

Vaccins contre la dengue : succès, échecs et perspectives

Pr André Cabié

Université des Antilles – CHU de Martinique

PCCEI Université de Montpellier, INSERM, EFS

INSERM CIC 1424

Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : Cabié André
- **Titre** : Vaccins contre la dengue : succès, échecs et perspectives

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

NON

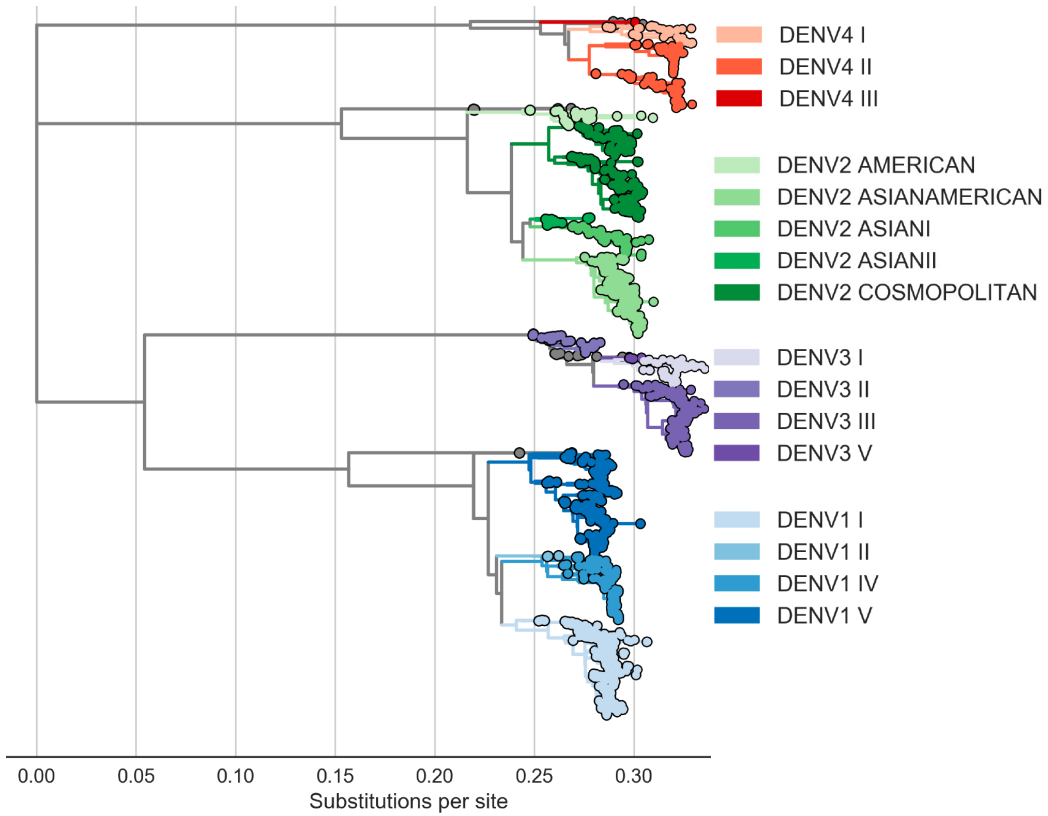
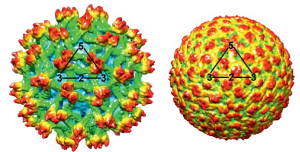
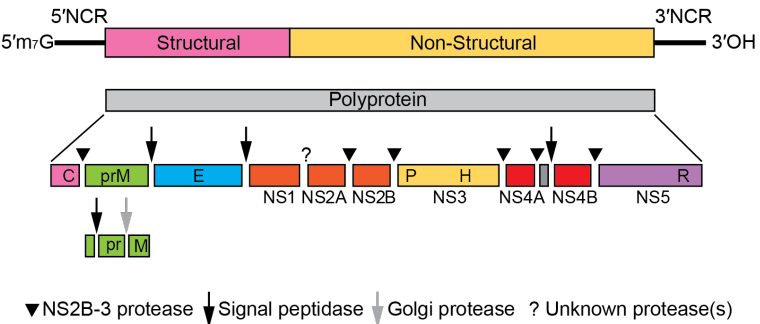
NON

