UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2017 **N° 58**

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

SOFIA PEREZ WEIGEL

Présentée et soutenue publiquement le 15 Décembre 2017

LA STRATÉGIE DE PRÉQUALIFICATION DU PREMIER VACCIN CONTRE LA DENGUE.

Président : **M. Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie Thérapeutique**

Membres du jury : **Mme Berthe-Marie IMBERT, Professeur de Virologie, Praticien Hospitalier**
M. François VERDIER, Pharmacien, Associate Vice-President, Affaires Réglementaires, Sanofi Pasteur
M. Olivier LAPUJADE, Pharmacien, Expert scientifique, Equipe de préqualification des vaccins, OMS

Remerciements,

A Monsieur Jean-Michel Robert,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Madame Berthe-Marie Imbert,

Je remercie ma directrice de thèse Madame Berthe-Marie Imbert, pour son intérêt, son soutien et sa disponibilité durant la rédaction de ma thèse.

A Monsieur François Verdier,

Je remercie mon maître de stage, François Verdier, pour son accueil, sa confiance, ses conseils pendant le stage et pendant la rédaction de la thèse. Merci également de m'avoir proposé ce sujet de thèse. Enfin, merci pour cette expérience qui a confirmé mes vœux de poursuivre dans le domaine des affaires réglementaires.

A Monsieur Olivier Lapujade,

Un grand merci pour votre disponibilité, gentillesse et conseils pendant la correction de ce manuscrit. Je vous remercie également le temps pris pendant ma visite à l'OMS et les explications sur ce sujet de préqualification. Je vous suis vraiment reconnaissante. Merci de me faire aussi l'honneur de participer au jury de cette thèse.

A Madame Sophie Tourneux,

Je te remercie sincèrement pour la superbe expérience au quotidien pendant mon stage. Merci pour toute la confiance et les responsabilités accordées. Ce fut un vrai plaisir de travailler avec toi.

A Jerome Colas,

Un grand merci pour tous les conseils qui m'ont aidé à construire mon projet professionnel.

A mes collègues de Sanofi Pasteur,

Merci pour cette expérience et ces mois de stage. J'ai beaucoup apprécié la cohésion d'équipe et l'ambiance de travail.

A mes parents,

Gracias a ustedes, por su apoyo incondicional durante estos años de estudio a distancia. Espero que el objetivo se haya cumplido. Gracias por todos los consejos, profesionales y personales, y todo el apoyo moral durante mis estudios. Este mérito es enteramente compartido con ustedes.

A ma sœur,

Gracias por tu apoyo y tus consejos. Gracias por la relectura de la tesis y corrección.

A ma chère binôme,

Tu es un pilier très important pour moi, depuis le début de ces longues péripéties du début. La pharmacie, les TPs, les exposés et les ballades dans l'Erdre n'auraient pas été les mêmes sans toi. Merci pour ta relecture et pour ta grande amitié.

A mes copines de Pharmacie,

Merci pour votre soutien pendant ces années d'études. J'ai pu trouver avec vous une famille à Nantes.

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir laissé entrer dans votre famille et de m'avoir inclus toutes ces années à Nantes.

Et à Adrien Braud,

Je te remercie sincèrement pour tout le soutien apporté dès le début des études en Pharmacie. Tu as toujours été à mes côtés et ma vie ne serait pas la même sans toi. Merci aussi pour ta précieuse relecture.

Table des matières

Liste des figures 6
Liste des tableaux 8
Abréviations 9
Introduction 12
Partie I: Le virus et la dengue 14
I. Le virus 14
A. Famille 14
B. Structure 14
C. Cycle de réplication 15
II. La dengue 16
A. Epidémiologie 16
B. Le coût économique de la dengue 19
C. Le vecteur 20
D. Contrôle du vecteur 23
E. Les symptômes 23
F. Le traitement 26
III. Le futur de la dengue 31
Partie II: Le vaccin contre la dengue 32
I. Le développement du premier vaccin contre la dengue. 32
A. Le besoin 32
B. La complexité du développement d'un candidat-vaccin 33
a) Tétravalence 33
b) Réponse immunitaire protectrice 33
c) Absence de modèle animal 33
d) Risque hypothétique de potentialisation immunitaire 33
C. La mise en place 34
II. Dengvaxia™ 34
A. Développement 34
a) Construction du vaccin 35
b) Développement initial 36
c) Développement industriel 43
d) Etudes non cliniques 44
e) Etudes cliniques 45

B. L'Autorisation de Mise sur le Marché 53
Partie III: La préqualification 55
I. Le service de préqualification fourni par l'OMS 55
A. Introduction 55
B. Définition de la préqualification 57
C. Objectifs de la préqualification 58
a) Objectifs Principaux 58
b) Objectifs Secondaires 60
c) En résumé 62
D. Principes de la préqualification 63
E. Conditions exigées pour la préqualification 63
a) Inscription du vaccin à la liste des vaccins prioritaires 63
b) Le vaccin candidat à la préqualification répond aux caractéristiques PSPQ 63
c) Recours aux ANRs 67
d) Autorisation de mise sur le marché (AMM) 70
F. Etapes de la procédure classique 71
a) Demande officielle et réponse 71
b) Soumission de l'application 72
c) Conformité aux critères PSPQ 74
d) Procédure de « screening » pour l'acceptation, demande d'information ou rejet 74
e) Revue du dossier 75
f) Contrôle des échantillons 75
g) Audit des sites de production 76
h) Rapport et résultat de l'évaluation 77
i) Obligations après obtention de la préqualification 78
j) Rapport annuel 79
G. La «streamlined procedure» 79
H. Aspect spécifique: le VVM 81
II. L'aspect stratégique pour la préqualification de Dengvaxia™ 85
A. La demande 85
B. Contexte 85
C. Les conditions à la préqualification 88
a) Inscription du vaccin à la liste des vaccins prioritaires 88
b) Le vaccin candidat à la préqualification répond aux caractéristiques PSPQ 88

c) Recours aux ANRs responsables 90
d) Autorisation de mise sur le marché (AMM) 91
D. Le dossier 93
III. Discussion 97
Conclusion 99
Bibliographie 101
Annexe 1- Commentaires draft guideline Sanofi Pasteur 109
Annexe 2- Permission request for WHO copyrighted material 114

Liste des figures

Figure 1 Dendrogramme représentant les relations entre les flavivirus. Représentation de la distance entre les flavivirus basée dans la séquence en acides aminés de la protéine (E). Les différents sérocomplexes sont montrés en couleurs : rouge pour le virus de la dengue; vert pour le virus de l'encéphalite japonaise; orange pour le virus de la fièvre jaune; et bleu pour le virus de l'encéphalite à tiques. D'après (5) 15
Figure 2 Fardeau mondial de la dengue 2014 - Data acquis par *Bhatt* et ses collèges, Healthmap et l'OMS pour indiquer la quantité relative de dengue à niveau mondial selon les meilleures estimations. D'après (9). 17
Figure 3 Cycle de vie du moustique *Aedes aegypti*. D'après (14) 21
Figure 4 Transmission de la dengue. D'après (13) 22
Figure 5 Evolution de la maladie de la dengue. D'après (17). 24
Figure 6 Manifestations de l'infection virale de la dengue selon l'OMS. D'après (18) (19). 24
Figure 7 Objectifs fixés par l'OMS pour réduire la dengue en 2020. D'après (22) 31
Figure 8 Construction des vaccins recombinants. Les gènes des protéines structurales (PrM et E) du virus vaccinal de la fièvre jaune 17D sont remplacés par les gènes correspondants de chacun des quatre sérotypes de virus dengue. Ces gènes proviennent de virus ayant subi un minimum de passages *in vitro* après isolement sur le terrain. Après obtention des ADNc, transcription et transfection de l'ARN correspondant dans des cellules Vero, quatre virus chimériques sont obtenus, dont la combinaison forme un vaccin tétravalent (TV). Chaque vaccin monovalent présente un phénotype de surface correspondant à un sérotype de virus dengue, tout en ayant en commun le même moteur de réplication du virus vaccinal fièvre jaune 17D. D'après (26) 35
Figure 9 Recherches concernant la stabilité génétique et la stabilité phénotypique. D'après (27) 36
Figure 10: Immunogénicité chez des cellules primaires et transformées de singe. Abréviations: m-DCS: monocyte-derived dendritic cells; CYD1-4: dengue vaccine serotypes 1-4; YFD 17D: yellow fever virus strain 17D; IFN: interferon. D'après (27) 38
Figure 11: La sécurité non clinique a été effectuée chez la souris, le singe cynomolgus et le lapin. Abréviations: NCS: non clinical safety ; DART : developmental and reproductive toxicology ; IV : intravenous. D'après (27) 39
Figure 12 Risques hypothétiques dans plusieurs modèles in vitro et in vivo, et les réponses B et T dans les essais cliniques de phase I et II. Abréviation: YFD 17D: yellow fever virus strain 17D. D'après (27) 42
Figure 13 Evaluation clinique initiale. D'après (26). 43
Figure 14 Organigramme de l'EMP. D'après (48) 55
Figure 15 Organigramme du RHT. D'après l'OMS. 56
Figure 16 - Principes de la préqualification. D'après (52,63). 63
Figure 17 Niveaux de maturité. D'après (67) 69
Figure 18 Rôles principaux de l'ANR pendant la préqualification. D'après (52). 70
Figure 19 Etapes principales de la procédure de préqualification. D'après (61). 71
Figure 20 Vaccine Vial Monitor. D'après (66) 82
Figure 21 Comment lire un VVM, d'après (77). 83
Figure 22 Interprétation du VVM, d'après (76) 83
Figure 23 Bénéfices du VVM. D'après (65) 84
Figure 24 Les 3 étapes d'enregistrement dans les pays en voie de développement. D'après (80). 87
Figure 25 Enregistrement du vaccin contre la dengue en juillet 2017. D'après (84). 92
Figure 26 Dengvaxia™ présentation 1D en Amérique Latine. D'après (88) 93
Figure 27 - Dengvaxia™ présentation 5D au Brésil. D'après (89). 93

Figure 28 Structure eCTD. D'après (91) 95
Figure 29 Structure NeeS. D'après (93)..... 96

Liste des tableaux

Tableau I - Estimation de la charge mondiale de la dengue en 2010 par continent. (10)..... 18
Tableau II Démarche par étapes pour la prise en charge de la dengue. D'après (17) 27
Tableau III Prise en charge des cas de dengue. D'après (17)..... 30
Tableau IV Synthèse des essais cliniques de phase III, (28,41,42,44) 51
Tableau V Résumé des présentations de Dengvaxia™ 54
Tableau VI Sélection à la préqualification selon les critères PSPQ. D'après (64). 65
Tableau VII Caractéristiques obligatoires. D'après (64). 65
Tableau VIII Caractéristiques critiques. D'après (64). 65
Tableau IX Catégories de VVM D'après (76,77). 83
Tableau X Caractéristiques obligatoires appliqués à Dengvaxia™. D'après (57). 89
Tableau XI Caractéristiques critiques appliqués à Dengvaxia™. D'après (64). 89

Abréviations

((+)ssRNA) : Single Strand Positive Ribonucleic Acid

ADE: Antibody Dependent Enhancement

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AINS: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMC : Advanced Market Commitment

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANR : Autorité Nationale de Réglementation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (au Brésil)

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm: Acide Ribonucléique Messager

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

$CCID_{50}$: Determination of the 50% Cell Culture Infective Dose.

CMC: Chemistry, Manufacturing and Controls

COFEPRIS: Commission Fédérale pour la Protection contre les Risques Sanitaires (au Mexique)

CPA: Cellule Présentatrice d'Antigène

CTD: Common Technical Document ou sa forme électronique eCTD.

CYD: Virus Recombinant contre la Dengue

CYD-TDV : Vaccin Viral Tétravalent Recombinant contre la Dengue

CYDxy : Etude Clinique du Virus Recombinant contre la Dengue numéro xy

DART: Developmental and Reproductive Toxicology Studies

DCVMN: Developing Countries Vaccine Manufacturers Network

DENV : Virus de la Dengue

ECBS: Comité d'Expert de la Standardisation Biologique

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EMA: European Medicines Agency

EMP : Médicaments essentiels et produits de santé

FDA: Food and Drug Administration

GAVI: Global Alliance for Vaccines and Immunization

Hib: *Haemophilus influenzae* de type b

HLA-DR: Human Leukocyte Antigen-Antigen D Related

HPV:	Human Papilloma Virus
HT:	Hematocrite
I.V.:	(Voie) Intraveineuse
ICH:	International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IFPMA:	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations
IgM:	Immunoglobuline de type M
IL:	Interleukine
JEV :	Japanese Encephalitis Virus
Kb:	Kilo Base
mL:	Millilitre
NeeS:	Non-eCTD Electronic Submissions
NS:	Non Structural Protein
OGM :	Organisme Génétiquement Modifié
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ONU:	Organisation des Nations Unies
ONUSIDA:	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/SIDA
OPS :	Organisation Panaméricaine de la Santé
PAHO:	Pan American Health Organization
PQT:	Prequalification Team
PSF:	Product Summary File
PSPQ:	Programmatic Suitability of Vaccine Candidates
PSUR:	Periodic Safety Update Reports
R & D :	Recherche et Développement
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RHT:	Regulation of Medicines and other Health Technologies
RSS:	Regulatory Systems Strengthening
RT-PCR:	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SAGE:	Strategic Advisory Group of Experts
SAV:	Safety and Vigilance
SRA:	Stringent Regulatory Authority
SV40:	Simian Virus 40
TBEV:	Tick-Borne Encephalitis Virus
TDV:	Vaccin Tétravalent contre la Dengue

TNF:	Tumor Necrosis Factor
TRS:	Technical Report Series
TSN:	Technologies Standards and Norms
TV:	Vaccin Tétravalent
UNICEF :	Fond des Nations Unies pour l'Enfance
UNITAID:	International Drug Purchase Facility
VVM:	Vaccine Vial Monitor
WNV:	West Nile Virus
XML:	Extensible Markup Language
YFV:	Yellow Fever Virus
YF-VAX™:	Vaccin contre la Fièvre Jaune
ZIKV:	Virus de Zika

Introduction

La dengue, est une maladie virale transmise à l'Homme par des moustiques du genre *Aedes*. Il existe quatre sérotypes du virus de la dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4) qui circulent tous à l'échelle mondiale. L'incidence de la dengue progresse actuellement de manière très importante: avant 1970 seuls 9 pays avaient connu des épidémies de dengue sévère; désormais la maladie est actuellement endémique dans plus de 100 pays. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que l'incidence annuelle mondiale de la dengue se situe entre 50 et 100 millions de cas au cours des dernières années. Les régions les plus touchées sont essentiellement les régions tropicales d'Asie, d'Amérique Latine et d'Afrique. Environ la moitié de la population mondiale est exposée au risque.

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique pour combattre le virus. La prise en charge clinique repose sur un traitement de soutien et de réhydratation. Auparavant, le seul moyen de combattre ou de prévenir la transmission du virus de la dengue, consistait à mener des interventions anti-vectorielles. L'introduction du premier vaccin tétravalent en 2015 par Sanofi Pasteur fait partie d'une stratégie globale de lutte contre le virus. Le vaccin CYD-TDV contre la dengue contient, comme substances actives, quatre virus recombinants vivants atténués représentant les quatre sérotypes. Le vaccin est disponible en flacon monodose ou multidose. Il se présente sous forme de produit lyophilisé à reconstituer avant l'injection sous-cutanée à l'aide d'une solution stérile de chlorure de sodium.

Pour être commercialisé, tout vaccin doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché délivrée par des autorités compétentes de chaque pays. En juillet 2017, Dengvaxia™ comptait avec 18 enregistrements à niveau mondial. La majorité des premiers marchés sont privés notamment en raison du prix élevé de ce nouveau vaccin. Ces marchés privés concernent une population généralement aisée dans les pays en voie de développement. Parmi les 18 enregistrements, il y a deux marchés publics importants: les Philippines et le Brésil. Pour que Dengvaxia™ soit éligible à des appels d'offre pour d'autres marchés publiques et ainsi atteindre une plus grande échelle de vaccinations, la «Pan American Health Organization» (PAHO) a émis le souhait que Dengvaxia™ soit préqualifié. La préqualification est un service de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui émet une recommandation et permet l'achat de vaccins par les institutions des Nations Unies (UNICEF, PAHO…) pour viser un marché public.

Cette thèse aborde des aspects de santé publique, des aspects économiques, des aspects scientifiques du développement du vaccin et des aspects réglementaires sur la préqualification. L'objectif est de présenter la stratégie de soumission du dossier de préqualification du premier vaccin contre la dengue à l'OMS. De cette manière, une première partie sera dédiée à la description du virus de la dengue et de la maladie. Une deuxième partie rassemblera les résultats des recherches précliniques, cliniques et industrielles liés au développement de ce vaccin. Enfin, en dernière partie, nous allons décrire ce qu'est la préqualification et comment elle est envisagée pour le dossier de Dengvaxia™.

Partie I: Le virus et la dengue

I. Le virus

A. Famille

Le genre *flavivirus* (en latin *flavus* qui signifie jaune, à cause de la jaunisse induite par les virus de la fièvre jaune) appartient à la famille des *Flaviviridae.* Il comprend une large famille de plus de 70 virus transmis par des arthropodes comme le virus de la fièvre jaune (YFV), le virus de West Nile (WNV), le virus de l'encéphalite à tiques (TBEV), le virus de l'encéphalite japonaise (JEV), le virus de Zika (ZIKV) et le virus de la dengue(DENV). (1) (2)

B. Structure

Les virions sont constitués d'une membrane (M) composée d'une bicouche lipidique, avec deux ou plusieurs types de glycoprotéines d'enveloppe (E) qui entourent une nucléocapside. La nucléocapside contient un génome viral constitué d'un seul brin d'ARN positif avec des multiples petites copies de protéines de capside (C). Le génome viral est d'environ 11 kb ((+) ssRNA) et est libéré dans la cellule après l'entrée cellulaire. Il code une seule et large polyprotéine, qui est clivée en trois protéines structurales (Envelope, E ; précurseur de membrane, prM ; et capside C) et en 7 protéines non structurales (NS) (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b et NS5). (3)

Le génome viral ((+) ssRNA):

- Agit comme modèle pour la synthèse de l'intermédiaire de l'ARN négatif ((-) ssRNA) qui lui-même agit aussi comme modèle pour la synthèse du génome codant ((+) ssRNA),
- Agit comme modèle pour la synthèse de la réplication virale.

La partie 5' finale du génome ((+) ssRNA) possède une coiffe qui joue un rôle essentiel dans l'initiation de la traduction à l'intérieur de la cellule. Cette coiffe agit comme ARNm eucaryote, et protège le génome contre des RNA endogènes exo nucléases de la cellule hôte.

Il existe quatre sérotypes du virus de la dengue: DENV-1 ; DENV-2 ; DENV-3 et DENV-4. Chaque sérotype DENV partage environ 65% de son génome avec les autres. La séquence en acides aminés de la protéine (E) diffère de 63 à 78% parmi les sérotypes du virus de la dengue et de 96 à 97% entre chaque génotype parmi chaque sérotype. (Figure 1) (4)

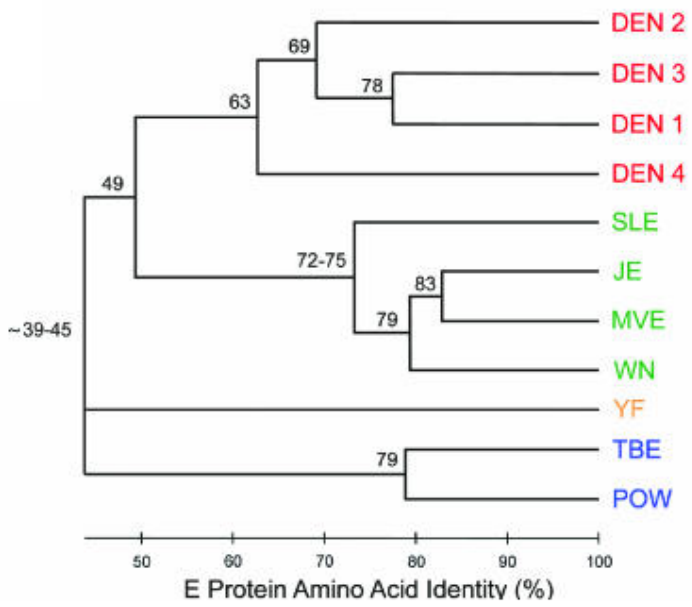


Figure 1 Dendrogramme représentant les relations entre les flavivirus. Représentation de la distance entre les flavivirus basée dans la séquence en acides aminés de la protéine (E). Les différents sérocomplexes sont montrés en couleurs : rouge pour le virus de la dengue; vert pour le virus de l'encéphalite japonaise; orange pour le virus de la fièvre jaune; et bleu pour le virus de l'encéphalite à tiques. D'après (5)

Les quatre sérotypes partagent des relations antigéniques, cependant si l'infection avec un sérotype confère une protection à vie contre ce sérotype, cela n'implique pas nécessairement une protection contre un nouveau sérotype hétérologue. (6) Pour être immunisé à long terme contre les quatre sérotypes, il faut avoir quatre infections différentes avec les quatre sérotypes différents.

La glycoprotéine d'enveloppe (E) semblerait responsable d'importantes propriétés pathologiques du virus comme la liaison au récepteur cellulaire, l'hémagglutination d'érythrocytes et l'induction d'anticorps neutralisants et de la protection immunitaire. (7)

C. Cycle de réplication

Le cycle de multiplication virale se déroule d'abord dans des cellules dendritiques puis dans des monocytes et macrophages. La liaison du virus à sa cible cellulaire est suivie d'une endocytose médiée par des récepteurs cellulaires spécifiques aux protéines de l'enveloppe virale. Le faible pH de la voie endosomique intracellulaire induit la fusion de l'enveloppe virale avec les membranes cellulaires. Suivant la décapsidation de la nucléocapside, le génome d'ARN viral est libéré dans le cytoplasme.

Les protéines virales sont produites au cours du cycle multiplicatif viral en tant qu'une seule et longe polyprotéine de plus de 3000 acides aminés. Cette dernière est clivée par une combinaison de protéases virales (codées dans le domaine N-terminal de la protéine NS3 non structurale, qui requiert de l'activité de NS2B) et cellulaires localisées parmi les organites comme le Golgi.

La réplication (la réplication correspond au recopiage du génome) d'ARN viral a lieu dans le cytoplasme par des complexes de réplication associés à des membranes péri-nucléaires. Les virions ainsi fabriqués sont assemblés et bourgeonnent dans les compartiments intracellulaires, notamment le réticulum endoplasmique, puis transitent à travers la cellule hôte pour être relargués à la surface cellulaire et pouvoir infecter une nouvelle cellule. Le cycle est ainsi bouclé. (2)

II. La dengue

A. Epidémiologie

La dengue est une infection transmise par des vecteurs tels que les moustiques *Aedes* aux hommes et aux femmes de tous les âges. En termes de nombre de personnes infectées, elle est de loin la maladie la plus dévastatrice de toutes les maladies virales transmises par des arthropodes. La dengue, est une maladie systématique aigue qui s'est établit globalement par des cycles de transmission endémique et épidémique. Pour rappel, le mot endémique témoigne de la présence de la maladie en permanence; le mot épidémique traduit une propagation rapide d'une maladie infectieuse à un grand nombre de personnes.

En 2013, cette arbovirose est endémique dans plus de 100 pays dans la ceinture tropicale d'Asie, d'Amérique Latine, du Pacifique, elle circule de même à travers l'Afrique et a récemment été détectée aux États-Unis et en Europe (Figure 2). L'incidence a été multipliée par 30 fois au cours des 50 dernières années. (6) (8)

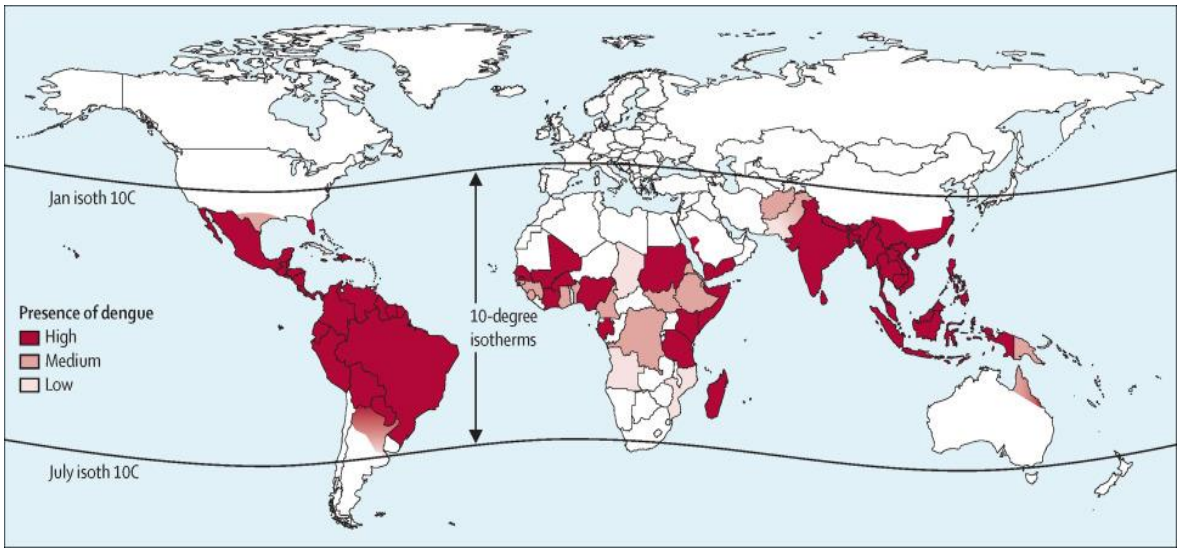


Figure 2 Fardeau mondial de la dengue 2014 - Data acquis par *Bhatt* et ses collèges, Healthmap et l'OMS pour indiquer la quantité relative de dengue à niveau mondial selon les meilleures estimations. D'après (9).

Malgré cela, le poids de la maladie n'est pas bien connu partout, en particulier en Inde, en Indonésie, au Brésil, en Chine, et dans le continent africain. Certaines études prospectives, calculent qu'entre 2 et 28 fois plus de cas de dengue se produisent que ceux rapportés par les systèmes de surveillance nationaux. La maladie s'est également propagée en Afrique, bien que le manque de suspicion clinique et tests diagnostiques ait probablement sous-estimé la prévalence de la dengue dans le passé. De plus, en Afrique, l'information recueillie est incomplète à cause des faibles systèmes de collecte de données. Améliorer cette collecte d'informations, permettrait de mieux améliorer les estimations de la charge et la répartition de la dengue en Afrique.

L'estimation de la charge mondiale de la dengue, s'avère compliquée. Elle est souvent exprimée en nombre d'infections (avec ou sans symptômes). D'après une étude publiée en 2013 dans la revue scientifique *Nature*, le nombre de cas de dengue (analysé par des modèles géostatistiques), estime à plus de 3,6 milliards les individus vivant dans des zones de transmission avec une approximation de 96 millions de cas de dengue par an. (10)

Parmi les 96 millions de cas apparents de dengue au niveau mondial en 2010 (Tableau I), le continent asiatique représente environ 70% de la charge de l'infection et se caractérise par de grandes zones de densité avec des régions peuplées coïncidant avec une très grande aptitude à la transmission de la maladie. L'Inde semblerait contribuer à 34% de cette charge totale avec environ plus de 33 millions de cas de dengue. Le continent américain, représente environ 14%

avec une estimation de 13 millions de cas par an. La moitié de ces cas, ont eu lieu soit au Brésil ou au Mexique. Leurs résultats indiquent que le poids démographique de la dengue en Afrique est presque équivalent à celui du continent américain, avec 16% de la charge totale et environ 16 millions de cas par an. Ces approximations représentent une charge supérieure que celle estimée précédemment. Cette disparité supporte la notion que la dengue est une maladie largement sous-estimée en Afrique, masquée également par les symptômes similaires à d'autres maladies.

