



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

7 SEPTEMBER 2018, 93th YEAR / 7 SEPTEMBRE 2018, 93^e ANNÉE

No 36, 2018, 93, 457–476

<http://www.who.int/wer>

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 premembrane (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 prémembrane (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 tétravalents 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 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

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_25629