NON

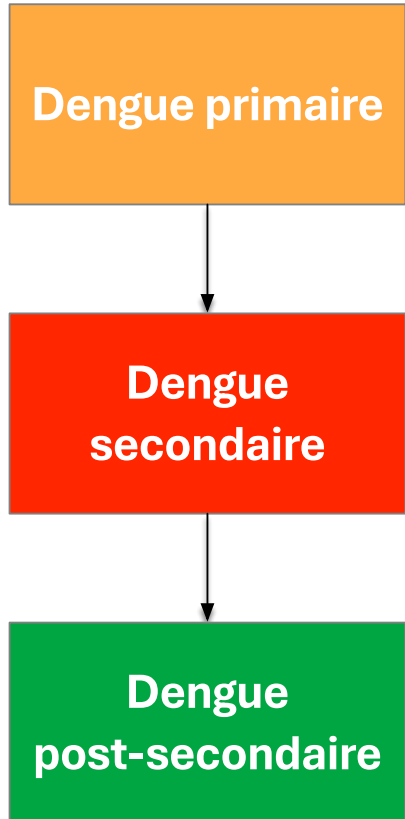
OUI

Dengue - virologie

Famille: *Flaviviridae*
 Genre: *Flavivirus*
 Espèce: *Orthoflavivirus denguei*
 Nom : Dengue virus (DENV)
 4 sérotypes: DENV-1 à 4



Dengue – contrôle de l'infection



❖ Infection primaire (première infection par un DENV)

- Immunité protectrice définitive pour le sérotype infectant
- Pas de protection contre les autres sérotypes

❖ Infection secondaire (infection par un autre DENV)

- Réponse immunologique initiale inadaptée
 - Anticorps non neutralisants (E/prM) : facilitation de la réplication virale
 - Expansion et activation clonale des cellules T mémoires spécifiques du premier DENV
- Principal facteur de risque de la fuite plasmatique (dengue grave)

❖ Infection post-secondaire (troisième ou quatrième infection)

- Anticorps neutralisants, réactivité croisée
- Le plus souvent asymptomatique

A la recherche d'un vaccin contre la dengue...

❖ 1945, Sabin

- Atténuation d'une souche de DENV1 par passage sur encéphale de souris
- Protection de 16 volontaires infectés expérimentalement

❖ 1970 - 1980

- Atténuation des virus de la dengue sur culture cellulaire (reins de chiens)

❖ Difficultés

- Instabilité génétique (réversion)
- Protection insuffisante
- Dengue-like chez les personnes vaccinées

❖ Développement des techniques de biologie moléculaire

Feuille de route et contexte pour le développement d'un vaccin contre la dengue ?

❖ Une maladie, 4 virus

- Pas de protection croisée
- Risque de facilitation immunologique après une première infection par un DENV

❖ Pas de modèle animal

❖ Pas de corrélat de protection

- Anticorps neutralisants ?
- Protéine d'enveloppe (E) ?

❖ Vaccin tétravalent

❖ Protéines E et prM/M

❖ Protection à vie

- Risque de facilitation immunologique au moment de la diminution du titre des anticorps

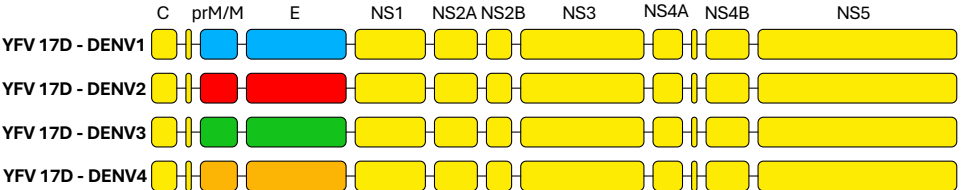
❖ Innocuité et tolérance acceptable

❖ Couverture universelle en zone d'endémie

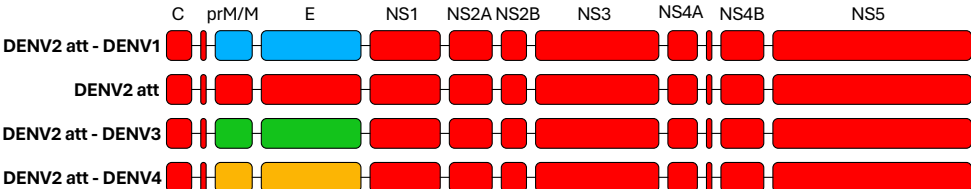
❖ Coût réduit

Les vaccins contre la dengue

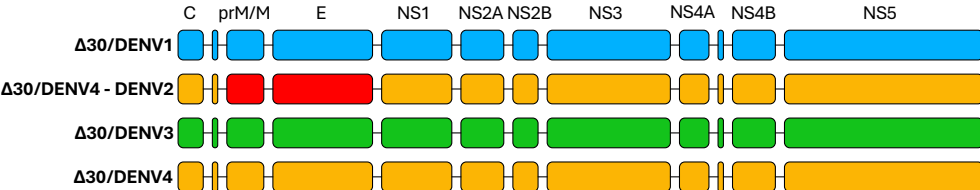
Vaccin chimérique vivant atténué CYD-TDV : Fièvre jaune 17D + E/preM DENV1-4



