



## Contents

203 WHO position paper on dengue vaccines – May 2024

## Sommaire

203 Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins contre la dengue – mai 2024

## WHO position paper on dengue vaccines – May 2024

### Introduction

In accordance with its mandate to provide normative 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 vaccination programmes.

The position papers are intended for use 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, health professionals, researchers, the scientific media, and the general public.

Recommendations on the use of dengue vaccines were issued by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization<sup>1</sup> at its meeting in September 2023 and endorsed by the WHO thereafter. Evidence presented at these meetings, as well as SAGE's most recent declaration of interest assessment, can be accessed at: [https://www.who.int/news-room/events/detail/2023/09/25/default-calendar/sage\\_meeting\\_september\\_2023](https://www.who.int/news-room/events/detail/2023/09/25/default-calendar/sage_meeting_september_2023).

The vaccine position papers are drafted by the WHO SAGE secretariat. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide. Before finalization, the papers are reviewed by a

## Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins contre la dengue – mai 2024

### Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle fournisse aux États Membres des orientations à caractère normatif 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 les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes traitent essentiellement de l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle.

Les notes de synthèse sont destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur les vaccins, les fabricants de vaccins, les professionnels de la santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

Des recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la dengue ont été formulées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS<sup>1</sup> lors de sa réunion de septembre 2023, puis approuvées par l'OMS. Les éléments présentés lors de cette réunion, ainsi que l'évaluation des déclarations d'intérêt les plus récentes du SAGE, peuvent être consultés à l'adresse: [https://www.who.int/news-room/events/detail/2023/09/25/default-calendar/sage\\_meeting\\_september\\_2023](https://www.who.int/news-room/events/detail/2023/09/25/default-calendar/sage_meeting_september_2023).

Les notes de synthèse sur les vaccins sont rédigées par le secrétariat du SAGE de l'OMS. Elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins associés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le contexte mondial. Avant leur mise en forme

<sup>1</sup> See: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>, accessed April 2024).

<sup>1</sup> Voir: <https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>, consulté en avril 2024).

large group of external subject-matter experts and end-users. The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and evidence-to-recommendation tables are published alongside the position paper. The methods followed by SAGE and the process for preparation of vaccine position papers are described at: <https://www.who.int/publications/m/item/who-position-paper-process> and <https://iris.who.int/handle/10665/376622>.

The previous 2 position papers, published in 2016 and updated in 2018, presented the WHO position on the first licensed dengue vaccine, CYD-TDV (Dengvaxia, Sanofi). This paper focuses on the second licensed dengue vaccine, TAK-003 (Qdenga, Takeda), along with WHO's position for its use, and provides an update on the first licensed dengue vaccine, CYD-TDV.

## Background

### Epidemiology

Dengue is a vector-borne infectious disease transmitted primarily by *Aedes aegypti* (*Ae. aegypti*) and *Aedes albopictus* (*Ae. albopictus*) mosquitoes and caused by 4 dengue virus (DENV) serotypes. Dengue poses an increasingly large public health threat,<sup>2,3</sup> with an estimated 3.8 billion people (95% confidence interval [CI]: 3.5 billion–4.1 billion) living in areas at risk of the disease, most of which are in Asia, Africa, and the Americas in 2015.<sup>4</sup> Urbanization with increasing population densities, population movement, and climate change have led to the geographical expansion of the *Aedes* vector species and thus contributed to the increase in dengue incidence.<sup>5</sup> Recent estimates suggest that dengue viruses cause 100–400 million infections and 58–96 million symptomatic infections per year,<sup>2,6</sup> resulting in 2.4 million (95% CI: 0.8 million–3.3 million) disability-adjusted life years and 36 055 deaths (95% CI: 9176–44 468) in 2019,<sup>2</sup> with an estimated cost of US\$ 8.9 billion (95% CI: US\$ 3.7 billion–19.7 billion), based on direct medical and nonmedical costs and indirect costs stemming from illness, care, or death.<sup>7</sup> The epidemiology and burden of dengue in Africa is poorly characterized but recent outbreaks indicate a potentially larger burden than is currently estimated.

définitive, elles sont examinées par un large groupe d'experts externes et d'utilisateurs finaux. Les résultats de l'évaluation GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) et les tableaux des données à l'appui des recommandations sont publiés en même temps que la note de synthèse. Les méthodes appliquées par le SAGE et la procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sont décrites dans les documents: <https://iris.who.int/handle/10665/376622>.

Les 2 précédentes notes de synthèse relatives à la dengue, publiées en 2016 et 2018, présentaient la position de l'OMS sur le premier vaccin homologué contre cette maladie, le CYD-TDV (Dengvaxia, Sanofi). Le présent document se concentre sur le deuxième vaccin homologué contre la dengue, le TAK-003 (Qdenga, Takeda) et présente la position de l'OMS concernant son utilisation. Il fait également le point sur le premier vaccin homologué contre la dengue, le CYD-TDV.

## Contexte

### Épidémiologie

La dengue est une maladie infectieuse à transmission vectorielle qui est principalement véhiculée par les moustiques des espèces *Aedes aegypti* (*Ae. aegypti*) et *Aedes albopictus* (*Ae. albopictus*) et qui est causée par le virus de la dengue (DENV), dont il existe 4 sérotypes différents. La dengue fait peser une menace de plus en plus importante sur la santé publique.<sup>2,3</sup> On estime en effet qu'environ 3,8 milliards (intervalle de confiance [IC] à 95% = [3,5 milliards; 4,1 milliards]) de personnes vivent dans des zones à risque, pour la plupart en Asie, en Afrique et dans les Amériques en 2015.<sup>4</sup> L'urbanisation, qui s'accompagne d'une hausse de la densité de population, les mouvements de population et les changements climatiques sont autant de facteurs qui ont favorisé l'expansion géographique des espèces *Aedes* vectrices de la maladie et ont ainsi contribué à l'augmentation de l'incidence de la dengue.<sup>5</sup> Selon des estimations récentes, les virus de la dengue seraient responsables de 100–400 millions d'infections par an, dont 58–96 millions sont symptomatiques.<sup>2,6</sup> Cela se traduit, pour l'année 2019, par la perte de 2,4 million d'années de vie ajustées sur l'incapacité (IC à 95%: [0,8 million; 3,3 million]) et par 36 055 décès (IC à 95%: [9176; 44 468]),<sup>2</sup> avec un coût estimé à 8,9 milliards de dollars des États-Unis (USD) (IC à 95%: [3,7 milliards; 19,7 milliards]) si l'on tient compte des coûts directs médicaux et non médicaux, ainsi que des coûts indirects liés à la maladie, aux soins ou aux décès.<sup>7</sup> En Afrique, l'épidémiologie et la charge de la dengue sont mal documentées, mais de récentes épidémies montrent que la charge de la maladie pourrait être plus importante que ce que laissent supposer les estimations actuelles.

<sup>2</sup> Yang X et al. Global burden for dengue and the evolving pattern in the past 30 years. *J Travel Med*. 2021; 28(8).

<sup>3</sup> Wilder-Smith A et al. Dengue. *Lancet*. 2019; 393(10169):350–363.

<sup>4</sup> Messina JP et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol*. 2019; 4:1508–15.

<sup>5</sup> Wilder-Smith A et al. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17:e101–e6.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Shepard DS et al. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(8):935–41.

<sup>2</sup> Yang X et al. Global burden for dengue and the evolving pattern in the past 30 years. *J Travel Med*. 2021; 28(8).

<sup>3</sup> Wilder-Smith A et al. Dengue. *Lancet*. 2019; 393(10169):350–363.

<sup>4</sup> Messina JP et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol*. 2019; 4:1508–15.

<sup>5</sup> Wilder-Smith A et al. Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17:e101–e6.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Shepard DS et al. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(8):935–41.

DENV serotypes that cause outbreaks and endemic disease vary by region and over time. Epidemiological data from India, Latin America and South-East Asia indicate that all 4 serotypes circulate in these regions, with different serotypes predominating during different periods. Co-circulation of serotypes has also been reported, usually with 1 serotype predominating. The ratio of asymptomatic to symptomatic cases, the force of infection and the severity of disease vary between serotypes. However, these differences are shown to be inconsistent between studies.<sup>8</sup>

Dengue transmission intensity varies between and within countries. High transmission settings are characterized by high seroprevalence rates in younger age groups, indicating early exposure to and infection with the virus.<sup>9</sup> Dengue seroprevalence by age is therefore a proxy for dengue transmission intensity. Furthermore, in settings with high transmission intensity, the mean age of peak incidence of dengue-related hospital admissions is lower than in settings with low to moderate transmission intensity, corresponding to the higher seroprevalence in younger age groups. Age-specific hospital admission data may be another proxy for transmission intensity.

Since 1990, the numbers of cases, deaths and disability-adjusted life years in people aged >50 years have increased disproportionately compared to younger age groups due to the demographic transition in some countries and declining force of transmission.<sup>2</sup> In contrast to the association of young age and peak dengue morbidity in settings with high transmission intensity, advanced age is an independent risk factor for dengue mortality in some countries in Asia and Latin America that have experienced demographic transition or have implemented effective vector control measures.

Several chronic diseases, including sickle cell disease, diabetes, hypertension, renal, and cardiovascular diseases, are associated with a higher risk of severe dengue outcomes.<sup>10</sup>

Dengue during pregnancy is associated with a higher risk of pregnancy complications, mortality, stillbirths, and neonatal deaths.<sup>11, 12</sup>

Les sérotypes du DENV qui donnent lieu à des flambées épidémiques ou qui conduisent à une endémie de la maladie varient selon les régions et dans le temps. Les données épidémiologiques recueillies en Inde, en Amérique latine et en Asie du Sud-Est montrent que les 4 sérotypes circulent dans ces régions, avec une prédominance de différents sérotypes à différentes périodes. Une cocirculation des sérotypes a également été signalée, généralement avec 1 sérotype prédominant. Le ratio entre cas asymptomatiques et symptomatiques, la force de l'infection et la gravité de la maladie varient d'un sérotype à l'autre. Toutefois, ces différences n'ont pas été observées de manière cohérente d'une étude à l'autre.<sup>8</sup>

L'intensité de la transmission de la dengue varie d'un pays à l'autre, ainsi qu'à l'intérieur d'un même pays. Les zones de forte transmission se caractérisent par des taux de séroprévalence élevés dans les tranches d'âge les plus jeunes, signe d'une exposition au virus et d'une infection survenues à un âge précoce.<sup>9</sup> La séroprévalence de la dengue en fonction de l'âge est donc un indicateur indirect de l'intensité de la transmission de la maladie. En outre, dans les zones à forte intensité de transmission, l'âge moyen pour lequel on enregistre le pic d'incidence des hospitalisations liées à la dengue est plus bas que dans les zones où l'intensité de la transmission est faible à modérée, ce qui concorde avec le fait que des taux de séroprévalence plus élevés sont observés dans les tranches d'âge les plus jeunes. Les données sur les hospitalisations en fonction de l'âge peuvent constituer un autre indicateur indirect de l'intensité de la transmission.

Depuis 1990, le nombre de cas, de décès et d'années de vie ajustées sur l'incapacité perdues a augmenté de manière disproportionnée chez les personnes âgées de >50 ans par rapport aux tranches d'âge plus jeunes, ce qui peut s'expliquer par une transition démographique dans certains pays et par un recul de la force de transmission.<sup>2</sup> Ainsi, tandis que le jeune âge est associé à un pic de morbidité de la dengue dans les zones à forte intensité de transmission, l'âge avancé est un facteur de risque indépendant pour la mortalité due à la dengue dans certains pays d'Asie et d'Amérique latine qui ont connu une transition démographique ou qui ont mis en œuvre des mesures efficaces de lutte antivectorielle.

Plusieurs maladies chroniques, y compris la drépanocytose, le diabète, l'hypertension et les maladies rénales et cardiovasculaires, sont associées à un risque plus élevé d'issues graves de la dengue.<sup>10</sup>

Lorsqu'elle est contractée pendant la grossesse, la dengue est associée à un risque accru de complications de la grossesse, de mortalité, de mortinaissance et de décès néonatal.<sup>11, 12</sup>

<sup>8</sup> SAGE working group on dengue vaccines and the WHO secretariat. Background paper on dengue vaccines, 6 October 2023 ([https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_eYB\\_Sept2023.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Sept2023.pdf), accessed April 2024).

<sup>9</sup> Global dengue transmission map. MRC Centre for Outbreak Analysis and Modelling, Imperial College London, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, and the University of Florida. ([https://mrcdata.dide.ic.ac.uk/\\_dengue/dengue.php](https://mrcdata.dide.ic.ac.uk/_dengue/dengue.php), accessed April 2024).

<sup>10</sup> Sangkaew S et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(7):1014–1026.

<sup>11</sup> Chong V et al. Dengue in pregnancy; a southeast Asian perspective. *Trop Med Infect Dis.* 2023; 8(2):86.

<sup>12</sup> Rathore SS et al. Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. *Trop Med Int Health.* 2022; 27:619–29.

<sup>8</sup> SAGE working group on dengue vaccines and the WHO secretariat. Background paper on dengue vaccines, 6 October 2023 ([https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_eYB\\_Sept2023.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Sept2023.pdf), consulté en avril 2024).

<sup>9</sup> Global dengue transmission map. MRC Centre for Outbreak Analysis and Modelling, Imperial College London, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, and the University of Florida. ([https://mrcdata.dide.ic.ac.uk/\\_dengue/dengue.php](https://mrcdata.dide.ic.ac.uk/_dengue/dengue.php), consulté en avril 2024).

<sup>10</sup> Sangkaew S et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(7):1014–1026.

<sup>11</sup> Chong V et al. Dengue in pregnancy; a southeast Asian perspective. *Trop Med Infect Dis.* 2023; 8(2):86.

<sup>12</sup> Rathore SS et al. Maternal and foetal-neonatal outcomes of dengue virus infection during pregnancy. *Trop Med Int Health.* 2022; 27:619–29.