Tableau I - Estimation de la charge mondiale de la dengue en 2010 par continent. (10)

	Apparent	Inapparent
	Millions (credible interval)	Millions (credible interval)
Africa	15.7 (10.5–22.5)	48.4 (34.3–65.2)
Asia	66.8 (47.0–94.4)	204.4 (151.8–273.0)
Americas	13.3 (9.5–18.5)	40.5 (30.5–53.3)
Oceania	0.18 (0.11–0.28)	0.55 (0.35–0.82)
Global	96 (67.1–135.6)	293.9 (217.0–392.3)

L'estimation au cours de cette étude (10) sur la charge mondiale de la dengue en 2010, est trois fois supérieure à celle de l'OMS. Leur définition de l'infection est plus large et englobe toute perturbation de la routine quotidienne de la personne infectée, et par conséquent, permet d'inclure un plus grand nombre de personnes. Cette définition est plus complète et permet ainsi de reporter des cas de dengue plus nombreux que ceux rapportés par les systèmes de surveillance nationaux. Parmi les biais supplémentaires, le diagnostic erroné et les failles dans le traitement des données des systèmes de santé des différents pays contribuent au mauvais décompte de la maladie. En enlevant ces disparités, les estimations peuvent être comparables et rapportés de la même façon que celles par l'OMS. (10)

Une autre étude publiée dans *The Lancet*, estime que l'incidence des infections apparentes en 2010 est plus faible que celle de Bhatt et ses collègues. Leur modèle estime une incidence apparente en augmentation entre les années 1990 et 2013, avec un nombre de cas apparents qui double chaque décennie: environ 8,3 millions cas de dengue en 1990 à 58,4 millions en 2013. Cependant il semblerait que l'incidence entre les deux études n'est significativement pas différente au niveau statistique. Cette étude estime également qu'une moyenne de 9221 personnes sont décédées à cause de la dengue entre les années 1990 et 2013. Les taux de mortalité le plus élevé étant chez les patients de moins d'un an puis ensuite diminue avec l'âge pour ré-augmenter à partir de 45 ans. Une proportion légèrement supérieure de mortalité

s'observe chez les femmes (51,5%) en 2013. La majorité de la mortalité ayant lieu dans le sud-est de l'Asie. (11)

Ces deux approches ont donné des résultats dans la fourchette couramment citée qui estime que l'incidence de la dengue est prévue entre 50 et 100 millions de cas, l'incidence réelle se situe vraisemblablement dans cet intervalle.

Les estimations du nombre de cas de dengue pourraient être modifiées prochainement avec l'arrivée de la vaccination. Avec la perspective d'un nouveau vaccin sur le marché, des estimations plus précises de l'incidence à travers différents âges s'avère important pour la compréhension des recommandations de l'utilisation des vaccins.

B. Le coût économique de la dengue

En ce qui concerne le fardeau économique de la dengue, en prenant en compte l'estimation de l'épidémiologie par Bhatt et ses collègues, en combinaison avec les coûts du traitement de la dengue (fournis par l'OMS), et les coûts dus à la perte de productivité (fournis par le Fonds Monétaire International (FMI)), le coût économique global de la dengue est estimé à 39,3 milliards de dollars américains en 2011.

Les estimations économiques au niveau des pays ou des régions varient souvent selon plusieurs aspects: les coûts considérés, le nombre d'années de données utilisées, les décisions sur la façon d'extrapoler les données, le choix de l'analyse de perspective des coûts (pour le fournisseur ou pour la société), la couverture géographique et la devise monétaire. Ces différences provoquent de nombreux obstacles à la comparaison des résultats des études. Néanmoins, les estimations de la charge économique montrent que les pays à faibles et moyens revenus situés dans les zones tropicales, sont les plus touchés par la dengue et font face à une énorme charge.(12)

Les coûts de la dengue se divisent principalement en:

- Une grande fraction (50-60%) du coût estimé dû à la perte de la productivité.
- Une charge importante du coût estimé dans le contrôle du vecteur des systèmes de santé (entre 40 et 72%).

Le fardeau économique entre chaque pays peut varier selon le financement des différents systèmes de santé.

La charge économique du contrôle du vecteur, est une portion importante dans l'estimation globale. Cependant, ces coûts sont également partagés avec d'autres virus transmis par *Aedes aegypti* comme Zika, et Chikungunya. Malgré tout, un contrôle efficace du vecteur ne peut jamais être atteint sans un accès généralisé à un assainissement et une fourniture d'infrastructures et pratiques qui garantissent un approvisionnement régulier et correct en eau potable. La qualité de l'eau et des infrastructures doit être amélioré dans les pays endémiques. Le contrôle du vecteur, affecterait également la répartition de ces autres maladies. Les tentatives d'éradication du vecteur se sont souvent révélées inefficaces.

Par ailleurs, un outil prometteur contre la dengue, est l'utilisation d'un vaccin. Une meilleure estimation du poids de la maladie pourrait également optimiser les campagnes de vaccination et une meilleure évaluation du rapport coût/efficacité. L'implémentation d'un vaccin, réduirait le nombre de nouvelles infections et ainsi permettrait de réduire les coûts associés à la maladie du point de vue des particuliers, des ménages et de la société. (12)

C. Le vecteur

- Transmission classique

L'épidémiologie de la dengue est indissociable de l'écologie du vecteur. La transmission de la dengue se présente sous différentes formes que ce soit par saison (en un an) et cycliques (avec des pics d'épidémies certaines années). Ces formes peuvent être le reflet des interactions avec le climat (pluie et température), le moustique, le virus circulant et l'immunité de la population. Le principal vecteur de la dengue, *Aedes aegypti,* est très adapté aux milieux urbains et fortement attiré par le sang humain. Il se reproduit dans des collections d'eau, comme celles trouvées dans des bouteilles en plastique, des pots de fleurs, des drains et des pneus usagés. La croissance urbaine et rapide entraine souvent l'absence d'accès d'eau potable et amène les habitants à entreposer de l'eau dans leurs maisons dans des réservoirs, des jarres et d'autres conteneurs, qui sont des sites de reproduction idéaux. Un second vecteur de transmission de la dengue, le moustique *Aedes albopictus*, n'est pas aussi fortement attiré à l'espèce humaine, mais peut survivre à des températures plus froides que *Aedes aegypti* et peut être trouvé dans des zones boisées, ce qui pourrait étendre les zones ou les infections à dengue peuvent se propager.

Les moustiques mâles et femelles se nourrissent de nectars végétaux, de jus de fruits et d'autres sources végétales comme principale source d'énergie. Ce sont les moustiques femelles qui ont besoin de sang pour produire des œufs, c'est pour cette raison qu'ils se

nourrissent de sang humain. Chaque moustique femelle peut pondre plusieurs lots d'œufs pendant sa vie, et *Aedes aegypti* peut se nourrir de plusieurs repas sanguins avant de pondre des œufs. Lorsqu'une femelle est infectée par le virus de la dengue, le virus est présent dans les glandes salivaires. Au cours de la piqûre, le moustique femelle injecte de sa salive dans l'hôte humain afin de lui injecter des substances anticoagulantes pour faciliter son alimentation. Cette injection de salive à l'hôte transmet également le virus de la dengue. (13)

Le rôle de l'eau dans le cycle de vie du moustique est essentiel. Pendant leur développement, ils changent de morphologie et d'habitat. Les moustiques femelles pondent généralement leurs œufs au-dessus de la surface d'eau. Les larves éclosent des œufs lorsque les récipients sont remplis d'eau, surtout après des pluies (Figure 3). Les larves, étant aquatiques, se nourrissent de microorganismes présents dans l'eau, puis traversent des stades de développement (du premier au quatrième stade) dans lesquels elles perdent leur peau trois fois. Lorsqu'une larve arrive au quatrième stade, elle subit une métamorphose en une nouvelle forme également aquatique appelée *pupa*. Après deux jours, le moustique adulte se développe pleinement et se brise à travers la peau pour devenir terrestre et capable de voler.

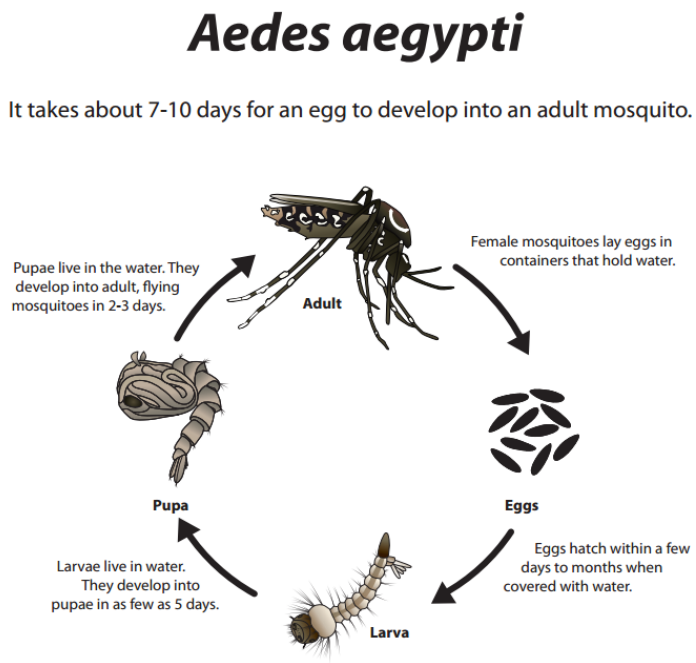
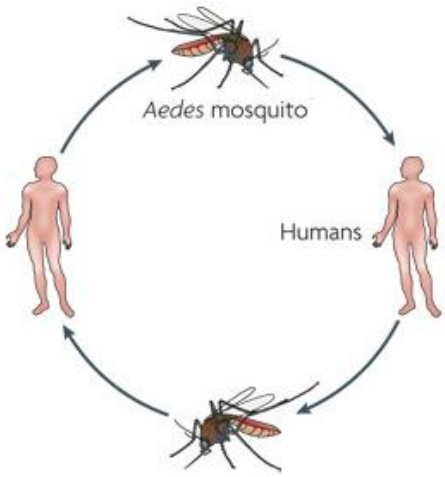


Figure 3 Cycle de vie du moustique *Aedes aegypti*. D'après (14)

La dengue est transmise aux humains par un cycle de transmission humain-moustique-humain (Figure 4). Typiquement, quatre jours après avoir été piqué par un moustique *Aedes aegypti*,

une personne va développer une virémie, c'est-à-dire une présence de virus dans le sang. Cette virémie reste pendant environ cinq jours dans le sang, mais peut durer jusqu'à 12 jours. Pendant le premier jour de la virémie, la personne ne développe aucun symptôme de la



dengue, ces derniers arrivent environ dans les cinq jours suivant la piqûre.

Figure 4 Transmission de la dengue. D'après (13)

Un moustique non infecté par le virus de la dengue devient lui-même vecteur de la maladie, en se nourrissant du sang d'une personne infectée par le virus de la dengue. Le moustique doit faire son repas sanguin pendant la phase de virémie, quand la personne infectée possède un fort taux de virus dans le sang. Une fois que le virus entre dans le moustique, il se répand à travers le moustique et gagne l'abdomen pour se multiplier pendant une période de 8 à 12 jours. Après cette période, le moustique infecté peut transmettre le virus de la dengue à une autre personne pendant son alimentation sanguine. Une fois infecté par le virus de la dengue, le moustique sera infectieux toute sa vie. Les moustiques infectés peuvent continuer à transmettre le virus de la dengue à des personnes en bonne santé pour le reste de leur vie.

La transmission du virus ne se fait pas par voie respiratoire, sexuelle, orale ou par contact. (12,15)

- Transmissions mineures.

Le virus de la dengue peut être transmis par transfusion sanguine à partir d'une personne infectée. Les mesures de précaution doivent être prises pour écarter le don du sang de

personnes atteintes de la maladie, également pour la prévention des accidents d'exposition au sang. Dans certains rares cas, la transplantation d'organes infectés par la dengue peut également être responsable d'une transmission. Il semble exister également une transmission de la dengue par une mère infectée à son fœtus, mais c'est plutôt au moment de l'accouchement, donc materno-néonatale. (16)

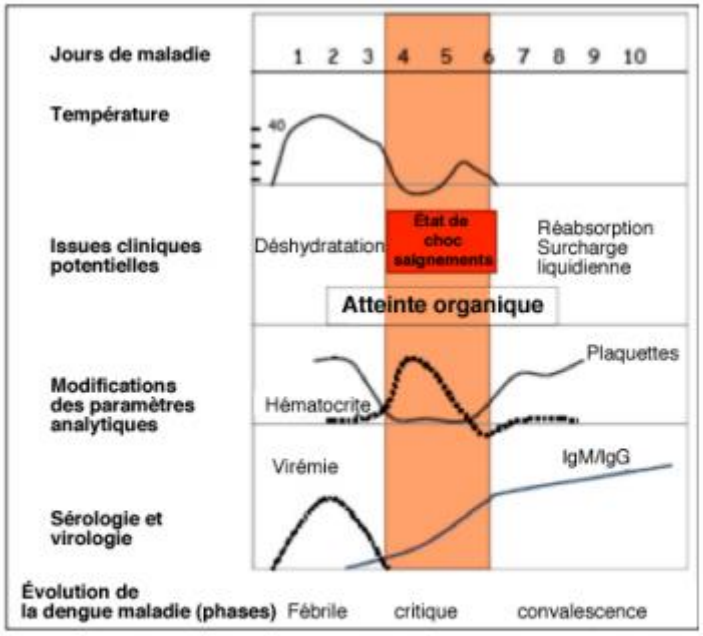
D. Contrôle du vecteur

Le contrôle du vecteur de transmission de la dengue, influence directement la prévention et la réduction de la transmission du virus. Même après l'implantation de la vaccination, la lutte anti vectorielle doit continuer à faire partie des stratégies de lutte pour réduire le risque et le fardeau de la maladie.

Les pays à faibles et moyens revenus doivent se concentrer sur la réduction de la source (élimination des conteneurs de reproduction), sur la gestion environnementale et la réduction de la multiplication des larves dans les récipients de stockage d'eau.

E. Les symptômes

Le cycle classique du virus chez l'Homme est composé d'une phase d'incubation avec multiplication virale, suivie d'une phase virémique. La dengue se présente sous différentes formes cliniques pouvant aller de manifestations cliniques bénignes à très sévères (Figure 5). Le virus de la dengue provoque une infection symptomatique ou une séroconversion asymptomatique. L'infection symptomatique est une maladie systémique. A l'issue d'une période d'incubation, la maladie évolue ensuite en trois phases: phase fébrile, phase critique et phase de convalescence.



IgM = taux d'immunoglobulines M ; IgG = taux d'immunoglobulines G ;
Température indiquée en degrés Celsius (°C)

Figure 5 Evolution de la maladie de la dengue. D'après (17).

La maladie de la dengue peut être asymptomatique ou symptomatique sous trois formes (Figure 6).

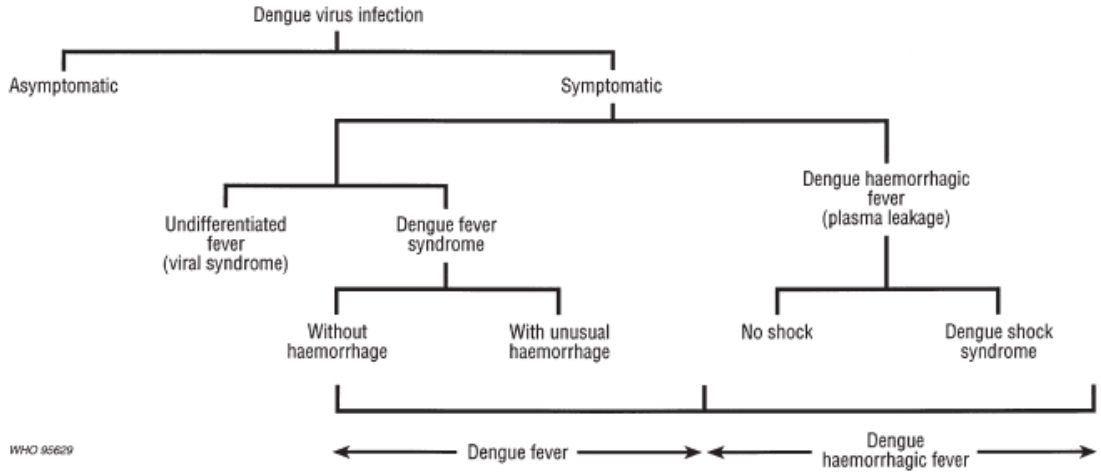


Figure 6 Manifestations de l'infection virale de la dengue selon l'OMS. D'après (18) (19).

- Dengue classique

Les formes cliniques de la dengue dépendent essentiellement de l'âge du patient. Les nourrissons et jeunes enfants peuvent avoir une maladie fébrile indifférenciée souvent avec

une éruption cutanée de type rash. Les enfants plus âgés ou les adultes, peuvent souffrir soit d'un syndrome fébrile léger, soit d'une maladie classique incapacitante, avec une forte fièvre d'apparition abrupte, des maux de tête sévères, des douleurs rétro orbitales, des douleurs musculaires, osseuses et des articulations, ainsi que des nausées, vomissements et une éruption cutanée. Des pétéchies peuvent également apparaitre. D'un point de vue biologique, un prélèvement sanguin peut révéler une leucopénie et une thrombocytopénie. Dans certains cas, la dengue classique peut s'accompagner de saignements nasaux (épistaxis), gingivaux, gastro-intestinaux, ou encore une hématurie ou métrorragie. Uniquement 1% des cas de dengue classique est fatal.

Il faut savoir différencier les saignements présents dans la dengue classique à ceux des cas de dengue hémorragique, qui se caractérisent par une hémoconcentration. D'un autre côté, dans certains pays, il faut également différencier ces symptômes à ceux d'autres infections similaires comme celle par le virus du chikungunya.

- Dengue hémorragique

De 100 millions de cas cliniques, il y a environ 5% (500000) de cas sévères. Les cas typiques de dengue hémorragique présentent quatre manifestations cliniques majeures: fièvre élevée, hémorragie, et souvent une hépatomégalie et une insuffisance circulatoire. Au niveau biologique la dengue hémorragique se distingue avec une thrombocytopénie (modérée ou marquée) et une hémoconcentration. Le signe physiopathologique qui détermine la sévérité de la maladie et qui permet également de différencier dengue classique et dengue hémorragique est la fuite plasmatique qui se manifeste par un hématocrite élevée (par exemple par hémoconcentration), un épanchement séreux ou une hypoprotéinémie.

Les enfants présentent souvent une augmentation de la température, accompagnée par une rougeur faciale et d'autres symptômes non spécifiques ressemblant à la dengue classique comme des vomissements, des maux de tête, des douleurs musculaires et osseuses. La température est souvent élevée (>39°C) et reste pendant 2-7 jours. Si la température monte à 40-41°C ; des convulsions peuvent survenir, en particulier chez les nourrissons.

Après les jours de fièvre, une forte chute de la température s'observe et s'accompagne souvent de troubles circulatoires de gravité variée. Le patient peut transpirer, être agité, avoir les extrémités froides et montrer quelques variations de pouls et de pression sanguine. Dans certains cas, quand la fuite plasmatique est très sévère, elle peut conduire à un choc

hypovolémique ou à un collapsus cardio-vasculaire dû à un déficit de sang dans le système circulatoire pouvant mener à la mort si le traitement est insuffisant. Ainsi, la gravité peut être modifiée par un diagnostic précoce et la mise en place d'un traitement pour compenser la perte plasmatique.

- Syndrome de choc

Parmi les 5% de cas sévères, on peut estimer que 2,5% deviennent mortels. Les patients qui progressent en syndrome de choc voient leur condition soudainement perturbée après une phase fébrile. Cette détérioration a lieu pendant, ou juste après, la descente de la température, du troisième au septième jour de la maladie. Il y a de nombreux signes qui indiquent une défaillance dans la circulation: la peau devient froide, présente une pâleur; avec une cyanose aux extrémités, un pouls filant ou rapide et une polypnée. Certains patients présentent également une forte douleur abdominale précédant le choc.

Le syndrome de choc peut être mortel si le traitement n'est pas adapté. Les patients peuvent aboutir à un stade de choc profond avec un pouls imperceptible, cependant la majorité des patients demeurent conscients jusqu'à une phase terminale. Le choc est rapide: le patient décède typiquement dans les 12-24 heures, ou se récupère rapidement après traitement. Un choc non corrigé ou insuffisamment corrigé peut mener à des complications comme une acidose métabolique, des saignements sévères dans le tractus gastro-intestinal (et d'autres organes), et mènent souvent à un plus faible pronostic. Des patients avec une hémorragie intracrânienne peuvent convulser et tomber dans le coma.

F. Le traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la dengue, mais la détection précoce et l'accès à des soins médicaux adaptés permettent de ramener les taux de mortalité en dessous de 1%. Malgré la complexité des manifestations de cette maladie, sa prise en charge est relativement simple et peu onéreuse et repose sur une prise en charge essentiellement symptomatique. La principale condition d'une grande efficacité est la prise en charge précoce et rapide. Le personnel soignant doit appliquer une démarche par étapes (Tableau II). (17)

Tableau II Démarche par étapes pour la prise en charge de la dengue. D'après (17)

Etape I – Evaluation globale
1. Antécédents, dont symptômes, passé médical et antécédents familiaux
2. Examen physique, incluant une évaluation physique et mentale complète
3. Investigations, y compris les analyses de laboratoire de routine et les tests spécifiques de dépistage en laboratoire de la dengue
Etape II – Diagnostic, évaluation de la phase de la maladie et de sa gravité
Etape III – Prise en charge
1. Notification de la maladie
2. Décisions en matière de prise en charge en fonction des manifestations cliniques et d'autres circonstances, les malades peuvent : • Etre renvoyés chez eux • Etre orientés vers une prise en charge hospitalière • Nécessiter un traitement d'urgence et un transfert immédiat vers un établissement de soins spécialisés.

En se basant sur l'évaluation des antécédents, l'examen physique et/ou la numération sanguine et l'hématocrite, les cliniciens doivent déterminer si la maladie évaluée est la dengue, dans quelle phase elle se trouve (phase fébrile, critique ou de convalescence), si le malade présente des signes d'alerte, son état hémodynamique et d'hydratation, et s'il faut l'hospitaliser.

En fonction des manifestations cliniques et d'autres circonstances les malades peuvent être pris en charge selon trois formes (Tableau III):

- **Groupe A**

Il s'agit de patients qui peuvent être renvoyés chez eux et qui sont en mesure de tolérer des volumes suffisants de liquide par voie orale et ne présentent aucun signe d'alerte. Le patient doit se reposer et s'hydrater suffisamment. Il convient d'avoir un apport suffisant de liquide par voie orale afin de pallier aux vomissements et à la fièvre. Si le patient présente une forte fièvre, préférer le paracétamol à l'aspirine ou l'ibuprofène (ou autre AINS). Les AINS sont contre indiqués par leur action antiplaquettaire et irritant gastrique car ils peuvent aggraver les saignements. Le paracétamol doit être administré à une posologie de quatre grammes

maximum par jour pour un adulte, et de 60mg/kg pour un enfant. Les personnes qui entourent le malade doivent être prévenues pour l'amener à l'hôpital s'il y a dégradation de leur état.

- **Groupe B**

Ce groupe de patients doit être adressé à l'hôpital pour une prise en charge et une surveillance médicale plus étroite lorsqu'ils approchent de la phase critique. Il s'agit de patients manifestant des signes d'alerte, qui présentent une affection dont la prise en charge est plus complexe (grossesse, petite enfance, sujet âgé, sujet obèse, sujet diabétique, sujet hypertendu, ou ayant une insuffisance cardiaque ou rénale, maladies hémolytiques chroniques comme la drépanocytose et des maladies auto-immunes) ou qui se trouvent dans certaines situations sociales (personne vivant seule ou à distance d'un établissement de soins).

Si le patient présente des signes d'alerte ou des signes de déshydratation, un remplacement liquidien par voie orale doit être encouragé. Si cette prise n'est pas tolérée, il faut débuter un remplissage intravasculaire par voie intraveineuse (I.V.) pratiqué le plus tôt possible afin d'éviter des complications liées à la gravité de la maladie.

Un paramètre biologique à surveiller en permanence est l'hématocrite, indicateur de la perte de volume plasmatique. Une surveillance de la diurèse, du taux de glucose, de la numération sanguine et d'autres fonctions organiques (bilan rénal, bilan hépatique, profil de coagulation) peuvent également être effectués.

- **Groupe C**

Les patients dans cette catégorie ont une dengue sévère et nécessitent d'urgence un traitement et présentent une phase critique avec :

- Une fuite plasmatique sévère entrainant un état de choc et/ou une accumulation de liquide avec détresse respiratoire,
- Des pertes hémorragiques sévères,
- Des lésions organiques sévères (lésion hépatique, atteinte rénale, cardiomyopathie, encéphalopathie ou encéphalite).

Ces patients risquent des chocs hypotensifs en raison de la perte liquidienne plasmatique et hémorragique. La réanimation liquidienne, par replacement des pertes plasmatiques par des solutés, permet d'améliorer la circulation centrale et périphérique et d'améliorer l'irrigation des organes vitaux. Ces améliorations sont constatées cliniquement avec la régression de la

tachycardie, l'amélioration de la tension artérielle et de l'amplitude des pulsations, et l'obtention d'un niveau de conscience stable (patient plus vigile ou moins agité) et une régression de l'acidose métabolique.

Tableau III Prise en charge des cas de dengue. D'après (17)

<table>
<tr><th>Groupe A: patients pouvant être renvoyés chez eux</th><th colspan="2">Groupe B: hospitalisation</th><th>Groupe C: nécessité d'un traitement d'urgence</th></tr>
<tr>
<td>Traitement:
Repos suffisant au lit,
Boire suffisamment
Prendre du paracétamol (maximum quatre grammes par jour pour un adulte, et une posologie adaptée pour un enfant).</td>
<td>Traitement:
Encourager le patient à boire
S'il ne tolère pas les liquides par voie orale, commencer la perfusion I.V. d'une solution saline à 0,9% à un débit d'entretien.</td>
<td>Traitement:
Déterminer un hématocrite de référence avant la perfusion I.V.
Administrer des solutés isotoniques comme une solution saline à 0,9% ;
Réévaluer l'état clinique et refaire l'hématocrite.
Si l'hématocrite reste au même niveau, augmenter le débit.
En cas d'aggravation des signes vitaux et de hausse rapide de l'hématocrite augmenter le débit.
Réévaluer l'état clinique, refaire l'hématocrite et revoir la vitesse de perfusion en fonction des résultats.
Diminuer progressivement le remplissage vasculaire lorsque la fuite plasmatique régresse à la fin de la phase critique.
Signes indicateurs:
Diurèse et/ou absorption de liquides suffisants.
Baisse de l'hématocrite au-dessous de la valeur initiale chez un patient dans un état stable.</td>
<td>Traitement du choc compensé
Commencer la réanimation en perfusant en I.V. un soluté isotonique de cristalloïdes.
Réévaluer l'état du patient.
Si l'état du patient s'améliore:
Le débit de perfusion doit être progressivement réduit en fonction de l'état hémodynamique.
Les perfusions de solutions en IV peuvent continuer pendant 24 à 48 heures.
Si l'état du patient reste instable:
Vérifier l'hématocrite après le premier bolus.
Si l'hématocrite augmente/reste élevé, administrer un deuxième bolus de soluté de cristalloïdes.
Si l'état du patient s'améliore après le second bolus, le débit peut être réduit.
Si l'hématocrite baisse, c'est un signe d'hémorragie : faire des tests de compatibilité sanguine et transfuser dès que possible.
Traitement du choc hypotensif:
Commencer la réanimation en perfusant un soluté de cristalloïdes ou de colloïdes en I.V.
Traitement des complications hémorragiques: administrer du concentré érythrocytaire frais ou de sang total frais</td>
</tr>
</table>

III. Le futur de la dengue

Selon certains experts, la dengue pourrait augmenter en raison de facteurs tels que les conséquences du changement climatique, l'urbanisation, la mondialisation, les voyages, le commerce, la socio-économie et aussi l'évolution virale. (20)

Les progrès dans le développement de nouveaux outils de contrôle de la dengue, y compris les vaccins et la lutte anti vectorielle, annoncent une nouvelle ère de prévention et de lutte contre la dengue qui s'avèrent nécessaires. Un nouvel optimisme s'annonce suite à l'approbation du premier vaccin contre la dengue, et au développement de nouvelles techniques de lutte anti vectorielle pour aider à lutter contre la dengue et d'autres maladies ayant le même vecteur.