Vaccin chimérique vivant atténué TAK003 : DENV atténué + E/preM DENV1-4



Vaccin chimérique vivant atténué TV003 : Δ30/DENV1, 3, 4 + Δ30/DENV 1 E/preM DENV2



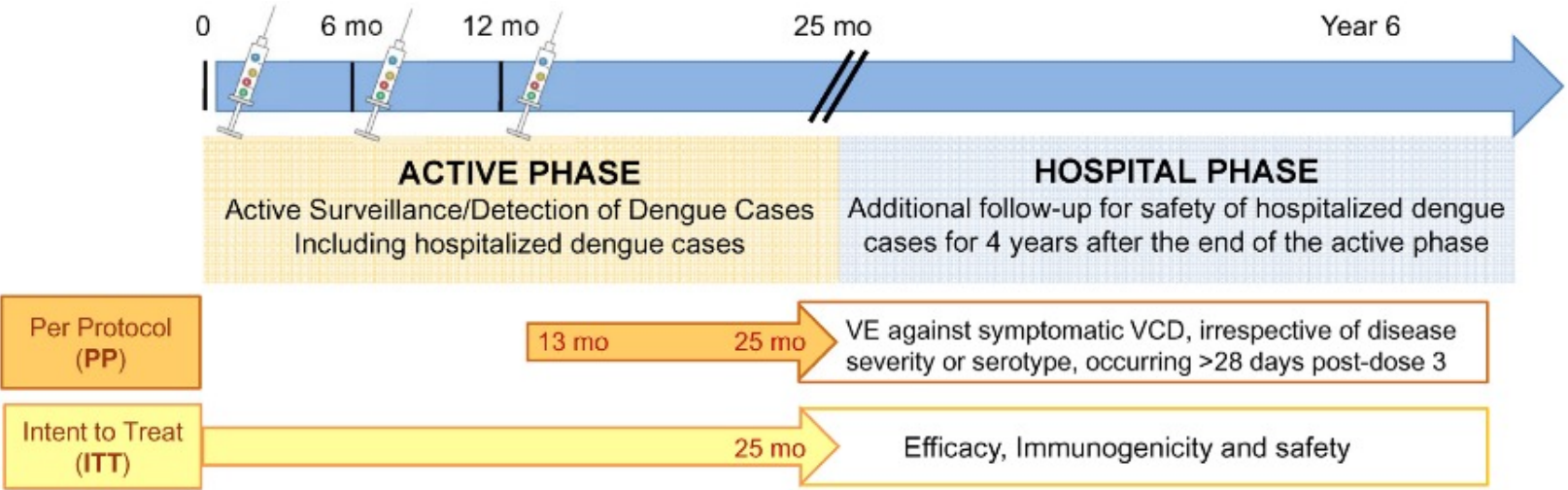
❖ Population de zones non endémiques

- Réponse équilibrée contre les 4 sérotypes après 3 doses de vaccin
- Réponse immunitaire meilleure chez les enfants
- Meilleure réponse en cas de vaccination antérieure contre la fièvre jaune

❖ Populations de zones d'endémie

- Meilleure réponse chez les personnes déjà exposées au virus de la dengue
- Augmentation progressive du taux de séropositivité après 3 doses

Design des essais cliniques du vaccin CYD-TDV (CYD 23,14, et 15)



Sabchareon A. Lancet. 2012 Nov 3;380(9853):1559–67. 21.
Capeding MR. Lancet. 2014 Oct 17;384(9951):1358–65.
Villar L. N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):113–23.
Guy B et al. Vaccine. 2015;33:7100–11.