Individuals with clinically apparent dengue are more likely to transmit infection because of higher levels of viraemia; however, studies have shown that people with asymptomatic and pre-symptomatic infections are capable of infecting mosquitoes.<sup>13</sup> A recent modelling study estimated that the median net infectiousness of people with asymptomatic infections is 80% (median, 95% credible interval: 0–146) that of people with apparent or inapparent symptomatic infections.<sup>14</sup> Due to their higher numbers in the infectious reservoir, clinically inapparent infections in total could account for 84% (95% credible interval: 82–86) of DENV transmission.<sup>14</sup>

### Pathogen

Dengue viruses belong to the genus *Flavivirus* within the family *Flaviviridae*. Flaviviruses are lipid-enveloped, single-stranded RNA viruses. The structural pre-membrane (prM) and envelope (E) proteins are embedded in the lipid envelope and are displayed on the surface of virions. There are 4 dengue virus serotypes (DENV1, DENV2, DENV3, and DENV4); the serotypes share structural proteins but are genetically and serologically distinct. Infection with 1 serotype induces sustained protection against the same serotype. Although uncommon, an individual can be infected by each serotype for a total of four infections during their lifetime.<sup>3</sup>

Patients who acquire a second dengue infection caused by a different serotype are at an elevated risk for severe dengue once cross-protection induced by the first infection wanes.<sup>3</sup> Potential mechanisms for increased risk of severe dengue caused by a second infection include cross-reactive antibodies binding to heterologous DENV. This may enable uptake in Fc receptor-bearing monocytes, macrophages and dendritic cells, leading to higher and more prolonged viraemia that induces imbalanced pro- and anti-inflammatory responses (often referred to as antibody-dependent enhancement).<sup>3</sup> The action of the non-structural protein 1 (NS1) on the vascular endothelium, triggering the release of vasoactive cytokines from immune cells, both of which result in endothelial hyperpermeability and vascular leak, has also been implicated.<sup>15</sup>

### Disease

A high proportion of dengue infections are mild or asymptomatic and the ratio of asymptomatic to symptomatic disease may vary between serotypes and between different age groups.<sup>8</sup> There is a broad spectrum of clinical severity of dengue; presentations range from mild febrile illness to severe disease characterized

Les personnes atteintes de dengue qui présentent des manifestations cliniques de la maladie sont plus susceptibles de transmettre l'infection du fait d'une virémie plus élevée. Toutefois, des études ont montré que les personnes dont l'infection est asymptomatique ou présymptomatique sont capables d'infecter les moustiques.<sup>13</sup> Selon les estimations d'une étude de modélisation récente, les personnes dont l'infection est asymptomatique ont une infectiosité nette médiane correspondant à 80% du niveau d'infectiosité des personnes qui ont une infection symptomatique apparente ou non apparente (médiane, intervalle de crédibilité à 95%: [0;146]).<sup>14</sup> En raison de leur plus grande proportion dans le réservoir infectieux, les infections non apparentes pourraient être à l'origine de 84% de la transmission du virus de la dengue (intervalle de crédibilité à 95%: [82;86]).<sup>14</sup>

### Agent pathogène

Les virus de la dengue appartiennent au genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Les flavivirus sont des virus à ARN à simple brin et à enveloppe lipidique. Les protéines structurales prM (prémembrane) et E (enveloppe) sont ancrées dans l'enveloppe lipidique et sont exposées à la surface des virions. Il existe 4 sérotypes du virus de la dengue (DENV1, DENV2, DENV3 et DENV4). Ces sérotypes ont des protéines structurales en commun, mais sont distincts sur le plan génétique et sérologique. L'infection par 1 sérotype donné induit une protection durable contre ce sérotype. Bien que cela soit rare, une personne peut être infectée par chacun des sérotypes et cumuler ainsi 4 infections au cours de sa vie.<sup>3</sup>

Les patients qui contractent une deuxième infection, due à un sérotype différent de celui de la première infection, présentent un risque accru de dengue sévère une fois que la protection croisée conférée par la première infection disparaît.<sup>3</sup> Ce risque accru de dengue sévère lors d'une deuxième infection pourrait s'expliquer par un mécanisme dans lequel les anticorps à réaction croisée se lient au virus DENV hétérologue, ce qui peut faciliter la pénétration du virus dans les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques via le récepteur Fc, conduisant à une virémie plus élevée et plus durable qui induit des réponses pro- et anti-inflammatoires déséquilibrées (un phénomène souvent appelé «facilitation de l'infection par des anticorps», ou «antibody-dependent enhancement» en anglais).<sup>3</sup> Un autre mécanisme mis en jeu a trait à l'action de la protéine non structurale 1 (NS1) sur l'endothélium vasculaire, qui déclenche la libération de cytokines vasoactives par les cellules immunitaires, ces deux phénomènes entraînant une hyperperméabilité endothéliale et une fuite vasculaire.<sup>15</sup>

### Maladie

Les infections par le virus de la dengue sont très souvent bénignes ou asymptomatiques, et le ratio entre cas asymptomatiques et symptomatiques peut varier selon les sérotypes et les tranches d'âge.<sup>8</sup> La dengue présente un large spectre de sévérité clinique, avec un tableau allant d'une maladie fébrile bénigne à une maladie sévère caractérisée par un état de choc,

<sup>13</sup> Duong V et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112:14688–93.

<sup>14</sup> Ten Bosch QA et al. Contributions from the silent majority dominate dengue virus transmission. *PLoS Pathog*. 2018; 14(5):e1006965.

<sup>15</sup> 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.

<sup>13</sup> Duong V et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112:14688–93.

<sup>14</sup> Ten Bosch QA et al. Contributions from the silent majority dominate dengue virus transmission. *PLoS Pathog*. 2018; 14(5):e1006965.

<sup>15</sup> 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.

by shock, bleeding, or severe organ impairment. Clinical disease typically manifests with a sudden onset of fever, headache, retro-orbital pain, generalized myalgia and arthralgia, flushing of the face, anorexia, abdominal pain, and nausea.<sup>16</sup> A rash is often observed within 3–4 days of fever onset. Leukopenia and thrombocytopenia may be detected in patients progressing to severe disease and usually precede plasma leakage. Infections progressing to severe disease may manifest with severe plasma leakage into extracellular spaces leading to shock or fluid accumulation, along with respiratory distress, severe organ impairment, or severe bleeding.

For clinical triage, WHO classifies dengue illness as: i) dengue without warning signs for progression towards severe dengue; ii) dengue with warning signs for progression towards severe dengue; and iii) severe dengue. 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.<sup>17</sup>

## Diagnosis

Diagnostic tests can be divided into 3 categories: molecular assays to detect viral RNA; antigen tests to detect viral proteins or other viral components; and serological assays to detect host antibodies developed in response to infection.<sup>18</sup> The choice of diagnostic tests to use should be governed by the time from illness onset: virus or antigen detection is more useful in the first week after illness onset, while antibody assays are more informative after the first week of illness. Molecular tests are highly sensitive and specific but are costly and not available in primary health-care settings. Antigen and antibody tests are more affordable and available as rapid tests that can be used at the point of care. The performance accuracies of commercially available point-of-care tests are mostly inferior to laboratory-based tests. Nevertheless, the combination of NS1 antigen and IgM testing at the point of care offers a longer diagnostic window and has revolutionized the diagnosis

une hémorragie ou une atteinte organique sévère. La maladie se manifeste généralement 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.<sup>16</sup> Une éruption cutanée est souvent observée dans les 3-4 jours suivant l'apparition de la fièvre. Il est possible qu'une leucopénie ou une thrombocytopenie soient détectées chez les patients dont la maladie évolue vers une forme sévère; elles précèdent généralement une fuite plasmatique. Les infections évoluant vers une maladie sévère peuvent se manifester par une fuite plasmatique sévère dans les espaces extracellulaires, ce qui entraîne un état de choc ou une accumulation liquidienne s'accompagnant d'une détresse respiratoire, d'une atteinte organique sévère ou d'une hémorragie sévère.

Aux fins du triage clinique, l'OMS classe les cas de dengue selon les catégories suivantes: i) dengue sans signes d'alerte indiquant une progression vers une forme sévère; ii) dengue avec des signes d'alerte indiquant une progression vers une forme sévère; et iii) dengue sévère. Les signes d'alerte d'une 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 de >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 atteinte organique sévère. Une classification clinique détaillée des cas symptomatiques de dengue est fournie dans les lignes directrices sur la dengue publiées par l'OMS en 2009.<sup>17</sup>

## Diagnostic

Les tests de diagnostic peuvent être classés en 3 catégories: les tests moléculaires visant à détecter l'ARN viral; les tests antigéniques visant à détecter les protéines virales ou d'autres composants viraux; et les tests sérologiques visant à détecter les anticorps produits par l'hôte en réponse à l'infection.<sup>18</sup> Le choix du test à utiliser doit être déterminé par le temps écoulé depuis l'apparition de la maladie: les méthodes de détection du virus ou de l'antigène sont plus utiles dans la première semaine suivant l'apparition de la maladie, tandis que les méthodes de détection des anticorps donnent des résultats plus probants après la première semaine. Les tests moléculaires sont dotés d'une sensibilité et d'une spécificité élevées, mais ils sont coûteux et ne sont pas disponibles dans les structures de soins primaires. Les tests antigéniques et sérologiques sont plus abordables et sont disponibles sous forme de tests rapides utilisables sur le lieu des soins. L'exactitude des tests commerciaux utilisables sur le lieu des soins est généralement inférieure à celle des tests effectués en laboratoire. Cependant, le recours à des tests utilisables sur le lieu des soins qui combinent

<sup>16</sup> Paz-Bailey G et al. Dengue vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021; 70(6):1–16.

<sup>17</sup> Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition. Geneva: World Health Organization, 2009 (<https://www.who.int/publications/item/9789241547871>, accessed April 2024).

<sup>18</sup> Laboratory testing for Zika virus and dengue virus infections Interim guidance 14 July 2022. Geneva: World Health Organization, 2022 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/359857/WHO-ZIKV-DENV-LAB-2022.1-eng.pdf?sequence=1>, accessed April 2024).

<sup>16</sup> Paz-Bailey G et al. Dengue vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021; 70(6):1–16.

<sup>17</sup> Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. New Edition. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2009 (<https://www.who.int/publications/item/9789241547871>, consulté en avril 2024).

<sup>18</sup> Laboratory testing for Zika virus and dengue virus infections Interim guidance 14 July 2022. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2022 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/359857/WHO-ZIKV-DENV-LAB-2022.1-eng.pdf?sequence=1>, consulté en avril 2024).

of dengue.<sup>19</sup> Cross-reactivity with the Zika virus and all other flaviviruses such as yellow fever and Japanese encephalitis is reported for all serological assays, and NS1 antigen tests. Accurate point-of-care and low-cost diagnostics that can be used in primary health-care settings remain as unmet needs. Such tests are needed to improve the management of dengue patients who present in health-care settings without ready access to diagnostic laboratories.

Besides case management, accurate diagnostics are also needed for arbovirus disease surveillance. As IgM antibodies can be detected as early as 5–7 days after onset of fever and persist for 3–5 months, many countries use a combination of IgM antibodies and nucleic acid detection for dengue virus surveillance.<sup>20</sup>

## Treatment and prevention

### Treatment

There is no specific antiviral treatment for dengue, so measures to prevent severe disease and death rely primarily on supportive management with volume replacement.

Patients with severe dengue often require in-hospital management in intensive care settings to mitigate poor clinical outcomes that may be caused by vascular leakage or severe bleeding. Vascular leakage may result in hypovolemic shock and can cause pleural effusion or ascites. The risk of severe dengue is influenced by viral or host factors.<sup>21</sup> In rare cases, dengue can affect the heart, liver, central nervous system, kidneys, eyes, bone marrow, or muscles.<sup>3</sup> Severe cases carry an increased risk of mortality and must be managed promptly. The case–fatality ratio for severe dengue has been reported to be as high as 13% in epidemic settings or settings with little experience in dengue case management,<sup>22, 23</sup> but should be less than 0.4% in cases where access to timely diagnosis and appropriate management are available.<sup>24, 25</sup> With good clinical management, the case–fatality ratio is often less than 0.05%.<sup>26</sup>

la détection de l'antigène NS1 et la détection des IgM offre une fenêtre de diagnostic plus longue et a révolutionné le diagnostic de la dengue.<sup>19</sup> Une réactivité croisée avec le virus Zika et tous les autres flavivirus, comme ceux de la fièvre jaune et de l'encéphalite japonaise, a été signalée pour tous les tests sérologiques, ainsi que pour les tests de détection de l'antigène NS1. La nécessité de disposer de produits de diagnostic précis, utilisables sur le lieu des soins et peu coûteux qui puissent être administrés dans le cadre des soins de santé primaires est un besoin qui demeure non satisfait. Ces tests sont essentiels pour améliorer la prise en charge des patients atteints de dengue dans les établissements de santé ne disposant pas d'un accès aisé à des laboratoires de diagnostic.

Outre la prise en charge des cas, des produits de diagnostic précis sont également nécessaires pour la surveillance des arboviroses. Étant donné que les anticorps IgM peuvent être détectés dès 5-7 jours après l'apparition de la fièvre et persistent pendant 3-5 mois, de nombreux pays utilisent à la fois des tests de détection des IgM et des tests de détection des acides nucléiques pour la surveillance du virus de la dengue.<sup>20</sup>

## Traitement et prévention

### Traitement

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique contre la dengue. La prévention des formes sévères ou mortelles de la maladie repose donc principalement sur des soins de soutien, avec un remplacement liquidien.

Les patients atteints d'une dengue sévère nécessitent souvent une prise en charge en soins intensifs à l'hôpital afin de remédier aux issues cliniques défavorables pouvant résulter d'une fuite vasculaire ou d'une hémorragie sévère. Les fuites vasculaires peuvent provoquer un choc hypovolémique et entraîner un épanchement pleural ou une ascite. Le risque de dengue sévère est influencé par des facteurs qui peuvent être liés au virus ou à l'hôte.<sup>21</sup> Dans de rares cas, on observe une atteinte du cœur, du foie, du système nerveux central, des reins, des yeux, de la moelle osseuse ou des muscles.<sup>3</sup> Les cas sévères présentent un risque accru de mortalité et doivent être pris en charge rapidement. Des taux de létalité pouvant atteindre 13% ont été observés pour la dengue sévère dans des situations d'épidémie ou des zones ne disposant que d'une expérience limitée de la prise en charge des cas de dengue.<sup>22, 23</sup> Le taux de létalité devrait toutefois être inférieur à 0,4% lorsque l'accès à un diagnostic rapide et à une prise en charge adéquate est possible.<sup>24, 25</sup> Avec une bonne prise en charge clinique, il est souvent inférieur à 0,05%.<sup>26</sup>

<sup>19</sup> Hunsperger EA et al. Performance of dengue diagnostic tests in a single-specimen diagnostic algorithm. *J Infect Dis.* 2016; 214:836–44.

<sup>20</sup> Sharp TM et al. Dengue and Zika virus diagnostic testing for patients with a clinically compatible illness and risk for infection with both viruses. *MMWR Recomm Rep.* 2019; 68(1):1–10.

<sup>21</sup> Chuang YC et al. Factors contributing to the disturbance of coagulation and fibrinolysis in dengue virus infection. *J Formos Med Assoc.* 2013; 112(1):12–7.

<sup>22</sup> Kalayanarooj S et al. Standardized clinical management: evidence of reduction of dengue haemorrhagic fever case-fatality rate in Thailand. *Dengue Bulletin.* 1999; 23.

<sup>23</sup> Kabra SK et al. Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999; 93(3):294–8.

<sup>24</sup> Lam PK et al. Clinical characteristics of Dengue shock syndrome in Vietnamese children: a 10-year prospective study in a single hospital. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(11):1577–86.

<sup>25</sup> Wills BA et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353(9):877–89.

<sup>26</sup> Pan American Health Organization. Situation report N.1: dengue epidemiological situation in the Americas – 14 December 2023 (<https://www.paho.org/en/documents/situation-report-n1-dengue-epidemiological-situation-americas-14-december-2023>, accessed April 2024).

<sup>19</sup> Hunsperger EA et al. Performance of dengue diagnostic tests in a single-specimen diagnostic algorithm. *J Infect Dis.* 2016; 214:836–44.

