

La dengue : de la maladie à la vaccination

Teyssou R

Sanofi Pasteur, Lyon, France.

Med Trop 2009 ; **69** : 333-334

MOTS-CLÉS • Dengue. Arbovirose. Vaccin tétravalent. Développement.

DENGUE FEVER: FROM DISEASE TO VACCINATION

ABSTRACT • Dengue is a tropical disease affecting 110 countries throughout the world and placing over 3 billion people at risk of infection. According to the World Health organization 70 to 500 million persons are infected every year including two million that develop the severe form and 200000 who die with children at highest risk for death. Due to the absence of specialized laboratories in most endemic regions and to the lack of specific clinical forms, the incidence of dengue and its economic costs are certainly underestimated.

Dengue is due to an arbovirus belonging to the *Flavivirus* genus of the family *Flaviviridae*. There are four dengue virus subtypes and no cross protection between them.

The disease is transmitted through the bites of mosquitoes belonging to the *Aedes* genus, mainly *Aedes aegypti*. However *A. albopictus* has played an important role in the spread of the disease and other species may be involved in specific locations (e.g. *A. polynesiensis* in the South Pacific).

There is no specific treatment for dengue. Management of severe forms depends on symptomatic treatment of hemorrhagic complications and hypovolemic shock. Prevention requires control of vector mosquitoes that can be problematic.

Dengue is a major emerging infectious disease with a heavy impact on public health. The high human and economic costs as well as the absence of specific preventive measures underscore the need to develop a vaccine. However finding and distributing such a vaccine to populations at risk is hampered by numerous obstacles. The most notable challenges standing in the way of development of a candidate vaccine are as follows :

- absence of an animal model, which has important implications for the preclinical development strategy ;
- need to obtain satisfactory effectiveness for development of a live attenuated vaccine ;
- existence of 4 antigenically distinct serotypes with the resulting risk of competition between vaccine strains ;
- immunologic risks related to antibody-dependent enhancement that is the supposed cause of severe forms of the illness ;
- absence of a comparable immunological protection model and preexisting vaccine, which will require the organization of large-scale pre-clinical trials to demonstrate the efficacy of the virus ;
- complexity associated with industrial production of a tetravalent vaccine.

Development and production of a safe and reliable vaccine are only the first step to ensuring protection of the populations at risk, It will also be necessary to identify and take into account a variety of geographic, economic, regulatory, and logistic factors:

- The epidemiological profile of dengue is variable. For example the age at which the likelihood of developing the disease is highest is not the same in regions of Asia and Latin America. Vaccination programs must be tailored in function of regional and national epidemiological specificities.
- Introduction of dengue vaccination in national immunization programs must take into account the special features of each country without detriment to the coverage of the vaccines already in use. The need to return for another vaccination can represent a hardship both economically and logistically.
- Alternative funding will be needed to finance vaccination programs in some countries located in endemic zones.
- Long-term phase 4 effectiveness and tolerance field studies must be planned in collaboration with national authorities.

All these challenges and obstacles have been taken into account in the development of Sanofi Pasteur's live attenuated tetravalent vaccine. Research for development of a dengue vaccine began during the 1990s. Clinical studies with the most promising tetravalent vaccine were started in the 2000s. Trials carried out in adults in the United States have shown that administration of three doses of the tetravalent candidate vaccine was 100% successful in inducing an antibody response capable of neutralizing all four dengue virus serotypes. Phase II clinical trials are now under way in children and adults in Mexico, Peru, and the Philippines.

The first clinical trial in children began in Thailand in February 2009. The purpose is to evaluate the effectiveness of the tetravalent dengue vaccine in children. The study is being conducted in the Ratchaburi province in collaboration with the University of Mahidol and the Thai Ministry of Health as well as the Pediatric Dengue Vaccine Initiative (PDVI). This effectiveness trial in Thailand will be a crucial for successful development of a live attenuated tetravalent vaccine.

KEY WORDS • Dengue. Arbovirus disease. Tetravalent vaccine. Development.

La dengue est une maladie tropicale qui touche plus de 110 pays de part le monde, avec une population à risque de développer l'infection qui dépasse les 3 milliards d'individus.

D'après l'OMS, chaque année, 70 à 500 millions de personnes sont infectées, 2 millions présentent des formes graves et on

déplore plus de 20 000 décès, surtout chez l'enfant. Du fait de l'absence de laboratoire spécialisé dans beaucoup de régions d'endémie et du manque de spécificité des formes cliniques, l'incidence de la dengue et son poids économique sont clairement sous-évalués.