Efficacité clinique du vaccin CYD-TDV

Dengue symptomatique et prévention des hospitalisations dans les 25 premiers mois

30 000 enfants	Efficacité % [IC95]		
	2 à 16 ans	2 à 8 ans	9 à 16 ans
Dengue symptomatique	60,3 [55,7–64,5]	44,6 [31,6-55,0]	65,6 [60,7–69,9]
Hospitalisation pour dengue	72,7 [62,3-80,3]	56,1 [26,2-74,1]	80,8 [70,1-87,7]
Dengue grave	79,1 [60,0-89,0]	44,5 [-54,4-79,7]	93,2 [77,3-98,0]

→ *Utilisation du vaccin chez les plus de 9 ans*

Efficacité clinique du vaccin CYD-TDV

Dengue symptomatique dans les 25 premiers mois selon le sérotype

	Efficacité % [IC95]		
	2 à 16 ans	2 à 8 ans	9 à 16 ans
Sérotype 1	54,7 [45,4-62,3]	46,6 [25,7-61,5]	58,4 [47,7-66,9]
Sérotype 2	43,0 [29,4-53,9]	33,6 [1,3-55,0]	47,1 [31,3-59,2]
Sérotype 3	71,6 [63,0-78,3]	62,1 [28,4-80,3]	73,6 [64,4-80,4]
Sérotype 4	76,9 [69,5-82,6]	51,7 [17,6-71,8]	83,2 [76,2-88,2]

→ **Vaccin peu efficace sur DENV-2**

Effacité clinique du vaccin CYD-TDV

Dengue symptomatique à 25 mois selon le statut sérologique au moment de la vaccination

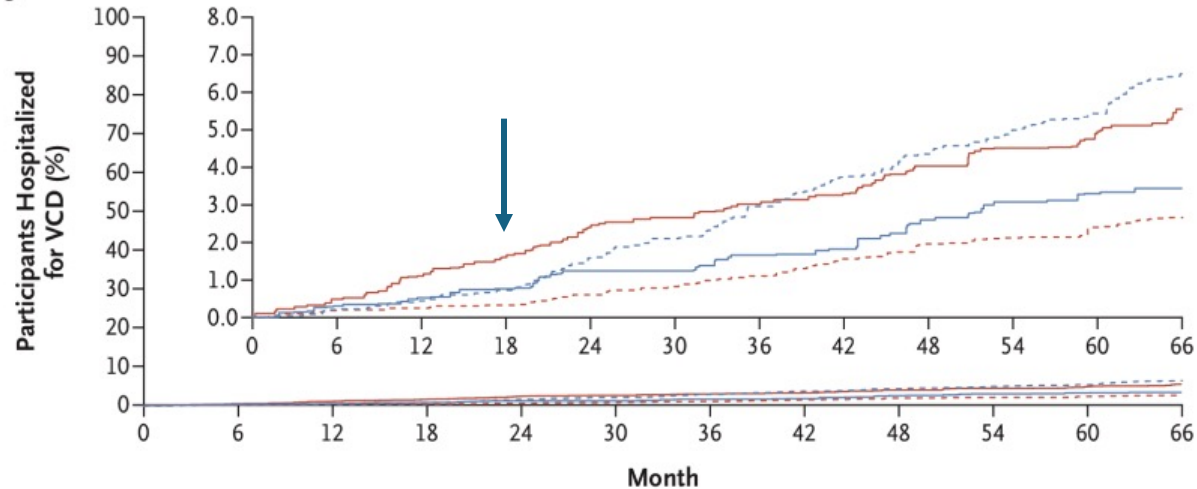
	Efficacité % [IC95]	
Chez 13% des participants	2 à 8 ans	≥ 9 ans
Séropositif	70 [32-87]	81 [67-90]
Séronégatif	14 [-111-63]	53 [6-76]
Après ré-analyse des données dans une sous-cohorte		
Séropositif	60 [31-76]	76 [68-90]
Séronégatif	19 [-47- 55]	39 [-1- 63]

→ ***Vaccin inefficace chez les séronégatifs***

Vaccin CYD-TDV : hospitalisation pour dengue au cours des 5 premières années de suivi

— Control, seropositive — Control, seronegative - - - Vaccine, seropositive - - - Vaccine, seronegative