<sup>20</sup> Sharp TM et al. Dengue and Zika virus diagnostic testing for patients with a clinically compatible illness and risk for infection with both viruses. *MMWR Recomm Rep.* 2019; 68(1):1–10.

<sup>21</sup> Chuang YC et al. Factors contributing to the disturbance of coagulation and fibrinolysis in dengue virus infection. *J Formos Med Assoc.* 2013; 112(1):12–7.

<sup>22</sup> Kalayanarooj S et al. Standardized clinical management: evidence of reduction of dengue haemorrhagic fever case-fatality rate in Thailand. *Dengue Bulletin.* 1999; 23.

<sup>23</sup> Kabra SK et al. Dengue haemorrhagic fever in children in the 1996 Delhi epidemic. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999; 93(3):294–8.

<sup>24</sup> Lam PK et al. Clinical characteristics of Dengue shock syndrome in Vietnamese children: a 10-year prospective study in a single hospital. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(11):1577–86.

<sup>25</sup> Wills BA et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353(9):877–89.

<sup>26</sup> Organisation panaméricaine de la Santé. Situation report N.1: dengue epidemiological situation in the Americas – 14 December 2023 (<https://www.paho.org/en/documents/situation-report-n1-dengue-epidemiological-situation-americas-14-december-2023>, consulté en avril 2024).

## Vector control

Vector control remains the main means for the control of dengue. Control of *Ae. aegypti* is not straightforward as breeding sites may be difficult to find and access,<sup>27, 28</sup> and insecticide resistance is widespread.<sup>29, 30</sup> Historically, dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) spraying campaigns in Central and South America in the 1950s and 1960s, were highly effective in reducing the prevalence of *Ae. aegypti* mosquitoes (leading to an associated decline in dengue and yellow fever infections); however, recent regulatory measures have resulted in the prohibition of certain insecticides, and increased difficulty in the registration of new compounds.

Biocontrol studies have shown that *Ae. aegypti* mosquitoes infected with the wMel strain of the endosymbiotic bacterium *Wolbachia pipiensis* are less susceptible than wild-type *Ae. aegypti* to dengue virus infection. A cluster-randomized trial involving releases of wMel-infected *Ae. aegypti* mosquitoes for the control of dengue was conducted in Yogyakarta, Indonesia. The trial demonstrated an efficacy of 77% (95% CI: 65–85) in preventing cases of virologically-confirmed dengue (VCD). The efficacy was similar across all 4 serotypes and lower dengue hospitalization rates were observed in the intervention clusters.<sup>31</sup> An effectiveness study conducted in Brazil demonstrated a 69% reduction in dengue incidence (95% CI: 54–79); a 56% reduction in chikungunya incidence (95% CI: 16–77); and a 37% reduction in Zika incidence (95% CI: 1–60), in the aggregate release area, compared with the pre-defined control area.<sup>32</sup>

The scalability of *Wolbachia* programmes is currently being assessed. Incorporation of this intervention into dengue control programmes will require community engagement and acceptance, as well as the availability of skilled staff and facilities. In addition, the effects of *Wolbachia* on mosquito evolutionary pressure, and the likelihood that the dengue virus may adapt to be effectively transmitted by *Ae. Aegypti* that carry *Wolbachia*, are unknown.<sup>33–35</sup>

## Lutte antivectorielle

La lutte antivectorielle reste le principal moyen de combattre la dengue. La lutte contre l'espèce *Ae. aegypti* n'est pas simple, car les sites de reproduction peuvent être difficiles à localiser et à atteindre<sup>27, 28</sup> et la résistance aux insecticides est très répandue.<sup>29, 30</sup> Dans les années 1950 et 1960, des campagnes de pulvérisation de dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) en Amérique centrale et en Amérique du Sud avaient été très efficaces pour réduire la prévalence des moustiques *Ae. aegypti* (entraînant ainsi un déclin des infections par les virus de la dengue et de la fièvre jaune). Cependant, des mesures réglementaires récentes ont conduit à l'interdiction de certains insecticides et ont rendu plus difficile l'homologation de nouveaux composés.

Des études de biocontrôle ont montré que les moustiques *Ae. aegypti* infectés par la souche wMel de la bactérie endosymbiotique *Wolbachia pipiensis* sont moins sensibles à l'infection par le virus de la dengue que les moustiques *Ae. aegypti* de type sauvage. Un essai randomisé par grappes, consistant à procéder à des lâchers de moustiques *Ae. aegypti* infectés par wMel pour combattre la dengue, a été mené à Yogyakarta (Indonésie). Les résultats ont indiqué que cette méthode était efficace à 77% (IC à 95%: [65;85]) pour prévenir les cas de dengue confirmée virologiquement (DCV). L'efficacité était similaire pour les 4 sérotypes et les taux d'hospitalisation pour dengue étaient plus faibles dans les grappes ayant fait l'objet de l'intervention.<sup>31</sup> Une étude d'efficacité réalisée au Brésil a mis en évidence une baisse de 69% de l'incidence de la dengue (IC à 95%: [54;79]), de 56% de l'incidence du chikungunya (IC à 95%: [16;77]) et de 37% de l'incidence de la maladie à virus Zika (IC à 95%: [1;60]) dans la zone agrégée des lâchers par rapport à une zone témoin préalablement définie.<sup>32</sup>

Les possibilités de transposition à plus grande échelle des stratégies fondées sur l'utilisation de *Wolbachia* sont à l'étude. L'intégration de cette intervention dans les programmes de lutte contre la dengue nécessitera le concours et l'acceptation des communautés, ainsi que la disponibilité de personnel qualifié et d'installations adaptées. En outre, on ne connaît pas les effets de *Wolbachia* sur la pression évolutive des moustiques, ni la probabilité que le virus de la dengue s'adapte pour être transmis efficacement par les *Ae. aegypti* porteurs de *Wolbachia*.<sup>33–35</sup>

<sup>27</sup> Burke R et al. Septic tanks as larval habitats for the mosquitoes *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* in Playa-Playita, Puerto Rico. *Med Vet Entomol.* 2010; 24(2):117–123.

<sup>28</sup> Barrera R et al. Unusual productivity of *Aedes aegypti* in septic tanks and its implications for dengue control. *Med Vet Entomol.* 2008; 22(1):62–69.

<sup>29</sup> Hemingway J, Ranson H. Insecticide resistance in insect vectors of human disease. *Annu Rev Entomol* 2000; 45:371–91.

<sup>30</sup> Achee NL et al. Alternative strategies for mosquito-borne arbovirus control. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 13:e0006822.

<sup>31</sup> Utarini A et al. Efficacy of *Wolbachia*-infected mosquito deployments for the control of dengue. *N Eng J Med.* 2021; 384(23):2177–2186.

<sup>32</sup> Pinto SB et al. Effectiveness of *Wolbachia*-infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other *Aedes*-borne diseases in Niterói, Brazil: a quasi-experimental study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(7):e0009556.

<sup>33</sup> McGraw EA, SL O'Neill. Beyond insecticides: new thinking on an ancient problem. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(3):181–93.

<sup>34</sup> Ryan PA et al. Establishment of wMel *Wolbachia* in *Aedes aegypti* mosquitoes and reduction of local dengue transmission in Cairns and surrounding locations in northern Queensland, Australia. *Gates Open Res.* 2019; 3:1547.

<sup>35</sup> Edenborough KM et al. Using *Wolbachia* to eliminate dengue: will the virus fight back? *J Virol.* 2021; 95(13):e0220320.

<sup>27</sup> Burke R et al. Septic tanks as larval habitats for the mosquitoes *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* in Playa-Playita, Puerto Rico. *Med Vet Entomol.* 2010; 24(2):117–123.

<sup>28</sup> Barrera R et al. Unusual productivity of *Aedes aegypti* in septic tanks and its implications for dengue control. *Med Vet Entomol.* 2008; 22(1):62–69.

<sup>29</sup> Hemingway J, Ranson H. Insecticide resistance in insect vectors of human disease. *Annu Rev Entomol* 2000; 45:371–91.

<sup>30</sup> Achee NL et al. Alternative strategies for mosquito-borne arbovirus control. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 13:e0006822.

<sup>31</sup> Utarini A et al. Efficacy of *Wolbachia*-infected mosquito deployments for the control of dengue. *N Eng J Med.* 2021; 384(23):2177–2186.

<sup>32</sup> Pinto SB et al. Effectiveness of *Wolbachia*-infected mosquito deployments in reducing the incidence of dengue and other *Aedes*-borne diseases in Niterói, Brazil: a quasi-experimental study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(7):e0009556.

<sup>33</sup> McGraw EA, SL O'Neill. Beyond insecticides: new thinking on an ancient problem. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(3):181–93.

<sup>34</sup> Ryan PA et al. Establishment of wMel *Wolbachia* in *Aedes aegypti* mosquitoes and reduction of local dengue transmission in Cairns and surrounding locations in northern Queensland, Australia. *Gates Open Res.* 2019; 3:1547.

<sup>35</sup> Edenborough KM et al. Using *Wolbachia* to eliminate dengue: will the virus fight back? *J Virol.* 2021; 95(13):e0220320.

## Antimicrobial use in dengue

Since dengue often presents as a non-specific febrile illness, antibiotics are often prescribed for treatment. A study conducted in Taiwan indicated that antibiotics were prescribed in >6% of adult outpatients and >30% of adult inpatients with confirmed dengue.<sup>36</sup> The number of antibiotic prescriptions was higher among older patients and those with comorbidities; significantly lower for all age groups during epidemic years when dengue was more likely to be considered in the differential diagnosis; and about 50% lower among those with laboratory-confirmed dengue. The generalizability of these data to children in high transmission intensity settings and the potential impact of vaccination on antibiotic use in these settings is yet to be determined.

## Infection acquired immunity

Following infection with one DENV serotype, antibodies that are serotype-specific (homotypic) and cross-reactive with other serotypes (heterotypic) are induced. Following a primary infection with one DENV serotype, long-lasting homotypic protection is elicited. Cross-reactive heterotypic protection, however, is short-term and declines rapidly within a matter of 2 years. As heterotypic protection wanes, there is a risk of severe dengue following a second infection with another serotype.

Severe dengue may also occur in infants with circulating heterotypic antibodies passively acquired from their dengue-immune mothers.

Following recovery from a second infection, a broadly protective immune response is induced and severe disease following a third or fourth infection is rare.

## Vaccines

There are currently 2 licensed dengue vaccines: CYD-TDV (Dengvaxia, Sanofi); and TAK-003 (Qdenga, Takeda). Both are tetravalent live-attenuated vaccines but differ in the extent of chimerization and the genome backbone, as well as in efficacy and safety. Another tetravalent live-attenuated dengue vaccine developed at the Laboratory of Infectious Diseases, at the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) in the United States is in the late stages of clinical development.<sup>37</sup>

## CYD-TDV

CYD-TDV consists of 4 live attenuated recombinant viruses (representing each of the 4 DENV serotypes) with an attenuated yellow fever 17D virus genome back-

## Utilisation d'antimicrobiens

Étant donné que la dengue se présente souvent sous la forme d'une maladie fébrile non spécifique, des antibiotiques sont fréquemment prescrits pour la traiter. Dans une étude menée à Taïwan, il a été constaté que des antibiotiques étaient prescrits à >6% des patients adultes en consultation ambulatoire et à >30% des patients adultes hospitalisés atteints d'une dengue confirmée.<sup>36</sup> La prescription d'antibiotiques était plus fréquente chez les patients âgés et chez ceux présentant des comorbidités; elle était notablement moins fréquente, pour toutes les tranches d'âge, en période d'épidémie, la dengue étant alors plus susceptible d'être prise en compte dans le diagnostic différentiel; et elle était d'une fréquence environ 50% moindre chez les personnes dont la dengue avait été confirmée en laboratoire. La généralisabilité de ces données aux enfants vivant dans des zones à forte intensité de transmission et l'impact potentiel de la vaccination sur l'utilisation des antibiotiques dans ces zones restent à déterminer.

## Immunité induite par l'infection

L'infection par un sérotype donné de DENV induit la production d'anticorps conférant une protection spécifique contre ce sérotype (homotypique) et une protection croisée contre d'autres sérotypes (hétérotypique). À la suite d'une primo-infection par un sérotype particulier de DENV, une protection homotypique durable est obtenue. En revanche, la protection hétérotypique croisée est de courte durée et diminue rapidement en l'espace de 2 ans. Le déclin de cette protection hétérotypique s'accompagne d'un risque de dengue sévère en cas de deuxième infection par un autre sérotype.

Une dengue sévère peut également survenir chez les nourrissons possédant des anticorps hétérotypiques circulants qu'ils ont acquis passivement de leur mère immunisée contre la dengue.

Après la guérison d'une deuxième infection, la réponse immunitaire induite confère un large spectre de protection, de sorte que la maladie prend rarement une forme sévère lors de la troisième ou de la quatrième infection.

## Vaccins

Il existe actuellement 2 vaccins homologués contre la dengue: le CYD-TDV (Dengvaxia, Sanofi) et le TAK-003 (Qdenga, Takeda). Ces vaccins sont tous deux des vaccins vivants atténués tétravalents, mais ils diffèrent en termes de degré de chimérisation, de squelette génomique, d'efficacité et d'innocuité. Un autre vaccin tétravalent vivant atténué contre la dengue, mis au point par le Laboratoire des maladies infectieuses de l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) aux États-Unis d'Amérique, est en phase finale de développement clinique.<sup>37</sup>

## CYD-TDV

Le vaccin CYD-TDV est constitué de 4 virus vivants atténués recombinants (représentant chacun des 4 sérotypes du DENV) basés sur un squelette génomique de la souche 17D atténuée

<sup>36</sup> Lien CE et al. Population-based assessment of factors influencing antibiotic prescribing for adults with dengue infection in Taiwan. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022; 16:e0010198.

<sup>37</sup> Kallas EG et al. Live, attenuated, tetravalent Butantan-dengue vaccine in children and adults. *N Engl J Med* 2024; 390:397–408.

<sup>36</sup> Lien CE et al. Population-based assessment of factors influencing antibiotic prescribing for adults with dengue infection in Taiwan. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022; 16:e0010198.

<sup>37</sup> Kallas EG et al. Live, attenuated, tetravalent Butantan-dengue vaccine in children and adults. *N Engl J Med* 2024; 390:397–408.

bone in which the genes encoding for the E and prM proteins have been replaced by those of the 4 DENV serotypes. The vaccine contains 4.5–6 log<sub>10</sub> CCID<sub>50</sub> (cell culture infectious dose 50%) of each of the 4 DENV recombinant viruses.

The vaccine schedule consists of 3 doses administered 6 months apart, with an indication for individuals aged 9–45 years or 9–60 years (depending on the country-specific regulatory approvals) living in dengue-endemic countries or areas. In clinical trials, CYD-TDV has been shown to be efficacious and safe in persons who have had dengue virus infection in the past (seropositive individuals), but increases the risk of severe dengue in those who experience their first natural dengue infection after vaccination (seronegative individuals). For countries considering vaccination as part of their dengue control programme, pre-vaccination screening for past dengue infection is the recommended strategy. Using this strategy, only persons with evidence of past dengue infection (based on an antibody test, or documented laboratory confirmation) would be vaccinated. If pre-vaccination screening is not possible, vaccination should be limited to areas that have recent documentation of seroprevalence rates of at least 80% by 9 years of age.

