

# Le point sur la nocuité des vaccins contre la dengue

Le GACVS (Comité Consultatif Mondial sur la Sécurité Vaccinale, instance de l'OMS) a suivi la mise au point d'un vaccin vivant contre le virus de la dengue au cours des 5 dernières années. Le produit est le vaccin CYD-TDV de Sanofi-Pasteur (Dengvaxia®). Lors des premiers essais cliniques, aucune manifestation post-vaccinale grave n'a été enregistrée chez les bénéficiaires de la vaccination et aucun excès de cas de dengue ou de dengue sévère attribuable au vaccin n'avait été observé. Des essais de phase III ultérieurs ont été réalisés chez plus de 20 000 personnes et 10 000 témoins et ont démontré une efficacité partielle du vaccin.

Le Dengvaxia® a reçu ces premières autorisations de mise sur le marché (AMM) à la fin de l'année 2015 et se trouve actuellement disponible dans plusieurs pays d'Asie et d'Amérique latine. Le GACVS, au vu du développement des essais cliniques (avec maintenant plus de 5 ans de suivi), a apporté de nouveaux éléments fin 2017.

La dengue est une maladie qui progresse partout dans le monde. Le nombre de cas notifiés à l'OMS est passé de 400 000 à 1,3 million entre 1996 et 2005 pour atteindre 2,2 millions en 2010 et 3,2 millions en 2015. L'incidence mondiale a été estimée autour de 50 millions de nouveaux cas annuels, symptomatiques ou pas, principalement en Asie, devant l'Amérique latine et l'Afrique. Les cas cliniques ne représentent qu'environ 25% de l'ensemble des infections. En 2013, la dengue était responsable d'environ 3,2 millions de cas de maladie sévère et 9000 décès, principalement dans les pays à revenu intermédiaire de la tranche inférieure. Le GACVS a reconnu que l'évaluation de l'innocuité des vaccins contre la dengue posait des difficultés, notamment de la durée nécessaire au suivi du risque théorique d'augmentation de la dengue sévère suite à la vaccination. La forme hémorragique apparaît en cas de surinfection chez des immunisés contre l'un des 3 autres virus (4 sérotypes). D'où les risques vaccinaux. Il pourrait aussi survenir en cas d'infection ancienne avec d'autres flavivirus (Zika, fièvre jaune, West Nile). Cette forme grave est en pleine expansion.

En 2015, le Comité a pris connaissance des résultats de la troisième année de suivi de l'essai mené en Asie : le risque de dengue nécessitant une hospitalisation était nettement plus élevé dans le groupe vacciné que dans le groupe témoin de sujets âgés de 2 à 5 ans. Ce risque n'est pas apparu plus élevé dans les groupes plus âgés. Le GACVS a souligné l'importance de facteurs potentiels autres que l'âge, qui pourraient être associés à cette augmentation du risque relatif d'hospitalisation et de dengue sévère. Il a notamment été jugé essentiel de déterminer si le sujet avait été exposé au virus de la dengue sauvage avant la vaccination, compte tenu de l'efficacité plus faible du vaccin chez les participants immunologiquement naïfs et du risque potentiel de renforcement de la dengue lié à l'immunité chez les sujets antérieurement infectés.

Ainsi, l'excédent de cas de dengue hospitalisés (dans la tranche d'âge des 2 à 5 ans) pourrait être lié à l'âge, au statut sérologique, ou à ces 2 facteurs. L'hypothèse proposée était que la vaccination stimule le système immunitaire de la même manière que l'infection naturelle, et qu'après une période de protection consécutive à la vaccination, l'immunité s'estompe. Selon cette hypothèse, chez les sujets séronégatifs, la réaction à la première infection naturelle survenant après la vaccination (et après la diminution de l'immunité) s'apparenterait à une seconde infection, laquelle est généralement associée à un risque accru de maladie sévère.

Chez les sujets séropositifs, au contraire, la réaction à la première infection naturelle après la vaccination s'apparente à celle qui surviendrait avec une troisième infection ou une infection subséquente et n'est pas associée à un risque accru de maladie sévère. L'homologation du vaccin a donc été demandée pour les enfants de plus de 9 ans et les adultes. Le GACVS a présenté en avril 2016 des recommandations : le Dengvaxia® devrait être introduit exclusivement dans les zones de forte endémicité, celles où la séroprévalence est de plus de 70% dans la tranche d'âge.