La mise en œuvre de programmes de vaccination efficaces et durables pour compléter les méthodes existantes, devra être priorisé à long terme. Une approche systémique globale doit être intégrée avec ces différentes approches et stratégies dans le but de la couverture de santé universelle. (21)

L'OMS a pour objectifs de réduire la mortalité et la morbidité de plus de 50% et 25% respectivement pour l'année 2020 (Figure 7). Les éléments techniques qui permettent de réduire le fardeau de la maladie sont au nombre de 5:

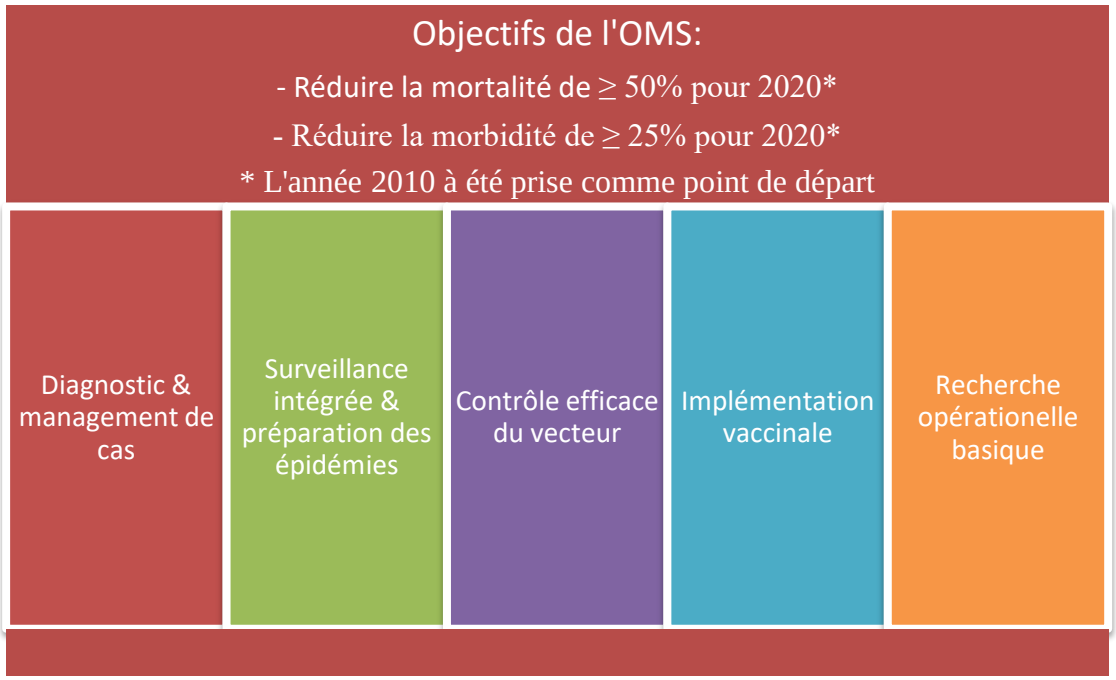


Figure 7 Objectifs fixés par l'OMS pour réduire la dengue en 2020. D'après (22).

Partie II: Le vaccin contre la dengue

I. Le développement du premier vaccin contre la dengue.

A. Le besoin

Compte tenu du fardeau important de la dengue, de son incidence croissante, de sa prévention et contrôles insuffisants, et de l'absence de traitement spécifique ou de mesures prophylactiques, il existe un besoin urgent d'un vaccin contre la dengue. La prévention de la dengue peut être nettement améliorée avec un vaccin protégeant les individus. L'arrivée d'un nouveau vaccin sur le marché permettrait d'atteindre les objectifs de l'OMS fixés pour l'an 2020.

L'introduction du vaccin contre la dengue doit faire partie d'une stratégie globale de lutte contre la dengue, y compris une lutte anti-vectorielle bien exécutée, un meilleur suivi clinique pour les patients atteints de la dengue et une surveillance rapprochée du patient. L'arrivée du vaccin doit s'accompagner également d'une stratégie de communication ciblée. En effet, les décisions concernant l'introduction nécessitent une évaluation minutieuse au niveau de chaque pays et de prendre en compte les priorités locales, l'épidémiologie nationale de la dengue, le ratio coût/efficacité spécifique à chaque pays, et l'impact budgétaire. La décision d'introduire un vaccin pouvant être regroupées en trois domaines. Le premier domaine concerne la maladie ciblée par le vaccin en question: la reconnaissance de la maladie comme priorité de santé publique ou non, l'ampleur de la charge de morbidité dans le pays, et l'existence d'autres stratégies de lutte contre la maladie et leur efficacité le cas échéant. Le deuxième domaine se rapporte au vaccin: l'innocuité, l'efficacité et les autres caractéristiques du vaccin; les aspects économiques et financiers (coût, caractère économiquement abordable et rentabilité); et la question de savoir si le pays peut compter sur un approvisionnement fiable en vaccins. Le troisième domaine, concerne la capacité du programme de vaccination et du système de santé sous-jacent d'introduire avec succès le vaccin et de continuer à l'administrer à long terme.(23,24)

Si le vaccin est utilisé chez les nourrissons, la vaccination contre la dengue doit être effectuée selon un calendrier compatible avec d'autres vaccins. Une interférence entre le vaccin contre la dengue et d'autres vaccins susceptibles d'être administrés au même moment doit être exclue. (25)

B. La complexité du développement d'un candidat-vaccin

Un rapport de l'OMS présente les difficultés rencontrées pour développer un candidat-vaccin: tétravalence, réponse immunitaire protectrice, absence de modèle animal et risque hypothétique de potentialisation immunitaire. (23)

a) Tétravalence

Le candidat-vaccin doit être tétravalent, c'est-à-dire qu'il doit protéger contre les quatre sérotypes à l'origine de la dengue. La réponse immunitaire associée au vaccin doit donc être simultanée aux quatre sérotypes. L'interférence entre les quatre virus doit être évitée, et la réponse en anticorps neutralisants pour les quatre sérotypes doit être similaire.

b) Réponse immunitaire protectrice

Pendant les phases de recherche et développement du vaccin, les mécanismes de protection immunitaire ne sont pas complètement élucidés. Les anticorps neutralisants seraient à l'origine de la protection contre le DENV mais on ne connait pas le titre nécessaire à la protection ni les mécanismes de protection, ni les épitopes responsables de la protection.

c) Absence de modèle animal

Le cycle du virus de la dengue n'implique pas d'autres espèces animales que le vecteur et l'hôte humain. Les modèles animaux (chez la souris et des primates hors grands singes) étudiés pour la recherche du vaccin contre la dengue ne sont donc pas fiables. En effet, chez la souris, l'espèce n'est pas prédictive de ce qu'il pourrait se passer chez l'Homme. De plus, les primates n'expriment pas cliniquement la maladie mais présentent des taux de virémie pouvant être mesurés par RT-PCR. La réplication et l'immunogénicité peuvent être étudiées chez les macaques, reconnus comme le meilleur modèle de primate disponible, bien que les niveaux de virémie soient sensiblement inférieurs à ceux des êtres humains. Certaines discordances précliniques et cliniques ont pu être observées.

d) Risque hypothétique de potentialisation immunitaire

Le quatrième défi pour le développement d'un vaccin contre la dengue est le risque théorique d'une exacerbation de la pathologie via une réaction médiée par la réponse immune. Une infection par un virus de la dengue entraine une immunité protectrice permanente contre le virus infectant, c'est-à-dire, une immunité homotypique. Cependant, certaines études *in vitro* ont montré que certaines infections secondaires (c'est-à-dire l'infection par un virus de la dengue suivi d'une infection par un autre sérotype) pourraient entrainer une dengue plus sévère. Par ailleurs, les anticorps anti-DENV passivement transférés des mères aux

nourrissons seraient susceptibles d'augmenter le risque de dengue hémorragique sévère chez les nourrissons pendant une certaine période de temps. (25) De cette façon, il existe en théorie un risque qu'un vaccin contre la dengue puisse sensibiliser les vaccinés à une seconde infection plus grave.

C. La mise en place

L'évaluation clinique du candidat-vaccin présente quelques spécificités. Les manifestations cliniques de la dengue sont très variables et idéalement, le vaccin doit être efficace contre toutes les formes cliniques. Les essais cliniques doivent être pertinents pour aborder l'impact du vaccin sur les différentes formes cliniques, de même que les études de phase IV ou post-commercialisation pour la même raison. Une surveillance est nécessaire pour démontrer l'absence de preuve du renforcement immunitaire et donc de maladie plus sévère.

Les essais cliniques doivent avoir lieu dans plusieurs pays, en particulier en Amérique et en Asie, en raison de la diversité épidémiologique et des caractéristiques des virus circulant dans chaque région.

II. Dengvaxia™

A. Développement

Les programmes de développement de vaccins dans des laboratoires académiques et les sociétés pharmaceutiques ont étudié une variété de technologies, y compris les vaccins vivants atténués, des vecteurs viraux recombinants, des protéines recombinantes et des vaccins ADN. Chez Sanofi Pasteur, les efforts se sont axés sur un vaccin tétravalent contre la dengue (TDV) qui comprend quatre virus de la dengue recombinants, vivants et atténués (CYD 1-4) basé sur la souche vaccinale 17D atténuée de la fièvre jaune (YFV 17D).

La nature chimérique de ces vaccins nécessite une caractérisation extensive en préclinique depuis les phases précoces et clinique en prenant en compte les règles spécifiques relatives aux Organismes Génétiquement Modifiés (OGM). Un vaccin chimérique construit de façon similaire contre l'encéphalite japonaise a également été développé par Sanofi Pasteur (IMOJEV™).

a) Construction du vaccin

Chaque recombinant monovalent, un par sérotype, est obtenu séparément en remplaçant les gènes codant pour les protéines de la prémembrane (PrM) et de l'enveloppe (E) du génome du virus 17D atténué de la fièvre jaune par les gènes correspondants des quatre virus de la dengue de type sauvage (Figure 8). Ces virus de type sauvages sont construits à partir de :

- Souche Thaï **PUO-359/TVP-1140** pour le sérotype 1,
- Souche Thaï **PUO-218** pour le sérotype 2,
- Souche Thaï **PaH881/88** pour le sérotype 3,
- Souche Indonésienne **1288 (TVP-980**) pour le sérotype 4.

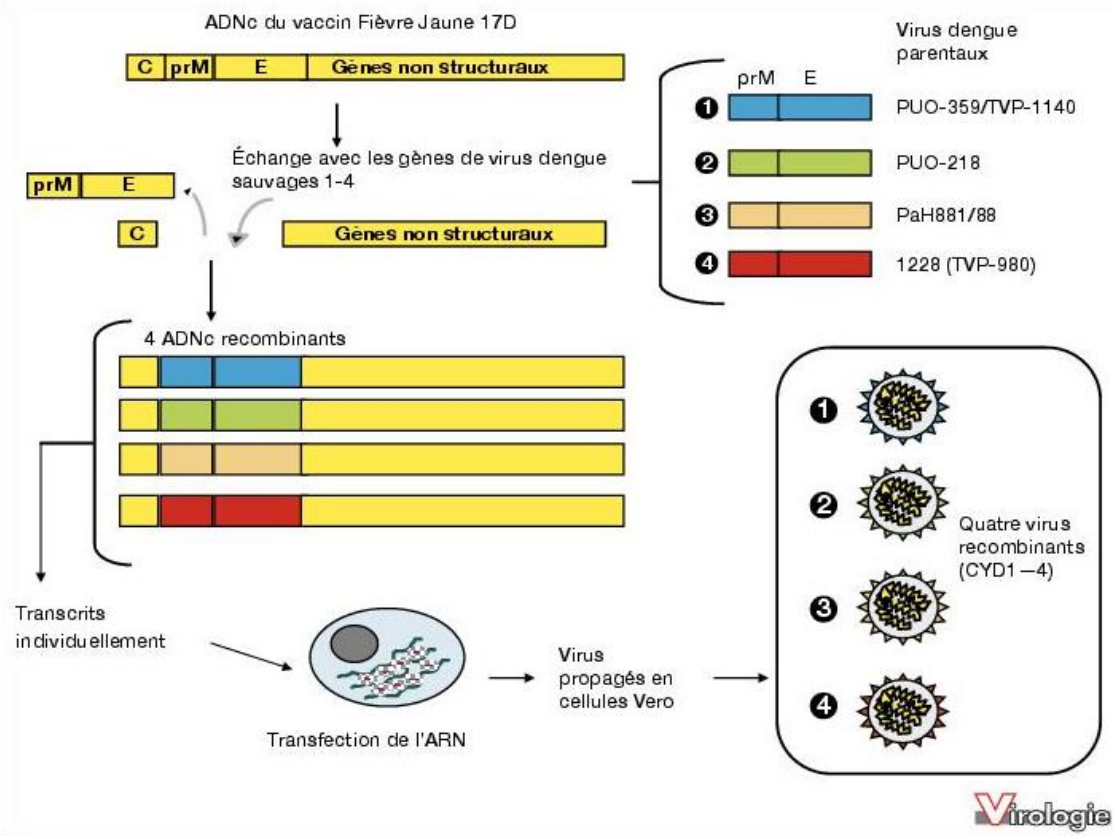


Figure 8 Construction des vaccins recombinants. Les gènes des protéines structurales (PrM et E) du virus vaccinal de la fièvre jaune 17D sont remplacés par les gènes correspondants de chacun des quatre sérotypes de virus dengue. Ces gènes proviennent de virus ayant subi un minimum de passages *in vitro* après isolement sur le terrain. Après obtention des ADNc, transcription et transfection de l'ARN correspondant dans des cellules Vero, quatre virus chimériques sont obtenus, dont la combinaison forme un vaccin tétravalent (TV). Chaque vaccin monovalent présente un phénotype de surface correspondant à un sérotype de virus dengue, tout en ayant en commun le même moteur de réplication du virus vaccinal fièvre jaune 17D. D'après (26)

b) Développement initial

Les premières recherches permettent de caractériser le CYD-TDV dans les stades précliniques et dans le développement clinique précoce, afin d'évaluer des risques potentiels. Ces études décrivent les points suivants: (27,28)

- **Stabilité génétique et phénotypique** (Figure 9)

Le génome du vaccin YFD 17D est stable à la fois *in vitro* et *in vivo*, ce qui peut être attribué au faible taux d'erreur de la ARN polymérase virale. Cette enzyme est également impliquée dans la réplication des virus CYD; on s'attendrait ainsi à avoir une stabilité génétique similaire. Seules quelques variations génétiques ont été retrouvées partiellement (mélange de la séquence initiale et d'une nouvelle séquence), et sont apparues après un nombre relativement élevé de cycles de réplication du virus. Des variations de la prémembrane (PrM) et de l'enveloppe (E) n'ont pas eu d'impact sur la neurovirulence chez la souris.

Par ailleurs, la stabilité phénotypique a été étudiée chez la souris afin de distinguer le neurotropisme viral du candidat vaccin et celui des virus parentaux. Un modèle de souris allaitante a été conçu pour différencier le neurotropisme entre le virus parental et le virus chimérique. Ce type d'étude sur la souris est préféré aux modèles de primates non humains. Après inoculation intracérébrale chez les souris allaitantes, les quatre sérotypes viraux ont été caractérisés comme étant significativement atténués, même en comparaison de la structure parentale YFV 17D. Ce modèle est actuellement utilisé en routine pour des tests de contrôles pendant la fabrication de vaccins issus de la structure YFV 17D. Le test sur la souris est simple, très sensible, et remplace ce type de test chez le singe. (29)

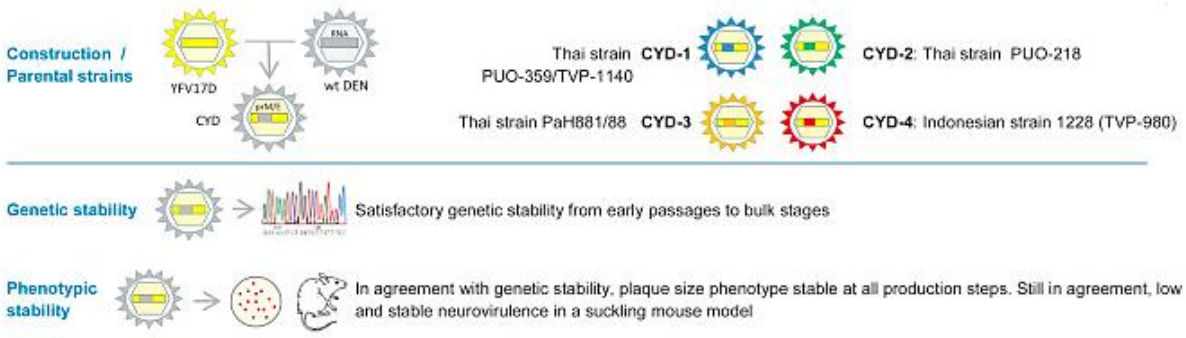


Figure 9 Recherches concernant la stabilité génétique et la stabilité phénotypique. D'après (27)

- **Evaluation préclinique de l'immunogénicité *in vitro* et *in vivo*** (Figure 10)

Les cellules dendritiques de la peau sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et elles jouent un rôle clé dans l'initiation de la réponse primaire immunologique. Les cellules dendritiques immatures sont localisées dans des organes non lymphoïdes et forment un réseau dans l'épiderme où elles sont aussi appelées cellules de Langerhans. Après avoir capturé un agent pathogène, la cellule dendritique migre, sous le contrôle des interleukines, vers les nœuds lymphatiques. (30)

Une étude réalisée *in vitro* a pour objectif de comparer l'immunogénicité de l'infection par des virus chimériques CYD contre des virus parentaux de la dengue en investiguant le potentiel infectieux de CYD-1-4 dans des cellules dendritiques humaines. Cette étude permet de déterminer les conséquences de l'infection dans l'activation et la maturation cellulaire, dans la sécrétion de cytokines pro- et anti-inflammatoires, de chémokines et d'interférons de type I. Sur les cellules dendritiques infectées par les CYD, les chercheurs ont observé une régulation positive (up-regulation) de l'antigène HLA-DR. Les cellules exposées aux CYD ont sécrété l'interféron de type I, l'interleukine 6 et des faibles teneurs du facteur tumoral nécrosant α (TNF- α), mais pas d'IL-10, d'IL-11 ou d'IL-1β. Des virus de dengue sauvage ont induit des cytokines similaires, mais plus de TNF-α, moins d'IL-6 que ceux induits par CYD. Les virus chimériques ont donc induit une maturation des cellules dendritiques et une réponse contrôlée accompagnée d'une production limitée de cytokines inflammatoires et d'une expression des interférons antiviraux. (31)

L'immunogénicité a également été testée *in vivo* (Figure 10) sur des primates comme le macaque rhésus (*Macaca mulatta)* et le macaque crabier (*Macaca fascicularis*). Ces singes sont sensibles à l'infection de la dengue mais ne présentent aucun symptôme, même si la virémie peut quand même être mesurée et qu'ils développent une immunité. Le taux de virus dans le sang peut être utilisé pour comparer la virémie du virus chimérique avec celle des souches parentales du virus sauvage de la dengue. Ainsi, les animaux vaccinés ne présentent pas de virémie après inoculation avec le virus de la dengue, alors que les animaux contrôle non vaccinés présentent une virémie, cette absence de virémie chez les animaux traités est un indicateur de protection immunologique. La virémie peut être considérée à la fois comme un indicateur direct de tropisme viral et un indicateur indirect de sécurité car c'est un facteur associé à la virulence et à la gravité de la maladie chez les humains.

Les études chez ces singes peuvent aussi démontrer la capacité des candidats au vaccin contre la dengue d'élucider les anticorps neutralisants. Des études ont montré que l'immunisation primaire avec le CYD TDV induit une virémie faible et courte alors que des immunisations de rappel (secondaires) ne le font pas. Une ou plusieurs vaccinations confèrent une immunité contre les quatre sérotypes du virus.

Comme pour tous les vaccins multivalents, il est possible d'avoir une interférence entre les différents sérotypes qui peuvent provoquer une réponse immunitaire dominante contre un ou deux sérotypes. Chez les singes, une étude a été effectuée afin de vérifier l'interférence des sérotypes après vaccinations sous plusieurs approches:

i. Administration simultanée de deux vaccins complémentaires bivalents à des nœuds lymphatiques séparés anatomiquement.
ii. Administration séquentielle de deux vaccins bivalents à plusieurs semaines d'intervalle.
iii. Pré immunisation à un autre flavivirus.
iv. Reformulation du vaccin tétravalent avec un dosage réduit du virus immunodominant (dans ce cas CYD-4)
v. Revaccination à un an.

Ces études ont montré que les vaccinations doivent être espacées de plusieurs mois pour induire une meilleure induction de la mémoire et pour prévenir une interférence négative. Cette interférence est possiblement due aux anticorps à demi-vie courte de type IgM, à des cellules T cross-réactives ou à l'immunité innée. Ce type d'études a également été réalisé chez les humains. Les résultats confirment l'importance du programme de vaccination d'un an avec trois doses.

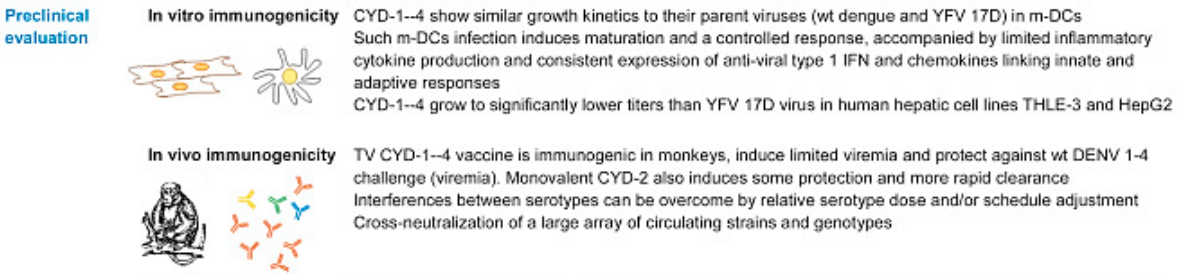


Figure 10: Immunogénicité chez des cellules primaires et transformées de singe. Abréviations: m-DCS: monocyte-derived dendritic cells; CYD1-4: dengue vaccine serotypes 1-4; YFD 17D: yellow fever virus strain 17D; IFN: interferon. D'après (27).

- **Sécurité non clinique** (Figure 11)

Pour étudier la biodistribution, l'excrétion virale et la toxicité du CYD-TDV dans un modèle animal, des singes ont reçu une injection sous-cutanée d'une dose humaine (5 $\log_{10}$ $CCID_{50}$ /sérotype) du vaccin chimérique tétravalent ou une injection de solution saline contrôle. Les paramètres étudiés ont inclus des observations cliniques, la mesure de la température corporelle, le poids, la consommation de nourriture, la pathologie clinique, l'immunogénicité et des inspections *post-mortem* incluant l'histopathologie. La charge, la distribution, la persistance, et l'excrétion virales dans les tissus et les fluides ont été évalués par RT-PCR quantitative.

Les singes tolèrent bien une dose administrée du vaccin CYD-TDV. L'étude montre qu'il n'y a pas de signes cliniques ou de modifications dues à la vaccination dans la température corporelle, le poids ou dans la consommation de nourriture. Cependant, des résultats montrent une réaction locale au site d'injection de type érythème pendant deux à trois jours. Il n'y a pas eu de changements dus au vaccin dans les paramètres biologiques comme l'hématologie, la biochimie, la coagulation et l'analyse urinaire.

Concernant la distribution du virus, les quatre sérotypes ont été détectés dans le site d'injection et dans le ganglion lymphatique axillaire drainé. Dans le foie, les sérotypes CYD-3 et le CYD-4 ont été détectés le jour 4 et le jour 10 respectivement.

En résumé, le CYD-TDV est bien toléré en termes de toxicité chez le singe et n'a pas montré des effets indésirables après une seule injection sous-cutanée du vaccin. Les effets liés à la vaccination ont été transitoires et se limitent à une réaction inflammatoire au site de l'injection. Ces résultats sont en accord avec des études (non publiées), de la toxicité répétée qui évaluent la toxicité générale et la toxicité locale du vaccin suite à trois injections du CYD-TDV chez les singes. Ceci confirme que le vaccin est bien toléré et sans effets indésirables majeurs. (32)

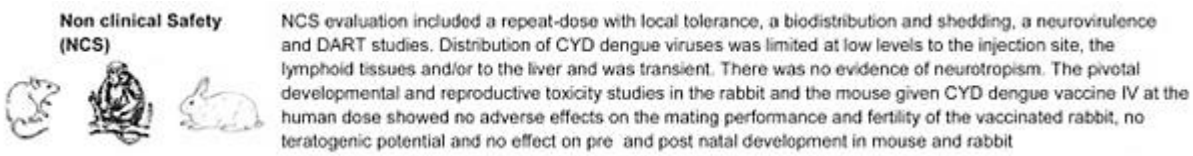


Figure 11: La sécurité non clinique a été effectuée chez la souris, le singe cynomolgus et le lapin. Abréviations: NCS: non clinical safety ; DART : developmental and reproductive toxicology ; IV : intravenous. D'après (27)

- **Risques hypothétiques:** (Figure 12)
- Transmission par des vecteurs arthropodes:

Un arthropode pourrait disséminer le virus chimérique CYD si celui-ci se nourrit du sang d'une personne vaccinée dont la virémie doit être élevée. Après avoir infecté le vecteur, le virus doit se répliquer dans celui-ci. La capacité de réplication des virus CYD et des virus sauvages a été étudiée chez des moustiques *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti*. Les virus CYD ont montré qu'ils étaient incapables de se répliquer dans les glandes salivaires après une inoculation intra-thoracique. Les moustiques infectés par inoculation intra-thoracique de virus CYD ne peuvent transmettre ni infecter d'autres espèces par la salive.

Plus tard, après les études cliniques post-vaccination, des taux de virémie faibles chez les humains combinés au manque de transmission par des arthropodes garantissent une faible transmission de virus chimériques après vaccination.

- Réversion vers la virulence

La réversion de la virulence est fortement improbable car :

i. Les virus CYD sont génétiquement stables,
ii. L'absence des gènes de la prémembrane (PrM) et de l'enveloppe (E) du YFV 17D,
iii. Les nombreux résidus atténués situés dans les gènes non structurels hérités par le CYD 1-4.

- Recombinaison avec un virus sauvage de type flavivirus

L'hypothèse d'une recombinaison du virus vaccinal avec un autre flavivirus ou un autre virus ARN a été étudiée. Les flavivirus ont une très faible tendance à se recombiner par homologation. Des recombinants ont été artificiellement recréés, mais possèdent de faibles taux de réplication et de transmission par des moustiques. La chimérisation en elle-même a contribué à l'atténuation des virus CYD.