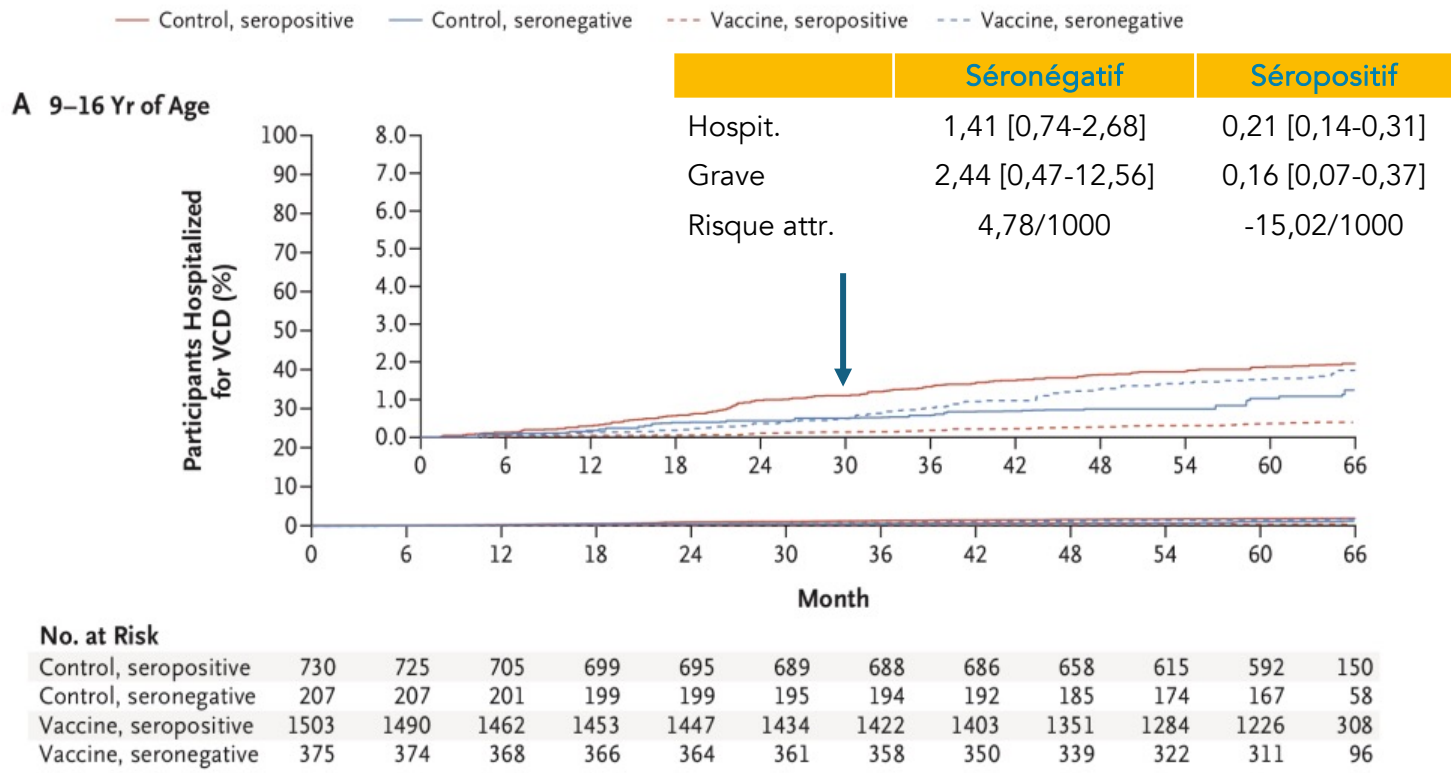
B 2-8 Yr of Age



No. at Risk

Control, seropositive	156	156	153	150	150	150	150	149	148	146	144	89
Control, seronegative	101	100	100	98	98	97	97	97	96	96	96	57
Vaccine, seropositive	313	313	312	311	310	308	307	304	301	298	294	208
Vaccine, seronegative	193	192	192	192	190	187	186	186	182	180	177	106

Vaccin CYD-TDV : hospitalisation pour dengue au cours des 5 premières années de suivi



Dengvaxia® : résumé des caractéristiques du produit (EMA 01/2022)

4.1 Indications thérapeutiques

Dengvaxia est indiqué dans la prévention de la dengue due aux sérotypes 1, 2, 3 et 4 du virus de la dengue chez les sujets âgés de 6 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue confirmée par un test (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Dengvaxia doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

