intérêts

Consultant et/ou Participation à des réunions, enseignements et/ou des études pouvant être rémunérés

Invitation à des congrès

ESPID - JNI – ISTM - EUROGIN

Pour les laboratoires

GSK, MSD, Moderna, Pfizer, Sanofi, Valneva, Takeda

Liens d'intérêts déclarés et consultables sur
<https://www.transparence.sante.gouv.fr>

Dr Christophe HOMMEL
Chef de Service
Centre de Vaccinations Internationales
CHRU Strasbourg



Recommandations supranationales de l'OMS



INDICATEURS	Zones endémiques	Commentaires sur les voyageurs en tant que population spéciale
Date	mai 2024	
Tranche d'âge recommandé	« Chez les enfants âgés de 6-16 ans dans les zones où l'intensité de la transmission de la dengue est élevée. À l'intérieur de cette tranche d'âge, le vaccin devrait de préférence être administré environ 1-2 ans avant l'âge correspondant au pic d'incidence des hospitalisations liées à la dengue. »	« Chez les personnes qui vivent dans des pays où la dengue n'est pas endémique et qui ont déjà été infectées par l'un quelconque des 4 sérotypes du virus de la dengue à la suite d'un voyage dans un pays d'endémie, la vaccination par le TAK-003 peut être utile pour prévenir une deuxième infection (et donc une infection potentiellement plus sévère) lorsqu'elles se rendent de nouveau dans un pays d'endémie.
Posologie recommandée	2 doses (0 & 3 mois)	Les voyageurs fréquents, les voyageurs au long cours, les migrants et les expatriés de longue durée ont une probabilité plus élevée d'avoir déjà contracté la dengue (et sont donc plus susceptibles d'être séropositifs) que ceux effectuant un premier voyage ou un voyage de courte durée.
Nécessité du booster	« On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur la vaccination de rappel. Des études supplémentaires sont en cours pour déterminer si une dose de rappel serait utile et à quel moment il conviendrait de l'administrer. Par conséquent, l'administration d'une dose de rappel n'est actuellement pas recommandée. »	Les avantages de la vaccination par le TAK-003 sont moindres pour les voyageurs qui n'ont jamais été infectés par le virus de la dengue (et qui sont donc séronégatifs) que pour les voyageurs séropositifs.
Données d'efficacité prises en compte	Examen approfondi des données dans le cadre de l'évaluation du SAGE de septembre 2023	Les voyageurs doivent être informés que le vaccin peut ne pas conférer de protection contre le DENV-3 et le DENV-4 chez les personnes séronégatives et qu'il existe un risque potentiel de dengue sévère pour les personnes séronégatives qui sont exposées au DENV-3 et au DENV-4. Les voyageurs doivent également être informés que la transmission de la dengue est hétérogène à l'intérieur des pays et que les sérotypes en circulation peuvent varier selon les périodes. Les circonstances dans lesquelles le vaccin offre le plus grand bénéfice et le plus faible risque sont celles où une épidémie due au DENV-2 ou au DENV-1 est en cours sur le lieu de destination.
Mention d'infection par sérotype	Oui	Bien qu'un dépistage pré-vaccinal du statut sérologique ne soit pas nécessaire, cette mesure pourrait être envisagée, lorsqu'elle est disponible, pour faciliter l'évaluation des risques et des avantages de la vaccination.
Statut d'infection antérieure	« Il n'existe pas de seuil précis de séroprévalence selon l'âge au-delà duquel la vaccination est indiquée; les avantages de la vaccination sont d'autant plus importants que la séroprévalence est élevée, et on peut s'attendre à une meilleure performance du vaccin chez les personnes séropositives. »	La protection débute 14 jours après la première dose et il a été démontré que les personnes vaccinées sont protégées entre la première et la deuxième dose. Par conséquent, la première dose peut être administrée jusqu'à 14 jours avant un voyage dans un pays d'endémie. Pour garantir la durabilité de la protection, une deuxième dose est nécessaire après un intervalle minimum de 3 mois. En attendant que davantage de données soient disponibles sur les profils efficacité-innocuité, l'OMS recommande de fixer la limite d'âge inférieure à 6 ans et la limite d'âge supérieure à 60 ans pour la vaccination des voyageurs. »
Commentaires supplémentaires	<ul style="list-style-type: none"> Il n'est pas conseillé de procéder à un dépistage avant la vaccination afin de limiter la vaccination aux personnes séropositives. Le vaccin doit être introduit dans le cadre d'une stratégie globale comprenant la lutte antivectorielle, la prise en charge des cas et l'engagement communautaire. La vaccination préventive systématique a plus d'impact que les campagnes réactives en réponse à une épidémie. Le document note que le taux global d'effets indésirables graves dans le groupe TAK-003 était inférieur à celui du groupe placebo. Les domaines d'intérêt pour la recherche future comprennent l'évaluation de l'efficacité après la mise sur le marché, le DENV-3 et le DENV-4 chez les séronégatifs, le suivi des hospitalisations et des grossesses après la vaccination, les données sur les rappels, la co-administration, le rapport coût-efficacité et l'évaluation de l'innocuité chez les personnes immunodéprimées. 	