- Viscérotropisme

Chacun des virus CYD a été construit par recombinaison de deux flavivirus. Les flavivirus notamment le virus de la fièvre jaune sont souvent associés à des réactions de neurotropisme

et de viscérotropisme. Le tropisme viral est connu pour être lié à la protéine E, qui dans le virus chimérique CYD est issu du virus de la dengue (gènes E et PrM). Les virus CYD sont incapables de produire la protéine E de la fièvre jaune YFD17D, et donc probablement incapables de montrer le même tropisme.

Les virus CYD 1-4 et leurs virus parentaux DENV 1-4 et YF17D ont été testés *in vitro* afin de déterminer la cinétique de croissance dans trois lignées cellulaires hépatiques (HepG2, Huh7 et THLE-3) comme marqueur de viscérotropisme. En comparaison au YFV17D, la réplication de CYD 1-4 est inférieure dans les cellules HepG2 et THLE3 mais pas dans les cellules Huh7, ce qui suggère que le tropisme hépatique des virus CYD est moins important que pour le virus vaccinal YF17D. Les différences dans les lignées cellulaires peuvent s'expliquer par le fait que les cellules Huh7 sont permissives de la réplication virale quel que soit le phénotype du virus. Sur les trois lignées cellulaires testées, THLE3 est plus proche des cellules du foie humain que HepG2 ou Huh7 car THLE3 est un dérivé de cellules normales du foie immortalisées par l'antigène T SV40, alors que HepG2 et Huh7 sont dérivées de carcinome hépatique. D'autres preuves d'un hépatotropisme inférieur de CYD en comparaison au YFV 17D ont été fournies par des études *in vivo* chez des singes cynomolgus dans lesquels aucune infection du foie n'a été observée après l'inoculation du CYD-4, alors que quelques foyers étaient présents suite à l'inoculation par le YFV17D. Pour rappel, la souche YFV 17D est une souche du virus de la fièvre jaune atténué.

Ces études sont en concordance avec les études *in vitro* et précliniques *in vivo* qui montrent que le viscérotropisme et neurotropisme du CYD sont significativement atténués au virus YFV17D.

- Sensibilisation et une réaction dite ADE (Antibody Dependent Enhancement) de potentialisation de l'infection dépendant des anticorps.

Pour rappel, le système immunitaire nous protège contre les pathogènes, paradoxalement, certains virus, comme celui de la dengue antagonisent les anticorps de l'hôte pour améliorer leur potentiel infectieux et la sévérité de la maladie. Ce phénomène s'appelle Antibody Dependent Enhancement ou ADE (33) L'ADE est un mécanisme dans lequel les anticorps contre les virus favorisent l'entrée du virus dans les cellules et leur réplication (dans les monocytes, macrophages et cellules granulocytaires).(34)

La protection contre la dengue associée à une réponse humorale et cellulaire semble être impliquée également dans l'immunopathologie de la dengue sévère. Des données épidémiologiques suggèrent qu'une infection secondaire avec un sérotype différent de la première infection pourrait conduire à une infection plus sévère en raison d'une immunité hétérologue préexistante. En particulier, des anticorps hétérologues sont supposés de jouer un rôle dans la réaction dite ADE.

Une réponse humorale peut être un des facteurs contribuant à la sévérité de la maladie, qui est probablement multifactorielle. Les cas de dengue, et en particulier de dengue sévère doivent être monitorés pendant les phases cliniques.

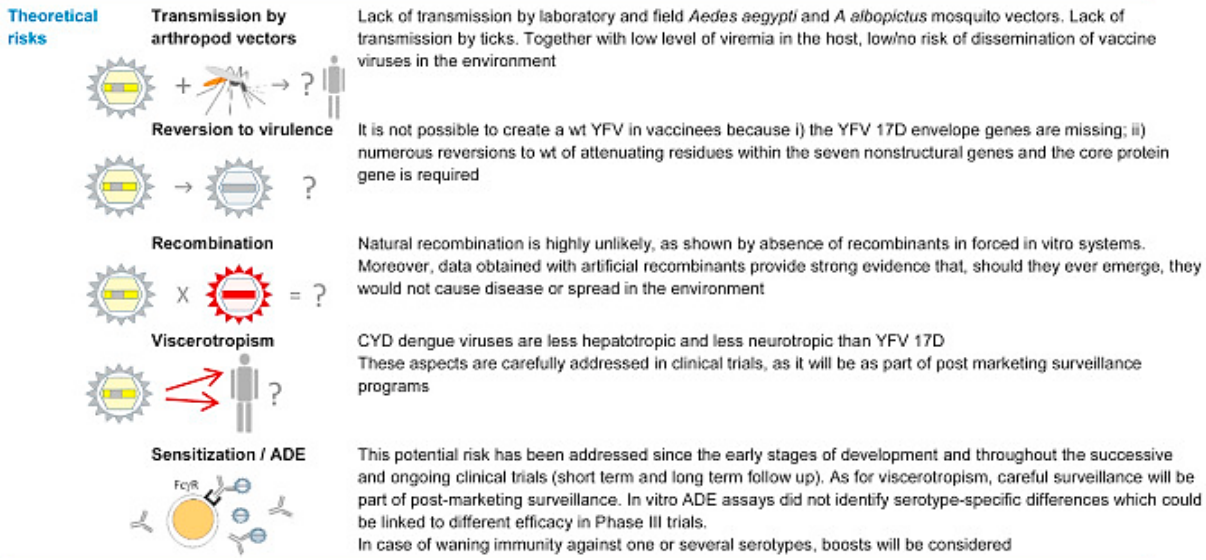


Figure 12 Risques hypothétiques dans plusieurs modèles in vitro et in vivo, et les réponses B et T dans les essais cliniques de phase I et II. Abréviation: YFD 17D: yellow fever virus strain 17D. D'après (27)

- **Evaluation clinique initiale: réactogénicité/sécurité et immunogénicité par des anticorps neutralisants et des réponses lymphocytaires T** (Figure 13).

Ces recherches ont démontré que le candidat vaccin CYD-TDV a une innocuité et une immunogénicité satisfaisante dans les tests précliniques *in vitro* et *in vivo*, ainsi que dans les essais cliniques initiaux de phase I et de phase II chez des individus naïfs et séropositifs. Par ailleurs, des réponses humorales et cellulaires ont été induites par le vaccin contre les quatre sérotypes de la dengue.

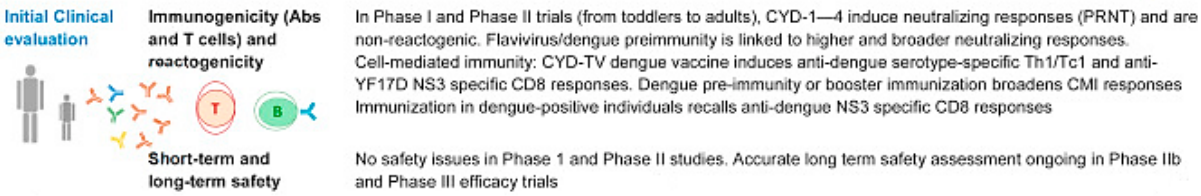


Figure 13 Evaluation clinique initiale. D'après (26).

c) Développement industriel

La mise au point du processus industriel et du *scale up* ont débuté très tôt dans les phases de développement en parallèle aux phases précliniques et clinique de phase I. L'objectif de cette industrialisation est d'assurer la production du vaccin pour les phases cliniques III et pour le futur approvisionnement du vaccin commercialisé. (28) Trois processus principaux peuvent être distingués de la phase I à la phase III:

- Le développement initial de la phase I a abouti à un produit liquide congelé stabilisé par de l'albumine sérique humaine et du lactose. L'objectif était de livrer des lots afin de tester le concept du vaccin.
- A partir de la phase II, le processus de développement visait une forme pharmaceutique plus pratique pour la manipulation et le stockage avec un processus de fabrication qui pouvait facilement augmenter. Le choix de développer un produit lyophilisé à reconstituer avant l'injection a été fait.
- Pour le développement du processus de phase III, le changement principal a été un *scale up* pour augmenter les capacités de production pour les phases cliniques de phase III et pour les besoins industriels post-commercialisation.

Les quatre virus vaccinaux sont produits à partir de quatre lots viraux produits par un procédé identique de fabrication pour les quatre sérotypes. Des banques de cellules Vero ont été mises au point pour produire des lots de semences cellulaires et virales par passages successifs qui permettent d'adapter le virus pour la production de vaccins à grande échelle. Les vaccins et les cellules sont testés et tous les tests font partie d'une stratégie de contrôle conçue pour assurer la qualité du produit final. Les tests de contrôle qualité permettent de caractériser la qualité du produit, le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF), la conformité des procédures de fabrication, les tests effectués sur les matières premières, les tests en-cours de production et les tests de stabilité. La spécification du contrôle qualité est nécessaire pour tout

vaccin viral vivant atténué, selon la réglementation et les recommandations en vigueur, afin d'évaluer principalement la pureté et la sécurité du vaccin.

La production des cellules et des virus sur les cellules Vero se fait sans sérum, et de ce fait, le procédé de fabrication du CYD-TDV ne comprend pas de matières premières d'origine humaine ou animale. Le vaccin ne contient pas non plus de conservateurs, d'adjuvants ou d'antibiotiques. Un seul stabilisateur est présent dans le produit fini lui permettant une meilleure stabilité: des études de stabilité accélérée ont révélé que le vaccin provenant des lots de phase III (en présentation unidose) était stable jusqu'à un mois à +25 ± 2° C, et que le titre viral décroit de moins de 0,5 log10 $CCID_{50}$ après 7 jours à +37 ± 2° C. Le vaccin reconstitué serait stable jusqu'à 6 heures à + 5± 3° C.

En 2008, Sanofi Pasteur a décidé d'établir un nouveau site de production dédié à la production de la substance active au site de Neuville-sur-Saône (en Auvergne-Rhône-Alpes). L'investissement a coûté plus de 300 millions d'euros. Les trois nouveaux locaux (contrôle qualité, production et équipements) peuvent permettre de produire plus de 100 millions de doses par an de vaccin. Le nouveau site doit être qualifié et validé, et au niveau réglementaire, les Autorités de Santé des différents pays doivent être averties et approuver le nouveau site à travers le dossier d'enregistrement ou la soumission de variation. Un autre lieu aussi impliqué dans la production du vaccin est le site de Val de Reuil (en Normandie). Dans ce site, le vaccin est formulé, rempli, lyophilisé et emballé avant d'être distribué à travers les différents pays ayant approuvé la mise sur le marché.

d) Etudes non cliniques

La sécurité non clinique du vaccin CYD a été évaluée par une étude de toxicité à doses répétées, une étude de biodistribution et d'excrétion à dose unique, une étude de neurovirulence chez le singe cynomolgus et trois études de toxicité sur le développement et la reproduction chez le lapin et la souris.

La toxicité systémique a été évaluée à la fois dans l'étude de toxicité à doses répétées et dans l'étude de biodistribution qui n'ont pas montré d'effets systémiques indésirables. Des réactions inflammatoires transitoires et minimales ont été notées au site d'injection dans l'étude de biodistribution uniquement, et ont été considérées comme une conséquence de la stimulation du système immunitaire, comme le montrent les niveaux de neutralisation

comparables à ceux observés dans les études d'immunogénicité. Ceci serait attendu après l'administration du vaccin vivant atténué.

La distribution des virus de la dengue CYD se limiterait au site d'injection, aux tissus lymphoïdes et/ou transitoirement au foie. Il n'y a aucune persistance et aucune corrélation entre le niveau de réplication virale dans le sang, la distribution virale et les changements mineurs au site d'injection. L'absence de détection des virus de la dengue CYD dans les fluides corporels a montré une dissémination de CYD dans l'environnement et aucune transmission de contacts rapprochés ne serait attendue.

Les études de développement et de toxicité sur la reproduction chez le lapin et la souris traités par le vaccin CYD n'ont montré aucun effet indésirable sur la performance d'accouplement et la fertilité chez le lapin vacciné. Aucun effet potentiel tératogène et aucun effet pré et post-natal chez la souris et le lapin n'ont été observés. Les effets observés après l'injection intraveineuse de doses élevées (environ 6,5 et 8 $\log_{10}$ CCID50) de virus de la dengue CYD ont été observés seulement en association avec une toxicité maternelle chez la souris de 30g et n'ont pas été considérés comme ayant des effets directs du vaccin CYD dengue sur les embryons et les fœtus. D'après le profil de sécurité global du vaccin CYD, une telle toxicité maternelle n'est pas attendue chez les femmes en âge de procréer compte tenu de la dose humaine. Considérant une marge de sécurité avec l'absence d'effet chez des lapins d'environ 3,5kg et 30g de souris ayant reçu environ 5 $\log_{10}$ CCID50 par sérotype contre plus de 60kg pour une femme en âge de procréer, aucun effet sur le développement et la reproduction ne serait attendu.

Les données non cliniques ont démontré que l'administration en sous-cutanée de doses répétées de vaccin contre la dengue CYD a environ 5 $\log_{10}$ CCID50 par sérotype induisait des titres d'anticorps neutralisants contre tous les sérotypes du virus de la dengue et ne présenterait aucun problème de sécurité. Ils concordent avec les données humaines générées dans les études cliniques, où les données des essais cliniques de phase I à III ont également montré que le régime de trois doses fournit une réponse immunitaire constante et robuste, équilibrée entre les quatre sérotypes et ne montre aucun problème de sécurité majeur.

e) Etudes cliniques

- **Défi** (32)

Le principal défi pour le développement clinique d'un vaccin contre la dengue est de démontrer que, lorsqu'il est administré avec un schéma de vaccination approprié, le candidat vaccin provoque des réponses immunitaires adéquates et équilibrées contre les quatre sérotypes de la dengue. La dengue est endémique dans des régions qui possèdent également d'autres flavivirus: le virus de l'encéphalite japonaise en Asie et, le virus de la fièvre jaune en Amérique Latine. Par ailleurs, les sérotypes ne sont pas distribués de la même façon dans ces deux continents, ce qui complique le développement du vaccin et la façon dont les essais cliniques sont conçus. L'efficacité et la sécurité du candidat vaccin doit être démontrée dans ces deux régions, ainsi que la co-administration avec d'autres vaccins.

La priorité du développement d'un candidat vaccin contre la dengue est la faisabilité et l'application de la vaccination dans les pays endémiques afin de pallier au manque de traitement spécifique et renforcer la prévention. Cette vaccination pourrait également bénéficier au voyageur provenant d'un pays non-endémique. La conception des essais cliniques doit ainsi s'effectuer en majeure partie dans des pays endémiques, mais aussi dans certaines populations non endémiques des Etats-Unis et d'Europe. Il n'y a pas d'autres vaccins contre la dengue déjà enregistré ce qui fait qu'aucune protection immunologique contre la dengue ait été préexistante, sauf en cas de séropositivité chez le patient ayant eu la dengue ou ayant eu une séroconversion.

- **Phase I**

Lors de cette première partie d'études cliniques, la phase I vise à évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance, ainsi que ses effets indésirables. Pour le développement de CYD-TDV, cinq études cliniques de phase I (réalisées dans trois pays) ont eu lieu. Comme cela est le plus communément fait, ces études ont été conduites d'abord dans des zones non endémiques pour recueillir des données sur des sujets qui ne sont pas préalablement immunisés aux flavivirus, et en particulier à la dengue.

La première étude clinique réalisée pour évaluer le candidat vaccin a été réalisée avec un vaccin monovalent du sérotype 2 (CYD-2) chez des adultes sains et naïfs au virus dans les États Unis. L'objectif de l'étude était d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de CYD-2 en comparaison au vaccin contre la fièvre jaune (YF-VAX™). Cette étude a démontré que le profil de sécurité et d'immunogénicité est similaire entre le vaccin candidat monovalent et celui contre la fièvre jaune. (35)

Une autre étude clinique réalisée aux États-Unis chez des adultes sains naïfs étudie également la sécurité et l'immunogénicité d'un vaccin tétravalent. Chaque dose de 0,5 mL contient ~5log^{10} de chaque sérotype administré en sous-cutané versus placebo. Le vaccin tétravalent a été bien toléré et a induit une séroconversion contre les quatre sérotypes chez tous les sujets après trois doses (0 - 4 - 12 à 15 mois) et chez presque tous les sujets ayant reçu 2 doses (0 - 8 à 11 mois). Aucun signal de sécurité n'a été détecté, et tous les effets indésirables détectés n'ont pas été corrélés au vaccin. Ces résultats sont le point de départ pour le développement d'un vaccin à une plus grande échelle et permettent d'administrer le vaccin selon trois doses avec 6 mois d'intervalle. (36)

Par la suite, l'évaluation clinique du vaccin tétravalent avec le même schéma d'administration (0 - 3,5 - 12 mois) et la même dose (~5log^{10}) a été réalisée dans une zone endémique aux Philippines et une zone non endémique à Mexico City. Les études réalisées chez des sujets sains, adultes aux États-Unis ont démontré que le vaccin est sûr, mais aucune donnée n'a été générée chez des enfants.

L'étude réalisée au Mexique auprès d'enfants de 2 à 5, 6 à 11 et de 12 à 17 ans et d'adultes de moins de 45 ans ont reçu soit trois doses (0 -3,5 - 12 mois) de TDV, soit une dose de YF-VAX™ (au mois 0) + 2 injections de TDV (3,5 - 12 mois). Lors de cette étude, aucun effet indésirable grave n'a été détecté, et aucune modification majeure des paramètres biologiques n'a été observée. Les principaux effets indésirables reportés sont une douleur modérée au niveau du site d'injection, des maux de tête, myalgie et malaise. La réactogénicité n'a pas augmenté avec les injections successives de TDV. Après trois injections de TDV, la séropositivité contre chaque sérotype était comprise entre 77% à 92%, comparé au schéma YF VAX-TDV-TDV avec 85% à 94% de séropositivité. Parmi les enfants entre 2 et 11 ans, 95% étaient séropositifs contre ≥ trois sérotypes après trois vaccinations. Ainsi, cette étude permet de conclure que trois doses de TDV présentent un profil sûr chez des enfants et adultes avec une réponse d'anticorps neutralisants contre les quatre sérotypes. (37)

Une étude similaire réalisée aux Philippines auprès d'enfants de 2 à 5, 6 à 11 et de 12 à 17 ans et d'adultes de 18 à 45 ans ont reçu 3 doses de TDV (0 - 3,5 - 12 mois) ou une dose de vaccin contre la fièvre typhoïde (au mois 0) + 2 injections de TDV (3,5 - 12 mois). De même qu'au Mexique, aucun effet indésirable grave n'a été détecté et aucun paramètre biologique n'a eu de modifications majeures. Les principaux effets indésirables également reportés sont: douleur modérée au niveau du site d'injection, des maux de tête, myalgie, malaise, fièvre, et

asthénie. La réactogénicité n'a pas augmenté avec les injections successives de TDV et n'est pas plus supérieure chez les enfants que chez les adultes et adolescents. Les individus étaient séropositifs contre le virus de la dengue chimérique après vaccination de trois doses de TDV et aussi après le schéma avec le vaccin contre la fièvre typhoïde + deux doses de TDV. Cette étude permet de conclure que les vaccinations résultent en une réponse d'anticorps balancée chez des enfants et adultes contre les quatre sérotypes de la dengue chez les sujets vivant dans un pays endémique. (38)

En conclusion, les études de phase I montrent que le vaccin CYD TDV est en général bien toléré et présente une réponse humorale contre les quatre sérotypes chez des enfants âgés à partir de deux ans et chez des adultes, indépendamment de la région où ils habitent (endémique ou non endémique). Le profil de sécurité a été considéré comme bon et ceci permet d'élargir à de plus grandes études. La phase II a donc été initiée avec trois doses à un schéma d'administration de 0 - 6 - 12 mois.

- **Phase II**

Les essais de phase II sont réalisés pour tester l'efficacité du produit et déterminer la posologie optimale. Ces études sont le plus souvent *versus* placebo. Les objectifs de la phase II dans les essais cliniques de CYD-TDV sont les suivants: (28)

- Documentation de la sécurité et immunogénicité de TDV,
- Confirmer le schéma d'administration de 0 - 6 - 12 mois,
- Evaluer la co-administration avec d'autres vaccins viraux vivants chez des nourrissons (rougeole, oreillons, rubéole),
- Explorer les formulations alternatives.

Les essais cliniques de phase II ont été initiés dans de nombreux pays en particulier aux États-Unis, en Amérique Latine et en Asie. 11 phases de type II ont été réalisées dans 13 pays afin d'évaluer la sécurité et immunogénicité du vaccin CYD dans différentes populations (par exemple: l'âge, le statut immunologique d'autres flavivirus et la région).

Pendant la phase I, une pré-immunité existante contre la fièvre jaune a montré que la réponse immune au CYD-TDV est plus large, rapide et sans effets néfastes, sans pour autant augmenter la virémie de CYD. Ainsi, la première étude de phase II, a été conduite au Pérou chez des enfants de 2 à 11 ans ayant été vaccinés contre la fièvre jaune (vaccination 1 à 7 ans auparavant). Le groupe traité CYD-TDV a reçu trois injections (0 – 6 - 12 mois) *versus* un

groupe ayant reçu trois injections placebo (0 - 6 - 12 mois). Un mois après la troisième vaccination contre la dengue, 94% du groupe traité étaient séropositifs contre les quatre sérotypes (versus 39% dans le groupe contrôle). Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves corrélés au vaccin. La réactogénicité observée est similaire à celle détectée pendant les études de phase I, accompagnée de maux de tête, de douleur au site d'injection, malaises et fièvre. Dans ce contexte, la vaccination contre la dengue après trois doses permet d'obtenir des taux d'anticorps satisfaisants et sans interférence même en cas d'immunisation préalable contre la fièvre jaune. (39)

D'un autre côté, un essai clinique de phase II au Mexique, a testé l'hypothèse que l'immunisation préalable contre un autre flavivirus, le virus de l'Encéphalite japonaise, aurait un effet similaire. La sécurité d'emploi et l'effet semblent non influencés par une dose précédente de vaccin contre l'Encéphalite japonaise, et la virémie contre le CYD s'est avérée basse et non fréquente dans les deux groupes. (28)

En parallèle aux études de phase II de sécurité et d'immunogénicité dans différentes populations, un essai clinique plus large (CYD23 phase IIb) a été mis en place pour prouver le concept du vaccin. Il a été réalisé en Thaïlande auprès de 4000 enfants Thaï âgés de 4 à 11 ans.(40) L'objectif principal a été de démontrer l'efficacité protectrice après trois injections contre la dengue virologique confirmée (par RT-PCR spécifique par sérotype et par la méthode ELISA de la protéine NS1) indépendamment de la sévérité ou du sérotype. La principale estimation de l'efficacité était inférieure à celle prévue et n'a pas été significativement diminuée. Cependant, le nombre de cas observés de dengue ont été plus élevés que prévus (n=134), ce qui permet d'émettre l'hypothèse d'une efficacité par sérotype. Les estimations de l'efficacité contre DENV-1, -2 et -4 étaient comprises dans l'efficacité globale supposée d'environ 70% après trois injections. A l'inverse, l'efficacité n'a pas été démontrée contre DENV-2. Ce manque d'efficacité contre DENV-2 et le fait que ce sérotype était le sérotype prévalent pendant l'étude a diminué l'efficacité globale du vaccin. Une situation similaire, a été retrouvée dans deux essais de phase III (CYD14 et CYD15). Le vaccin a été bien toléré, sans signal d'alarme détecté même après deux ans de suivi en phase active (CYD57). Cette phase IIb a été monocentrique, et le sérotype 2 était le sérotype dominant pendant l'étude.

Pour la première fois ces données ont prouvé qu'un vaccin contre la dengue était faisable, mais plusieurs points se posent avant la phase III:

- Le lien entre l'immunogénicité et la protection.
- L'importance de l'efficacité par sérotype.

- **Phase III**

Afin d'obtenir l'AMM, l'objectif final de cette phase III est de démontrer que le candidat vaccin protège contre la maladie de la dengue. Les données générées en amont avec les phases I et II montrent que la vaccination CYD TDV provoque chez la majorité des hôtes vaccinés une production d'anticorps. La phase III pourra ainsi démontrer si elle est corrélée à la protection de la maladie. Deux études majeures multinationales (Tableau IV) dans des zones endémiques en 5 pays d'Asie (Indonésie, Malaisie, Philippines, Thaïlande et Vietnam) et dans 5 pays d'Amérique Latine (Brésil, Colombie, Honduras, Mexique et Porto Rico) estiment l'efficacité du vaccin et la corrélation à la protection de la maladie. (41–43) Le diagnostic positif de dengue confirmé doit avoir lieu après 28 jours (mois 13) suivant la troisième injection jusqu'à la fin de la surveillance active au mois 25.

La taille de l'échantillon pour évaluer l'efficacité est inversement proportionnelle à l'incidence de la maladie dans la population étudiée. Réaliser des essais d'efficacité dans des populations ayant une forte incidence réduit donc la taille de l'échantillon et/ou la durée de suivi requise pour établir une conclusion. Dans le cas de la dengue, l'incidence est particulièrement élevée chez les enfants, c'est pour cette raison que ces essais d'efficacité sont menés chez des enfants (Tableau IV).

Le critère d'évaluation principal, sera la prévention de la dengue clinique confirmée par le laboratoire, quelle que soit la sévérité. Ce critère principal démontrant la prévention de la dengue doit être supérieur à 25%. Etant donné que la dengue se présente comme maladie fébrile non spécifique, la confirmation au laboratoire s'avère nécessaire pour estimer et préciser correctement l'efficacité du vaccin. La surveillance active est importante pour s'assurer que tous les cas de dengue soient rapidement identifiés.

En raison de la présence de la dengue et d'autres flavivirus dans ces zones, notamment le virus de l'Encéphalite japonaise en Asie et celui de la fièvre jaune en Amérique Latine, la réponse immunologique contre la dengue peut se voir affectée. Le statut immunitaire des autres flavivirus est documenté dans un sous-groupe de volontaires pour déterminer l'impact potentiel sur l'efficacité.

Il existe cependant une hypothèse dans laquelle l'immunité induite par le vaccin (anticorps et/ou réponses cellulaires) peut conduire à une dengue plus sévère en cas de contact avec le virus de la dengue sauvage. Il est donc essentiel d'évaluer la gravité des cas et distinguer les cas aggravés pour distinguer les points faibles du vaccin.

Ces deux études cliniques (41,42), vont comprendre une phase de suivi actif de 3 à 5 ans après la dernière dose de vaccin, et tous les cas de dengue sévère seront monitorés de près. Un sous-groupe de volontaires sera évalué sur la durée de rémanence des anticorps, et distinguer si au cours de cette période prolongée il existe le besoin de vaccins de rappel.