Cette maladie est due à un arbovirus de la famille des *Flaviviridae* et du genre *Flavivirus*, dont il existe 4 sérotypes. Il n'y a pas de protection croisée entre ces sérotypes.

• Correspondance : remy.teyssou@sanofipasteur.com

La maladie est transmise par la piqûre d'un moustique du genre *Aedes*, principalement *Aedes aegypti*. *A. albopictus* joue également un rôle dans l'expansion de la maladie, et localement d'autres espèces peuvent être impliquées (par exemple, *A. polynesiensis* dans le pacifique sud).

Il n'existe pas de traitement spécifique, et la prise en charge des formes sévères fait appel aux traitements symptomatiques des complications hémorragiques et du choc hypovolémique.

La prévention repose sur la lutte anti-vectorielle, dont on connaît les limites sur le terrain.

Il s'agit donc d'une maladie émergente préoccupante, dont l'impact en santé publique est considérable. Le coût humain de la maladie, son poids économique et l'absence de mesure de prévention spécifique et efficace, plaident pour le développement d'un vaccin. Cependant, le développement d'un vaccin et sa mise à disposition pour les populations qui en ont besoin se heurtent à de nombreux obstacles.

Ainsi, les défis qui vont accompagner le développement du candidat vaccin sont complexes et multiples :

- l'absence de modèle animal qui va avoir un impact important sur la stratégie de développement préclinique ;
- la nécessité pour obtenir une efficacité satisfaisante de développer un vaccin vivant atténué ;
- la présence de 4 sérotypes antigéniquement distincts, avec des risques de compétition entre les souches vaccinales ;
- le risque immunologique lié à la théorie des anticorps facilitateurs qui seraient à l'origine des formes graves de la maladie ;
- l'absence de corrélat immunologique de protection et de vaccin préexistant, qui va nécessiter en phase clinique la mise en place d'études d'efficacité à très large échelle ;
- les défis industriels liés à la production d'un tel vaccin tétravalent sont également immenses.

Cependant, le développement et la production d'un vaccin efficace et fiable, ne sont qu'une première étape. Pour assurer la protection des populations qui en ont besoin, un certain nombre de barrières géographiques, économiques, réglementaires et logistiques doivent être identifiées et prises en compte :

- l'épidémiologie de la dengue est hétérogène. L'âge pour lequel la probabilité de développer la maladie est la plus grande n'est pas le même dans les régions d'Asie et d'Amérique Latine. La vaccination devra donc se faire en fonction des spécificités épidémiologiques régionales et nationales ;

- l'introduction de la vaccination contre la dengue dans les programmes nationaux de vaccinations devra se faire en tenant compte des particularités de chaque pays, sans mettre en péril la couverture vaccinale obtenue avec les des vaccins déjà existants. L'obligation d'une visite supplémentaire peut représenter un poids logistique et économique non négligeable ;

- pour certains pays des régions endémiques, des voies alternatives de financement devront être trouvées ;

- la nécessité d'études de phase 4 d'efficacité sur le terrain à long terme et de tolérance devra être discutée avec les autorités nationales.

Ces nombreux défis et obstacles ont été pris en compte au cours du développement du vaccin tétravalent vivant atténué de Sanofi Pasteur. Les recherches visant à mettre au point un vaccin contre la dengue ont débuté dans les années 1990. Les études cliniques avec le vaccin candidat tétravalent le plus prometteur ont démarré dans les années 2000. Lors d'une étude réalisée aux Etats-Unis chez des adultes, l'administration de trois doses du vaccin candidat tétravalent a induit, chez 100 % des participants, une réponse anticorps capable de neutraliser les quatre sérotypes du virus responsables de la dengue. Des études cliniques de phase II sont menées actuellement au Mexique, au Pérou et aux Philippines, chez des enfants et des adultes.

Le premier essai clinique d'efficacité chez l'enfant a débuté en février 2009 en Thaïlande. Son objectif est d'évaluer l'efficacité chez les enfants du vaccin tétravalent contre la dengue. Cette étude est menée dans la province de Ratchaburi, en collaboration avec l'Université de Mahidol et le ministère de la Santé Publique de Thaïlande, ainsi que l'Initiative pour un vaccin pédiatrique contre la dengue (Pediatric Dengue Vaccine Initiative – PDVI). Cette étude d'efficacité en Thaïlande est une étape clé dans le développement du vaccin vivant atténué tétravalent.