Points-clés: recommandations internationales des zones endémiques

INDICATEURS	OMS	PAHO	Argentine	Brésil
Date	mai 2023	novembre 2023	mars 2024	janvier 2024
Tranche d'âge recommandé	Chez les enfants âgés de 6-16 ans dans les zones où l'intensité de la transmission de la dengue est élevée. À l'intérieur de cette tranche d'âge, le vaccin devrait de préférence être administré environ 1-2 ans avant l'âge correspondant au pic d'incidence des hospitalisations liées à la dengue.	Pas défini, à définir par chaque pays en fonction des données de séroprévalence/hospitalisation	« Les données les plus cohérentes et les plus solides sur l'efficacité et la sécurité ont été obtenues dans la population d'enfants et d'adolescents des pays considérés comme endémiques, dans la tranche d'âge de 4 à 16 ans. » Dans la province de Misiones, la vaccination concerne des sujets âgés de 20 à 40 ans, à Salta, de 25 à 39 ans.	Personnes âgées de 10 à 14 ans (pour le lancement de la vaccination publique contre la dengue au Brésil)
Statut d'infection antérieure	Il n'existe pas de seuil précis de séroprévalence selon l'âge au-delà duquel la vaccination est indiquée; les avantages de la vaccination sont d'autant plus importants que la séroprévalence est élevée, et on peut s'attendre à une meilleure performance du vaccin chez les personnes séropositives.	PAHO note que la définition actuelle d'un environnement « à forte charge de morbidité et à forte intensité de transmission de la dengue » repose sur des données de séroprévalence ou d'incidence de haute qualité spécifiques à l'âge pour la population cible, qui ne sont pas facilement disponibles dans les pays des Amériques et qu'il ne serait pas possible de collecter avant la vaccination.	Pas de recommandation explicite	Pas de recommandation explicite
Commentaires	Il n'est pas conseillé de procéder à un dépistage avant la vaccination afin de limiter la vaccination aux personnes séropositives La vaccination préventive systématique a plus d'impact que les campagnes réactives en réponse à une épidémie.			



Synthèse des recommandations provisoires de la CTV en juillet 24

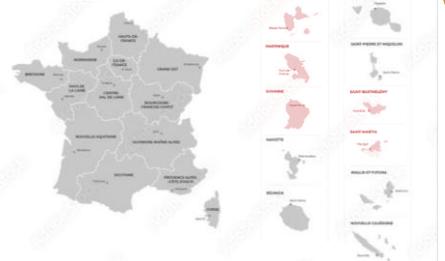
La HAS **recommande** la mise en place de la vaccination contre la dengue par le vaccin TAK-003 pour les **enfants et adolescents âgés de 6 à 16 ans, résidant dans les territoires français d'Amérique (Antilles et Guyane)**, dont les parents ou tuteurs légaux sont dans la capacité de **produire une preuve documentée d'une infection antérieure à la dengue** (biologiquement confirmée en laboratoire ou cliniquement diagnostiquée en contexte épidémique et inscrite dans le carnet de santé).

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

La HAS estime que les tests sérologiques n'ont pas leur place dans la confirmation biologique d'une infection antérieure de dengue. La HAS ne s'oppose pas à une vaccination des sujets comorbides, dont **drépanocytaires**.

La HAS recommande que le **schéma vaccinal** soit réalisé **en période inter-épidémique**. En cas d'**infection récente** à la dengue, il est recommandé d'**attendre** un délai de **6 mois**, avant de procéder à la première injection du vaccin TAK-003.

La HAS souligne le caractère indispensable d'une **communication rigoureuse** dans l'objectif de sensibiliser les parents ou tuteurs légaux aux bénéfices et aux risques liés à la vaccination par le vaccin TAK-003, permettant ainsi à ces derniers de prendre une décision éclairée quant à l'enfant/adolescent à vacciner. La HAS recommande que soient développés des **supports d'information adaptés** aux parents ou tuteurs légaux des enfants/adolescents à vacciner.