Tableau IV Synthèse des essais cliniques de phase III, (28,41,42,44)

NOM	CYD 14	CYD 15
Région	Asie	Amérique Latine
Nombre de volontaires	10 275	20 869
Pays inclus dans l'étude et nombre de volontaires	Indonésie (1870), Malaisie (1401), Philippines (3501), Thaïlande (1170) et Vietnam (2333)	Brésil (3548), Colombie (9743), Honduras (2799), Mexique (3464) et Porto Rico (1315)
Nombre de sites	11 sites	22 sites
Tranches d'âge	2-14 ans	9-16 ans
Schéma d'administration (n=3)	0 - 6 - 12 mois	0 - 6 - 12 mois
Randomisation CYD:Placebo	2:1	2:1
Début de l'étude	Juin 2011	Juin 2011
Fin de la phase active pour le critère d'évaluation primaire	Décembre 2013	Avril 2014
Date estimée de fin d'étude	Novembre 2017	Avril 2018

a) CYD14 – Asie

Le vaccin CYD TDV est administré à des enfants de 2 à 14 ans en trois administrations (0 - 6 - 12 mois). La vaccination a démontré une réduction clinique significative des admissions à l'hôpital et a permis la prévention de 80% de cas de dengue hémorragique. L'efficacité du vaccin, selon le critère d'évaluation primaire (la prévention de la dengue clinique confirmée par le laboratoire) est de 54,5% en analyse *per* protocole. Le profil de sécurité du vaccin jusqu'au suivi actif de 25 mois est similaire aux études précédentes de phases I et II. Ces résultats emphatisent le concept du vaccin pour la prévention de la maladie de la dengue chez des sujets vaccinés. (42)

b) CYD15 – Amérique Latine

Les méthodes dans cette étude sont similaires que celle de CYD14, à la différence du nombre de participants et des critères d'âge. La vaccination a démontré une efficacité per protocole de 60,8% dans la prévention de la dengue confirmée par le laboratoire chez les enfants de 9 à 16 ans. La vaccination a également démontré une efficacité contre 80,3% d'hospitalisations et de 95,5% de cas de dengue sévère après 25 mois de la première injection. Concernant le profil de sécurité du vaccin, l'étude n'a pas identifié d'effet indésirable majeur, ou de preuves d'une symptomatologie plus sévère pendant la période de surveillance active de 25 mois. Une meilleure efficacité a été identifiée chez les enfants préalablement séropositifs que chez les enfants séronégatifs (83,7% vs 43,2% respectivement).

Les résultats d'efficacité entre les deux études sont similaires et cohérents. Dans les deux études, l'efficacité est meilleure entre les sérotypes 3 et 4 qu'entre les sérotypes 1 et 2. En Asie, l'efficacité du sérotype 2 est de 35% après la troisième injection, qui n'est pas significativement différente en comparaison au placebo. Cependant, en Amérique Latine l'efficacité du sérotype 2 est de 42,3% et est significative *versus* placebo. (41)

- ## Le suivi au long terme

L'objectif du suivi au long terme est de décrire la sécurité au cours du temps, tel que l'OMS le recommande. Il permet de s'assurer que la réponse immunitaire associée à la vaccination ne confère pas une prédisposition à une maladie plus sévère et que le risque de maladie grave n'augmente pas avec le temps en raison de la baisse des titres d'anticorps induits par le vaccin. L'étude a pour objectif de suivre l'incidence d'hospitalisations dues à la dengue

(confirmée par le laboratoire), pendant quatre ans après la fin de la surveillance des 25 mois, cette hospitalisation serait le résultat d'une maladie plus sévère.

Pendant le suivi au long terme de CYD-TDV (entre les années 3 et 6), au cours de la troisième année, le risque relatif d'hospitalisation pour CYD14 dans le groupe vacciné en comparaison au groupe placebo est de 1,04. Pour CYD 15 ce risque relatif est de 0,53. La majorité des patients ont eu une infection avec le sérotype 1 ou 2 et le sérotype 4 était le moins fréquent.

Par ailleurs, selon une analyse par tranche d'âge, dans l'étude CYD14, les analyses ont montré une tendance vers un risque relatif plus élevé d'hospitalisation chez les enfants les plus jeunes. Chez les enfants de 2 à 5 ans, le risque relatif d'hospitalisation était de 7,45; de 0,63 parmi ceux âgés de 6 à 11 ans; et de 0,25 parmi ceux âgés de 12 à 14 ans. Dans l'étude CYD15, dans laquelle les participants étaient âgés de 9 à 16 ans, ne présentaient aucune tendance par tranche d'âge chez les enfants âgés entre 9 à 11 ans et de 12 à 16 ans.

Etant donné que les méthodes utilisées pour comptabiliser les cas d'hospitalisation dus à la dengue dans les études CYD14 et CYD15 diffèrent entre les phases de surveillance active et à long terme, les résultats de risque relatif d'hospitalisation doivent être interprétés avec prudence. Plusieurs hypothèses biologiques corrélées pourraient permettre d'expliquer le risque chez les enfants les plus jeunes. Certains de ces enfants ont peut-être eu une réponse immunitaire de moins bonne qualité, surtout chez les enfants qui auraient été séronégatifs avant la vaccination, donc chez les plus jeunes. La première infection de type sauvage (en général moins sévère) aurait pu être induite par la vaccination, ce qui amène à une deuxième infection plus sévère. La vaccination d'enfants séronégatifs a abouti à des réponses humorales d'anticorps, mais à une mauvaise réponse en cas de pic épidémique. Sauf preuve du contraire, ceci pourrait s'expliquer aussi par une réponse ADE causée par le vaccin. (45)

B. L'Autorisation de Mise sur le Marché

Les données de la phase active des deux études d'efficacité de phase III, ont démontré que le CYD-TDV est efficace avec un profil de sécurité satisfaisant jusqu'à 25 mois après la première injection. Ce vaccin pourrait donc contribuer à aboutir aux objectifs de l'OMS pour l'année 2020. La fin de ces phases actives culmine avec plus d'une décennie de développement permet de viser l'Autorisation de Mise sur le Marché pour les pays endémiques. Les observations effectuées pendant les phases de surveillance active et pendant la phase de suivi au long terme, ont contribué à mieux définir la population cible (c'est-à-dire à partir de 9 ans).

C’est ainsi que Dengvaxia™ est approuvée pour la première fois par les autorités de santé mexicaines (COFEPRIS) en décembre 2015. La «Commission Fédérale pour la Protection contre les Risques Sanitaires» a approuvé le vaccin tétravalent contre la dengue pour la prévention de la maladie causée par les quatre sérotypes du virus de la dengue, chez les individus âgés de 9 à 45 ans et vivant dans les zones endémiques. (46)

Voici un résumé des présentations du vaccin contre la dengue contenues dans le RCP (Tableau V):

Tableau V Résumé des présentations de Dengvaxia™

PRESENTATION	MONODOSE (1 DOSE)	MULTIDOSE (5 DOSES)
SEROTYPES	DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4	DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4
DOSE	4.5-6.0 log10 DICC 50 /dose	4.5-6.0 log10 DICC 50/dose
SCHEMA D’ADMINISTRATION	3 doses: 0 - 6 - 12 mois.	3 doses: 0 - 6 - 12 mois.
FORME PHARMACEUTIQUE	Poudre lyophilisée à reconstituer	Poudre lyophilisée à reconstituer
SOLVANT	NaCl 0,4% en 0,5 ml	NaCl 0,9% en 2,5 ml
VOIE D’ADMINISTRATION	Sous- cutanée	Sous-cutanée
STOCKAGE	2-8°C	2-8°C
DUREE D’UTILISATION APRES RECONSTITUTION	Dans les 6 heures	Dans les 6 heures
INDICATION	Pays endémiques de la dengue	Pays endémiques de la dengue
POPULATION CIBLE	9-45 (60) ans selon AMM	9-45 (60) ans selon AMM
PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES	Céphalées, myalgie, douleur à l’injection, asthénie, fièvre	Céphalées, myalgie, douleur à l’injection, asthénie, fièvre
CONTRE-INDICATIONS	Femme enceinte, femme allaitante, personnes âgées <9 et >45 (60) ans	Femme enceinte, femme allaitante, personnes âgées <9 et >45 (60) ans

Partie III: La préqualification

I. Le service de préqualification fourni par l'OMS

A. Introduction

L'Organisation Mondiale de la Santé mène ses travaux dans le domaine des médicaments et des produits pharmaceutiques essentiels aux niveaux national, régional et mondial. Au Siège de l'OMS, les activités sont planifiées et mises en œuvre par le Département Médicaments essentiels et produits de santé (EMP). L'EMP travaille avec les pays pour promouvoir un accès abordable de qualité, sûr et efficace de médicaments, vaccins et dispositifs médicaux.

Fondé sur trois piliers principaux – accès, innovation et réglementation- l'EMP promeut les politiques et les capacités techniques des systèmes de santé à faibles ressources, élabore des normes internationales pour la fabrication et la régulation des produits de santé et guide les systèmes de santé dans le monde. (47)

L'EMP se divise en trois: « Policy, Access and Use »; « Regulation of Medicines and other Health Technologies» et « Public Health, Innovation and Intellectual Property». (Figure 14). (48)

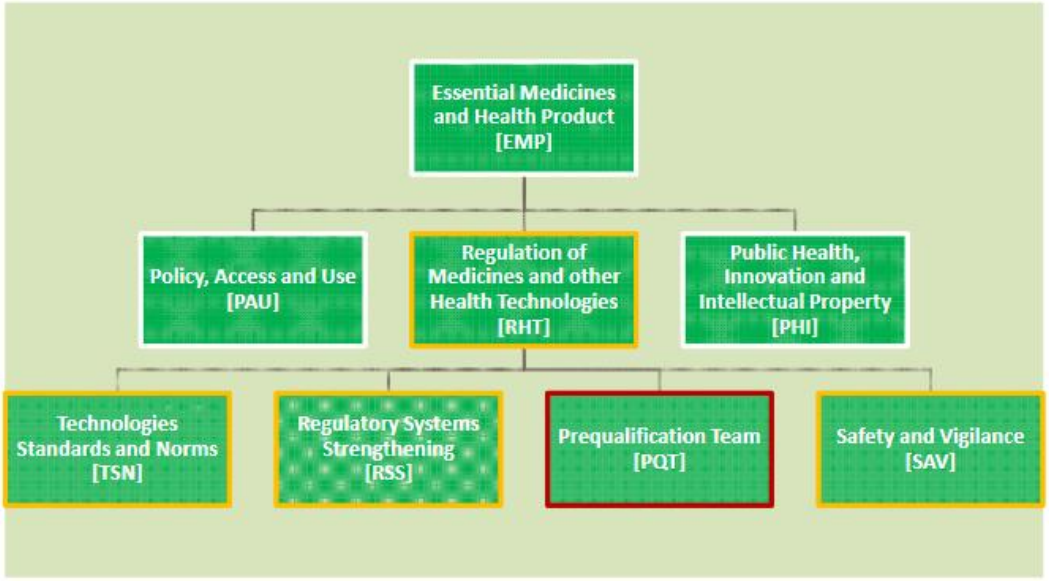


Figure 14 Organigramme de l'EMP. D'après (48)

Au sein de « Regulation of Medicines and other Health Technologies », l'organigramme se divise en quatre (Figure 15):

- **« Technologies Standards and Norms » (TSN) :** responsable de l'établissement des recommandations et guidelines de l'OMS pour les médicaments, les vaccins et autres substances biologiques. L'équipe de TSN assure le secrétariat de plusieurs comités d'experts dont le Comité d'Expert de la Standardisation Biologique (ECBS) en charge des vaccins.

- **« Regulatory Systems Strengthening » (RSS):** responsable d'améliorer les systèmes réglementaires et de benchmarking. Il est également responsable, entre autres, du renforcement des compétences en bonnes pratiques de fabrication (BPF), des systèmes de contrôle qualité des laboratoires.

- **« Prequalification Team » (PQT):** préqualification des médicaments, vaccins, diagnostiques et dispositifs médicaux. Responsable des évaluations des dossiers, des inspections et de recommandations scientifiques.

- **« Safety and Vigilance » (SAV):** Surveillance mondiale des produits, incluant la falsification des médicaments et permet la coordination de la réponse globale aux évènements de sécurité sanitaire.

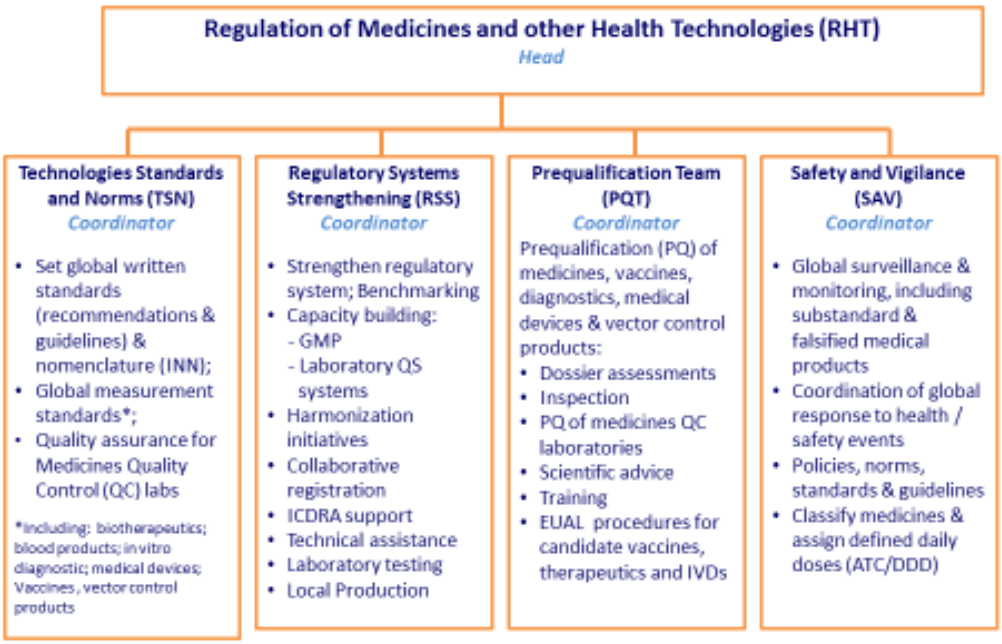


Figure 15 Organigramme du RHT. D'après l'OMS.

Il existe également un autre comité au sein de l'OMS dont l'objectif est de formuler les orientations stratégiques et politiques en matière de vaccination : le « Strategic Advisory Group of Experts ». Le SAGE, créé en 1999 par le Directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé, est chargé de formuler des recommandations sur les travaux du Département Vaccination, vaccins et produits biologiques de l'OMS. C'est le groupe consultatif le plus important pour l'OMS dans le domaine des vaccins et de la vaccination. Il a pour mission de conseiller l'OMS sur les politiques et les stratégies à mettre en œuvre au niveau mondial, qu'il s'agisse de vaccins et de technologies, de recherche et de développement, ou d'opérations de vaccination, ou des liens entre ces interventions et d'autres interventions sanitaires. Le groupe SAGE ne s'occupe pas seulement des vaccins et vaccinations contre les maladies de l'enfant, mais de toutes les maladies évitables par la vaccination.

Conformément à son mandat de fournir des orientations aux Etats Membres sur les questions de politique de santé, l'OMS publie les recommandations du SAGE, appelé aussi « WHO Position Paper », dans le « Relevé épidémiologique hebdomadaire ». Ces « Position Papers » résument les informations de base essentielles sur les maladies et les vaccins respectifs existants et concluent sur la position actuelle de l'OMS concernant leurs utilisations dans un contexte global. Ces recommandations sont conçues pour être utilisées par les responsables nationaux de la santé publique et les responsables des programmes de vaccination. Ils peuvent également intéresser les organismes de financement internationaux, l'industrie de fabrication des vaccins, la communauté médicale et les médias scientifiques. (49)

B. Définition de la préqualification

Bien que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ne soit pas une Autorité de réglementation, des principes scientifiques similaires à ceux utilisés par les Autorités nationales sont mis en œuvre pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits.(50) Le programme de l'OMS veille à ce que des médicaments, des vaccins et des produits de diagnostic soient conformes aux normes acceptables. Chaque année, des médicaments sont achetés par les organismes internationaux d'achat pour être distribués dans les pays aux ressources limitées. La préqualification est destinée à donner à ces organismes le choix d'un large éventail de médicaments de qualité pour les achats en grandes quantités. (51)

La préqualification des vaccins est un programme de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lancé en 1987 qui apporte une évaluation et un avis indépendant sur la qualité, sécurité et efficacité des vaccins pour leur approvisionnement. Le service assure que les vaccins candidats à la préqualification sont appropriés à la population cible et répondent aux besoins des programmes de santé des pays. La préqualification permet à l'UNICEF et autres institutions des Nations Unies d'acheter des doses de vaccins dont la qualité a été avérée par l'OMS. Enfin, la préqualification assure une continuité dans la conformité aux normes et standards établis pour la qualité des vaccins. (52)

L'OMS préqualifie une large gamme de vaccins traditionnels (vaccins vivants et vaccins inertes), ainsi que des vaccins combinés et de nouveaux vaccins recombinants. L'OMS identifie également les futurs candidats-vaccins.

Tous les ans, plus de 2.5 milliards de doses de vaccins sont utilisés pour l'immunisation d'enfants de moins de 10 ans. La préqualification de vaccins est utilisée pour l'immunisation de plus de 65% des enfants au monde. (53)

C. Objectifs de la préqualification

a) Objectifs Principaux

- **Approvisionnement aux agences des Nations Unies** (52,54)

L'évaluation des vaccins exige un degré élevé d'expertise. Peu de gouvernements, ont les moyens de s'assurer de la conformité aux normes de fabrication d'un fournisseur établi à l'étranger. Le système de préqualification des vaccins de l'OMS, qui évalue si les vaccins sont éligibles à l'achat par les organismes de l'ONU, répond donc à un besoin primordial. Nombreux sont les pays qui exigent que les vaccins produits pour leur programme national soient préqualifiés.

En matière d'approvisionnement en vaccins, un Etat dispose de deux options. Il peut, soit acheter les doses directement au laboratoire après une autorisation de mise sur le marché nationale (AMM). Soit il peut solliciter un agent contractant extérieur qui sera, dans la majorité des cas, la «Division des approvisionnements de l'UNICEF», ou, pour l'Amérique, le «Fonds de roulement de l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS)» ou PAHO en anglais pour «Pan American Health Organization».

GAVI (GAVI pour «l'Alliance Globale pour les Vaccins et l'Immunisation») est un partenariat lancé en 2000, regroupant des secteurs publics et privés pour permettre l'accès à la vaccination à des enfants des pays les plus pauvres. L'Alliance rassemble entre autres, l'expertise technique de l'OMS, la puissance d'achat en matière de vaccins de l'UNICEF, et le savoir-faire financier de la Banque Mondiale. Elle intègre également les connaissances en matière de recherche et de développement de fabricants de vaccins, les voix des pays en développement et de grands donateurs gouvernementaux de pays industrialisés (tels que le Royaume-Uni, la Norvège, la France, l'Italie, l'Espagne) et privés telle que la Fondation Bill et Melinda Gates. GAVI finance l'introduction de vaccins pour protéger les enfants dans les 70 pays les plus pauvres de la planète. Depuis sa création, GAVI a permis de vacciner 500 millions d'enfants et de sauver 7 millions de vies. (55–58)

La PAHO et l'UNICEF (lorsqu'ils achètent les vaccins destinés aux pays GAVI) consolident, ou groupent, la demande des pays participants. Grâce à un effet-volume et à la sécurité du financement, les acheteurs bénéficient d'un plus grand pouvoir de négociation et les prix sont plus avantageux que pour les pays qui agissent seuls.

GAVI travaille auprès de l'UNICEF et des fabricants de vaccins pour garantir que les pays choisissant de solliciter l'UNICEF et qui répondent à ses critères ne subissent pas des hausses de prix. Plusieurs fournisseurs se sont engagés à consentir à ces pays les mêmes prix qu'à GAVI pour certains vaccins dans des circonstances données et pour une durée définie.

Les pays à revenus intermédiaires, qui ne sont pas éligibles à GAVI, peuvent aussi se procurer des vaccins par le biais de l'UNICEF ou en Amérique à travers la PAHO. Toutefois, ces pays ne faisant pas partie de l'Alliance du Vaccin, ils n'ont pas nécessairement aux prix négociés par GAVI.

En réalité, beaucoup de pays ont recours à une approche mixte: certains vaccins sont achetés via l'UNICEF ou la PAHO et d'autres sont achetés directement auprès des fabricants.

- ## Vaccins conformes aux recommandations de l'OMS

L'OMS fournit des recommandations à travers le Comité d'Expert de la Standardisation Biologique (ECBS) pour la qualité, la sécurité et l'efficacité des vaccins. L'ECBS est chargé d'établir des recommandations et des lignes directrices, communément appelées guidelines, concernant la fabrication, l'autorisation et le contrôle des produits dérivés du sang, des dispositifs de diagnostic *in vitro,* des produits issus de biotechnologies et des vaccins. Les

membres de l'ECBS sont des scientifiques issus des agences réglementaires nationales, d'universités, d'instituts de recherche et d'organisations publiques. Ils prennent part aux décisions en tant qu'experts et non en tant que représentants de leurs organisations respectives. Les décisions et recommandations du comité sont entièrement basées sur des principes scientifiques et prennent en compte les enjeux de santé publique.

L'ECBS se réunit une fois par an, afin de revoir les guidelines et recommandations de l'OMS. Les comptes rendus des réunions sont publiés dans des séries de rapports techniques « WHO Technical Report Series, TRS ». (59) L'ECBS et la production des TRS sont sous la responsabilité du TSN.

La procédure de préqualification actuellement en vigueur a été revue et endossée par l'ECBS en Octobre 2010 et elle est effective depuis le 1er février 2012. Elle est publiée sur le site web de l'OMS sous le nom de «TRS 978 Annex 6». (60,61)

- **Vaccins répondant aux besoins des programmes nationaux d'immunisation**

Le programme national de vaccination est une composante des ministères de santé chargée de prévenir les maladies, les handicaps et les décès par la vaccination chez les enfants et les adultes. C'est un programme gouvernemental qui fonctionne dans le cadre de la politique générale de santé. Une majorité de pays ont un programme national de vaccination pour protéger leurs populations contre ces maladies évitables par la vaccination.

Le programme national de vaccination est responsable de délivrer des doses de vaccins à la population qui soient sûrs, efficaces et de haute qualité. L'autorité réglementaire nationale libère les lots de vaccins pour l'utilisation publique. Le programme national de vaccination assume la responsabilité de la détention correcte des vaccins, du contrôle, des délivrances et jusqu'à l'administration de ces vaccins.

La préqualification a pour objectif de garantir que les vaccins fournis par les Nations Unies pour l'utilisation dans les programmes nationaux de vaccination dans les différents pays sont sûrs, efficaces et appropriés pour les populations cibles.

b) Objectifs Secondaires

- **Utilisation de l'évaluation du dossier dans les pays receveurs**

La préqualification de vaccins peut remplacer l'évaluation du dossier lorsque les autorités réglementaires des pays n'ont pas les moyens d'approuver les vaccins. Ils peuvent néanmoins avoir accès aux vaccins à travers les appels d'offre par l'UNICEF ou la PAHO. Il est important de noter cependant que la préqualification de vaccins ne remplace pas l'autorité réglementaire des pays receveurs dans l'exercice de ses fonctions de régulation.

La préqualification permet également d'éviter de dupliquer les revues de dossiers, les tests effectués sur les échantillons et les inspections de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

- **« Label » de qualité**

La préqualification d'un vaccin par l'OMS peut servir comme un « label » de qualité pour le fabricant. En effet, la recommandation d'un vaccin faite par l'OMS fait suite à une évaluation positive de la qualité et de la sécurité de ce produit. Ceci peut être utile surtout aux pays qui achètent directement le vaccin auprès du fabricant.

Exemple: Dengvaxia™ au Cambodge.

Le Ministère de la Santé du Cambodge a approuvé Dengvaxia™ en septembre 2016. L'AMM a été accordée pour le marché privé. Cependant, le lancement du programme de vaccination est arrêté, et les doses envoyées localement restent stockées à l'entrepôt. En effet, ce lancement est suspendu actuellement, car le vaccin ne possède pas la préqualification par l'OMS. Dans le passé, Sanofi Pasteur a déjà eu des autorisations de mise sur le marché de la part des autorités du Cambodge pour lesquelles la préqualification par l'OMS n'était pas un critère obligatoire pour cet octroi. Il semblerait néanmoins que la réglementation au Cambodge évolue et que pour tout nouvel enregistrement de vaccin, les autorités souhaitent s'assurer que le vaccin est déjà préqualifié. Par ailleurs, le Cambodge est un pays qui fait partie du GAVI, et si le vaccin est distribué au niveau du marché public, ce serait par l'intermédiaire de l'UNICEF avec dans ce cas des fonds de GAVI. (62)

- **Renforcer l'Autorité Nationale de Réglementation (ANR) d'un pays**

L'introduction d'un vaccin à travers la préqualification dans un pays permettrait de renforcer l'ANR. Par exemple, en améliorant l'inspection des expéditions pour faire en sorte que tous les documents et le matériel spécifiés dans l'appel d'offres soient présents (par exemple, pastilles de contrôle des vaccins, certificats de mise en circulation des lots, fiches de contrôle

de la chaîne du froid); en renforçant le cadre ou les procédures d'homologation des vaccins et en améliorant le contrôle de la qualité des vaccins.

Pour renforcer les ANR dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, l'OMS peut fournir une formation aux pays, et sous certains aspects ainsi qu'aux fabricants de vaccins à travers le « Global Learning Opportunities for Vaccine Quality ». Les fabricants des pays en voie de développement ont accès à un réseau nommé « Developing Countries Vaccine Manufacturers Network » (DCVMN) qui fournit également des formations pour ses adhérents. Pour que les pays améliorent leur ANR, l'OMS leur fournit également de l'assistance technique en évaluant et en établissant des plans de développement institutionnel. (24)

c) En résumé

La préqualification c'est: (52)

- Assurer que les vaccins candidats sont appropriés pour la population cible et répondent aux besoins du programme:

- Revue de la conformité avec les recommandations de l'OMS en matière de qualité, sécurité et efficacité,
- Revue de la conformité avec les spécifications de l'appel d'offre des agences des Nations Unies,
- Revue des caractéristiques du produit au regard des programmes nationaux d'immunisation dans les pays émergents,
- Revue des données cliniques au regard des populations cibles,
- Compatibilité avec les calendriers vaccinaux en vigueur dans les pays émergents,
- Possibilité de co-administration avec d'autres vaccins inclus dans le programme national d'immunisation.

- Assurer la continuité au cours du temps de la conformité avec les spécifications et les standards établis pour la qualité, l'innocuité et l'efficacité grâce à:

- Surveillance et réponse aux réclamations et/ou rapports d'effets secondaires,
- Programme de contrôle ciblé d'échantillons de vaccins,
- Réévaluation du produit préqualifié sur la base d'une évaluation de risque,

D. Principes de la préqualification

L'octroi de la préqualification par l'OMS à un vaccin peut se schématiser sous forme de plusieurs principes. La préqualification certifie de cette façon que le vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS en termes de qualité, sécurité et efficacité. (Figure 16). (63)

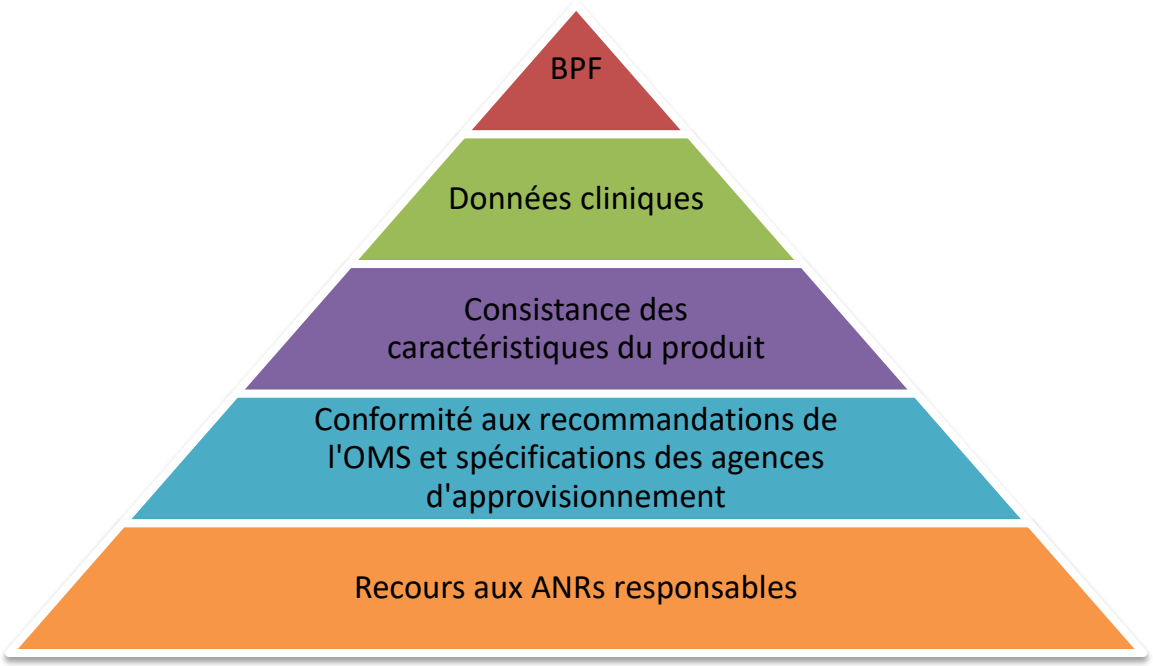


Figure 16 - Principes de la préqualification. D'après (52,63).