The evidence that informed WHO recommendations on the use of CYD-TDV is available in the WHO SAGE background paper published in April 2018.<sup>38</sup>

Since the publication of the background paper, additional data have become available and are summarized in the 2023 background paper.<sup>8</sup> Pooled analyses of data from earlier trials show high vaccine efficacy against symptomatic dengue, hospitalized dengue, and severe dengue in children aged 6–8 years who were baseline seropositive. Based on these data, labelling updates were approved by the European Medicines Agency and included in the WHO vaccine pre-qualification information sheets. The labelling updates included lowering the age indication to 6 years of age from the earlier 9 years; additional guidance on eligibility based on pre-vaccination screening for serostatus; and recommendations for co-administration of the vaccine with the human papillomavirus, and tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccines.

Because of the need for pre-screening before vaccination, the use of CYD-TDV in national immunization programmes has been very limited. This position paper focuses on the newly licensed TAK-003 vaccine.

de la fièvre jaune dans lequel les gènes codant pour les protéines E et prM ont été remplacés par ceux des 4 sérotypes du virus de la dengue. Le vaccin contient 4,5-6 log<sub>10</sub> de la dose infectieuse médiane en culture cellulaire (DICC50) de chacun des 4 virus recombinants DENV.

Le vaccin est administré selon un schéma à 3 doses espacées de 6 mois, et il est indiqué chez les personnes âgées de 9-45 ans ou de 9-60 ans (selon les approbations réglementaires obtenues dans chaque pays) qui vivent dans des pays ou des zones d'endémie de la dengue. Les essais cliniques ont montré que le CYD-TDV était efficace et sûr chez les personnes qui avaient précédemment été infectées par le virus de la dengue (sujets séropositifs), mais comportait un risque accru de dengue sévère chez les personnes qui contractent leur première infection naturelle par le virus de la dengue après la vaccination (sujets séronégatifs). Dans les pays qui envisagent d'inclure la vaccination dans leur programme de lutte contre la dengue, une stratégie de dépistage pré vaccinal des infections antérieures est recommandée. Dans le cadre de cette stratégie, seules les personnes présentant des preuves d'une infection antérieure par le virus de la dengue (sur la base d'un test de détection des anticorps ou d'une confirmation en laboratoire documentée) sont vaccinées. Si le dépistage pré vaccinal n'est pas réalisable, on limitera la vaccination aux zones ayant récemment enregistré des taux de séroprévalence d'au moins 80% chez les enfants de 9 ans.

Les données probantes ayant servi de base aux recommandations de l'OMS sur l'utilisation du vaccin CYD-TDV sont disponibles dans le document de référence du SAGE publié en avril 2018 par l'OMS.<sup>38</sup>

Depuis la publication de ce document de référence, de nouvelles données sont devenues disponibles et ont été résumées dans un autre document de référence publié en 2023.<sup>8</sup> Les analyses groupées des données issues d'essais cliniques antérieurs ont montré que le vaccin était très efficace contre la dengue symptomatique, contre les hospitalisations dues à la dengue et contre la dengue sévère chez les enfants âgés de 6-8 ans qui étaient séropositifs avant la vaccination. Sur la base de ces données, des mises à jour de l'étiquetage ont été approuvées par l'Agence européenne des médicaments et incluses dans les fiches d'information utilisées dans le cadre de la préqualification des vaccins par l'OMS. Parmi ces mises à jour figurent l'abaissement de l'âge à partir duquel le vaccin est indiqué, qui est passé de 9 ans à 6 ans; des orientations supplémentaires sur l'éligibilité à la vaccination sur la base d'un dépistage pré vaccinal visant à déterminer le statut sérologique; et des recommandations relatives à la coadministration avec le vaccin contre le papillomavirus humain et avec les vaccins antitétaniques, antidiphtérisques et antioquelucheux acellulaires.

En raison de la nécessité d'un dépistage pré vaccinal, l'utilisation du CYD-TDV dans les programmes nationaux de vaccination a été très limitée. La présente note de synthèse se concentre sur le vaccin TAK-003 récemment homologué.

<sup>38</sup> Background paper on dengue vaccines. Prepared by the SAGE working group on dengue vaccines and WHO secretariat, 18 April 2018. Geneva: World Health Organization, 2018 ([https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_Docs\\_Ppt\\_April2018/5\\_session\\_dengue/April2018\\_session5\\_BGpaper\\_dengue-vaccines.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_April2018/5_session_dengue/April2018_session5_BGpaper_dengue-vaccines.pdf), accessed April 2024).

<sup>38</sup> Background paper on dengue vaccines. Prepared by the SAGE working group on dengue vaccines and WHO secretariat, 18 April 2018. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2018 ([https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE\\_Docs\\_Ppt\\_April2018/5\\_session\\_dengue/April2018\\_session5\\_BGpaper\\_dengue-vaccines.pdf](https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_April2018/5_session_dengue/April2018_session5_BGpaper_dengue-vaccines.pdf), consulté en avril 2024).

## TAK-003 vaccine: characteristics, content, dosage, administration, and storage

Takeda's tetravalent dengue vaccine (TAK-003) is a live-attenuated vaccine with a DENV2 strain (TDV-2) providing the genomic backbone of the vaccine.<sup>39</sup> There are 3 other vaccine strains: TDV-1, TDV-3, and TDV-4; these are recombinant strains generated by replacing the E and prM genes of TDV-2 with those from wild-type DENV1, DENV3, and DENV4 strains, respectively.

The vaccine is lyophilized and needs to be reconstituted using 0.22% saline solution (37 mM sodium chloride); it is commercially available in single-dose vials or pre-filled syringes. When reconstituted, each vaccine dose (0.5 mL) contains  $\geq 3.3 \log_{10}$  PFU (plaque forming unit) of live attenuated recombinant DENV1;  $\geq 2.7 \log_{10}$  PFU of live attenuated DENV2;  $\geq 4.0 \log_{10}$  PFU of live attenuated recombinant DENV3; and  $\geq 4.5 \log_{10}$  PFU of live attenuated recombinant DENV4. The vaccine must be stored at a temperature of 2–8°C and has a shelf life of 18 months. The vaccination schedule for the primary series is 2 doses administered subcutaneously with an interval of 3 months between doses. The vaccine is licensed for use in individuals aged  $\geq 4$  years by the European Medicines Agency and the United Kingdom's Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; in Indonesia, it is licensed for use in those aged 6–65 years. The age indication for use varies between countries.

## Immunogenicity

TAK-003 induces a broad spectrum of immune responses which includes: neutralizing antibodies (nAbs) using a plaque reduction neutralization test with a 50% reduction in input virus against all 4 DENV serotypes; cross-reactive antibodies that block the activity of the NS1 protein; and type-specific memory B cells to all 4 DENV serotypes.<sup>8</sup> The vaccine also elicits cross-reactive CD4+ and CD8+ T-cell responses, as well as the production of T-cells capable of producing interferon- $\gamma$ , tumour necrosis factor  $\alpha$ , and interleukin-2.<sup>40</sup>

The immunogenicity of TAK-003 was assessed in 19 trials: 5 were conducted exclusively in children; 12 exclusively in adults; and 2 in both adults and children. While high titres of nAbs correlate with efficacy, a quantitative relationship between nAb titres and protection has not been established. In baseline seropositive children (aged 4–16 years), the vaccine elicited geometric mean titres (GMTs) of nAbs against all 4 serotypes of DENV that remained consistently  $>100$ , up to 51 months after the first dose. In baseline seronegative children, the GMTs were  $>100$  against all 4 serotypes 1 month after the second dose and remained well above those in the placebo recipients at 51 months after the first dose; the titres against DENV2 were several-fold higher than those against the other 3 sero-

## Vaccin TAK-003: caractéristiques, composition, posologie, administration et conservation

Le vaccin tétravalent contre la dengue de Takeda (TAK-003) est un vaccin vivant atténué dont le squelette génomique est une souche de DENV2 (TDV-2).<sup>39</sup> Il contient 3 autres souches vaccinales: TDV-1, TDV-3 et TDV-4, qui sont des souches recombinantes obtenues en remplaçant les gènes E et prM de TDV-2 par ceux des souches de type sauvage DENV1, DENV3 et DENV4, respectivement.

Le vaccin est lyophilisé et doit être reconstitué à l'aide d'une solution saline à 0,22% (37 mM de chlorure de sodium). Il est commercialisé sous forme de flacons monodoses ou de seringues préremplies. Après reconstitution, chaque dose de vaccin (0,5 ml) contient  $\geq 3,3 \log_{10}$  UFP (unité de formation de plaques) de DENV1 vivant atténué recombinant,  $\geq 2,7 \log_{10}$  UFP de DENV2 vivant atténué,  $\geq 4,0 \log_{10}$  UFP de DENV3 vivant atténué recombinant et  $\geq 4,5 \log_{10}$  UFP de DENV4 vivant atténué recombinant. Le vaccin doit être conservé à une température de 2-8 °C et sa durée de conservation est de 18 mois. La primovaccination repose sur un schéma vaccinal à 2 doses administrées par voie sous-cutanée, avec un intervalle de 3 mois entre les doses. Le vaccin est homologué pour une utilisation chez les personnes âgées de  $\geq 4$  ans par l'Agence européenne des médicaments et la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency du Royaume-Uni; en Indonésie, il est homologué pour une utilisation chez les personnes âgées de 6-65 ans. La tranche d'âge pour laquelle il est indiqué varie d'un pays à l'autre.

## Immunogénicité

Le TAK-003 induit un large spectre de réponses immunitaires, notamment: des anticorps neutralisants (AcN) contre les 4 sérotypes du DENV, mesurés par un test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse à 50%; des anticorps à réaction croisée qui bloquent l'activité de la protéine NS1; et des lymphocytes B mémoire spécifiques à chacun des 4 sérotypes de DENV.<sup>8</sup> Le vaccin suscite également des réponses de lymphocytes T CD4+ et CD8+ à réaction croisée, ainsi que la production de lymphocytes T capables de produire de l'interféron  $\gamma$ , du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  et de l'interleukine-2.<sup>40</sup>

L'immunogénicité du TAK-003 a été évaluée dans le cadre de 19 essais, dont 5 menés exclusivement chez les enfants, 12 exclusivement chez les adultes, et 2 à la fois chez les adultes et les enfants. Bien qu'il existe une corrélation entre la présence de titres élevés d'AcN et l'efficacité vaccinale, aucune relation quantitative n'a été établie entre les titres d'AcN et la protection. Chez les enfants séropositifs avant la vaccination (âgés de 4-16 ans), la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps neutralisants induits par le vaccin contre les 4 sérotypes de DENV s'est maintenue à un niveau  $>100$ , jusqu'à 51 mois après l'administration de la première dose. Chez les enfants séronégatifs avant la vaccination, les valeurs de MGT étaient  $>100$  contre les 4 sérotypes 1 mois après l'administration de la deuxième dose et restaient bien supérieures à celles des sujets ayant reçu le placebo au bout de 51 mois après la première

<sup>39</sup> QDenga. Summary of product characteristics. European Medicines Agency (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>, accessed April 2024).

<sup>40</sup> Tricou V et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024; 12(2):e257–e270. doi:10.1016/S2214-109X(23)00522-3.

<sup>39</sup> QDenga. Summary of product characteristics. European Medicines Agency (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qdenga>, consulté en avril 2024).

<sup>40</sup> Tricou V et al. Long-term efficacy and safety of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003): 4-5-year results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2024; 12(2):e257–e270. doi:10.1016/S2214-109X(23)00522-3.

types. During the 51 months of follow-up, seropositivity rates in baseline seronegative subjects consistently remained >98% against DENV2, and >80% against the other 3 serotypes. Tetravalent seropositivity increased from 85.3% at 1 month after the first dose, to 99.5% 1 month after the second dose; at month 51 it was 76%, and >80% in the preceding months.<sup>8</sup>

In a study that used antibody depletion methods and chimeric, epitope transplant DENVs to characterize the specificity of nAbs in dengue-naïve adults and non-human primates vaccinated with TAK-003, type-specific nAbs were detected against DENV2 in 83% of subjects, whereas type-specific nAbs against DENV1, DENV3 and DENV4 were observed only in 5%, 12% and 27%, respectively, of study subjects.<sup>41</sup> The authors of this study concluded that the TAK-003 vaccine elicits an unbalanced immune response that is dominated by DENV2.

Of the 12 immunogenicity trials in adults, 4 Phase 3 trials, and 1 Phase 2 trial were conducted in dengue non-endemic areas and provided data on the immunogenicity of the vaccine in baseline seronegative subjects. Results from all trials showed that the vaccine elicited elevated GMTs of nAbs, which remained well above the baseline levels at all subsequent time points. Across the trials, seropositivity rates following the administration of TAK-003 were consistent, with seropositivity rates exceeding 95% in most trials. In an immunobridging analysis, antibody responses in adults aged ≤60 years were compared to those in children from the pivotal efficacy trial.<sup>42</sup> At month 9 following the first vaccine dose, non-inferiority in the GMTs of nAbs against all 4 DENV serotypes could be established. There were no clear trends of any change in titres with increasing age of vaccination. The GMTs in the oldest age stratum (46–60 years) were similar to those observed in the younger age strata (18–30 years, and 31–45 years) at month 4, and higher than those observed in the younger age strata at month 9 across all dengue serotypes.

## Efficacy

Vaccine efficacy was assessed in children aged 4–16 years in 26 trial sites in 8 dengue-endemic countries in Asia and Latin America. The trial included 20 071 children who were randomly allocated to receive either TAK-003 or placebo in a 2:1 ratio in a 2-dose schedule with doses administered 3 months apart. A booster dose was administered 54 months after the second dose to all participants aged 4–11 years at the time of enrolment in the per-protocol set of the trial. The primary endpoint was VCD due to any DENV serotype from 30 days to 12 months after the second dose. Secondary endpoints

dose; les titres d'anticorps contre le DENV2 étaient plusieurs fois supérieurs à ceux obtenus pour les 3 autres sérotypes. Au cours des 51 mois de suivi, les taux de séropositivité chez les sujets initialement séronégatifs sont systématiquement restés >98% contre le DENV2 et >80% contre les 3 autres sérotypes. La séropositivité tétravalente est passée de 85,3% 1 mois après la première dose à 99,5% 1 mois après la deuxième dose; elle était de 76% au 51e mois et de >80% au cours des précédents.<sup>8</sup>

Dans une étude utilisant des méthodes de déplétion des anticorps et des virus DENV chimériques avec transplantation d'épitope pour déterminer la spécificité des AcN chez les adultes et les primates non humains naïfs vis-à-vis de la dengue et vaccinés par le TAK-003, des AcN spécifiques contre le DENV2 ont été détectés chez 83% des sujets, tandis que des AcN spécifiques contre le DENV1, le DENV3 et le DENV4 n'ont été observés que chez 5%, 12% et 27% des sujets, respectivement.<sup>41</sup> Les auteurs de cette étude ont conclu que le vaccin TAK-003 induit une réponse immunitaire inégale, dominée par le DENV2.