Pour la CTV, l'approche individuelle prime sur l'approche collective.

Ce n'est pas une approche de santé publique, et n'est pas aligné sur les recommandations OMS



5

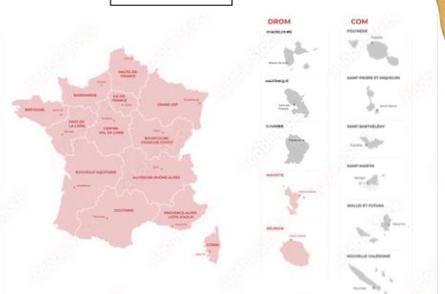
Synthèse des recommandations provisoires de la CTV

En revanche, la HAS **ne recommande pas** la vaccination contre la dengue par le vaccin TAK-003 pour les personnes résidant dans **l'Hexagone, à Mayotte et à La Réunion**, du fait :

1. de l'absence d'endémicité en France métropolitaine et à Mayotte
2. de la faible prévalence de la dengue à la Réunion selon les données actuellement disponibles (2008)

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

La HAS souligne également la nécessité de **pouvoir disposer d'études de séroprévalence récentes en population générale**, réalisées en fonction de l'âge, et en période post-épidémique, permettant de déterminer l'intensité de la transmission de la dengue dans les DROM.



Consultation publique terminée depuis le 4 août 2024



Evolution des recommandations finales ?
Date de publication ?



6

Les recommandations européennes reflètent les exigences des voyageurs

INDICATEURS	 Belgique	 Danemark	 Allemagne	 Norvège	 Suisse
Organisme	Superior Health Council (SHC)	Statens Serum Institut (SSI)	STIKO	Norwegian Institute of Public Health (Folkehelseinstituttet)	Expert Committee for Travel Medicine
Date	avril 2023	mars 2023	novembre 2023	octobre 2023	mars 2024
Statut de remboursement	Pas de mention, mais pas de remboursement	Pas de mention	Pas de mention (Remboursement des assurances privées)	Pas de remboursement	L'utilisation actuelle non-indiquée n'est pas remboursé
Tranche d'âge recommandé	Personnes ≥ 4 ans	Personnes ≥ 4 ans	Personnes ≥ 4 ans	Personnes ≥ 4 ans	Personnes ≥ 4 ans
Posologie recommandée	2 doses (0 & 3 mois) avant voyage	2 doses (0 & 3 mois) avant voyage	2 doses (0 & 3 mois) avant voyage*	2 doses (0 & 3 mois) avant voyage	2 doses (0 & 3 mois)
Nécessité du booster	« N'a pas encore été établi, mais fait l'objet d'une étude »	« Manque de clarté »	« Pas encore prouvé »	« Inconnu »	« Inconnu »
Données d'efficacité prises en compte	Données à 3 ans (source : EPAR) + données à 4,5 ans après la vaccination présentées aux réunions SHC (nov 2022) et CDC ACIP (fév 2023)	Données à 12 mois et 18 mois après la vaccination	Données à 12 mois, 18 mois, 2 ans et 3 ans après la vaccination	Données à 12 mois et 18 mois après la vaccination	4,5 ans après la vaccination
Mention d'efficacité par sérotype	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Définition restreinte du voyage	Oui. À administrer aux voyageurs de longue durée (>4 semaines) ou fréquents voyageant dans une région endémique	Oui. À administrer aux voyageurs séjournant ≥4 semaines dans une zone endémique ou ≥2 semaines dans une zone d'épidémie actuelle	Oui. À administrer aux voyageurs se rendant dans une zone endémique de dengue présentant un risque accru d'exposition (p. ex. séjour prolongé, épidémie actuelle)	Oui. Peut être envisagé pour l'administration aux personnes « séjournant pendant une longue période ou vivant dans des zones où la dengue est répandue »	Oui. Pour les personnes qui seront exposées dans une région où la transmission de la dengue est importante
Statut d'infection antérieure	Oui. À administrer aux personnes ayant déjà été infectées par la dengue (sur la base des antécédents ou des résultats de laboratoire)	Aucune distinction entre les personnes avec et sans infection antérieure	Oui. À administrer aux personnes ayant déjà été infectées par la dengue, avec confirmation laboratoire	Oui. À envisager principalement pour les personnes ayant déjà été infectées par la dengue	La vaccination chez les personnes n'ayant jamais été infectées par la dengue n'est pas recommandée

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices; CDC: Centers for Disease Control and Prevention (United States of America); EPAR: *En avril 2024, STIKO et DTG ont publié des recommandations conjointes qui ont supprimé l'exigence obligatoire d'un schéma vaccinal complet avant le départ pour les voyageurs séronégatifs.