E. Conditions exigées pour la préqualification

Les conditions exigées à la préqualification de manière générale sont ici détaillées (61) Les spécificités liées au vaccin contre la dengue seront détaillés ultérieurement.

a) Inscription du vaccin à la liste des vaccins prioritaires

Le vaccin candidat à la préqualification doit être présent dans la liste de priorités définie avec les partenaires (UNICEF, PAHO…). Il existe une liste qui classe les vaccins en quatre catégories: priorité faible, priorité moyenne, priorité importante, et pas de priorité.

Si le vaccin est classé comme priorité faible, l'évaluation du vaccin sera retardée en fonction de la charge de travail, et s'il n'y a pas de priorité, l'application est rejetée. (61)

b) Le vaccin candidat à la préqualification répond aux caractéristiques PSPQ

Le vaccin répond aux caractéristiques définies dans le document intitulé «*Assessing the programmatic suitability of vaccine candidates for WHO prequalification. PSPQ)*» (64)

Dans ce document, il est décrit le processus de sélection et l'ensemble des règles de la préqualification par lequel les vaccins sont jugés en fonction de leur adéquation programmatique à la vaccination dans le secteur publique dans des pays en voie de développement. Y sont décrites les différentes caractéristiques à savoir les obligatoires et les critiques pendant la sélection et les conséquences en cas de non-conformité. Avec l'arrivée de vaccins identiques, il peut arriver qu'un critère « préférable » évolue en « critique ».

Certains vaccins produits dans les pays développés ne prennent pas en compte les défis programmatiques des pays en voie de développement ou sont introduits plus tardivement dans ces pays (par exemple le vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) ainsi que le vaccin contre l'hépatite B et récemment le vaccin contre les papillomavirus humains (HPV)). (65)

En outre, l'objectif du document est d'indiquer les préférences pour les futurs vaccins en fonction des besoins dans les pays en voie de développement et qui a pour but de faciliter la vaccination universelle. (Tableau VI).

De cette façon, le document décrit:

- Les caractéristiques qui déterminent l'adéquation programmatique.
- Le processus d'évaluation de la conformité à ces caractéristiques.
- Les caractéristiques du vaccin.

Les caractéristiques décrites dans ce document ont pour objectif de réduire le temps et les ressources pendant l'évaluation du dossier. Des caractéristiques supplémentaires peuvent être requises par les agences d'approvisionnement régionaux ou par les marchés d'appels d'offre.

Les caractéristiques identifiées comme déterminantes pour la sélection à la préqualification sont organisées en trois groupes: obligatoire (Tableau VII), critique (Tableau VIII) et finalement unique et innovante. Un dernier groupe a également été identifié: caractéristiques préférées. Si les caractéristiques obligatoires ne sont pas conformes, l'évaluation du dossier est rejetée.

Si le secrétariat de la préqualification identifie une déviation des caractéristiques critiques ou trouve une caractéristique unique, le vaccin est référé à un comité permanent (membres renouvelés tous les deux ans, une fois renouvelable) qui émet des conseils pour la préqualification: «PSPQ Standing Committee». (66)

Tableau VI Sélection à la préqualification selon les critères PSPQ. D'après (64).

Caractéristique	Conformité	Déviation
Obligatoire	L'évaluation continue	Rejet de l'évaluation.
Critique	L'évaluation continue	Consultation auprès du comité permanent (PSPQ Standing Committee)
Unique et innovante	Consultation auprès du comité permanent (PSPQ Standing Committee).	
Préférée	L'évaluation continue	

Tableau VII Caractéristiques obligatoires. D'après (64).

Caractéristique	Domine d'application	Spécifications
Conservateur antimicrobien	Uniquement : Vaccins prêts à l'emploi (pas de reconstitution) et Présentations multidose (> de 2 doses par vial)	La concentration en thiomersal doit être: > 25 µg par dose pour le vaccin monovalent contre l'hépatite B, > 50 µg par dose pour les autres vaccins, Ou autre conservateur antimicrobien ayant démontré son efficacité selon la Pharmacopée Européenne.
Thermo stabilité/ Stockage	Tous les vaccins	Le vaccin ne doit pas nécessiter un stockage à moins de -20°C.
Volume de la dose	Uniquement : Les vaccins injectables et indiqués pour les enfants de moins de 5 ans.	La dose administrée ne doit pas être supérieure à 1 mL.
Voie d'administration	Tous les vaccins	Le vaccin ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Tableau VIII Caractéristiques critiques. D'après (64).

Caractéristique	Domine d'application	Spécifications
Calendrier vaccinal	Tous les vaccins	Selon les âges de vaccination
Préparation pour l'administration	Vaccins oraux	Le vaccin doit être emballé dans un format prêt à l'emploi, ne doit pas être reconstitué.
Thermo stabilité /Stockage	Tous les vaccins	Le vaccin ne doit pas nécessiter un stockage à moins de +2°C pendant plus

		de 6 mois.
Pastille de contrôle du vaccin (VVM pour Vaccine Vial Monitor)	Tous les vaccins	Le fabricant doit fournir la preuve de faisabilité et d'intention pour attribuer un VVM. Le vaccin doit avoir un profil de thermo stabilité appartenant aux quatre profils définis par l'OMS (VVM2, VVM7, VVM14, VVM30).
Matériaux, conditionnement primaire et secondaire, et matériel d'injection	Tous les vaccins	Le vaccin doit être emballé dans des matériaux pouvant être utilisés de façon approprié sur le terrain.
Dispositifs d'injection pré-remplis	Vaccins délivrés par ce dispositif	Le vaccin doit inclure un système autobloquant.
Volume de la dose	Vaccins injectables	La dose de vaccin doit être standardisée et facilement mesurable.
Conservateur antimicrobien	Uniquement: Vaccins prêts à l'emploi (pas de reconstitution) en présentation de 2 doses, ou Vaccins non vivants, dans une présentation multi-doses et à reconstituer.	La concentration en thiomersal doit être : > 25 µg par dose pour le vaccin monovalent contre l'hépatite B, > 50 µg par dose pour les autres vaccins, Ou autre conservateur antimicrobien ayant démontré son efficacité selon la Pharmacopée Européenne.

Concernant la politique des flacons multidoses, une décision sera prise pour savoir si un flacon multidose peut être maintenu ouvert en toute sécurité pour les campagnes de vaccination ou si le flacon doit être jeté en fin de journée (pas plus de 6 heures). Pour que cette décision soit prise, le fabricant doit inclure dans le dossier des données de stabilité antigénique et de formulation du vaccin pendant 28 jours après la reconstitution. Ces données

ne seront pas utilisées pour déterminer si le vaccin sera préqualifié, mais permettront l'attribution d'un VVM approprié du vaccin.

L'OMS encourage les fabricants de vaccins à discuter bien en amont de la soumission de leur vaccin les caractéristiques d'adéquation programmatique (PSPQ) pour la préqualification.

c) Recours aux ANRs

- **Evaluation des systèmes nationaux de réglementation des produits médicaux.**

Depuis 1997, l'OMS procède à une évaluation des systèmes nationaux de réglementation des produits médicaux. L'évaluation a pour objectif de renforcer la capacité de réglementation des autorités nationales par l'application des fonctions de réglementation recommandées par l'OMS. En 2004, la « fonctionnalité » des systèmes réglementaires nationaux a été utilisée comme l'un des critères à l'éligibilité à la préqualification des vaccins.

- **Activités réglementaires des ANR**

Pour assurer une surveillance réglementaire compétente des produits médicaux, l'OMS recommande un ensemble de fonctions réglementaires à établir dans le cadre d'un système de réglementation ou à entreprendre par une Autorité Nationale de Réglementation (ANR) commune à tous les types de produits médicaux, avec des fonctions spécifiques (telles que la libération de lots pour les vaccins). Les activités réglementaires des systèmes de régulation nationaux incluent le plus souvent: les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM); la veille sanitaire; la surveillance et le contrôle sur le marché; l'autorisation des locaux de production; les inspections; l'accès aux tests en laboratoire et la surveillance des essais cliniques. Toutes ou certaines fonctions devraient être évaluées à l'aide d'un outil global selon des priorités et des attentes du programme.

- **Renforcement des capacités des ANR**

L'OMS propose un système de renforcement des capacités qui comprend cinq étapes:

1. Développement et maintenance d'un outil d'analyse comparative pour l'évaluation des ANR;
2. Benchmarking du système de réglementation;
3. Formulation d'un plan de développement institutionnel;

4. Renforcer les capacités à travers un appui technique, à la formation et au travail en réseau;
5. Surveillance continue et documentation des résultats et de l'impact du programme.

L'objectif de ce modèle est de renforcer les capacités des systèmes de réglementation des États Membres dans le besoin et de les aider à atteindre une capacité réglementaire minimale. Le programme de l'OMS de préqualification des vaccins utilise le concept de capacité réglementaire minimale «ANR fonctionnelle» comme l'un des critères d'admissibilité pour la préqualification des vaccins.

- **Concept de maturité**

L'OMS incorpore progressivement le concept de niveaux de maturité (Figure 17) de la norme internationale ISO 9004:2009. Ce concept n'est pas nouveau dans le contexte des évaluations des systèmes réglementaires puisqu'il a été mis en œuvre par l'EMA depuis 2004. Ce concept a été longuement discuté au sein de l'OMS. En appliquant le concept de niveaux de maturité selon une matrice définie, les ANR sont capables de déterminer leur statut dans le but d'atteindre la capacité minimale (Maturity Level 3). Le concept de niveau de maturité permet également de définir des systèmes plus avancés qui, à leur tour, devraient faciliter la confiance et renforcer la coopération réglementaire. (67)

La « maturité » varie entre cinq niveaux à partir de:

(1): « basic non systematic approach »;

(2): « reactive/responsive approach »;

(3): « systematic regulatory approach with well implemented functions »;

(4): « proactive approach with well-resourced and continually improving functions »;

(5): « initiative taking approach with fully integrated and autonomous regulatory function».

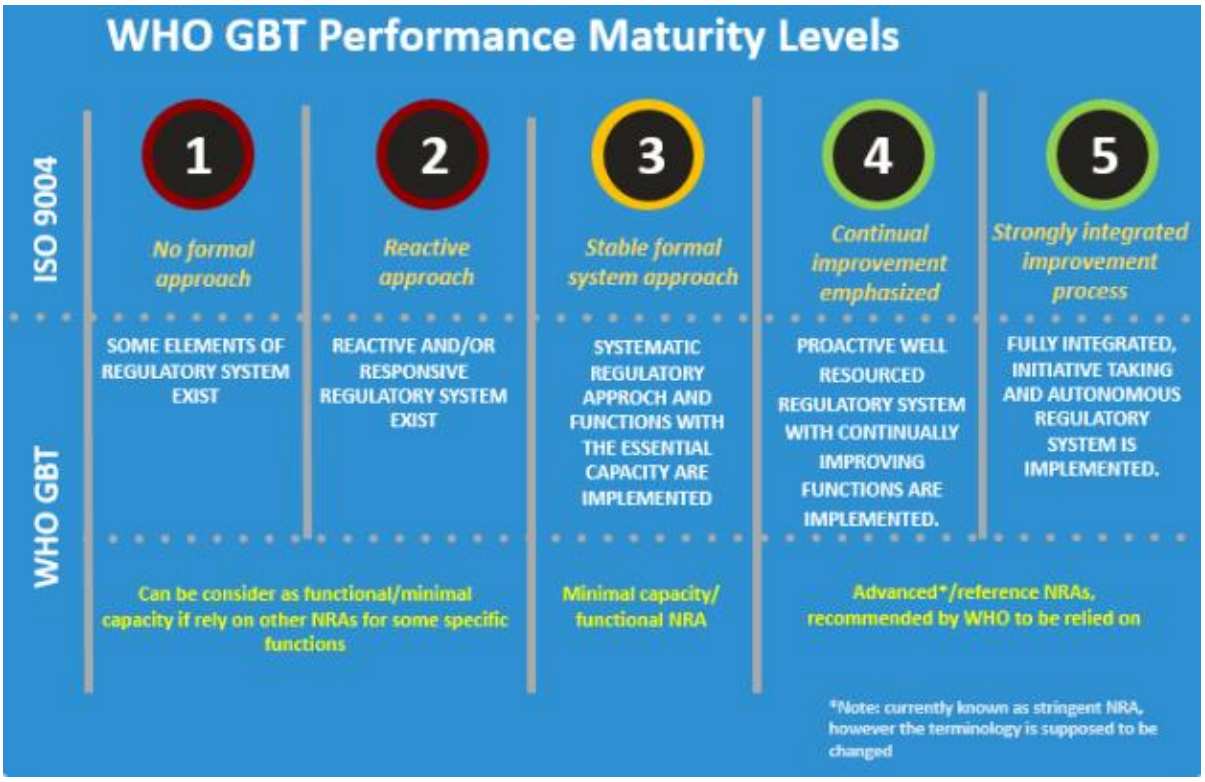


Figure 17 Niveaux de maturité. D'après (67)

- **« ANR Fonctionnelle » pour la préqualification**

Pendant toute la durée qu'un vaccin est préqualifié, l'Autorité Nationale de Réglementation (ANR) de référence de ce vaccin doit maintenir, au cours du temps, son statut de «fonctionnalité».

- **Les ANR responsables**

L'OMS établit des accords de communication continue avec les ANRs, avant, pendant et après l'octroi de la préqualification en cas de problèmes avec un vaccin préqualifié.

L'ANR pendant le procédé de préqualification possède plusieurs rôles (Figure 18):

- ❖ Statut réglementaire du vaccin concerné
- ❖ Evaluation clinique en cas d'utilisation dans le pays de production
- ❖ Evaluation de la qualité, conclusion des inspections récentes
- ❖ Conformité avec les spécifications (analyse de tendance des données de libération de lots)
- ❖ Actions réglementaires

❖ Accord informel de partage d'information avec l'OMS.

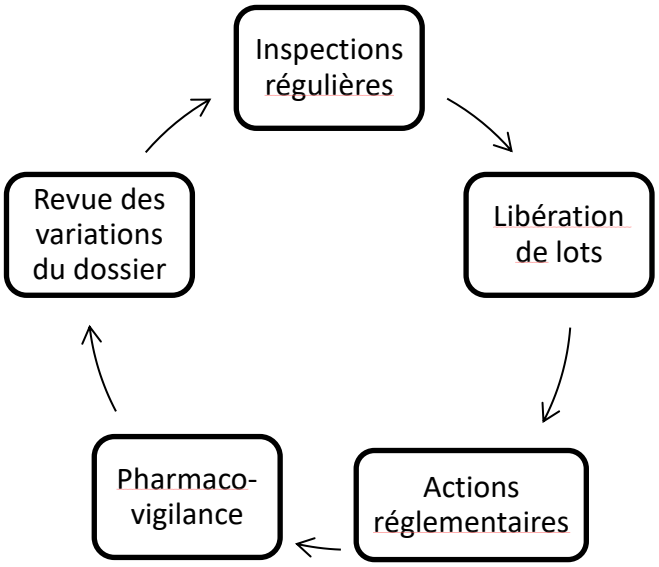


Figure 18 Rôles principaux de l'ANR pendant la préqualification. D'après (52).

A la première préqualification de vaccin dans le pays, l'OMS approche l'ANR pour signer un contrat de confidentialité et de collaboration pour échanger des informations confidentielles concernant le vaccin en voie de préqualification. Une telle collaboration demande l'autorisation du fabricant qui permet à l'ANR de partager toute information confidentielle.

d) Autorisation de mise sur le marché (AMM)

La préqualification exige que le vaccin soit enregistré dans un pays par une ANR ou par une opinion scientifique favorable émise par l'Agence Européenne des Médicaments à travers l'article 58. Cette opinion scientifique peut servir de base pour faciliter l'enregistrement d'un vaccin dans un pays hors Europe. La surveillance réglementaire post-commercialisation est sous la responsabilité de l'ANR du pays de fabrication (ou par l'Agence Européenne des Médicaments en cas de procédure centralisée).

L'OMS encourage les fabricants à discuter du produit et des exigences réglementaires avec le secrétariat de la préqualification le plus en amont possible du processus.

F. Etapes de la procédure classique

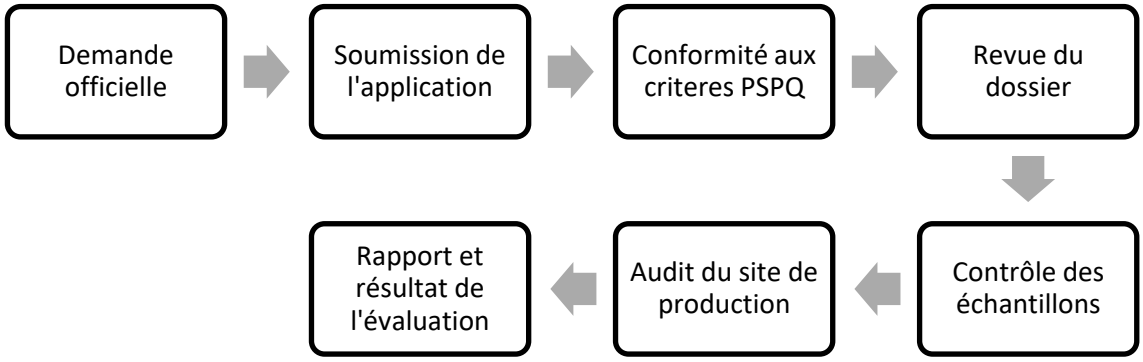


Figure 19 Etapes principales de la procédure de préqualification. D'après (61).

Pour l'évaluation de vaccins, l'OMS demande au fabricant du vaccin des informations concernant le/les site(s) de fabrication du vaccin et au produit lui-même. (Figure 19).

a) Demande officielle et réponse

Une lettre de demande doit être envoyée à l'OMS et à l'ANR en copie. Cette lettre contient des informations sur les sites de fabrication, le statut d'enregistrement et les différentes présentations prévues pour les organismes des Nations Unies. Cette lettre d'application peut être envoyée à tout moment et doit fournir la date prévue de la soumission du dossier. Pour faciliter la planification, les fabricants sont encouragés à s'adresser à l'OMS dès qu'ils ont l'intention de soumettre un vaccin.

L'OMS accuse la réception et l'acceptation de la demande par mail. Si la demande est rejetée, le fabricant et l'ANR sont informés dans les deux semaines suivant la réception de la demande.

Réunion d'évaluation préalable à l'évaluation:

S'il est jugé nécessaire ou souhaité par l'une ou l'autre partie, une réunion peut avoir lieu entre le fabricant, l'ANR responsable (si elle est prête à participer) et l'OMS avant le début du processus d'évaluation. Cette réunion de pré-évaluation doit être programmée le plus tôt possible, avec un programme prédéfini et dont les questions posées à l'OMS sont envoyées au

préalable par le fabricant. Des réunions supplémentaires peuvent être tenues au cours du processus d'évaluation.

b) Soumission de l'application

Après acceptation de la lettre d'application, le fabricant procède à la soumission du dossier pour la préqualification. Il existe trois échéances pour la soumission des dossiers de préqualification: le 31 janvier, le 31 mai et le 30 septembre de chaque année. Les demandes doivent parvenir à l'OMS au plus tard à la date de soumission. Si la soumission n'est pas respectée avant la date d'échéance, l'évaluation du dossier s'effectue au créneau qui suit.

- Le dossier

Le fabricant dont la lettre d'application est acceptée, doit soumettre une version électronique du dossier. Le dossier soumis à l'OMS pour la préqualification peut être selon deux formats: le «Product Summary File» (ou PSF) ou le «Common Technical Document» (ou CTD) avec des cross-références au PSF. Le format du dossier est discuté au préalable entre l'OMS et le fabricant.

❖ Le «Product Summary File» ou PSF

Le format recommandé par l'OMS et le contenu du dossier est présenté en anglais dans un dossier nommé «Product Summary File» ou PSF. Le PSF contient 10 chapitres:

Chapitre 1 : Renseignements d'ordre général

Chapitre 2 : Personnel

Chapitre 3 : Installations et équipements

Chapitre 4 : Composition du vaccin, présentations et programme

Chapitre 5 : Production

Chapitre 6 : Contrôle de la qualité

Chapitre 7 : Stabilité

Chapitre 8 : Expérience clinique

Chapitre 9 : Données sur la production et la distribution

Chapitre 10 : Mises à jour des mesures prises par l'autorité réglementaire

❖ Le Common Technical Document ou CTD

Le format CTD peut être accepté si les conditions suivantes sont respectées:

- Des références croisées détaillées au contenu sont présentées,
- Les aspects requis par l'OMS mais non inclus dans le CTD sont aussi détaillés.

Le Common Technical Document ou CTD, géré par l'ICH « International Council for Harmonisation » est un format de dossier dont le principal intérêt est d'être commun à la plupart des autorités réglementaires du monde. Il a pour objectif de rassembler et d'harmoniser toutes les informations sur la qualité, la sécurité et l'efficacité dans un format commun. En juillet 2003, le CTD est devenu le format obligatoire pour les nouvelles applications de médicaments dans l'UE, les États-Unis et le Japon. (68)

Il se compose de 5 modules:

Module 1 : Administratif (spécifique à la région).

Module 2 : Regroupe les résumés des modules 3, 4 et 5.

Module 3 : Qualité.

Module 4 : Informations précliniques.

Module 5 : Informations cliniques.

L'utilisation à travers le monde du format CTD a considérablement augmenté depuis la dernière révision de la procédure de préqualification des vaccins. La plupart des fabricants possèdent un dossier CTD qu'ils ont utilisé pour enregistrer le produit dans ou plusieurs pays. De plus, plusieurs pays qui importent des médicaments préqualifiés requièrent la soumission d'un dossier au format CTD pour l'enregistrement de ces produits.

Nouveau format pour la préqualification:

Le groupe d'évaluation du vaccin de l'équipe de préqualification, a décidé d'adopter en mars 2017 un format basé sur le CTD pour le dossier de préqualification des vaccins. Cela devrait réduire la charge réglementaire pour les fabricants et ne plus avoir besoin de maintenir les dossiers sous plusieurs formats. Les modules 2, 3, 4 et 5 auront un format et un contenu commun à ceux qui sont soumis aux autres autorités, selon les recommandations de l'ICH. Le

module 1 contient des informations spécifiques à l'OMS, non incluses dans les autres modules mais requises pour évaluer le produit.

Le nouveau format préliminaire (non approuvé) du dossier de préqualification de vaccins est publié sur le site de l'OMS, et a été ouvert aux commentaires des fabricants sur le contenu. (69,70)

Commentaires des fabricants sur le contenu à travers l'IFPMA :

La Fédération Internationale de l'Industrie du Médicament (IFPMA), rassemble les industries pharmaceutiques, ainsi que les associations d'industries pharmaceutique. L'IFPMA représente ainsi l'ensemble de ses membres lors des dialogues avec les organisations intergouvernementales, les organisations non gouvernementales et les gouvernements. Les guidelines et recommandations, rédigées par l'OMS, sont adressées par consultations aux autorités de santé et aux industriels. L'IFPMA rassemble les commentaires rédigés par les industriels et dialogue avec l'OMS. Dans le cas de la révision d'un nouveau document, l'OMS reçoit les commentaires discutés lors des consultations. La version finale du document est présentée à l'OMS avant diffusion officielle sur le site de l'OMS. (71)

Pour illustrer les commentaires de Sanofi sur le contenu de cette nouvelle guideline, j'ai participé pendant mon stage, au rassemblement des commentaires qui ont été envoyés à l'OMS à travers l'IFPMA. (Annexe 1)

c) Conformité aux critères PSPQ

Dans le cadre du processus de préqualification d'un vaccin par l'OMS, les dossiers sont évalués à cette étape par le secrétariat de la préqualification de l'OMS pour déterminer l'adéquation du vaccin aux services de vaccination où il est destiné à être utilisé. L'émergence de présentations de vaccins a permis de définir les caractéristiques (PSPQ) qui déterminent l'adéquation programmatique et de structurer formellement le processus d'évaluation de la conformité à ces caractéristiques.

d) Procédure de « screening » pour l'acceptation, demande d'information ou rejet

Le fabricant est informé si la soumission a été acceptée ou rejetée. En cas d'acceptation, le fabricant sera informé par une lettre d'acceptation du dossier pour l'évaluation avec le nom des experts proposés pour l'évaluation, accompagnés d'une copie de leur *curriculum vitae*. Dans le même temps, une facture sera envoyée par l'OMS demandant le paiement des frais de « screening » des caractéristiques programmatiques et les frais d'évaluation du dossier. Les

fabricants doivent payer les frais et confirmer l'acceptabilité des experts proposés dans les deux semaines. Le paiement des frais sans autre communication est considéré comme accord pour les experts proposés. L'évaluation est alors lancée.

En cas de rejet pour quelque raison que ce soit, le fabricant sera informé par une lettre officielle et une facture sera envoyée par l'OMS demandant de régler les frais de « screening » des caractéristiques programmatiques PSPQ. Avec l'accord du fabricant, le dossier sera détruit par l'OMS. (61)

e) Revue du dossier

L'évaluation initiale du dossier se fait dans un délai de trois mois. Un rapport consolidé avec des questions est fourni au fabricant, qui doit soumettre des réponses aux commentaires et toute information complémentaire demandée par l'OMS. L'OMS ne continue pas l'évaluation du dossier tant que l'information complémentaire n'est pas reçue.

Les informations complémentaires demandées, doivent être soumises électroniquement en une seule fois avec un référencement au dossier d'origine. Si des réponses partielles sont reçues à des moments différents, l'évaluation ne démarre que lorsque tous les éléments ont été envoyés par le fabricant. Cependant pour des raisons pratiques et d'efficacité la gestion des demandes d'informations complémentaires concernant les données cliniques d'une part et celles relatives à la qualité et aux processus de fabrication d'autre part pourra, dans certains cas, être faite de façon séparée.

L'OMS se réserve le droit de mettre fin à cette procédure pour un vaccin si le fabricant n'est pas en mesure de fournir la réponse exigée, ou les informations en un délai convenu, ou si les informations fournies sont insuffisantes. Le délai pour l'évaluation de l'information complémentaire est de trois mois. (61)

f) Contrôle des échantillons

Dès que le dossier est accepté, l'OMS demande au fabricant de soumettre des échantillons (entre 25 et 200 selon le type de vaccin et la présentation proposée) de trois à cinq lots finaux. Ces lots doivent être formulés à partir de lots en vrac consécutifs. Les échantillons doivent être accompagnés des résumés du protocole et de la procédure détaillée de la méthode de contrôle des différents tests. Les réactifs biologiques utilisés, ainsi que les matériaux de référence nécessaires pour la validation des tests doivent être fournis par le fabricant. Dans certains cas, des échantillons du produit vrac peuvent être demandés.