En juin 2016, le GACVS a pris connaissance des résultats à long terme (sur 4 ans) des cas de dengue hospitalisés parmi les participants aux essais cliniques. Aucune augmentation systématique n'a été observée dans le risque d'hospitalisation ou de dengue sévère chez les sujets vaccinés âgés de 9 à 16 ans, mais dans la tranche d'âge inférieure (2 à 8 ans), une augmentation du risque relatif (inférieure au seuil de signification) a été observée pendant la troisième année de suivi ainsi que durant la quatrième année (où elle est apparue

de moins en moins marquée). Le GACVS a recommandé que les essais cliniques d'efficacité existants et prévus fassent l'objet d'une évaluation approfondie incluant une évaluation rigoureuse de la séropositivité pré-vaccinale.

À ce jour, le vaccin a été homologué dans 19 pays et introduit dans les programmes de vaccination publics des Philippines et du Brésil. La vaccination a commencé en avril 2016 aux Philippines et le GACVS a pris connaissance des premiers résultats de la surveillance après commercialisation réalisée par le programme. Une forte hausse des cas avait été observée dans le pays depuis 2010, avec plus de 150 000 épisodes de dengue et environ 1000 décès annuels. En juin 2016, près de 250 000 enfants âgés de plus de 9 ans avaient été vaccinés.

Sanofi Pasteur a alors entrepris une étude sur des échantillons sanguins prélevés chez les participants à l'essai clinique 13 mois après la première dose (1 mois suivant la troisième et la dernière doses du vaccin administré lors des essais cliniques). Les participants vaccinés présentaient un risque réduit de dengue sévère confirmée et d'hospitalisation. Les participants à l'essai qui n'avaient pas été exposés à l'infection par le virus de la dengue avant la vaccination (c'est-à-dire naïfs pour la dengue) avaient un risque 2 fois plus élevé que les participants non vaccinés de présenter une forme de dengue plus sévère et d'être hospitalisé. Il y a eu tout de même 65 enfants décédés aux Philippines depuis la politique vaccinale. Au contraire, chez les participants ayant eu une infection antérieure à la dengue, le risque de dengue sévère était réduit pour toute la durée de la période d'observation, quel que soit l'âge.

Sanofi Pasteur a estimé les risques effectifs dans la population d'étude. Chez les sujets participants âgés de 2 à 16 ans et non antérieurement infectés par la dengue, les données indiquent une efficacité modeste (15-32%) du vaccin contre la dengue symptomatique jusqu'à la deuxième année de suivi. Ensuite, à partir de la troisième année, le risque d'hospitalisation ou de maladie sévère devient plus élevé que chez les témoins. En pratique, ces données tendent à indiquer que, sur une durée de suivi de 5 ans, environ 5 cas supplémentaires de dengue avec hospitalisation, ou 2 cas supplémentaires de dengue sévère, pourraient survenir suite à la vaccination pour 1000 sujets vaccinés sans infection antérieure à la dengue (c'est-à-dire des sujets naïfs pour la dengue), par rapport à ce qui serait le cas chez des enfants séronégatifs non vaccinés. En revanche, chez les enfants antérieurement infectés (c'est-à-dire séropositifs), une réduction de 15 cas de dengue entraînant une hospitalisation et de 4 cas de dengue sévère a été enregistrée pour 1000 vaccinés, sur la même durée de suivi.

Les nouvelles données montrent que l'augmentation du risque d'hospitalisation (et de maladie sévère) imputable à la dengue concerne les sujets vaccinés naïfs pour l'infection à la dengue sauvage avant la vaccination. Il apparaît par conséquent que ce sont les antécédents d'exposition à la dengue sauvage qui permettent d'anticiper un risque de maladie sévère chez les vaccinés. Ces éléments corroborent les hypothèses antérieures selon lesquelles la stimulation du système immunitaire, naturellement ou par d'autres voies telles que l'administration du vaccin, peut accroître le risque de dengue sévère lors d'une seconde exposition au virus sauvage.

Le GACVS reconnaît qu'à ce jour, le vaccin a été administré à une grande majorité de sujets appartenant à des populations caractérisées par une forte exposition à la dengue, dans lesquelles la plupart des sujets vaccinés sont donc séropositifs. Il est notable que les données cliniques présentées par Sanofi Pasteur montrent que, même dans la population naïve, le nombre de sujets susceptibles de connaître un épisode de dengue sévère devrait être de moins de 1%, et que moyennant des soins cliniques adaptés les conséquences les plus graves peuvent être évitées dans la plupart des cas.

Par conséquent, le GACVS recommande que le Dengvaxia® ne soit pas administré à des sujets qui n'ont pas été préalablement infectés par le virus sauvage de la dengue. Et donc effectuer une sérologie à tous ceux susceptibles de recevoir le vaccin. Aucune donnée n'est disponible pour analyser le risque à la lumière du nombre de doses reçues au départ par les sujets négatifs. Il est donc impossible de déterminer si une vaccination incomplète entraînerait une augmentation du risque de dengue sévère par rapport aux sujets négatifs ayant reçu le schéma à 3 doses.