7

Les recommandations européennes reflètent les exigences des voyageurs

INDICATEURS	 Espagne	 Israël
Organisme	Secretary of State for Health (Ministerio de Sanidad)	Ministry of Health, Division of Epidemiology
Date	septembre 2024	juillet 2024
Statut de remboursement	Actuellement non financé par le système national de santé	Pas de mention
Tranche d'âge recommandé	Personnes ≥ 4 ans	Personnes 4 à 60 ans
Posologie recommandée	2 doses (0 & 3 mois) avant voyage	2 doses (0 & 3 mois) « Une dose doit être reçue au moins deux semaines avant le voyage »
Nécessité du booster	« Il y a une diminution de l'efficacité du vaccin tout au long de la période étudiée de 4,5 ans, on étudie donc si une dose de rappel est nécessaire. »	Pas de mention
Données d'efficacité prises en compte	4,5 ans après la vaccination	Pas de mention; le document fait référence aux recommandations de l'OMS pour les questions de sécurité et d'anaphylaxie
Mention d'efficacité par sérotype	Oui	Non
Définition restreinte du voyage	« ... Les principaux candidats à la vaccination seraient les voyageurs réguliers , les voyageurs, les expatriés et les migrants . »	« ...voyageant dans une zone à risque de transmission du virus de la dengue (quelle que soit la durée du voyage), qui ont déjà été diagnostiqués avec la maladie plus de six mois plus tôt . »
Statut d'infection antérieure	Oui. Le document fait référence aux recommandations de l'OMS.	

8

Les recommandations régionales italiennes

INDICATEURS	Regione Lazio	Regione Lombardia
Organisme	IRCCS Lazzaro Spallanzani, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive & Regione Lazio Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria	Regione Lombardia Direzione Generale Welfare Prevenzione
Date	mars 2024	printemps 2024, annonce non-datée
Statut de remboursement	Pas de remboursement pour les voyageurs, voir « Considérations »	Pas de mention
Tranche d'âge recommandé	Personnes ≥ 4 ans	Personnes ≥ 4 ans
Posologie recommandée	2 doses (0 & 3 mois)	2 doses (0 & 3 mois) avant voyage
Nécessité du booster	Pas de mention	Pas de mention
Données d'efficacité prises en compte	Pas de mention	Pas de mention
Mention d'efficacité par sérotype	Non	Non
Définition restreinte du voyage	<ul style="list-style-type: none"> Les voyageurs résidant ou domiciliés dans des pays qui ne sont pas endémiques pour la dengue, comme l'Italie, avec des infections antérieures cliniquement documentées Voyageurs fréquents, voyageurs de longue durée, migrants et expatriés de longue durée dans les pays endémiques et épidémiques Voyageurs ayant séjourné brièvement dans des zones endémiques et épidémiques 	Pas de restriction explicite
Statut d'infection antérieure	(Voir en haut)	Pas de mention
Considérations des frais	Le vaccin est offert gratuitement aux personnes qui ont contracté une infection autochtone cliniquement documentée dans le Lazio.	<ul style="list-style-type: none"> Gratuit pour les personnes ayant contracté une dengue autochtone en Lombardie, enregistrées sur le portail SMI Co-paiement pour les voyageurs se rendant dans des zones à haut risque d'infection par la dengue. En particulier, le vaccin doit être proposé pour tous les voyages où, en raison de la durée, du type de séjour ou du type de voyageur, il est estimé qu'il existe un risque élevé d'infection par la dengue. Co-paiement pour les voyageurs qui en font la demande active.

Recommandations Françaises : dans quel délai et pour qui?

- **Régions endémiques DROM-COM :**
 - Publication peu probable avant la mi-novembre

Selon le calendrier des réunions de la CTV, les recommandations définitives de la HAS pour la vaccination contre la dengue ne sont pas anticipées avant mi-novembre 2024

- **Impact direct et décalage de :**
 - La **disponibilité** du vaccin TAK-003 sur le marché français : Avis de CT, Agrément aux collectivités, JO,....
 - La **publication** des **recommandations** par le **HCSP** pour la vaccination contre la dengue pour les **voyageurs**
 - La **publication** des **recommandations** par le **Service de Santé des Armées** concernant l'utilisation du vaccin pour les forces déployées, les militaires et leurs familles

SMV



Journées d'automne Lille
11 & 12 octobre



Merci