L'OMS enverra les échantillons de vaccins aux laboratoires de contrôle qualité agréés par l'OMS. Les essais effectués sont les plus pertinents pour refléter la qualité, la sécurité et l'efficacité du vaccin. Habituellement, l'activité biologique et la toxicité sont testées. La méthode employée par le fabricant peut être transférée au laboratoire contractant par l'intermédiaire de l'OMS.

Les échantillons soumis aux essais doivent être conformes en tous points avec les informations et les spécifications établis dans le dossier. Les échantillons doivent être représentatifs du produit destiné à être commercialisé par le biais des agences des Nations Unies.

Pour promouvoir l'indépendance et l'impartialité des tests réalisés, le fabricant n'est pas informé de l'endroit où les tests sont effectués. Le fabricant et l'ANR reçoivent le rapport des résultats dans une période d'environ trois mois. (61)

g) Audit des sites de production

Les objectifs principaux des audits de site sont d'évaluer la conformité du vaccin aux recommandations de l'OMS en ce qui concerne la production et le contrôle qualité. Il est aussi vérifié qu'un système de qualité a été mis en place et que le vaccin est fabriqué conformément aux BPF. Les autres aspects importants de l'audit de site, sont l'étiquetage, l'emballage, le système de surveillance post-commercialisation et le VVM.

Les audits de site font partie de l'évaluation standard. Ils sont requis pour tous les fabricants qui demandent la préqualification d'un nouveau produit. Ils peuvent aussi avoir lieu si un problème de qualité est suspecté suite à un(e) signalement/plainte (« complain ») qui peut concerner, par exemple, l'aspect physique du produit, tel que l'apparition d'une suspension anormale, ou la survenue d'effets indésirables faisant suite à la vaccination.

Dans la mesure du possible, les audits de site s'appuient sur les informations recueillies grâce aux inspections effectuées par les ANR. Dans de tels cas, si des rapports détaillés des inspections sont disponibles pour l'évaluation de l'OMS, l'OMS peut décider en accord avec le fabricant, d'organiser un audit abrégé de site. Celui-ci ne porterait que sur des aspects pertinents qui n'ont pas été abordés par l'ANR, y compris tous les aspects spécifiques pour les appels d'offre des Nations Unies.

Dans le cas d'une nouvelle demande, l'OMS constitue une équipe en charge de l'audit de l'établissement de fabrication. L'audit du site doit avoir lieu dès que possible, après que les

résultats des tests sur les échantillons soient satisfaisants. L'équipe est composée par les mêmes experts qui ont évalué le dossier. Des membres des Nations Unies, peuvent choisir de participer à l'audit. Si des membres supplémentaires sont nécessaires, leurs *curriculums vitae* sont soumis aux fabricants. Les membres de l'équipe doivent avoir une expertise dans les domaines de la production, du contrôle de la qualité, du système de qualité et des BPF. L'ANR du pays de fabrication ou l'ANR exerçant une surveillance du produit sont invitées à assister et rejoindre l'équipe de l'OMS en tant qu'observateurs.

Une réunion de consultation bilatérale est tenue entre l'OMS et l'ANR, soit au début soit à la fin de l'audit. L'objectif est de discuter les aspects réglementaires relatifs au vaccin concernant notamment la libération des lots pour les Nations Unies, les mises à jour sur les données de sécurité, les dépôts de variations, les rappels et les retraits de lots entre autres.

Les résultats et recommandations de l'équipe d'audit sont partagés avec le fabricant durant la journée et lors de la visite de clôture. S'il est jugé nécessaire, il peut être demandé au fabricant de préparer un plan d'action correctif pour corriger les recommandations critiques et d'établir des délais pour recevoir des réponses. Les audits de site peuvent aussi entrainer un audit de suivi par l'ANR, dans un délai de maximum 6 mois.

Le rapport initial préparé par l'équipe de l'OMS, contient les principales constatations, recommandations et remarques de clôture adressées au fabricant. Ce rapport initial est également envoyé à l'ANR lors de la séance de clôture, pour permettre la discussion et l'ajout de précisions.

Le rapport final avec les conclusions est rédigé par l'équipe de l'OMS et envoyée au fabricant, avec en copie l'ANR, dans les 30 jours suivant la fin de la visite. Si des mesures correctives doivent être prises par le fabricant, l'OMS reporte la publication de ses recommandations finales jusqu'à ce que ces corrections soient implémentées et vérifiées par l'OMS. Si la société ne respecte pas les délais convenus, le processus de préqualification peut être terminé et refusé. (61)

h) Rapport et résultat de l'évaluation

La décision finale concernant l'acceptabilité du vaccin pour les agences des Nations Unies peut être prise, si besoin, en consultation avec un comité d'experts sur la préqualification des vaccins nommés par l'OMS.

Lorsque l'OMS considère que la procédure est terminée et que le résultat est satisfaisant, l'OMS envoie une lettre aux agences des Nations Unies et à l'Alliance GAVI (lorsque le vaccin est éligible à l'AMC) en indiquant :

- Que le vaccin est conforme avec les normes de l'OMS et avec les spécifications des agences des Nations Unies.
- Le rôle de l'ANR qui certifie la conformité

Une copie de cette lettre est envoyée au fabricant, à l'ANR, aux bureaux des pays et bureaux régionaux de l'OMS, au département de l'OMS des Vaccins et au fabricant du VVM.

Le vaccin est ajouté sur le site web de la préqualification immédiatement après l'envoi de la lettre. Le statut préqualifié du vaccin est valide jusqu'à une nouvelle évaluation par l'OMS. (61)

i) Obligations après obtention de la préqualification

Tous les lots de vaccins préqualifiés expédiés aux agences des Nations Unies doivent avoir été libérés par l'ANR du pays d'origine. Des copies des certificats de libération de lots sont conservées par le fabricant et envoyés sur demande aux agences des Nations Unies. En plus, un nombre approprié d'échantillons (défini au cours de l'évaluation) de chaque lot fourni aux organismes des Nations Unies doit être conservé par le fabricant afin d'être mis à disposition pour des tests sur demande de l'OMS.

Après l'octroi de la préqualification du vaccin, les fabricants peuvent envisager d'introduire des changements dans la fabrication du produit. Ces modifications sont apportées à un vaccin possédant à la fois une AMM (évalué par l'ANR) et la préqualification. Ces changements peuvent être introduits pour améliorer la qualité du vaccin, l'efficacité du processus de fabrication, pour mettre à jour l'information sur les données de sécurité du vaccin, ajouter une indication ou pour une raison de marketing. L'étiquetage et ou la notice d'information devront également être modifiées en conséquence.

Le type de variation déterminera comment celle-ci sera traitée. Il existe trois cas de figures: (72)

- Variation nécessitant une notification immédiate (dans un mois) après que l'ANR a approuvé,
- Variation qui doit juste être incluses dans le rapport annuel,

- Variation nécessitant l'approbation de l'OMS avant que ce soit fourni aux agences des Nations Unies.

Dans certains cas, la préqualification peut être accordée sous réserve que certaines données soient fournies ultérieurement (avec une échéance) telles que des données de sécurité dont la fréquence est très rare mais potentiellement mortelles (ex. augmentation de cas d'invagination intestinale associé au vaccin contre le rotavirus (73,74)).

L'OMS se réserve le droit de prendre des mesures appropriées en cas de non-respect des engagements post préqualification. (61)

j) Rapport annuel

Le fabricant doit envoyer tous les ans un rapport pour chaque vaccin préqualifié incluant:

- Sommaire de tous les changements/variations du produit implémentés depuis le dernier rapport annuel.
- Sommaire de tous les tests en cours sur la stabilité du produit depuis le dernier rapport annuel.
- Détails des inspections des BPF (pour lequel le vaccin préqualifié a fait partie).
- Une mise à jour récapitulative sur la mise en œuvre des engagements pris post préqualification.

Par exemple: les rapports d'évènements indésirables graves inclus dans les « Periodic Safety Update Reports » (PSUR) suite à la vaccination; des rapports de plaintes de qualité; ou toute autre notification ou problème concernant la production qui pourrait affecter l'approvisionnement international concernant le volume ou les délais d'expédition.

Les rapports annuels s'effectuent à intervalles réguliers à la même date après obtention de la préqualification. (61)

G. La «streamlined procedure»

Il existe une procédure qui permet d'accélérer le processus. La procédure «streamlined» ou simplifiée peut s'appliquer comme alternative à la procédure classique. Elle est moins exigeante pour le fabricant et pour l'OMS.

La procédure s'appuie sur l'évaluation du dossier effectuée par une autorité de santé ayant approuvé le dossier. Cette autorité de santé exerce un contrôle réglementaire complet et

l'OMS la considère performante. L'OMS se rapproche de l'ANR pour établir un accord formel de collaboration qui définit les rôles, responsabilités et engagements de chacun.

Au cours de la procédure simplifiée l'OMS évalue le dossier:

- A travers les rapports d'évaluation (de la qualité du produit ainsi que l'évaluation clinique et non clinique du produit) fournis par l'ANR au lieu d'évaluer le PSF.
- A travers les rapports d'analyse effectués sur les produits finaux par le laboratoire de contrôle de référence de l'ANR, au lieu d'effectuer des analyses sur des échantillons.
- A travers les rapports d'inspection effectués par l'ANR, complétés par des audits de site abrégés pour inspecter certains aspects spécifiques pour les appels d'offre des Nations Unies, au lieu de procéder à un audit complet de site. (61)

Le dossier se limite ainsi aux rapports d'analyse effectués par l'ANR. Une telle collaboration nécessite l'autorisation du fabricant pour permettre à l'ANR de partager les informations confidentielles.

Dans ce cas, l'OMS reconnait l'évaluation de l'AMM effectuée par l'ANR comme base de décision pour la préqualification. L'OMS examine les rapports d'évaluation et d'inspection effectués par l'ANR au lieu d'examiner le PSF et peut faire des demandes auprès du fabricant pour compléter les informations requises.

Compte tenu de ce qui précède, l'OMS examine les points essentiels:

- Le vaccin répond aux caractéristiques obligatoires et critiques d'un point de vue programmatique (PSPQ),
- L'éligibilité, si nécessaire, à l'AMC (Advanced Market Commitments),
- La confirmation que le vaccin répond aux recommandations de l'OMS,
- Les données de stabilité pour s'assurer que le vaccin répond aux programmes de vaccination dans les pays en voie de développement (en particulier ceux avec des systèmes de chaîne de froid peu robuste) et l'affectation d'une catégorie de VVM (Vaccine Vial Monitor),
- Les données cliniques pour s'assurer que le vaccin est adapté à la population,
- Des programmes de vaccination recommandés pour s'assurer de la compatibilité du vaccin avec ceux des programmes nationaux de vaccination,

- L’adéquation des échantillons, des étiquettes, des inserts et des emballages pour répondre aux exigences des appels d’offres des agences des Nations Unies,
- L’adéquation de l’emballage pour l’expédition internationale et la validation du procédé.

Le demandeur doit fournir à l’OMS une copie du dossier soumis à l’ANR et les sections pertinentes du PSF pour couvrir les informations requises énumérées ci-dessus. L’ANR doit également avoir un mécanisme de surveillance réglementaire pour mener un suivi continu de la qualité, de la sécurité et de l’efficacité des vaccins sur lesquels il exerce une surveillance post-commercialisation. Les informations et les mises à jour de ces informations doivent être transmises à l’OMS par l’ANR à des intervalles définis. Ces informations peuvent être utilisées dans la procédure de réévaluation. (61) En cas de variation post préqualification, la procédure pour les variations s’applique avec un délai également raccourci par rapport à la procédure classique.

H. Aspect spécifique: le VVM

Tous les ans, des millions de doses sont distribuées à travers le monde. Le vaccin, depuis son site de production est transporté par différents moyens de transport et peut même prendre près d’un an à atteindre son site de vaccination. L’OMS, à travers ses critères programmatiques, exige que le vaccin soit stable si un problème arrive pendant la chaîne de froid.

Le long du voyage, les vaccins sont en danger permanent de dommages liés à la température. Tous les vaccins sont sensibles à la chaleur, et certains sont aussi sensibles au froid. Malgré les efforts pour préserver la chaîne du froid, les vaccins peuvent être exposés à des températures au-delà des plages de stockage optimales. Lorsque cela se produit, ils peuvent être affectés et devenir inefficaces. Cependant, il n’y a pas de signe physique sur le flacon pour identifier s’il a été endommagé par la chaleur.

Lorsque la chaîne du froid n’a pas été respectée, le risque d’utiliser un flacon est de mettre en danger les populations. Mais il existe un autre risque, le risque de jeter des produits qui, au regard des données de stabilité, n’ont pas été altérés par ces conditions. Ceci entraine des coûts financiers par le gaspillage de vaccin et des ressources mises en place.

Pour cela, les pastilles de contrôle des vaccins (en anglais «Vaccine Vial Monitor» ou VVM) sont des étiquettes collées au bouchon du tube ou du flacon, ou sur le cou des ampoules pour

indiquer si le vaccin a été endommagé par une exposition excessive à la chaleur au fil du temps. Il contient un matériel thermosensible et montre par une variation de couleur de la pastille (visible à l'œil nu) si le vaccin peut être utilisé en toute sécurité ou si au contraire celui-ci ne doit pas être inoculé.

Le VVM, est composé d'un cercle avec un carré à l'intérieur (Figure 20). L'exposition cumulée au-delà d'une certaine température assombrit progressivement le matériel thermosensible du carré à l'intérieur du cercle qui devient de plus en plus sombre. Le changement de couleur est irréversible, de la même façon que le dommage du vaccin. Cependant, le VVM n'est pas lié à la date d'expiration. Si la date d'expiration est dépassée, et que le VVM n'a pas atteint son point de rejet, le vaccin ne doit pas être utilisé. La date d'expiration est estimée en supposant que le vaccin est stocké dans des conditions optimales de température (entre 2° et 8°C) pendant toute la chaîne du froid. (75,76)

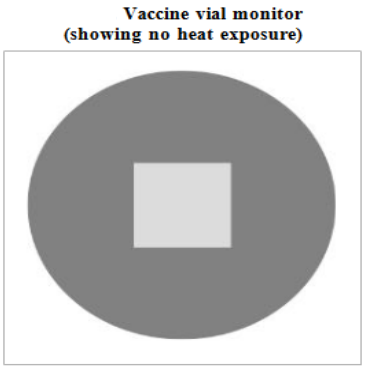


Figure 20 Vaccine Vial Monitor. D'après (66)

Lorsque le carré intérieur est de la même couleur que le cercle extérieur, le flacon doit être jeté. Ceci indique que le flacon a été exposé à un niveau de chaleur inacceptable et que le vaccin peut s'être dégradé. Le carré intérieur continue à s'obscurcir lorsque l'exposition à la chaleur continue, jusqu'à ce qu'il soit beaucoup plus sombre que le cercle extérieur. (Figure 21 et Figure 22).

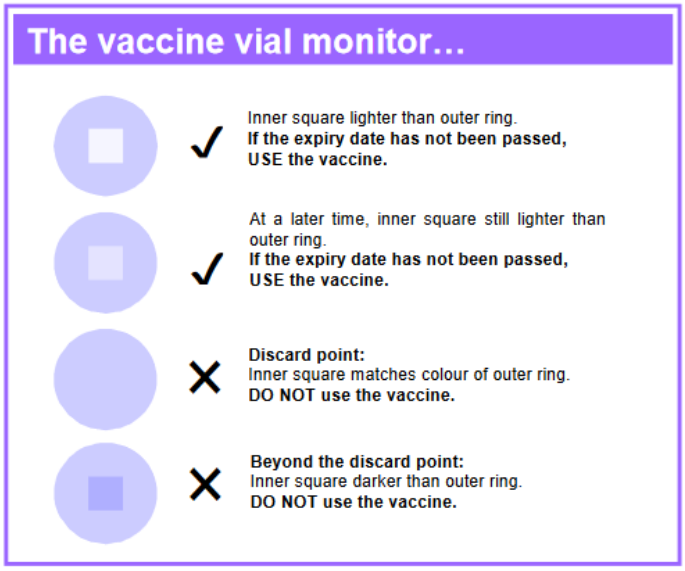


Figure 21 Comment lire un VVM, d'après (77).

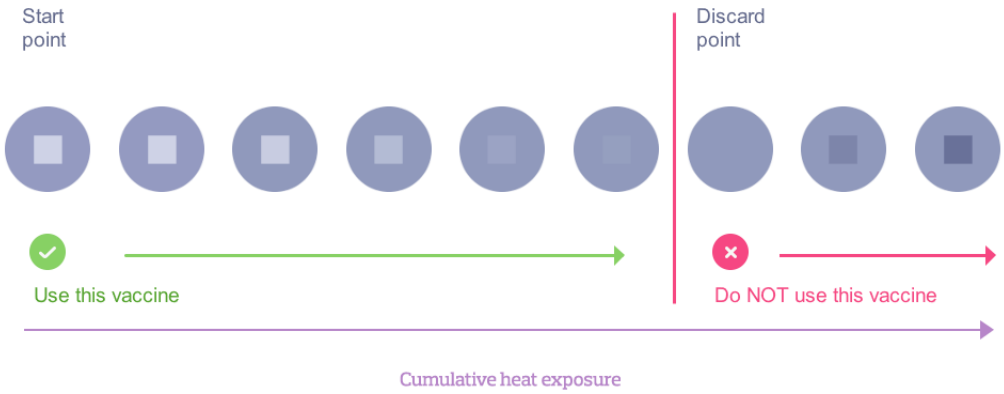


Figure 22 Interprétation du VVM, d'après (76)

Certains vaccins sont plus sensibles à la chaleur que d'autres. Le type de VVM correspond au nombre de jours qu'il faut pour atteindre le point de rejet si le flacon est exposé à une température constante de 37°C. Le VVM2 correspond à la moins bonne stabilité, le VVM7 à une stabilité modérée, le VVM14 à une stabilité moyenne et le VVM30 à une forte stabilité. Chaque type de VVM est conçu pour suivre la stabilité à la chaleur du vaccin auquel il est attaché. (Tableau IX)

Tableau IX Catégories de VVM D'après (76,77).

Catégorie (vaccins)	Nombre de jours à +37° C	Nombre de jours à +25° C	Nombre de jours à +5° C
VVM30 : Stabilité forte	30	193	>4 ans
VVM14 : Stabilité moyenne	14	90	>3 ans
VVM7 : Stabilité modérée	7	45	>2 ans
VVM2 : le moins stable	2	N/A	225 jours

L'OMS recommande l'utilisation des VVMs pour (Figure 23): (75,76)

- S'assurer que les vaccins administrés ne soient pas endommagés par la chaleur,
- Diminuer le gaspillage de vaccins, [1]
- Faciliter la sensibilisation à la vaccination et accroître l'accès à la couverture vaccinale,
- Repérer les problèmes de la chaîne du froid,
- Gérer la gestion du stock des vaccins,
- Prévenir la congélation involontaire des vaccins.

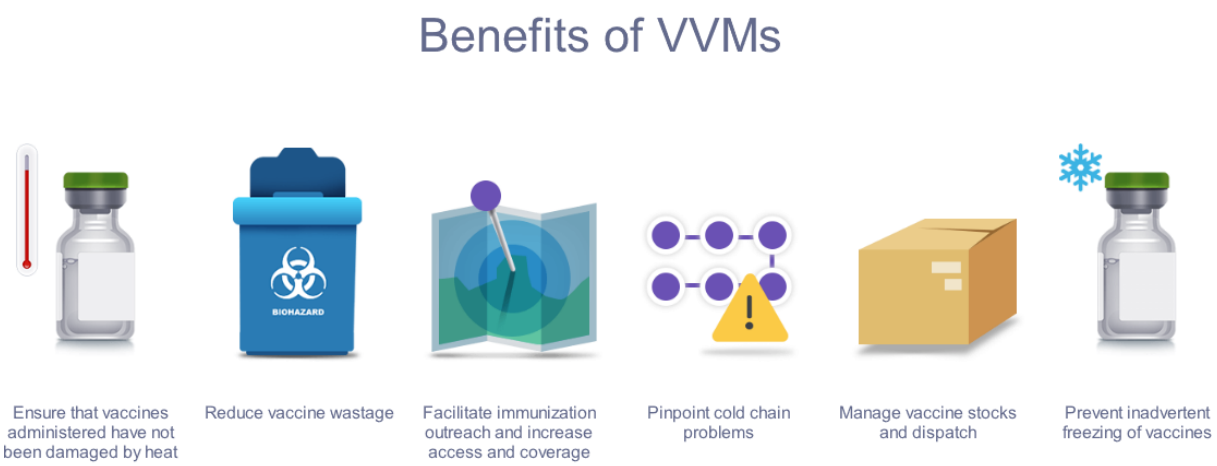


Figure 23 Bénéfices du VVM. D'après (65)

Le VVM peut faire augmenter le coût d'un vaccin, mais permet une économie en réduisant le nombre de vaccins gaspillés.

Tout le personnel qui gère les vaccins, y compris les gestionnaires de stock, les travailleurs qui transportent les vaccins, les agents de santé et les bénévoles ont besoin d'une formation sur l'interprétation du VVM et la politique de manipulation de vaccins applicable aux flacons portant le VVM. (75)

Enfin, il existe deux emplacements différents pour les VVM et chacun est associé à des conseils spécifiques pour **la gestion des flacons de vaccins multidose ouverts**.

[1] Dans certains cas, le VVM peut initialement augmenter le gaspillage. Les VVM peuvent entrainer des rejets en exposant les faiblesses de la chaîne de froid qui n'ont pas été observées avant l'introduction du VVM.

- Les vaccins préqualifiés par l'OMS dont le VVM **est collé sur l'étiquette du vaccin**. Le flacon une fois ouvert, peut être conservé pour des séances de vaccination ultérieures jusqu'à 28 jours, indépendamment de la formulation du produit (liquide ou lyophilisé).

- Les vaccins préqualifiés par l'OMS dont le VVM **est positionné à un emplacement différent de celui de l'étiquette (capuchon, cou de l'ampoule)**. Dans ce cas, le flacon, une fois ouvert, doit être jeté à la fin de la séance de vaccination ou dans les six heures suivant l'ouverture, indépendamment de la formulation du produit (liquide ou lyophilisé). (78)

Cependant il existe une exception, lors d'achats de lots de vaccins en Amérique pour la « Pan American Health Organization » (PAHO), le VVM n'est pas requis.

II. L'aspect stratégique pour la préqualification de Dengvaxia™

A. La demande

Pour accéder à un marché de grande échelle et avantageux pour toutes les parties d'un point de vue économique, la « Pan American Health Organization » (PAHO) a formulé une demande à Sanofi Pasteur pour que le vaccin Dengvaxia™ soit préqualifié.

B. Contexte

Comme cela a été vu précédemment, la dengue est une maladie endémique de la ceinture tropicale d'Asie, d'Amérique Latine, du Pacifique et qui circule même à travers l'Afrique. Le premier vaccin disponible sur le marché, Dengvaxia™, a fait l'objet de plusieurs études cliniques. Le positionnement de l'OMS sur le vaccin à travers le relevé épidémiologique hebdomadaire de juillet 2016 indique que:

- Les pays devraient envisager l'introduction du vaccin CYD-TDV contre la dengue uniquement dans les contextes géographiques où les données épidémiologiques indiquent une forte charge de la morbidité de la dengue.
- Les populations à cibler seront définies comme étant celles où la présence d'une infection préalable par un virus de la dengue de n'importe quel sérotype, mesurée par

la séroprévalence, est d'environ 70% ou plus dans la tranche d'âge ciblée par la vaccination. Ceci, a pour but d'optimiser le rapport coût/efficacité et l'impact de la vaccination sur la santé publique.

- La vaccination de populations dont la séroprévalence est comprise entre 50% et 70% est acceptable, mais l'impact du programme de vaccination pourra s'avérer plus faible.
- Ce vaccin n'est pas recommandé dans les contextes de séroprévalence inférieure à 50% dans la tranche d'âge visée par la vaccination. Il n'est pas recommandé d'utiliser le CYD-TDV dans les populations où la séroprévalence est faible dans la tranche d'âge visée par la vaccination, en raison de la faible efficacité vaccinale et des risques potentiels à long terme de dengue sévère chez les sujets séronégatifs vaccinés. (79).

De cette manière, l'introduction du vaccin contre la dengue est envisagée au premier temps, dans des pays endémiques. Ce n'est donc pas un vaccin du voyageur. Sanofi Pasteur engage donc un processus d'enregistrement de Dengvaxia™ dans des pays endémiques qui sont aussi souvent en voie de développement. L'enregistrement de vaccins est un processus exigeant.

L'enregistrement de produits médicinaux dans le marché global, un processus en trois étapes:

Les nouveaux vaccins subissent une série de tests précliniques et cliniques pour s'assurer de leur sécurité et leur efficacité. Ils doivent respecter des normes de qualité et de bonnes pratiques de fabrication avant d'être enregistrés et vendus. Ce processus de développement, peut être long, s'étendant souvent à plus d'une décennie. Les agences des Nations Unies se procurent des produits qui typiquement subissent un processus d'enregistrement en trois étapes, impliquant deux catégories d'autorités réglementaires et du service de préqualification de l'OMS. (Figure 24) (80)

Les vaccins peuvent suivre deux chemins d'enregistrement impliquant deux catégories d'autorités réglementaires:

- Premier enregistrement dans un pays avec une autorité réglementaire ayant un revenu élevé. (En anglais «Stringent Regulatory Authority ou SRA»).

- Premier enregistrement dont l'autorité réglementaire provient d'un pays en voie de développement. (69,70).

Figure 24 Les 3 étapes d'enregistrement dans les pays en voie de développement. D'après (80).

- Etape 1: Premier enregistrement par SRA ou ANR.

Historiquement, une fois que les étapes de développement sont terminées, l'enregistrement du produit a lieu dans le pays où le produit est fabriqué. Parmi les pays développés, la régulation des produits pharmaceutiques est relativement uniforme, en partie grâce à «l'International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use» ou ICH, une collaboration initiée en 1990 entre les États-Unis, le Japon et l'Europe afin que ces pays adhèrent à un ensemble uniforme de normes scientifiques et techniques. D'une manière générale, les pays respectant les règles de l'ICH sont appelées «SRA» et jouent un rôle majeur en tant que premiers régulateurs de la plupart des vaccins utilisés dans les pays en voie de développement.

- Etape 2: Garantie de qualité requise par les agences d'approvisionnement.

Des agences internationales d'aides qui financent l'achat de vaccins et de médicaments essentiels pour les pays en voie de développement et à faibles revenus comme GAVI et l'UNICEF nécessitent généralement une évaluation de la qualité comme condition préalable à l'approvisionnement. Cette évaluation par le biais de la préqualification, est conduite par l'OMS dans son rôle d'entité indépendante, et est basée sur la revue des données afin de s'assurer que les produits ont et maintiennent un niveau standard international en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Au cours des dernières années, le programme a élargi sa portée et son influence, et est devenu un passage essentiel pour tout fabricant cherchant à vendre des médicaments et des vaccins en masse à toute agence axée dans l'aide des pays à faibles revenus. Compte tenu de son rôle

élargi et influent, la préqualification sert de point focal pour les interactions entre les autorités réglementaires des pays à revenu élevé et des pays à moyens et faibles revenus. Ainsi, l'efficacité des évaluations de préqualification permet d'augmenter la disponibilité des médicaments et des vaccins abordables dans les pays en voie de développement.

- Etape 3: Enregistrement avec des autorités nationales réglementaires (ANR)

Comme pour les pays développés, les pays en voie de développement ont la responsabilité de délivrer à leurs populations des médicaments et vaccins sûrs, efficaces et de haute qualité. La troisième étape est constituée par l'enregistrement local. En théorie, ces autorités nationales jouent un rôle important, étant donné qu'elles comprennent les besoins et les défis de santé en matière de fourniture des médicaments et vaccins à leurs populations.