En vue de réduire au minimum les conséquences négatives pour les sujets vaccinés naïfs, le GACVS recommande de renforcer les mesures tendant à réduire l'exposition à l'infection chez les populations déjà vaccinées. Les sujets vaccinés présentant des symptômes cliniques évocateurs de l'infection par ce virus

doivent avoir un accès plus rapide aux soins médicaux afin de bénéficier d'une évaluation, d'une identification et d'une prise en charge appropriées des formes sévères de la maladie.

Le Dengvaxia, premier vaccin contre la dengue au monde, devrait donc être commercialisé en Europe et en Outre-mer avant la fin de l'année, a annoncé Sanofi. Toujours selon l'industriel, le comité des médicaments à usage humain a recommandé l'indication de ce vaccin aux personnes âgées « *de 9 à 45 ans ayant déjà été infectées par le virus et vivant dans des zones d'endémie* ». Cette commercialisation devrait notamment concerner les Antilles, la Polynésie française, l'île de La Réunion ou encore la Nouvelle-Calédonie, qui font chaque année face à des épidémies de dengue transmises par le moustique tigre. Or, 6 630 cas de dengue ont été confirmés depuis le début de l'année 2018 à La Réunion. Malgré le fort engagement des services de l'Etat et des collectivités dans les actions de lutte contre la propagation de la dengue, la circulation virale se poursuit et laisse présager une épidémie d'ampleur au cours du prochain été austral.

Déjà à la peine pour vendre ce vaccin, le groupe pharmaceutique Sanofi doit faire face à sa suspension aux Philippines, principal marché pour le Dengvaxia. Cette décision des Philippines intervient après que le groupe français a prévenu que Dengvaxia pouvait aggraver la maladie chez les personnes n'ayant jamais été infectées. L'agence philippine des produits alimentaires et des médicaments (FDA), qui dépend du ministère de la Santé, a fait retirer le vaccin du marché pour "protéger le public". Sanofi a réagi en indiquant poursuivre le dialogue avec la FDA et en soulignant que les éventuels "cas sévères" ne seraient pas mortels. Comment peuvent-ils l'affirmer, sachant un risque 2 fois plus élevé pour les naïfs que les participants non vaccinés de présenter une forme de dengue plus sévère et d'être hospitalisés, et qu'il y a environ 9 000 décès par an avec la forme sévère ?

Au Brésil, le ministère de la Santé a recommandé de limiter la vaccination à des individus ayant déjà contracté la dengue, comme le préconisent l'OMS et le laboratoire pharmaceutique. L'agence sanitaire rappelle que Dengvaxia est le seul vaccin contre la dengue approuvé au Brésil et donne un avis "favorable" pour continuer la vaccination à des personnes déjà infectées.

Si l'échec de Dengvaxia n'est pas une surprise pour les investisseurs, il illustre néanmoins des difficultés économiques pour Sanofi, qui se retrouve "sous la pression des marchés". En cinq jours, le titre a perdu 4,5% à la Bourse de Paris, et plus de 10% depuis fin octobre 2017.

Devant les nouvelles données de Sanofi, l'OMS a décidé de réunir en urgence le groupe d'experts pour réévaluer le rapport bénéfice-risque du vaccin et proposer de nouvelles recommandations. Par exemples :

- Faut-il continuer le programme comme le font certains pays, le Brésil par exemple, qui estiment que le rapport bénéfice-risque reste en faveur de la vaccination ?
- Faut-il stopper le programme par principe de précaution ?
- Faut-il mettre en place un dépistage systématique avant de vacciner, comme à Singapour, sachant que le coût va s'en trouver augmenté ? Ce qu'incidemment l'OMS préconise...

Toutes ces questions montrent la nécessité de débats raisonnés et transparents entre les autorités de santé, la communauté médicale, l'industriel et les citoyens, en évitant de rentrer dans des polémiques stériles et nuisibles. Pour cela, il est important que Sanofi partage l'ensemble des données avec les acteurs concernés. Mettre en place dès maintenant une AMM européenne pour le vaccin paraît passablement prématuré. De plus, aucune région européenne ultrapériphérique ne subit d'hyper-endémie vis-à-vis de la dengue. Aussi cette vaccination, pour l'heure, paraît, à La Réunion, plus dangereuse que bénéfique. Les régions ultra-périphériques doivent-elles être de parfaits petits laboratoires pour renflouer les difficultés financières du groupe Sanofi ? Sachez que les Dom-Tom sont depuis longtemps (2016) dans la ligne de mire de Sanofi, et à l'époque les autorités de santé (françaises) avaient dit pas question, au moins pour les Caraïbes !

Bruno Bourgeon, porte-parole d'AID