Sur les 12 essais d'immunogénicité réalisés chez l'adulte, 4 essais de phase 3 et 1 essai de phase 2 ont été menés dans des zones où la dengue n'est pas endémique, permettant de recueillir des données sur l'immunogénicité du vaccin chez les sujets séronégatifs avant la vaccination. Les résultats de tous les essais ont montré que le vaccin induisait des MGT élevées d'AcN, dont le niveau est resté bien supérieur aux niveaux de départ à tous les points de mesure ultérieurs. Les taux de séropositivité après l'administration du TAK-003 étaient comparables d'un essai à l'autre, atteignant un niveau supérieur à 95% dans la plupart des essais. Dans une analyse d'extrapolation des données d'immunogénicité («immunobridging»), les réponses en anticorps chez des adultes âgés de ≤60 ans ont été comparées à celles observées chez les enfants dans l'étude pivot d'efficacité.<sup>42</sup> La non-infériorité des MGT d'AcN a pu être démontrée pour les 4 sérotypes de DENV au 9e mois après l'administration de la première dose. Aucune tendance révélatrice d'un changement des titres en fonction de l'âge à la vaccination n'a été observée. Les MGT enregistrées dans la tranche d'âge la plus avancée (46-60 ans) étaient comparables à celles observées dans les tranches d'âge plus jeunes (18-30 ans et 31-45 ans) au 4e mois et plus élevées au 9e mois, pour tous les sérotypes du virus de la dengue.

## Efficacité

L'efficacité du vaccin a été évaluée dans le cadre d'un essai mené chez des enfants âgés de 4-16 ans dans 26 sites situés dans 8 pays d'endémie de la dengue en Asie et en Amérique latine. Cet essai portait sur 20 071 enfants qui ont été répartis de manière aléatoire, avec un ratio 2:1, entre un groupe recevant le TAK-003 et un groupe recevant un placebo, selon un schéma à 2 doses administrées à 3 mois d'intervalle. Une dose de rappel a été administrée 54 mois après la deuxième dose à tous les participants qui étaient âgés de 4-11 ans au moment de leur inclusion dans la population «per protocol» de l'essai. Le critère de jugement principal était la survenue d'une DCV due à un

<sup>41</sup> White LJ et al. Defining levels of dengue virus serotype-specific neutralizing antibodies induced by a live attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003). *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(3):e0009258.

<sup>42</sup> LeFevre I et al. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. *NPJ Vaccines.* 2023; 8(1):75.

<sup>41</sup> White LJ et al. Defining levels of dengue virus serotype-specific neutralizing antibodies induced by a live attenuated tetravalent dengue vaccine (TAK-003). *PLoS Negl Trop Dis.* 2021; 15(3):e0009258.

<sup>42</sup> LeFevre I et al. Bridging the immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine (TAK-003) from children and adolescents to adults. *NPJ Vaccines.* 2023; 8(1):75.

included efficacy against VCD requiring hospitalization, VCD stratified by baseline serostatus and infecting serotype, and severe dengue 30 days to 18 months after the second dose.<sup>8</sup>

Vaccine efficacy against the primary endpoint of VCD due to any serotype 30 days to 12 months after the second dose was 80% (95% CI: 73–85). Against VCD requiring hospitalization 30 days to 18 months after the second dose (secondary endpoint), it was 90% (95% CI: 83–95).<sup>8</sup>

Estimates of vaccine efficacy were also available from an extended follow-up period of 57 months following the first dose. Against VCD due to any serotype, efficacy was 61% (95% CI: 56–66), and against VCD requiring hospitalization, 84% (95% CI: 78–89).<sup>8</sup>

Efficacy varied between baseline seropositive and seronegative subjects and against the 4 dengue serotypes. It was demonstrated against all 4 serotypes among baseline seropositive subjects and against DENV1 and DENV2 in baseline seronegative subjects.

In baseline seropositive subjects 57 months after the first dose, vaccine efficacy against VCD due to any serotype was 64% (95% CI: 58–69); in baseline seronegative subjects it was 54% (95% CI: 42–63). Against VCD requiring hospitalization, it was 86% (95% CI: 79–91) in seropositive subjects, and 79% (95% CI: 64–88) in seronegative subjects.<sup>8</sup>

When stratified by virus serotype and baseline serostatus, 57 months after the first dose, the efficacy against DENV1 VCD was 56% (95% CI: 45–65) in seropositive subjects, and 45% (95% CI: 26–60) in seronegative subjects. Efficacy against DENV2 VCD was 80% (95% CI: 73–86) in seropositive subjects, and 88% (95% CI: 79–93) in seronegative subjects; against DENV3 VCD it was 52% (95% CI: 37–64) in seropositive subjects and -16% (95% CI: -108–36) in seronegative subjects; and against DENV4 VCD, 71% (95% CI: 40–86) in seropositive subjects and -106% (95% CI: -629–42) in seronegative subjects.<sup>8</sup>

Against VCD requiring hospitalization 57 months after the first dose, efficacy was 67% (95% CI: 37–82) in seropositive subjects and 78% (95% CI: 44–92) in seronegative subjects for DENV1; 96% (95% CI: 90–98) in seropositive subjects and 100% (95% CI: not estimable) in seronegative subjects for DENV2; and 74% (95% CI: 39–89) in seropositive subjects and -88% (95% CI: -573–48) in seronegative subjects for DENV3. For DENV4, cases numbered only 3 among seropositive subjects and 1 in seronegative subjects in the placebo group, compared to none in the vaccine group. This did not provide adequate power to estimate efficacy against DENV4 stratified by baseline serostatus.<sup>8</sup>

Among seropositive subjects, there were 5 cases of severe dengue (as determined by the trial dengue case adjudication committee) in the placebo group compared

sérotype quelconque du DENV entre 30 jours et 12 mois après l'administration de la deuxième dose. Les critères de jugement secondaires concernaient l'efficacité du vaccin contre les hospitalisations pour DCV, la DCV stratifiée en fonction du statut sérologique initial et du sérotype responsable, et la dengue sévère entre 30 jours et 18 mois après la deuxième dose.<sup>8</sup>

L'efficacité du vaccin était de 80% (IC à 95%: [73;85]) contre la DCV due à un sérotype quelconque dans les 30 jours à 12 mois suivant la deuxième dose (critère de jugement principal) et de 90% (IC à 95%: [83;95]) contre les hospitalisations pour DCV dans les 30 jours à 18 mois suivant la deuxième dose (critère de jugement secondaire).<sup>8</sup>

Des estimations de l'efficacité vaccinale ont également été établies sur une période de suivi prolongée de 57 mois après l'administration de la première dose. Elles s'établissaient à 61% (IC à 95%: [56;66]) contre la DCV due à un sérotype quelconque et à 84% (IC à 95%: [78;89]) contre les hospitalisations pour DCV.<sup>8</sup>

L'efficacité variait selon que les sujets étaient initialement séropositifs ou séronégatifs, ainsi qu'en fonction du sérotype. Il a été démontré que le vaccin était efficace contre l'ensemble des 4 sérotypes chez les sujets initialement séropositifs et contre le DENV1 et le DENV2 chez les sujets initialement séronégatifs.

Au 57<sup>e</sup> mois après la première dose, l'efficacité du vaccin contre la DCV due à un sérotype quelconque était de 64% (IC à 95%: [58;69]) chez les personnes initialement séropositives et de 54% (IC à 95%: [42;63]) chez les personnes initialement séronégatives. L'efficacité contre les hospitalisations pour DCV était de 86% (IC à 95%: [79;91]) chez les sujets séropositifs et de 79% (IC à 95%: [64;88]) chez les sujets séronégatifs.<sup>8</sup>

Après stratification en fonction du sérotype viral et du statut sérologique initial, les valeurs de l'efficacité vaccinale au 57<sup>e</sup> mois après la première dose étaient les suivantes: pour la DCV due au DENV1, 56% (IC à 95%: [45;65]) chez les sujets séropositifs et 45% (IC à 95%: [26;60]) chez les sujets séronégatifs; pour la DCV due au DENV2, 80% (IC à 95%: [73;86]) chez les sujets séropositifs et 88% (IC à 95%: [79;93]) chez les sujets séronégatifs; pour la DCV due au DENV3, 52% (IC à 95%: [37;64]) chez les sujets séropositifs et -16% (IC à 95%: [-108;36]) chez les sujets séronégatifs; et pour la DCV due au DENV4, 71% (IC à 95%: [40;86]) chez les sujets séropositifs et -106% (IC à 95%: [-629;42]) chez les sujets séronégatifs.<sup>8</sup>

Au 57<sup>e</sup> mois après la première dose, l'efficacité contre les hospitalisations pour DCV était de: 67% (IC à 95%: [37;82]) chez les sujets séropositifs et 78% (IC à 95%: [44;92]) chez les sujets séronégatifs pour le DENV1; 96% (IC à 95%: [90;98]) chez les sujets séropositifs et 100% (IC à 95%: estimation impossible) chez les sujets séronégatifs pour le DENV2; et 74% (IC à 95%: [39;89]) chez les sujets séropositifs et -88% (IC à 95%: [-573;48]) chez les sujets séronégatifs pour le DENV3. Pour le DENV4, on a enregistré 3 cas parmi les sujets séropositifs et 1 cas parmi les sujets séronégatifs dans le groupe placebo, tandis qu'aucun cas n'a été observé dans le groupe vacciné. La puissance statistique obtenue était donc insuffisante pour estimer l'efficacité du vaccin contre le DENV4 en fonction du statut sérologique initial.<sup>8</sup>

Parmi les sujets séropositifs, 5 cas de dengue sévère (selon la détermination du comité d'adjudication de l'essai) ont été recensés dans le groupe placebo, contre 1 cas dans le groupe

to 1 case in the vaccine group (vaccine efficacy [VE]=90%; 95% CI: 16–99). Among seronegative subjects, there were no cases of severe dengue in the placebo group compared to 2 cases due to DENV3 in the vaccine group. The case numbers were too few to estimate efficacy.<sup>8</sup>

Using the WHO 1997 criteria for dengue haemorrhagic fever,<sup>8</sup> there were 18 cases among seropositive subjects: 13 in the placebo group, and 5 in the vaccine group (VE=81%; 95% CI: 46–93). Among seronegative subjects, the case distribution was 2 (1 DENV1 and 1 DENV3) in the placebo group and 4 (all DENV3) in the vaccine group (VE= -3%; 95% CI: -464–81).<sup>8</sup>

Vaccine efficacy against VCD, irrespective of baseline serostatus, was lowest in individuals aged 4–5 years (VE=44%; 95% CI: 25–57) compared to those aged 6–11 years (VE=64%; 95% CI: 57–69) and those aged 12–16 years (VE=68%; 95% CI: 58–75). The efficacy estimates were lower both among baseline seropositive and seronegative subjects in the 4–5-year age group compared to the older age group. However, the estimate may have been influenced by the higher proportion of DENV3 cases and the small sample size in the 4–5-year age group.<sup>8</sup>

A post-authorization effectiveness study is planned to assess the impact of TAK-003 against hospitalized dengue. The planned trial size and locations are intended to overcome limitations in the pivotal licensure study so that the impact of TAK-003 on severe/hospitalized cases due to DENV3 and DENV4 may be evaluated. The study will be a multicountry, multisite nested case-control study with a cohort of 70 000 participants for whom the baseline serostatus will be determined. The study will be conducted in South-East Asia in areas known to have circulation of DENV3 and DENV4. The planned study duration will be at least 36 months.<sup>8</sup>

### Duration of protection

In the pivotal clinical trial, vaccine efficacy point estimates against overall VCD declined from year 1 to year 3 in baseline seropositive and seronegative subjects, with an increase in year 4; however, the 95% confidence intervals for the estimates for each of the years overlapped. For efficacy against hospitalized VCD, there was no observed trend among baseline seropositive subjects during the 4 years of follow-up. Among baseline seronegative subjects, efficacy was lower in years 2 and 3 compared to year 1, although in year 4, all the hospitalized cases were in the placebo group. The increased number of cases in year 3 was explained by the fluctuation in cases in Latin American sites where the number of cases was low in years 1 and 2, but surged in year 3; year 4 was the first year of the COVID-19 pandemic, during which time numbers of VCD cases again declined. When further stratified by serotype, the numbers in each stratum were too small to assess trends.<sup>8</sup>

vacciné (efficacité vaccinale [EV]: 90%; IC à 95%: [16;99]). Parmi les sujets séronégatifs, aucun cas de dengue sévère n'a été observé dans le groupe placebo, tandis que 2 cas dus à DENV3 ont été recensés dans le groupe vacciné. Le nombre de cas était trop faible pour estimer l'efficacité.<sup>8</sup>

Conformément aux critères fixés par l'OMS en 1997, le nombre de cas de dengue hémorragique s'établissait à 18 chez les sujets séropositifs, dont 13 dans le groupe placebo et 5 dans le groupe vacciné (EV: 81%; IC à 95%: [46;93]). Chez les sujets séronégatifs, on a recensé 2 cas (1 dû au DENV1 et 1 dû au DENV3) dans le groupe placebo et 4 cas (tous dus au DENV3) dans le groupe vacciné (EV: -3%; IC à 95%: [-464;81]).<sup>8</sup>

La tranche d'âge dans laquelle l'efficacité contre la DCV était la plus faible, indépendamment du statut sérologique initial des sujets, était celle des 4-5 ans (EV: 44%; IC à 95%: [25;57]), par rapport aux tranches d'âge des 6-11 ans (EV: 64%; IC à 95%: [57;69]) et des 12-16 ans (EV: 68%; IC à 95%: [58;75]). L'efficacité estimée était plus faible chez les enfants âgés de 4-5 ans, qu'ils aient été séropositifs ou séronégatifs avant la vaccination, que chez les sujets d'un âge plus avancé. Cependant, les estimations peuvent avoir été influencées par la proportion plus élevée de cas dus au DENV3 et par la petite taille de l'échantillon dans la tranche d'âge des 4-5 ans.<sup>8</sup>

Une étude d'efficacité postautorisation est prévue pour évaluer l'impact du TAK-003 sur les hospitalisations dues à la dengue. La taille de l'essai et les sites d'étude ont été choisis de façon à remédier aux limites rencontrées lors de l'étude pivot d'homologation et à permettre une évaluation de l'impact du TAK-003 sur les cas de dengue sévère/hospitalisations dus au DENV3 et au DENV4. Il s'agira d'une étude cas-témoins nichée, multipays et multisites, avec une cohorte de 70 000 participants dont le statut sérologique initial sera établi. L'étude sera menée en Asie du Sud-Est dans des zones où l'on sait qu'il y a une circulation des sérotypes DENV3 et DENV4. La durée prévue de l'étude sera d'au moins 36 mois.<sup>8</sup>

### Durée de la protection

Dans l'essai clinique pivot, les estimations ponctuelles de l'efficacité vaccinale contre la DCV ont reculé entre la 1<sup>re</sup> et la 3<sup>e</sup> année, tant chez les sujets initialement séropositifs que séronégatifs, puis ont augmenté la 4<sup>e</sup> année; cependant, les intervalles de confiance à 95% des estimations pour chacune de ces années se chevauchaient. En ce qui concerne l'efficacité contre les hospitalisations pour DCV, aucune tendance n'a été observée au cours des 4 années de suivi chez les sujets initialement séropositifs. Parmi les sujets initialement séronégatifs, l'efficacité était plus faible au cours des années 2 et 3 par rapport à l'année 1; toutefois, pendant l'année 4, tous les cas hospitalisés appartenaient au groupe placebo. L'augmentation du nombre de cas au cours de l'année 3 s'explique par les fluctuations observées dans les sites d'Amérique latine, où le nombre de cas était faible au cours des années 1 et 2, mais a fortement augmenté au cours de l'année 3; l'année 4 correspondait à la première année de la pandémie de COVID-19, caractérisée par une nouvelle diminution du nombre de cas de DCV. Une stratification supplémentaire par sérotype n'a pas permis de dégager de tendances, car le nombre de cas dans chaque strate était trop faible.<sup>8</sup>

## Safety

Overall, during the clinical trials the vaccine was well tolerated. Solicited adverse events occurred more frequently in the vaccine group, whereas there was a similar reporting frequency of unsolicited events between the vaccine and control groups. The most frequent TAK-003 vaccine-related unsolicited adverse events were injection site pruritus (0.7%), bruising (0.6%) and pyrexia (0.2%).<sup>8</sup>

The overall rate of severe adverse events in the TAK-003 group was lower than in the placebo group. Death occurred in 16 subjects (0.09%) in the vaccine group, and 9 (0.11%) in the placebo group. None was considered causally related. There were no fatal cases of dengue reported.