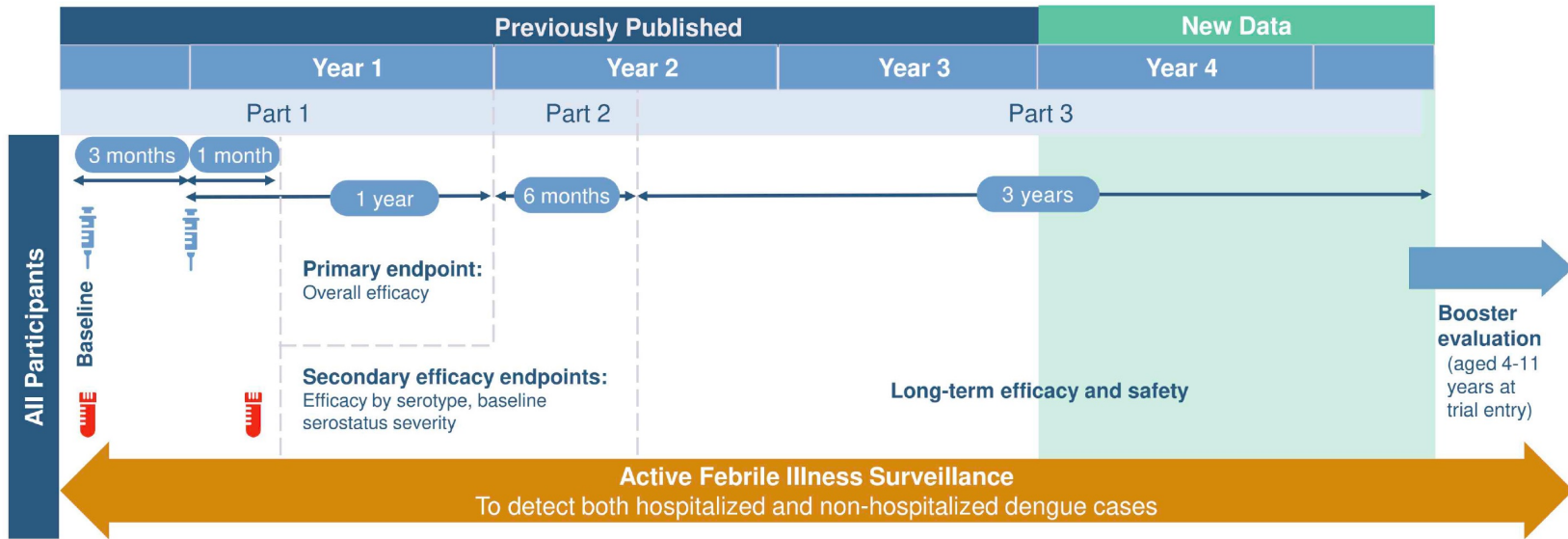
Enfants et adultes âgés de 6 à 45 ans

Le schéma vaccinal consiste en trois injections d'une dose reconstituée (0,5 mL) administrées à 6 mois d'intervalle.

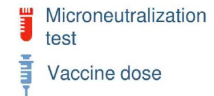
Mode d'administration

Dengvaxia ne doit être administré qu'aux personnes ayant un antécédent d'infection par le virus de la dengue. **L'antécédent d'infection par la dengue doit être confirmée par un test** : soit documenté dans les antécédents médicaux, soit effectué avant la vaccination (voir rubrique 4.4).

20 071 enfants 4 -16 ans. TAK003 versus placebo (2:1)



This trial and the TAK-003 program are overseen by a data-monitoring committee



TAK003 : efficacité pour prévenir une dengue symptomatique 18 mois après la première injection

Efficacité globale, % [IC95%] : 80.2 [73.3 – 85.3]

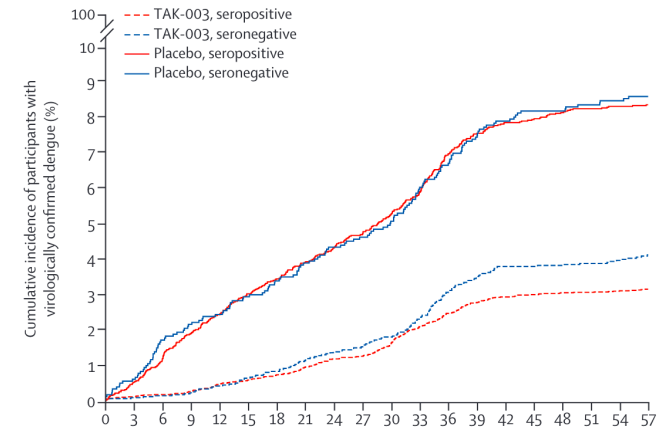
Efficacité	
Séropositif, % [IC95%]	76.1 [68.5 – 81.9]
Séronégatif, % [IC95%]	66.2 [49.1 – 77.5]
DENV1, % [IC95%]	69.8 [54.8 – 79.9]
DENV2, % [IC95%]	95.1 [89.9 – 97.6]
DENV3, % [IC95%]	48.9 [27.2 – 64.1]
DENV4, % [IC95%]	51.0 [-69.4 – 85.9]