An excess of hospitalized DENV3 infections was reported among baseline seronegative children in the TAK-003 group, but the difference was not statistically significant. There was also an excess of cases of severe dengue and dengue haemorrhagic fever among seronegative vaccinees, all of which were caused by DENV3, but, again, the difference was not statistically significant. An increase in the risk of VCD requiring hospitalization or severe dengue due to DENV3 in vaccinated seronegative subjects cannot be conclusively ruled out.<sup>8</sup>

During the clinical trial, no cases of anaphylaxis were observed. Cases of anaphylaxis associated with TAK-003 occurred following the vaccine's introduction in Brazil where 16 cases were reported (4.4/100 000 doses administered), including 3 cases of anaphylactic shock (0.8/100 000 doses administered). The currently approved package insert for TAK-003 describes precautionary measures to mitigate the risk of anaphylaxis, and an update to include anaphylaxis as an adverse reaction was initiated. A full assessment of the cases from the national immunization programme is underway.

## Vaccination of special populations, precautions, and contraindications

Animal studies indicate no direct or indirect harmful effects of TAK-003 with respect to developmental and reproductive toxicity. However, as pregnant women were excluded from the clinical trials, there are no data on safety in pregnancy from studies conducted during clinical development. Data are limited on pregnancy outcomes following inadvertent administration in women who were pregnant or who became pregnant shortly after vaccination. Exposed pregnancy was defined as vaccination any time between 6 weeks before the last menstrual period up to the outcome of pregnancy. No safety signal was observed in these pregnancies. Most of the pregnancies following inadvertent exposure to TAK-003 resulted in live births. The rates of spontaneous abortions observed are consistent with the background rates for spontaneous abortions reported in the literature.<sup>8</sup>

## Innocuité

Le vaccin a été globalement bien toléré dans les essais cliniques. Les notifications sollicitées d'événements indésirables étaient plus fréquentes dans le groupe vacciné, tandis que la fréquence des notifications spontanées était comparable dans le groupe vacciné et dans le groupe témoin. Parmi les événements indésirables liés au vaccin TAK-003 qui ont été signalés spontanément, les plus fréquents étaient un prurit au point d'injection (0,7%), des ecchymoses (0,6%) et une pyrexie (0,2%).<sup>8</sup>

Le taux global d'événements indésirables graves était plus faible dans le groupe ayant reçu le TAK-003 que dans le groupe placebo. Le nombre de décès était de 16 (0,09%) dans le groupe vacciné et de 9 (0,11%) dans le groupe placebo. Il a été estimé qu'aucun de ces décès ne présentait de lien de causalité avec la vaccination. Aucun cas mortel de dengue n'a été signalé.

Un excès d'hospitalisations dues à des infections à DENV3 a été enregistré chez les enfants initialement séronégatifs dans le groupe ayant reçu le TAK-003, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. On a également constaté un excès de cas de dengue sévère et de dengue hémorragique chez les sujets vaccinés qui étaient initialement séronégatifs; ces cas étaient tous dus au DENV3, mais là encore, la différence observée n'était pas statistiquement significative. Une augmentation du risque d'hospitalisation pour DCV ou de dengue sévère imputable au DENV3 chez les sujets séronégatifs vaccinés ne peut être formellement exclue.<sup>8</sup>

Au cours de l'essai clinique, aucun cas d'anaphylaxie n'a été observé. Des cas d'anaphylaxie associés au TAK-003 se sont produits après l'introduction du vaccin au Brésil: 16 cas ont été signalés (4,4/100 000 doses administrées), dont 3 ont présenté un choc anaphylactique (0,8/100 000 doses administrées). La notice de conditionnement actuellement approuvée pour le TAK-003 décrit les mesures de précaution à prendre pour atténuer le risque d'anaphylaxie et une mise à jour a été entamée en vue d'inclure l'anaphylaxie en tant que réaction indésirable. Une évaluation complète des cas observés dans le cadre du programme national de vaccination est en cours.

## Vaccination de populations particulières, précautions et contre-indications

Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif direct ou indirect du TAK-003 en termes de toxicité pour le développement et la reproduction. Cependant, étant donné que les femmes enceintes ont été exclues des essais cliniques, les études réalisées lors du développement clinique du vaccin ne fournissent aucune donnée sur son innocuité pendant la grossesse. On dispose de données limitées sur les issues de la grossesse suite à l'administration accidentelle du vaccin à des femmes qui étaient enceintes ou qui le sont devenues peu de temps après la vaccination. Les grossesses pour lesquelles on considère qu'une exposition a eu lieu sont définies par une vaccination effectuée à n'importe quel moment au cours de la période allant de 6 semaines avant les dernières règles jusqu'à l'issue de la grossesse. Aucun signal de sécurité n'a été relevé dans le cadre de ces grossesses. La plupart des grossesses qui ont suivi une exposition accidentelle au TAK-003 ont abouti à des naissances vivantes. Les taux d'avortements spontanés observés étaient comparables aux taux de fond rapportés dans la littérature.<sup>8</sup>

There are no data on the safety of the vaccine in immunocompromised persons, including in those with HIV infection.

Due to the paucity of safety data in these special populations, the vaccine should be avoided in pregnant and lactating women and immunocompromised persons, including those with symptomatic HIV infection or asymptomatic infection associated with evidence of impaired immune function.

### Co-administration

Two co-administration studies were conducted in non-endemic countries with yellow fever and hepatitis A vaccines, to study the possible interactions of TAK-003 with vaccines most commonly used for travellers. The studies demonstrated non-inferiority in the nAb response for co-administered vaccines compared to vaccines administered separately.<sup>8</sup>

### Estimated impact of TAK-003

A mathematical model developed at Imperial College (London), evaluated the impact of vaccinating children in endemic settings using a stochastic 4-serotype dengue transmission model.<sup>8</sup> The model was parameterized using a model of vaccine action fitted to all publicly available TAK-003 Phase 3 trial data. Four models of vaccine action were explored; these were obtained by combining 2 hypotheses on the type of protection (against disease only, or also against infection) and 2 assumptions for the period over which protection would wane (5 years and 15 years). The impact of routine vaccination was evaluated, with coverage varying between 20% and 80%, and age of vaccination between 4 and 18 years across 9 transmission intensity settings (seroprevalence at age 9 years [SP9] from 10% to 90%).<sup>8</sup>

The model predicted that TAK-003 would provide high protection against VCD and hospitalization caused by DENV2; and moderate protection against VCD and hospitalization caused by DENV1 for both seropositive and seronegative children.<sup>8</sup> For DENV3, trial data limitations and low observed efficacy resulted in the modelled distribution of estimates of vaccine efficacy for that serotype including negative outcomes in seronegative recipients. Given the limited number of DENV4 infections in the Phase 3 trial, efficacy estimates for that serotype are partially driven by the data available for the other serotypes, which makes projections of the impact of the vaccine against DENV4 particularly uncertain. An increased risk of poor outcomes for DENV4 in seronegative recipients cannot be ruled out.<sup>8</sup> In addition, the Imperial College analysis estimated vaccine efficacy to be lower in children aged 4–5 years compared to those aged 6–16-years for all serotypes, and the likelihood of risk of negative outcomes for DENV3 and DENV4 to be higher in that age group.

Simulating 80% routine vaccination coverage at age 6–12 years, the model predicts positive impacts of routine vaccination with TAK-003 at the population

Il n'existe pas de données sur l'innocuité du vaccin chez les personnes immunodéprimées, notamment celles qui présentent une infection à VIH.

En raison du manque de données d'innocuité dans ces populations particulières, il convient d'éviter d'administrer le vaccin aux femmes enceintes et allaitantes et aux personnes immunodéprimées, y compris celles qui présentent une infection à VIH symptomatique ou une infection asymptomatique associée à des signes d'altération de la fonction immunitaire.

### Coadministration

Deux études de coadministration avec les vaccins contre la fièvre jaune et contre l'hépatite A ont été menées dans des pays où la dengue n'est pas endémique, afin d'étudier les interactions possibles du TAK-003 avec les vaccins les plus couramment utilisés chez les voyageurs. Les études ont démontré la non-infériorité de la réponse en AcN obtenue lorsque les vaccins sont coadministrés par rapport à un scénario d'administration individuelle des vaccins.<sup>8</sup>

### Estimation de l'impact du TAK-003

Un modèle mathématique a été mis au point par l'Imperial College London pour évaluer l'impact de la vaccination des enfants dans les zones d'endémie en s'appuyant sur un modèle stochastique de transmission des 4 sérotypes du virus de la dengue.<sup>8</sup> Les paramètres de la modélisation ont été définis à l'aide d'un modèle d'action du vaccin ajusté à toutes les données publiées de l'essai de phase 3 du TAK-003. Quatre modèles d'action du vaccin ont été explorés, obtenus en combinant 2 hypothèses sur le type de protection (contre la maladie uniquement, ou également contre l'infection) et 2 hypothèses sur la période de déclin progressif de la protection (5 ans et 15 ans). L'impact de la vaccination systématique a été évalué avec une couverture variant entre 20% et 80% et un âge de vaccination compris entre 4 et 18 ans dans 9 zones caractérisées par des intensités de transmission différentes (séroprevalence à l'âge de 9 ans [SP9] variant entre 10% et 90%).<sup>8</sup>

Selon les prévisions de ce modèle, le TAK-003 devrait offrir une protection élevée contre la DCV et les hospitalisations dues au DENV2 et une protection modérée contre la DCV et les hospitalisations dues au DENV1, à la fois chez les enfants séropositifs et séronégatifs.<sup>8</sup> Pour le DENV3, en raison des limites inhérentes aux données issues des essais et de la faible efficacité vaccinale observée, la distribution modélisée des estimations de l'efficacité vaccinale pour ce sérotype comprenait des résultats négatifs chez les sujets séronégatifs vaccinés. Compte tenu du nombre limité d'infections à DENV4 dans l'essai de phase 3, les estimations de l'efficacité pour ce sérotype sont en partie déterminées par les données disponibles pour les autres sérotypes, de sorte que les projections de l'impact du vaccin contre le DENV4 sont particulièrement incertaines. On ne peut exclure un risque accru d'issues défavorables pour le DENV4 chez les personnes séronégatives qui sont vaccinées.<sup>8</sup> En outre, les estimations issues de l'analyse de l'Imperial College indiquent que l'efficacité du vaccin est plus faible chez les enfants âgés de 4-5 ans que chez les enfants de 6-16 ans, pour tous les sérotypes, et que le risque d'issues défavorables pour le DENV3 et le DENV4 est plus élevé dans cette tranche d'âge.

Lorsque le scénario simulé est celui d'une couverture de 80% de la vaccination systématique à l'âge de 6-12 ans, le modèle prédit que la vaccination systématique par le TAK-003 aura un

level, generally with larger impacts in higher transmission settings and increasing age at vaccination. Overall, the impact is modest with an average proportion of all cases averted not exceeding 15% and 20%, respectively, for VCD and hospitalization. Assuming moderate protection against infection gives a higher population impact than assuming no protection, especially in lower transmission settings.<sup>8</sup>

A positive average individual-level benefit of vaccination in all strata of the population can be expected, including for baseline seronegative individuals and in cases of primary breakthrough infections. However, the analysis suggests that the 95% range of possible outcomes includes a small probability of negative outcomes associated with DENV3 and DENV4 primary breakthrough infections.<sup>8</sup>

Pre-vaccination serological screening could largely, although not completely, remove any potential risk to seronegative individuals; however, such screening is estimated to halve the population-level impact of vaccination, impose substantially increased programme costs, and hamper vaccine uptake.

### Programmatic considerations

To optimize impact, dengue vaccination would need to be delivered to school-going children and adolescents. This would require robust platforms for school-based and adolescent vaccination. Co-administration with other vaccines provided to this age group, such as human papillomavirus and tetanus-diphtheria vaccines, may help with optimizing coverage and reducing overall operational costs.

Ensuring public confidence and trust, supportive norms, and high-quality vaccination services, are critical for achieving optimal uptake. A dengue vaccine with a potential risk of causing more severe disease in specific epidemiological settings, even in a small proportion of the vaccinated population, requires careful communication with the public to make them aware of the benefits and risks of vaccination and guide informed choices. Appropriate risk communication, community engagement strategies and tailored messages relevant to the local context need to precede the implementation of vaccination. Studies to determine the behavioural and social drivers of vaccination uptake would be useful in informing the necessary range of interventions, including tailored communications.

### Cost-effectiveness

The cost-effectiveness of the TAK-003 vaccine is estimated to vary depending on the intensity of transmission and the age of vaccination 10 years after the introduction of routine vaccination.

The model from Imperial College (London) estimated that to be cost-effective, and taking a societal perspective, a TAK-003 vaccination programme should cost less than US\$ 10–15 per fully vaccinated person in high

impact positif au niveau de la population, cet impact étant généralement plus important dans les zones de forte transmission et lorsque l'âge à la vaccination est plus élevé. Cet impact est globalement modeste, la proportion moyenne de tous les cas évités ne dépassant pas 15% et 20%, respectivement, pour la DCV et les hospitalisations. Si l'on suppose que le vaccin confère une protection modérée contre l'infection, l'impact obtenu au niveau de la population est plus important que dans l'hypothèse d'une absence de protection, en particulier dans les zones à faible transmission.<sup>8</sup>

Au niveau individuel, on peut s'attendre à un bénéfice moyen positif de la vaccination dans toutes les strates de la population, y compris chez les personnes initialement séronégatives et dans le cas de primo-infections postvaccinales. Cependant, l'analyse suggère que dans la plage comprenant 95% des résultats possibles, il existe une faible probabilité d'issues défavorables liées à des primo-infections postvaccinales par le DENV3 ou le DENV4.<sup>8</sup>

Le dépistage sérologique pré vaccinal permettrait d'éliminer en grande partie, mais pas entièrement, les risques potentiels pour les personnes séronégatives. On estime cependant que cette mesure réduirait de moitié l'impact de la vaccination au niveau de la population, augmenterait sensiblement les coûts programmatiques et freinerait l'adoption du vaccin.

### Considérations programmatiques

Pour obtenir un impact optimal, il faudrait que la vaccination contre la dengue soit administrée aux enfants et aux adolescents scolarisés. Cela implique de disposer de plateformes solides pour la vaccination en milieu scolaire et pour la vaccination des adolescents. La coadministration avec d'autres vaccins destinés à cette tranche d'âge, tels que les vaccins contre le papillomavirus humain et contre le tétanos et la diphtérie, peut contribuer à optimiser la couverture et à réduire les coûts opérationnels globaux.

La confiance du public, des normes favorables et des services de vaccination de qualité sont essentiels pour parvenir à une adoption optimale du vaccin. Étant donné que le vaccin contre la dengue risque d'entraîner une forme plus sévère de maladie dans certains contextes épidémiologiques, même si c'est uniquement chez une petite proportion de la population vaccinée, il est indispensable d'assurer une communication rigoureuse pour sensibiliser le public aux bénéfices et aux risques de la vaccination et l'aider à faire des choix éclairés. La mise en œuvre de la vaccination doit être précédée d'une communication adéquate sur les risques, de stratégies de mobilisation communautaire et de la diffusion de messages adaptés au contexte local. Il serait utile de mener des études visant à déterminer les facteurs comportementaux et sociaux qui influent sur l'adoption de la vaccination afin d'identifier les interventions nécessaires, notamment d'élaborer des communications adaptées.

### Rapport coût-efficacité

Les estimations du rapport coût-efficacité du TAK-003, au bout de 10 ans de vaccination systématique, varient en fonction de l'intensité de la transmission et de l'âge à la vaccination.

Le modèle de l'Imperial College London a estimé que, d'un point de vue sociétal, la vaccination par le TAK-003, pour être rentable, devrait coûter moins de 10-15 USD par personne entièrement vaccinée dans les zones de forte transmission (et

transmission settings (and even less in lower transmission settings), assuming the costs for Brazil (or other similar middle-income Latin American settings); and less than US\$ 5–10 for the Philippines (or other similar lower-middle-income South-East Asian settings).<sup>8</sup> These estimates rely heavily on disability-adjusted life years averted, since dengue has a relatively low case-fatality ratio. A large part of the dengue burden stems from the costs for families and the burden to the health system which are not included in these calculations.

A deterministic compartment model developed by the manufacturer estimated that the number needed to vaccinate to prevent 1 case of symptomatic dengue ranged from 3 in settings with a 50% SP9 and vaccination at the age of 11 years, to 16 in settings with 10% SP9 and vaccination at the age of 4 years. The number needed to vaccinate for averting 1 hospitalized case ranged from 10 in settings with 50% SP9 and age of vaccination at 11 years, to 74 in settings with 10% SP9 and age of vaccination at 4 years.<sup>8</sup>

### WHO position

Vaccination against dengue should be viewed as part of an integrated strategy to control the disease, including vector control, proper case management, community education, and community engagement. TAK-003 does not prevent all cases of dengue. Comprehensive vector control must remain a critical component of dengue control programmes. Furthermore, the mosquito vectors of dengue transmit other important viruses, including yellow fever, chikungunya, and Zika viruses.<sup>43</sup>

WHO recommends that countries consider introducing TAK-003 into their routine immunization programmes in geographical locations where high transmission intensity of dengue poses a significant public health problem. Many countries may have a heterogeneous geographical distribution of dengue transmission intensity and could consider targeted subnational introduction. Until the efficacy-risk profile for DENV3 and DENV4 in seronegative persons has been more thoroughly assessed, WHO does not recommend the programmatic use of TAK-003 vaccine in low to moderate dengue transmission settings.

To determine the extent of dengue transmission intensity, countries should consider data on age-specific seroprevalence and/or age-specific dengue hospital admissions. There is no precise age-specific seroprevalence threshold above which vaccination is indicated; the benefit of vaccination will increase with increasing seroprevalence, with better vaccine performance being expected in seropositive persons. Threshold cut-offs for

encore moins dans les zones de faible transmission), sur la base des coûts pour le Brésil (ou d'autres pays similaires d'Amérique latine à revenu intermédiaire); et moins de 5-10 USD pour les Philippines (ou d'autres pays similaires d'Asie du Sud-Est à revenu intermédiaire de la tranche inférieure).<sup>8</sup> Ces estimations reposent en grande partie sur les pertes d'années de vie ajustées sur l'incapacité qui ont été évitées, étant donné que le taux de létalité de la dengue est relativement faible. Une partie importante de la charge imposée par la dengue est liée aux coûts supportés par les familles et au fardeau que la maladie fait peser sur le système de santé, des éléments qui ne sont pas pris en compte dans ces calculs.

Selon les estimations d'un modèle déterministe à compartiments élaboré par le fabricant, le nombre de personnes à vacciner pour prévenir 1 cas de dengue symptomatique varie entre 3 (dans les zones où la séroprévalence à l'âge de 9 ans est de 50% et où le vaccin est administré à l'âge de 11 ans) et 16 (dans les zones où la séroprévalence à l'âge de 9 ans est de 10% et où le vaccin est administré à l'âge de 4 ans). Le nombre de personnes à vacciner pour prévenir 1 hospitalisation varie entre 10 (dans les zones où la séroprévalence à l'âge de 9 ans est de 50% et où le vaccin est administré à l'âge de 11 ans) et 74 (dans les zones où la séroprévalence à l'âge de 9 ans est de 10% et où le vaccin est administré à l'âge de 4 ans).<sup>8</sup>

### Position de l'OMS

La vaccination contre la dengue doit être considérée comme l'un des éléments d'une stratégie intégrée comprenant également d'autres mesures de lutte contre cette maladie, notamment la lutte antivectorielle, la prise en charge adéquate des cas, l'éducation et la mobilisation des communautés. Le vaccin TAK-003 ne prévient pas tous les cas de dengue. La mise en œuvre de mesures exhaustives de lutte antivectorielle reste une composante fondamentale des programmes de lutte contre la dengue, d'autant plus que les moustiques vecteurs de cette maladie transmettent aussi d'autres virus importants, notamment les virus de la fièvre jaune et du chikungunya et le virus Zika.<sup>43</sup>

L'OMS recommande aux pays d'envisager l'introduction du vaccin TAK-003 dans leurs programmes de vaccination systématique dans les zones où l'intensité de la transmission de la dengue pose un problème de santé publique important. Dans de nombreux pays, l'intensité de la transmission peut être géographiquement hétérogène, de sorte qu'une introduction ciblée à l'échelle infranationale peut être envisagée. Tant que l'on n'aura pas évalué de manière plus approfondie le profil efficacité-risque du vaccin TAK-003 pour le DENV3 et le DENV4 chez les personnes séronégatives, l'OMS ne recommande pas l'utilisation programmatique de ce vaccin dans les zones où la transmission de la dengue est faible à modérée.

Pour déterminer l'intensité de la transmission, les pays doivent examiner les données sur la séroprévalence de la dengue selon l'âge et/ou sur les hospitalisations pour dengue selon l'âge. 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. Il appartient aux pays de décider du

<sup>43</sup> Global vector control response 2017–2030. Geneva: World Health Organization, 2017 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259205/9789241512978-eng.pdf?sequence=1>, accessed April 2024).

<sup>43</sup> Global vector control response 2017–2030. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 2017 (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259205/9789241512978-eng.pdf?sequence=1>, consulté en avril 2024).

minimal seroprevalence to initiate vaccination should be decided by countries; typically, an SP9 of >60% could be considered an indicator of high dengue transmission. In addition, a mean age of peak dengue-associated hospitalizations of <16 years could be considered an indicator of high dengue transmission.

The use of a pre-vaccination screening strategy to limit vaccination to seropositive persons is not recommended in settings with high dengue transmission as this would substantially reduce the public health impact of vaccination and increase programmatic costs.

Vaccine introduction should be accompanied by a well-designed communication strategy and community engagement (see below).

### Target age group for vaccination

WHO recommends the use of TAK-003 in children aged 6–16 years in settings with high dengue transmission intensity. Within this age range, the vaccine should optimally be initiated about 1–2 years prior to the age-specific peak incidence of dengue-related hospital admissions, although programmatic alignment with the administration of other school-based vaccination and health interventions is also an important consideration. Catch-up vaccination can also be considered for other age groups within the 6–16 year age range at the time of vaccine introduction.

WHO does not currently recommend the programmatic use of TAK-003 in children aged <6 years because of the lower efficacy of the vaccine in this age group. Furthermore, the dengue seropositivity rate in this age group is generally low, even in high dengue transmission settings.

### Vaccination schedule

The vaccine is recommended as a 2-dose schedule with a minimum interval of 3 months between doses. It is not advised to reduce the interval between doses. If the second dose is delayed for any reason, it is not necessary to restart the series and the second dose should be administered at the first available opportunity.

### Booster doses

Some waning of vaccine efficacy was observed over the 5-year trial period. There are currently no data on the use of booster doses. Additional studies are underway to determine the use of a booster dose and its optimal timing. Accordingly, a booster dose is not recommended.

### Co-administration

Available evidence supports co-administration of TAK-003 with yellow fever and hepatitis A vaccines. Studies to assess co-administration with HPV vaccines are ongoing. Inferring from co-administration studies of other vaccines, TAK-003 may be co-administered with other inactivated, subunit, or mRNA vaccines, except for live vaccines, for which more data are required.

seuil de séroprévalence minimale pour la mise en œuvre de la vaccination. En règle générale, une séroprévalence à l'âge de 9 ans de >60% peut être considérée comme un indicateur d'une forte transmission de la dengue. En outre, lorsque l'âge moyen pour lequel on enregistre le pic des hospitalisations liées à la dengue est <16 ans, on peut également considérer qu'il s'agit d'un indicateur d'une forte transmission de la maladie.

Dans les zones de forte transmission de la dengue, il n'est pas recommandé d'adopter une stratégie de dépistage pré vaccinal pour vacciner uniquement les personnes séropositives, car cela réduirait sensiblement l'impact de la vaccination sur la santé publique et augmenterait les coûts programmatiques.

L'introduction du vaccin doit s'accompagner d'une stratégie de communication bien conçue et d'une mobilisation communautaire (voir ci-dessous).

### Tranche d'âge ciblée par la vaccination

L'OMS recommande d'utiliser le TAK-003 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, bien qu'il soit également important de tenir compte des possibilités d'alignement avec l'administration d'autres vaccins et d'autres interventions sanitaires en milieu scolaire. Une vaccination de rattrapage peut également être envisagée pour d'autres groupes d'âge appartenant à la tranche d'âge 6-16 ans au moment de l'introduction du vaccin.

Actuellement, l'OMS ne recommande pas l'utilisation programmatique du vaccin TAK-003 chez les enfants âgés de <6 ans en raison de sa moindre efficacité dans cette tranche d'âge. En outre, le taux de séropositivité à la dengue est généralement faible dans cette tranche d'âge, même dans les zones de forte transmission de la maladie.

### Calendrier de vaccination

Il est recommandé d'administrer le vaccin selon un schéma à 2 doses, avec un intervalle minimum de 3 mois entre les doses. Il est déconseillé de réduire l'intervalle entre les doses. Si l'administration de la deuxième dose est retardée pour une raison quelconque, il n'est pas nécessaire de redémarrer la série complète et il convient de procéder dès que possible à l'administration de la deuxième dose.

### Doses de rappel

Un déclin de l'efficacité vaccinale a été observé au cours de la période d'essai de 5 ans. 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.

### Coadministration

Les données disponibles montrent que le TAK-003 peut être administré en même temps que les vaccins contre la fièvre jaune et l'hépatite A. Des études sur la coadministration avec le vaccin contre le papillomavirus humain sont en cours. Sur la base d'études de coadministration réalisées pour d'autres vaccins, on peut déduire que le TAK-003 peut être administré

When administered concomitantly, the vaccines should be injected in separate sites, preferably in different limbs. Continued pharmacovigilance monitoring is recommended.

### Contraindications

A history of anaphylaxis to any component of the vaccine is a contraindication to vaccination. If anaphylaxis occurs after any dose, a subsequent dose of the vaccine should not be administered.

### Precautions

A history of anaphylaxis to any other vaccine or injectable therapy (i.e. intramuscular, intravenous, or subcutaneous vaccines or therapies) is not a contraindication to vaccination; however, for such persons, a risk assessment should be conducted by a health professional. It remains uncertain if there is an increased risk of anaphylaxis with the use of TAK-003, and counselling should be given about the potential risk which should be weighed against the benefits of vaccination. Such persons should be observed for 30 minutes after vaccination in health-care settings where anaphylaxis can be treated immediately.

As a small number of anaphylactic reactions have also been reported in vaccinees without a history of anaphylaxis, WHO recommends that the TAK-003 vaccine be administered only in settings where anaphylaxis can be treated. Until more data are available, all vaccinees should be observed for at least 15 minutes following vaccination.

### Special settings and populations

#### Pregnant and lactating persons

TAK-003 is not recommended during pregnancy and pregnancy should be avoided for at least 1 month following vaccination. Inadvertent vaccination of a pregnant person is not a reason to terminate the pregnancy.

It is unknown whether TAK-003 is excreted in human milk immediately after administration. A risk to newborn infants cannot be excluded. Until such data become available, the vaccine is contraindicated for mothers during breastfeeding.

#### Immunocompromised persons

TAK-003 is a live attenuated vaccine. TAK-003 is contraindicated in persons with congenital or acquired immune deficiency, including those receiving immunosuppressive therapies such as chemotherapy or high doses of systemic corticosteroids (e.g. 20 mg/day or 2 mg/kg body weight/day, of prednisone for 2 weeks or more) within 4 weeks prior to vaccination, as with other live attenuated vaccines.

The vaccine is also contraindicated in individuals with symptomatic HIV infection or with asymptomatic HIV infection associated with evidence of impaired immune function.

en même temps que d'autres vaccins inactivés, sous-unitaires ou à ARNm, à l'exception des vaccins vivants, pour lesquels des données supplémentaires sont nécessaires. Lors d'une administration concomitante, des points d'injection distincts doivent être choisis pour les différents vaccins, de préférence dans des membres différents. Un suivi continu des données de pharmacovigilance est recommandé.

### Contre-indications

Tout antécédent de réaction anaphylactique à l'un quelconque des composants du vaccin constitue une contre-indication à la vaccination. En cas d'anaphylaxie après une dose quelconque du vaccin, la dose suivante ne doit pas être administrée.

### Précautions

Des antécédents de réaction anaphylactique à d'autres vaccins ou traitements injectables (administrés par voie intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée) ne constituent pas une contre-indication à la vaccination. Cependant, pour les personnes concernées, une évaluation des risques doit être effectuée par un professionnel de santé. On ne sait pas encore s'il existe un risque accru d'anaphylaxie avec le TAK-003, mais des conseils doivent être fournis à ce sujet et les risques doivent être évalués à l'aune des avantages de la vaccination. Les personnes concernées doivent rester en observation pendant 30 minutes après la vaccination, dans des établissements de santé où l'anaphylaxie peut être prise en charge immédiatement.