TAK003 : efficacité pour prévenir une dengue symptomatique

5 ans après la première injection

Efficacité globale, % [IC95%] : 61.2 [56.0 – 65.8]

Sérotypage	Séropositif pour DENV	Séronégatif pour DENV
Total, % [IC95%]	64.2 [58.4 – 69.2]	53.5 [36.7 – 64.0]
DENV1, % [IC95%]	56.1 [44.6 – 65.2]	45.4 [21.6 – 59.7]
DENV2, % [IC95%]	80.4 [73.1 – 85.7]	88.1 [78.6 – 93.3]
DENV3, % [IC95%]	52.3 [37.7 – 64.0]	-15.5 [-108.2 – 35.9]
DENV4, % [IC95%]	70.6 [39.9 – 85.6]	-105.6 [-628.7 – 42.0]

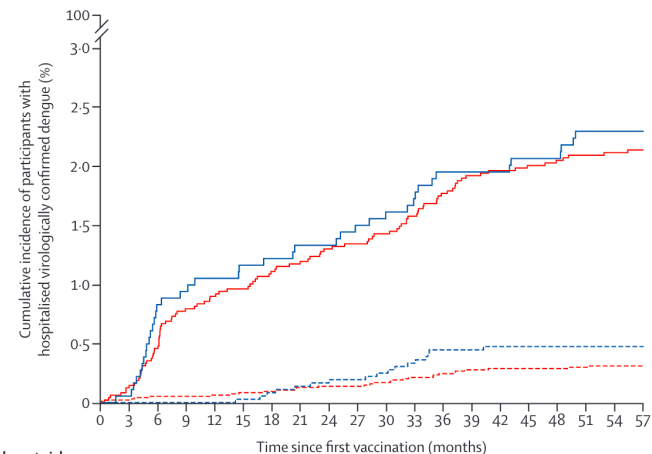


Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	
TAK-003, seropositive	9663																				
TAK-003, seronegative	3714																				
Placebo, seropositive	4854																				
Placebo, seronegative	1832																				

TAK003 : efficacité pour prévenir une hospitalisation pour dengue 5 ans après la première injection

Efficacité globale, % [IC95%] : 84.1 [77.8 – 88.6]

Sérotype	Séropositif pour DENV	Séronégatif pour DENV
Total, % [IC95%]	85.9 [78.7 – 90.7]	79.3 [63.8 – 88.2]
DENV1, % [IC95%]	66.8 [37.4 – 82.3]	78.4 [43.9 – 91.7]
DENV2, % [IC95%]	95.8 [89.6 – 98.3]	100
DENV3, % [IC95%]	74.0 [38.6 – 89.0]	-87.9 [-573.4 – 47.6]
DENV4, % [IC95%]	100	100



	Number at risk																				
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	
TAK-003, seropositive	9663																				
TAK-003, seronegative	3714																				
Placebo, seropositive	4854																				
Placebo, seronegative	1832																				

Qdenga® : résumé des caractéristiques du produit (EMA 04/2023)

4.1 Indications thérapeutiques

Qdenga est indiqué pour la prévention de la dengue chez des sujets à partir de l'âge de 4 ans.

L'utilisation de Qdenga doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujets à partir de l'âge de 4 ans

Qdenga doit être administré sous la forme d'une dose de 0,5 mL selon un schéma à deux doses (0 et 3 mois).

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées ≥ 60 ans.

TV003/Butantan : efficacité pour prévenir une dengue symptomatique 2 ans après l'injection

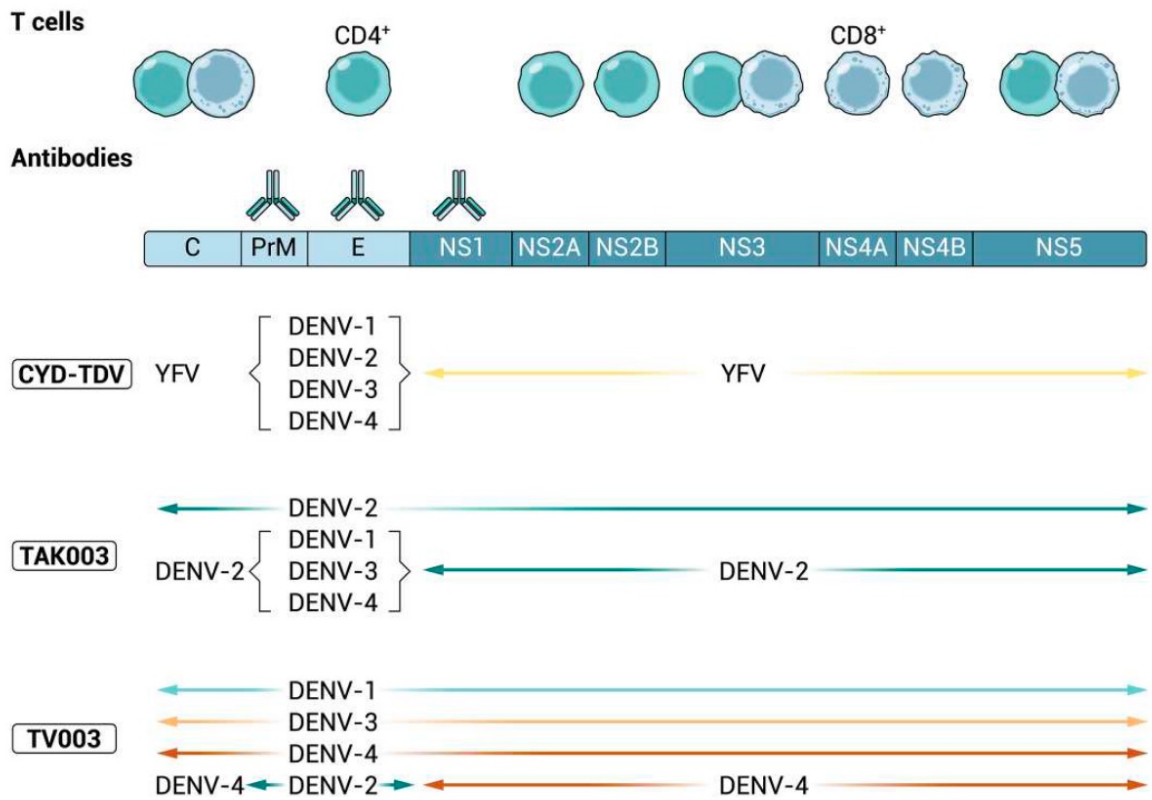
16 235 participants, 2 à 59 ans

1 injection, randomisation versus placebo

Efficacité globale, % [IC95%] : 79.6 [70.0 – 86.3]

Efficacité	
Séropositif, % [IC95%]	89.2 [77.6 – 95.6]
Séronégatif, % [IC95%]	73.6 [57.6 – 83.7]
DENV1, % [IC95%]	89.5 [78.7 – 95.0]
DENV2, % [IC95%]	69.6 [50.8 – 81.5]
DENV3, % [IC95%]	-
DENV4, % [IC95%]	-
2 – 6 ans, % [IC95%]	80.1 [66.0 – 88.4]
7 – 17 ans, % [IC95%]	77.8 [55.6 – 89.6]
18 – 59 ans, % [IC95%]	90.0 [68.2 – 97.5]

Réponse immunitaire selon les vaccins contre la dengue



Synthèse et conclusion

	CYD-TDV	TAK003
Type	Vivant atténué tétravalent	Vivant atténué tétravalent
Plateforme	Chimérique Fièvre jaune 17D + E/preM DENV1-4	Chimérique DENV2 + E/preM DENV1, 3, 4
Schéma	J0 – M6 – M12	J0 – M3
Tolérance	Bonne	Bonne
Efficacité selon sérotype	DENV4>DENV3>DENV1>>DENV2	DENV2>>DENV1>DENV3=DENV4
Infection ant. par DENV	Nécessaire	OUI
AMM	Prévention de la dengue symptomatique. 6 ans – 45 ans Infection antérieure prouvée par un DENV	Prévention de la dengue symptomatique Age ≥ 4 ans
HAS	Utilisation possible aux Antilles et en Guyane si infection antérieure par un DENV. Centre agréé par ARS.	En attente
	Arrêt de la commercialisation	