Étant donné que de rares cas de réaction anaphylactique ont également été signalés chez des personnes vaccinées sans antécédents d'anaphylaxie, l'OMS recommande de n'administrer le vaccin TAK-003 que dans des structures où l'anaphylaxie peut être prise en charge. Tant que l'on ne dispose pas de données supplémentaires, il convient de garder toutes les personnes vaccinées en observation pendant au moins 15 minutes après l'injection.

### Situations et populations particulières

#### Personnes enceintes ou allaitantes

Le TAK-003 n'est pas recommandé pendant la grossesse et il convient d'éviter toute grossesse pendant au moins 1 mois après la vaccination. L'administration accidentelle du vaccin à une personne enceinte ne justifie pas de mettre fin à la grossesse.

On ne sait pas si le TAK-003 est excrété dans le lait maternel immédiatement après son administration. Un risque pour les nouveau-nés ne peut être exclu. Tant qu'on ne dispose pas de données à ce sujet, le vaccin est contre-indiqué pour les mères qui allaitent.

#### Personnes immunodéprimées

Le TAK-003 est un vaccin vivant atténué. À l'instar d'autres vaccins vivants atténués, il est contre-indiqué chez les personnes présentant un déficit immunitaire congénital ou acquis, y compris celles qui ont reçu un traitement immunosuppresseur tel qu'une chimiothérapie ou de fortes doses de corticostéroïdes systémiques (p. ex. 20 mg/jour ou 2 mg/kg de poids corporel/jour de prednisone pendant 2 semaines ou plus) dans les 4 semaines précédant la vaccination.

Le vaccin est également contre-indiqué chez les personnes présentant une infection à VIH symptomatique, ou une infection à VIH asymptomatique accompagnée de signes d'altération de la fonction immunitaire.

### Persons with comorbidities

Persons with comorbidities, such as sickle cell anaemia, diabetes, hypertension, or underlying comorbidities that may result in bleeding tendencies (e.g. ulcerative colitis), are at higher risk of more severe disease outcomes when infected with dengue virus. Persons with such comorbidities are generally older.

Persons with comorbidities who live in dengue-endemic countries could be offered vaccination, even if they fall outside the recommended age range for programmatic use (i.e. 6–16 years), provided that a substantial country-specific burden of severe dengue outcomes in these subpopulations has been documented. Such individuals need to be informed that the vaccine may not confer protection against DENV3 and DENV4 in seronegative vaccine recipients and that, with currently-available data, the potential risk of severe dengue cannot be ruled out if seronegative persons are exposed to DENV3 and DENV4. Until more data on efficacy-safety profiles become available, WHO recommends the lower age limit of 6 years, and the upper limit of 60 years for vaccination.

### Travellers

Persons living in non-endemic countries who have previously been infected with any of the 4 dengue virus serotypes following travel to dengue-endemic countries, may benefit from TAK-003 vaccination to prevent a second (and hence potentially more severe) dengue infection when travelling again to an endemic country.

Frequent travellers, long-term travellers, migrants, and long-term expatriates have a higher likelihood of previous dengue infection (and are therefore more likely to be seropositive) compared to first-time or short-term travellers.

The benefits of vaccination with TAK-003 are lower for travellers who have never experienced dengue infection (and are therefore seronegative) compared to travellers who are seropositive.

Travellers need to be informed that the vaccine may not confer protection against DENV3 and DENV4 if they are seronegative, and that there is a potential risk of severe dengue if seronegative individuals are exposed to DENV3 and DENV4. Travellers also need to be informed that transmission of dengue is heterogeneous within countries and the circulating serotypes may vary during different periods. The highest benefit with the lowest risk is during an ongoing epidemic due to DENV2 or DENV1 at the destination.

Although pre-vaccination screening to determine serostatus is not required, where available its use could be considered to inform the assessment of risks and benefits.

Protection starts 14 days after the first dose and has been demonstrated between the first and second dose; hence, the first dose can be given up to 14 days before travel to a dengue-endemic country. To ensure the durability of the protection, a second dose is needed after

### Personnes présentant des comorbidités

Les personnes atteintes de comorbidités telles que la drépanocytose, le diabète, l'hypertension ou d'autres comorbidités sous-jacentes susceptibles d'entraîner des tendances hémorragiques (p. ex. rectocolite hémorragique) présentent un risque plus élevé d'issues graves de la maladie lorsqu'elles sont infectées par le virus de la dengue. Il s'agit généralement de personnes plus âgées.

La vaccination peut être proposée aux personnes présentant des comorbidités qui vivent dans des pays d'endémie de la dengue, même si elles n'appartiennent pas à la tranche d'âge recommandée pour l'utilisation programmatique du vaccin (soit 6-16 ans), à condition que le pays concerné enregistre une charge substantielle d'issues graves de la dengue dans ces sous-populations. Les personnes concernées doivent être informées que le vaccin peut ne pas conférer de protection contre le DENV3 et le DENV4 chez les sujets séronégatifs et que les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure le risque de dengue sévère chez les personnes séronégatives qui sont exposées au DENV3 et au DENV4. 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.

### Voyageurs

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.

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.

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.

Les voyageurs doivent être informés que le vaccin peut ne pas conférer de protection contre le DENV3 et le DENV4 chez les personnes séronégatives et qu'il existe un risque potentiel de dengue sévère pour les personnes séronégatives qui sont exposées au DENV3 et au DENV4. 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 DENV2 ou au DENV1 est en cours sur le lieu de destination.

Bien qu'un dépistage prévacinal 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.

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,

a minimum interval of 3 months. Until more data become available on efficacy-safety profiles, WHO recommends a lower age limit of 6 years and an upper limit of 60 years for travellers.

#### Health workers

Health workers are generally not at greater risk of dengue. All health-care workers should be up to date with vaccinations as recommended in their national immunization schedules.

#### Special settings

##### *Outbreak response*

Dengue transmission in dengue-endemic countries is characterized by cyclical patterns, typically peaking every 3–5 years, with varying serotype dominance. An increase in the frequency and magnitude of outbreaks has been observed in recent decades.

A preventive strategy through routine vaccination is more impactful than a reactive campaign in response to an outbreak.

### **Risk communication and effective community engagement**

Community engagement and effective communication (including risk communication) are essential to the success of vaccination programmes. Targeted communication approaches based on transmission intensity should be developed through transparent processes, the best available scientific evidence, and appropriate representation of, and input from, affected communities. Communication should be strengthened about the mechanism of action of dengue vaccines, as well as their efficacy and safety. Communication strategies should include: i) communications regarding dengue vaccination that are culturally-acceptable, linguistically-accessible and widely available; ii) active community engagement and involvement of community opinion leaders and trusted voices to improve awareness and understanding; and iii) the inclusion of diverse stakeholder opinions in decision-making. Such efforts are especially important in subpopulations that may be unfamiliar with or distrustful of health-care systems and immunization.

Toolkits for communication should be developed. As with many other licensed vaccines, TAK-003 is only partially protective. Policy-makers, health professionals and vaccine recipients need to be informed that breakthrough infections can occur in both seropositive and seronegative persons and that such breakthrough infections can be associated with mild to severe disease. In seronegative persons, there is no documented protection against DENV3 and DENV4, and the available data are insufficient to rule out an increased risk of hospitalization or severe dengue if exposed to these serotypes. Available trial data indicate that the benefits of vaccination with TAK-003 significantly outweigh the risks.

### **Surveillance**

Dengue surveillance should be strengthened to determine transmission intensity and improve the estimates

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.

#### Agents de santé

Les agents de santé ne sont généralement pas exposés à un risque plus important de dengue. Tous les agents de santé doivent être à jour dans leurs vaccinations, conformément au calendrier national de vaccination.

#### Contextes particuliers

##### *Riposte aux épidémies*

Dans les pays d'endémie, la transmission de la dengue a un caractère cyclique, avec un pic généralement observé tous les 3-5 ans et une variation des sérotypes dominants. Une augmentation de la fréquence et de l'ampleur des épidémies a été constatée au cours des dernières décennies.

La mise en œuvre d'une stratégie préventive reposant sur la vaccination systématique produit un impact plus important qu'une campagne réactive menée en riposte à une épidémie.

### **Communication sur les risques et mobilisation communautaire**

Une mobilisation communautaire et une communication efficace (y compris sur les risques) sont essentielles à la réussite des programmes de vaccination. Il convient d'élaborer des stratégies de communication ciblées, en fonction de l'intensité de la transmission, en s'appuyant sur des procédures transparentes, sur les meilleures données scientifiques disponibles et sur une représentation et une contribution appropriées des communautés touchées. Il est important de renforcer la communication pour mieux faire connaître le mécanisme d'action des vaccins contre la dengue, ainsi que leur efficacité et leur innocuité. Les stratégies de communication doivent inclure: i) des messages sur la vaccination contre la dengue qui soient acceptables sur le plan culturel, accessibles sur le plan linguistique et largement diffusés; ii) une mobilisation active des communautés et la participation des leaders d'opinion et des porte-parole de confiance afin de mieux faire connaître le vaccin; et iii) la prise en compte des opinions de diverses parties prenantes dans la prise de décision. Ces efforts sont particulièrement importants dans les sous-populations qui ne connaissent pas bien les systèmes de santé et la vaccination ou qui s'en méfient.

Des outils de communication doivent être élaborés. Comme beaucoup d'autres vaccins homologués, le TAK-003 n'offre qu'une protection partielle. Les décideurs politiques, les professionnels de la santé et les personnes vaccinées doivent être informés que des infections peuvent survenir malgré la vaccination, tant chez les personnes séropositives que séronégatives, et que ces infections postvaccinales peuvent être associées à une maladie allant d'une forme bénigne à sévère. Chez les personnes séronégatives, aucune protection contre les virus DENV3 et DENV4 n'est documentée, et les données disponibles sont insuffisantes pour exclure la possibilité d'un risque accru d'hospitalisation ou de dengue sévère en cas d'exposition à ces sérotypes. Les données d'essai disponibles indiquent que les avantages de la vaccination par le TAK-003 l'emportent largement sur les risques.

### **Surveillance**

La surveillance de la dengue doit être renforcée pour permettre une meilleure détermination de l'intensité de la transmission

of age-specific disease burden (age-stratified incidence data; age-stratified hospital admission data; and age-stratified dengue seroprevalence), particularly in Africa.

The use of standardized case-definitions and enhanced surveillance with laboratory confirmation are encouraged to facilitate data-sharing and comparability across countries and regions.

Countries with early vaccine introduction should ensure high-quality and sustained surveillance to monitor the effect of vaccination on the epidemiology of dengue, especially any potential changes in the transmission and prevalence of the different dengue serotypes.

### Research priorities

The following research priorities are proposed to further evaluate the safety, efficacy, and effectiveness of TAK-003, as well as related programmatic issues:

- Conducting post-marketing studies to generate more precise estimates of the effectiveness/risk profile against DENV3 and DENV4 in seronegative persons.
- Monitoring rates of hospitalized dengue in countries implementing vaccination, including capturing vaccination status, age, serotype, and severity of disease.
- Monitoring pregnancy and birth outcomes following inadvertent vaccination during pregnancy.
- Assessing safety and immunogenicity in immunocompromised persons, including HIV-positive persons, and persons aged >60 years.
- Monitoring vaccine effectiveness against asymptomatic and mild infections to better understand the effect of the vaccine on dengue transmission.
- Monitoring vaccine effectiveness in individuals with co-morbidities that increase the risk of severe dengue.
- Evaluating the immunogenicity and efficacy/effectiveness of a heterologous prime-boost approach to vaccination to increase a more balanced tetra-valent response – i.e. mix-and-match with other live-attenuated dengue vaccines.
- Optimizing vaccination schedules, such as the effectiveness of single-dose vaccination, or a longer interval between 2 doses.
- Establishing the need for and timing of booster doses as well as correlates of protection to facilitate the approval of future dengue vaccines.
- Evaluating cost-effectiveness in settings with different levels of transmission intensity.
- Monitoring co-administration of TAK-003 with flavivirus vaccines and other live attenuated vaccines.
- Strengthening risk communication, community engagement and vaccine confidence.
- Monitoring the impact of the vaccine on antimicrobial resistance. ■

et une meilleure estimation de la charge de la maladie selon l'âge (données d'incidence ventilées par âge, données sur les hospitalisations ventilées par âge, et données de séroprévalence ventilées par âge), en particulier en Afrique.

Il est recommandé d'utiliser des définitions de cas normalisées et de mettre en place une surveillance renforcée avec confirmation en laboratoire afin de faciliter le partage et la comparaison des données entre les pays et les régions.

Les pays qui sont parmi les premiers à avoir introduit le vaccin doivent assurer une surveillance durable et de qualité afin de suivre les effets de la vaccination sur l'épidémiologie de la dengue, en particulier l'évolution potentielle de la transmission et de la prévalence des différents sérotypes du virus de la dengue.

### Priorités pour la recherche

Il est proposé d'axer la recherche sur les priorités suivantes pour évaluer de manière plus approfondie l'innocuité du TAK-003 et son efficacité potentielle et réelle, ainsi que pour traiter les questions programmatiques connexes:

- Mener des études postcommercialisation afin de produire des estimations plus précises du profil efficacité-risque du vaccin contre les sérotypes DENV3 et DENV4 chez les personnes séronégatives.
- Surveiller les taux d'hospitalisation pour dengue dans les pays ayant mis en œuvre la vaccination, en consignnant notamment le statut vaccinal, l'âge, le sérotype et le degré de sévérité de la maladie.
- Surveiller les issues de la grossesse et de l'accouchement chez les personnes vaccinées par inadvertance au cours de la grossesse.
- Évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin chez les personnes immunodéprimées, y compris celles qui sont séropositives pour le VIH, et chez les personnes âgées de >60 ans.
- Surveiller l'efficacité du vaccin contre les infections asymptomatiques et bénignes afin de mieux comprendre son impact sur la transmission de la dengue.
- Surveiller l'efficacité du vaccin chez les personnes présentant des comorbidités qui accroissent le risque de dengue sévère.
- Évaluer l'immunogénicité et l'efficacité potentielle/réelle d'un schéma hétérologue pour la primovaccination et la vaccination de rappel (schéma mixte combinant le TAK-003 avec d'autres vaccins vivants atténués contre la dengue) en vue d'obtenir une réponse tétravalente plus équilibrée.
- Optimiser les calendriers de vaccination, notamment en évaluant l'efficacité d'un schéma à dose unique ou d'un schéma prévoyant un intervalle plus long entre 2 doses.
- Déterminer si des doses de rappel sont nécessaires, et selon quel calendrier, et établir des corrélats de la protection pour faciliter l'approbation de futurs vaccins contre la dengue.
- Évaluer le rapport coût-efficacité du vaccin dans des zones caractérisées par différentes intensités de la transmission.
- Surveiller la coadministration du TAK-003 avec des vaccins contre les flavivirus et d'autres vaccins vivants atténués.
- Renforcer la communication sur les risques, la mobilisation communautaire et la confiance dans le vaccin.
- Surveiller l'impact du vaccin sur la résistance aux antimicrobiens. ■