Toutefois, l'évaluation obligatoire des dossiers par plusieurs pays, chacun avec sa propre réglementation, ses processus et ses défis de capacité, entraîne une complexité accrue et un long délai d'approbation des produits. (80)

C'est la raison pour laquelle l'enregistrement de Dengvaxia™ dans des pays endémiques et souvent des pays à faibles et moyens revenus, est d'un point de vue réglementaire, différent du parcours classique. C'est-à-dire que le premier enregistrement du vaccin n'a pas été octroyé par une agence de type SRA mais par une ANR, dont l'autorité réglementaire provient d'un pays en voie de développement. C'est ainsi que Dengvaxia™ est approuvée pour la première fois par les autorités de santé mexicaines (COFEPRIS) en décembre 2015.

C. Les conditions à la préqualification

a) Inscription du vaccin à la liste des vaccins prioritaires

La dengue est classée comme priorité importante dans la liste (2015-2016) de priorités pour la préqualification. (82)

b) Le vaccin candidat à la préqualification répond aux caractéristiques PSPQ

Dans le cadre du processus de préqualification d'un vaccin par l'OMS, les dossiers sont évalués pour déterminer l'adéquation du vaccin aux services de vaccination où il est destiné à être utilisé. Pour rappel, les caractéristiques PSPQ sont l'ensemble des règles de la préqualification par lequel les vaccins sont jugés en fonction de leur adéquation programmatique à la vaccination dans le secteur publique dans des pays en voie de

développement. Les caractéristiques obligatoires et critiques doivent être conformes pour procéder à la préqualification. (Tableaux X et XI). (64)

Tableau X Caractéristiques obligatoires appliqués à Dengvaxia™. D'après (57).

Caractéristique	Domine d'application	Dengvaxia™
Conservateur antimicrobien	Uniquement : Vaccins prêts à l'emploi (pas de reconstitution) et présentations multidose (> de 2 doses par vial)	**NON APPLICABLE** Le vaccin doit être reconstitué avant administration. De plus, c'est un vaccin vivant atténué et qui ne contient pas de conservateur.
Thermo stabilité/ Stockage	Tous les vaccins	**CONFORME** Le vaccin doit être stocké entre 2° et 8°C.
Volume de la dose	Uniquement : Les vaccins injectables et indiqués pour les enfants de moins de 5 ans.	**NON APPLICABLE** Le vaccin n'est pas recommandé chez des enfants de moins de 5 ans. Le vaccin est indiqué chez des individus de 9 à 60 ans.
Voie d'administration	Tous les vaccins	**NON APPLICABLE** Le vaccin est administré par voie sous-cutanée.

Les caractéristiques obligatoires appliquées à Dengvaxia™ sont conformes ou non applicables. En principe, la revue du dossier de préqualification ne devrait pas être refusée.

Tableau XI Caractéristiques critiques appliqués à Dengvaxia™. D'après (64).

Caractéristique	Domine d'application	Dengvaxia™
Calendrier vaccinal	Tous les vaccins	**CONFORME** Le vaccin n'est pas recommandé chez des enfants de moins de 5 ans. Le vaccin est indiqué chez des individus de 9 à 60 ans. Le schéma d'administration est en trois doses (0-6-12 mois).
Préparation pour l'administration	Vaccins oraux	**NON APPLICABLE** Le vaccin est administré par voie sous-cutanée.

Thermo stabilité /Stockage	Tous les vaccins	**NON APPLICABLE** Le vaccin doit être stocké entre 2° et 8°C.
Pastille de contrôle du vaccin (VVM pour Vaccine Vial Monitor)	Tous les vaccins	**CONFORME** Le VVM14 est proposé selon les données de stabilité du vaccin.
Matériaux, conditionnement primaire et secondaire, et matériel d'injection	Tous les vaccins	**CONFORME** L'étiquette indique que tout produit non utilisé ainsi que son contenant doivent être éliminés conformément aux réglementations locales.
Dispositifs d'injection pré-remplis	Vaccins délivrés par ce dispositif	**NON APPLICABLE** Le vaccin et son diluant sont fournis en flacons en verre.
Volume de la dose	Vaccins injectables	**CONFORME** La dose de vaccin reconstitué à administrer est de 0,5 mL.
Conservateur antimicrobien	Uniquement: Vaccins prêts à l'emploi (pas de reconstitution) en présentation de 2 doses, ou vaccins non vivants, dans une présentation multidose et à reconstituer.	**NON APPLICABLE** Le vaccin doit être reconstitué avant administration. De plus, c'est un vaccin vivant atténué et ne contient pas de conservateur.

Les caractéristiques critiques appliquées à Dengvaxia™ sont conformes ou non applicables. En principe, le dossier de préqualification ne devrait pas être refusé par le secrétariat de préqualification.

c) Recours aux ANRs responsables

La préqualification de vaccins exige une confiance en l'Autorité Nationale de Réglementation du pays exportateur. Dans la grande majorité des cas, l'ANR responsable est celui du pays du fabricant. Pour le vaccin contre la dengue, vaccin issu des biotechnologies, la procédure est

centralisée, c'est-à-dire que la soumission du dossier est gérée et contrôlée par L'EMA. L'AMM, si elle est octroyée, est valable dans tous les Etats membres de l'Union Européenne.(83) Le vaccin est fabriqué en France, l'ANSM en collaboration avec l'EMA, jouent le rôle d'ANR responsable. Actuellement, Dengvaxia™ ne possède pas d'AMM européenne.

La libération de lots est une disposition réglementaire issue des directives européennes. Elle permet de garantir que tous les lots de vaccins mis sur le marché européen ont fait l'objet d'un contrôle de qualité par une autorité nationale. Le concept de libération de lots par une autorité indépendante en parallèle du fabricant, est une garantie supplémentaire de la maîtrise dans le temps de la sécurité et de la qualité pharmaceutique des vaccins.

Une procédure similaire, dite de certification de lot, s'applique également pour les vaccins exportés hors Union Européenne. Elle suit les recommandations techniques de l'OMS: produits préqualifiés et achetés par l'OMS pour les programmes des Agences des Nations Unies ou produits importés par des fournisseurs locaux. En absence d'enregistrement en Europe, le laboratoire de contrôle national français teste les lots de Dengvaxia™ et publie un certificat d'analyse qui remplace le certificat de libération.

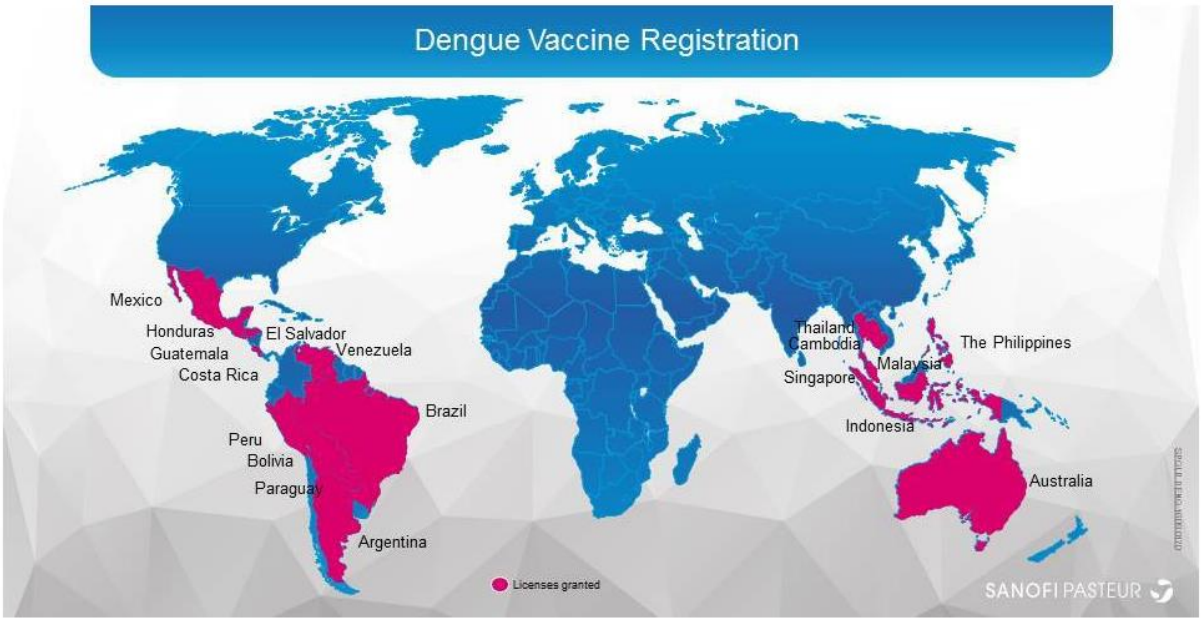
L'ANSM et l'EMA pendant le procédé de préqualification possèdent plusieurs rôles:

- Statut réglementaire du vaccin concerné (non enregistré en Europe),
- Surveillance de la performance clinique dans le pays de production en cas d'utilisation (pas d'études cliniques réalisées en France ou en Europe),
- Evaluation de la qualité, conclusion des inspections récentes,
- Conformité avec les spécifications (analyse de tendance des données de libération de lots),
- Actions réglementaires effectuées (surveillance post-commercialisation),
- Accord de partage d'information avec l'OMS.

d) Autorisation de mise sur le marché (AMM)

La préqualification exige que le vaccin soit enregistré dans un pays avec une ANR dite « fonctionnelle » au sens de l'OMS ou par une opinion scientifique positive émise par l'Agence Européenne des Médicaments à travers l'article 58.

En juillet 2017, Sanofi Pasteur comptait avec 18 autorisations de mises sur le marché dans le monde pour Dengvaxia™. (Figure 25). (84).



To date, dengue vaccine has been registered in eighteen countries: Argentina, Australia, Bolivia, Brazil, Cambodia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Indonesia, Malaysia, Mexico, Paraguay, Peru, The Philippines, Singapore, Thailand and Venezuela.

Figure 25 Enregistrement du vaccin contre la dengue en juillet 2017. D'après (84).

L'OMS et Sanofi Pasteur ont eu des réunions préalables à la soumission, pour dialoguer sur le dossier de préqualification envisagé pour Dengvaxia™. Parmi les enregistrements octroyés par les autorités réglementaires, l'OMS et Sanofi Pasteur ont envisagé le dossier soumis aux autorités brésiliennes comme dossier de référence pour la préqualification. L'ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) est l'autorité réglementaire du Brésil ayant autorisé la mise sur le marché de Dengvaxia™ le 28 décembre 2015. (85,86). L'ANVISA est une autorité de santé classée comme «fonctionnelle» par l'OMS et promeut le dialogue (échange et information) avec l'OMS. D'autant plus, les experts de l'ANVISA participent activement aux réunions techniques de l'OMS. (87)

Le dossier soumis au Brésil a également été choisi pour une raison de « timing ». Une demande d'AMM a été soumise à l'European Medicines Agency, mais l'octroi de cette AMM est envisagé en 2018 ce qui peut éventuellement retarder la soumission de préqualification à l'OMS. De cette façon, le choix du dossier brésilien reste le plus intéressant.

Dengvaxia™ est enregistré au Brésil:

- Pour les personnes âgées de 9 à 45 ans vivant dans des zones endémiques.
- Pour une application de trois doses, à 6 mois d'intervalle chacune.

- Deux présentations enregistrées: une dose (Figure 26) et cinq flacons de cinq doses de vaccin (Figure 27).

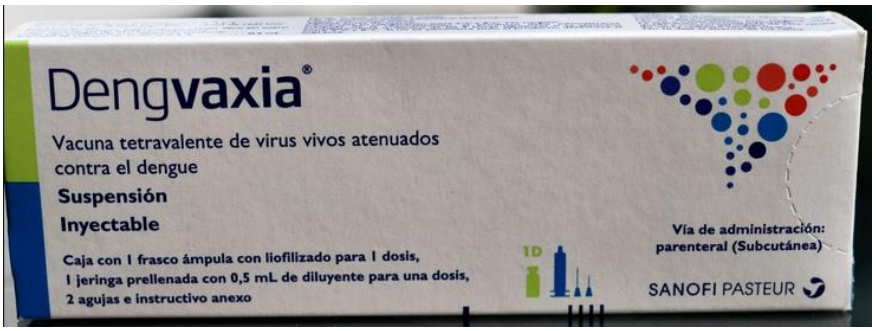


Figure 26 Dengvaxia™ présentation 1D en Amérique Latine. D'après (88)

Figure 27 - Dengvaxia™ présentation 5D au Brésil. D'après (89).

D. Le dossier

L'OMS recommande pour la soumission du dossier de préqualification le format du « Product Summary File» ou PSF. Initialement, la soumission du dossier pour Dengvaxia™ était prévue sous forme de PSF. Lors de réunions préalables à la soumission entre l'OMS et Sanofi Pasteur, ce dernier a proposé un nouveau type de dossier à l'OMS sous format CTD:

❖ CTD approuvé par le Brésil:

- L'application initiale évaluée par l'ANVISA et approuvée le 28 décembre 2015 (Modules 2.4, 2.6, 2.5 et 2.7, Module 3, Module 4 et Module 5).
- Les variations soumises à l'ANVISA depuis l'octroi d'AMM (changement de site de production de la substance active; données de stabilité de la substance active et du diluant).

❖ Module 1 spécifique à l'OMS pour Dengvaxia™:

1.1 Résumé des caractéristiques obligatoires et critiques d'un point de vue programmatique (critères PSPQ).

1.2 Eligibilité à l'AMC (Advanced Market Commitment).
1.3 Confirmation que le vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS.
1.4 Synthèse des données de stabilité et attribution d'un VVM14.
1.5 Résumé des programmes nationaux d'immunisation pour s'assurer de la compatibilité du vaccin avec ceux présents dans le calendrier vaccinal.
1.6 Révision de l'adéquation des échantillons, des étiquettes, des notices[2] et des emballages aux exigences de l'OMS.
1.7 Validation du transport et emballages secondaires et tertiaires.
1.8 Statut réglementaire actualisé du vaccin dans le monde.
1.9 Rapport de l'évaluation de la balance bénéfice/risque soumis à l'ANVISA.
1.10 «Risk Management Plan». [3]

- Rapports d'inspections réalisés par l'ANVISA et l'ANSM :

Les rapports d'inspections de l'ANVISA et de l'ANSM en anglais permettent à l'OMS de ne pas dupliquer les audits et inspections déjà réalisées (ce qui est un gain de temps et de ressources). L'OMS devrait uniquement réaliser les inspections spécifiques pour s'assurer des spécificités requises pour les agences des Nations Unies.

Cependant, l'OMS est en cours de processus pour adopter un nouveau format de dossier, entièrement sous format CTD. Ceci nécessite une période de consultation avec toutes les parties prenantes, et en premier lieu l'industrie pharmaceutique. A cet effet, le module 1 spécifique à la préqualification a été proposé par l'OMS en 2017. (69) Le dossier de préqualification soumis pour Dengvaxia™ serait donc constitué des modules 2 à 5 approuvés par le Brésil, ainsi que des variations soumises à l'ANVISA; et d'un Module 1 spécifique à l'OMS (**sous forme provisoire**), qui diffère de celui proposé par Sanofi Pasteur. De la même façon, le dossier inclut les rapports d'inspections réalisés par l'ANVISA et l'ANSM.

- Le contenu du module 1 est détaillé sur le site web de l'OMS : (69)

[2] Les notices sont soumises en cinq langues différentes pour le site web de l'OMS: anglais, français, espagnol, portugais et russe.
[3] Le «Risk Management Plan» est un document soumis aux autorités de santé sur le profil de sécurité du médicament, qui inclut la planification des études à venir afin de s'assurer de la sécurité du produit et minimiser les risques de son utilisation.

1.1 « Table of Contents. »

1.2 « Correspondence. »

1.3 « Site Master File. »

1.4 « Compliance Information. »

1.5 « Vaccine composition, presentations and scheduling information. »

1.6 « Supplemental pre-clinical and clinical Information (Pre and post marketing). »

1.7 « Regulatory actions. »

1.8 « Distribution information. »

Sanofi Pasteur doit soumettre une version électronique du dossier. Deux choix de format du CTD sont proposés pour la soumission du dossier de préqualification pour Dengvaxia™:

- CTD électronique (eCTD)

Le document technique commun électronique (eCTD) est défini comme une interface électronique entre l'industrie du médicament et l'agence de santé pour transférer des informations réglementaires. Le format du dossier est découpé en fichiers (la plupart en PDF) et rangés selon une structure précise dans une arborescence prédéfinie. (Figure 28) La table de matières est sous forme XML: un pour les modules 2 à 5 et un pour le module 1 spécifique à la région concernée. L'eCTD gère aussi le cycle de vie: le dépôt initial a le numéro de séquence 0000, les séquences suivantes 0001, 0002, etc. (90)

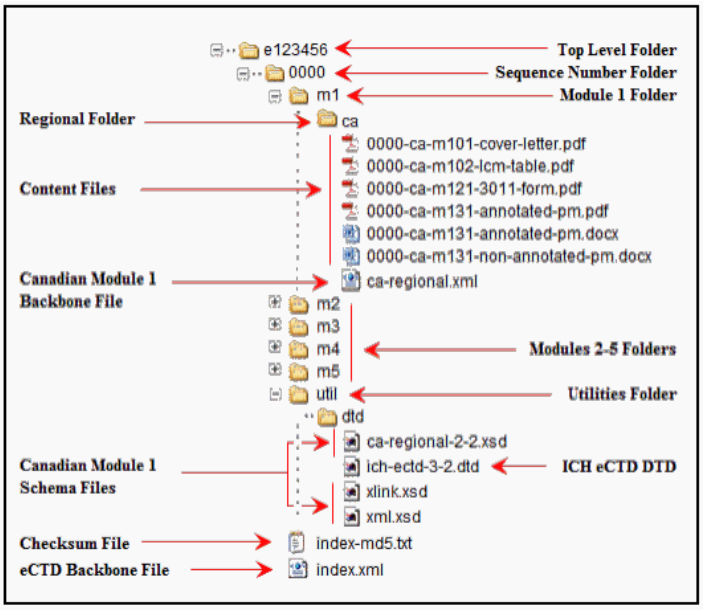


Figure 28 Structure eCTD. D'après (91)

- Non-eCTD electronic submissions (NeeS)

En utilisant le format de soumission électronique non-eCTD (NeeS), les informations réglementaires doivent être structurées conformément au CTD. Pour la demande NeeS elle-même, la structure eCTD est utilisée et les documents doivent suivre les recommandations de l'ICH.

Le NeeS, ne présente pas une navigation en XML. De ce fait, des tableaux électroniques de contenu pour l'ensemble du dossier et module par module ainsi que des liens hypertexte sont créés. En termes plus simples, une table de matières générale et une table de matières par module. La principale différence est le format des tables de matières qui est en PDF au lieu de XML. (Figure 29) (92).

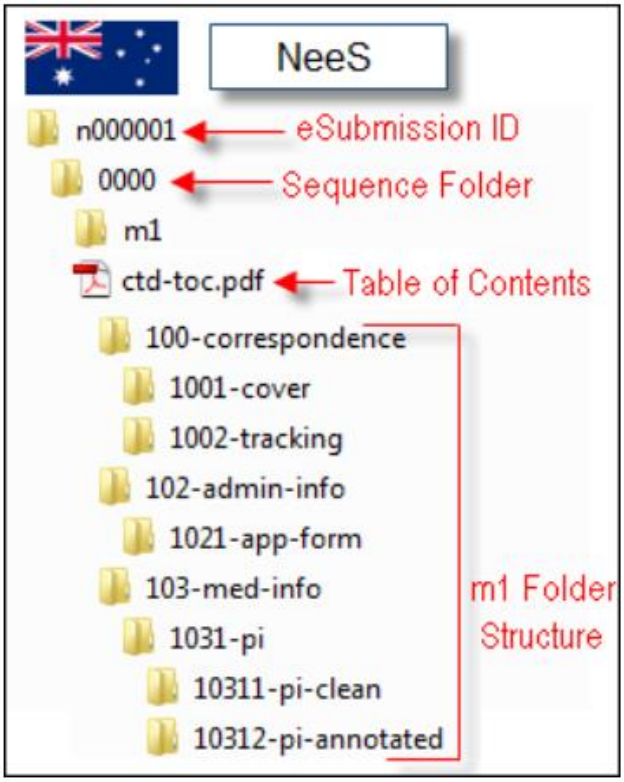


Figure 29 Structure NeeS. D'après (93).

Le format choisi pour la soumission de préqualification de Dengvaxia™ est en forme de NeeS.

III. Discussion

- Avantage en santé publique

La préqualification permettrait l'accès au marché public et à grande échelle du premier vaccin disponible contre la dengue. Pour les pays acheteurs, la préqualification permet d'acheter des doses du premier vaccin contre la dengue à un prix abordable et mener des campagnes de vaccination massives. Ceci permettrait de diminuer la morbidité et mortalité de la dengue et avoir un meilleur contrôle des pics d'épidémie. C'est également un avantage pour le fabricant, cela lui permet de vendre plus de doses et de rentabiliser plus rapidement ses investissements.

- Période de transition et donc d'incertitude

Pour la soumission du dossier, le nouveau format proposé par l'OMS en 2017, mais pas encore adopté, c'est un gain de temps et de ressources pour les fabricants. Cela devrait aider les entreprises car elles n'ont ainsi pas besoin de maintenir les dossiers dans de multiples formats. Cependant, la période de soumission du dossier de Dengvaxia™ étant au moment où l'OMS est en cours de révision du format du dossier qui va évoluer du PSF au CTD, cela ne facilite pas la tâche de Sanofi Pasteur. Le fait que le nouveau format de l'OMS ne soit pas définitif, maintien une certaine incertitude sur la façon de finaliser le dossier. Sanofi Pasteur devra soumettre un dossier, qui devra potentiellement être complété postérieurement par les données que l'OMS exigera. La stratégie réglementaire du dossier de soumission du dossier doit être prudente et savoir anticiper les demandes de l'OMS. Cela représente un coût et un risque de report de l'octroi de la préqualification.

- Prix selon le marché visé

Un autre point important est la distribution du vaccin à travers les agences des Nations Unies. Les vaccins distribués par l'UNICEF (surtout dans les pays africains) sont en partie financés par l'Alliance du Vaccin, GAVI, qui obtient souvent les prix les moins chers du marché. Si la PAHO souhaite distribuer des vaccins en Amérique Latine en même temps que l'UNICEF distribue dans d'autres parties du monde, la PAHO pourrait exiger à Sanofi Pasteur le même prix que pour l'UNICEF. Cependant, d'un point de vue rentabilité, ce n'est pas avantageux pour le fabricant. De cette façon, il faudrait soumettre deux présentations différentes selon les marchés attendus. Par exemple, si la présentation attendue pour la préqualification actuelle pour le marché PAHO est une forme de vaccin de cinq flacons de cinq doses. Pour un marché de type UNICEF il faudrait une présentation différente de manière à pouvoir proposer des

prix satisfaisants, et pouvoir conserver des marges suffisantes pour atteindre plus rapidement un retour sur investissements. Cependant développer une nouvelle forme de Dengvaxia™ représenterait également un coût en temps et en investissements très important pour Sanofi Pasteur. Cela retarderait donc à nouveau l'atteinte du retour sur investissement.

- Données incomplètes

Enfin, si Sanofi Pasteur souhaite distribuer le vaccin dans des pays africains à travers la préqualification, Sanofi Pasteur va se heurter à un manque de données cliniques dans cette partie du monde. Il n'y a pas assez de renseignements au niveau épidémiologique sur la dengue en Afrique et une absence d'essais cliniques avec Dengvaxia™. En effet comme nous l'avons vu, les essais cliniques ont tous été réalisés en Amérique ou en Asie. Dans ces zones le sérotype est probablement différent de ceux circulant en Afrique (de même que la séroprévalence). Il y a donc un risque pour que le vaccin ne soit pas adapté aux sérotypes africains. De même, on a un manque de données sur les protections croisées potentielles.

Conclusion

La décision d'introduire un nouveau vaccin dans un programme de vaccination public nécessite d'être prudent. Le vaccin, la disponibilité de son approvisionnement, sa rentabilité d'un point de vue économique sont également des points importants pour son introduction. Les pays disposent d'un certain nombre d'options pour se procurer un nouveau vaccin. Ils peuvent notamment acheter le vaccin par leurs propres moyens, par exemple en lançant un appel d'offres international; avoir recours à un mécanisme d'achats groupés comme à travers l'UNICEF ou la PAHO; ou accepter un don de vaccins.

Tous les vaccins achetés par l'intermédiaire de l'UNICEF (qui peuvent comprendre des vaccins financés par l'Alliance GAVI), de la PAHO ou d'autres organismes des Nations Unies doivent être préqualifiés par l'OMS. Le processus de préqualification s'appuie sur la surveillance continue assurée par l'autorité nationale de réglementation responsable du suivi du produit. Ainsi, un vaccin ne peut être préqualifié que si l'autorité nationale de réglementation officielle est complètement « fonctionnelle ».

Au cours des dernières années, le programme de préqualification a élargi sa portée et son influence, et est devenu un passage essentiel pour tout fabricant cherchant à vendre des médicaments et des vaccins en masse à toute agence axée dans l'aide des pays à faibles revenus. Compte tenu de son rôle élargi et influent, la préqualification sert de point focal pour les interactions entre les autorités réglementaires des pays à revenu élevé et les pays à moyens et faibles revenus. Ainsi, l'efficacité des évaluations de préqualification permet d'augmenter la disponibilité des médicaments et des vaccins abordables dans les pays en voie de développement.

Le processus de préqualification du premier vaccin contre la dengue suppose ainsi qu'il soit enregistré dans un pays dont l'autorité nationale de réglementation est compétente, indépendante du fabricant et clairement investie d'un pouvoir de contrôle. La revue effectuée par l'ANVISA au Brésil, a été mutuellement choisie par Sanofi Pasteur et par l'OMS pour constituer le dossier de préqualification.

Cependant, certains aspects de la soumission du dossier restent incertains. La dernière version de la procédure de préqualification des vaccins date de 2012 et requiert l'utilisation du Product Summary File (PSF). L'OMS adopte progressivement le dossier sous forme de Common Technical Document (CTD). Pour accéder à la demande des laboratoires, l'OMS accepte le format CTD pour la préqualification, qui est un avantage pour le fabricant en

termes de gain de temps et de ressources. Pendant la période de soumission du dossier de Dengvaxia™, les changements sont en cours de transition. En d'autres termes, le fait que le nouveau format de l'OMS ne soit pas définitif, laisse le dossier sans lignes directrices ni continuité. Sanofi Pasteur devra soumettre un dossier qui devra potentiellement être complété postérieurement par les données que l'OMS exigera. Cela représente un coût et un risque de report de l'octroi de la préqualification.

Bibliographie

1. Richard J. Kuhn, Wei Zhang, Michael G. Rossmann, Sergei V. Pletnev, Jeroen Corven, Edith Lenches, et al. Structure of Dengue Virus: Implications for Flavivirus Organization, Maturation, and Fusion. Cell. 2012 Mar 8;108(5):717–25.

2. Brett D. Lindenbach, Heinz-Jürgen Thiel, Charles M. Rice. Flaviviridae :The Viruses and Their Replication. Fields Virol. 2007;1101–52.

3. Bollati M, Alvarez K, Assenberg R, Baronti C, Canard B, Cook S, et al. Structure and functionality in flavivirus NS-proteins: Perspectives for drug design. Antiviral Res. 2010 Aug;87(2):125–48.

4. Wen-Yang Tsai, Anna Durbin, Jih-Jin Tsai, Szu-Chia Hsieh, Stephen Whitehead, Wei-Kung Wang. Complexity of Neutralizing Antibodies against Multiple Dengue Virus Serotypes after Heterotypic Immunization and Secondary Infection Revealed by In-Depth Analysis of Cross-Reactive Antibodies. J Virol. 2015 Jul;89(14):7348–62.

5. Stiasny K, Kiermayr S, Holzmann H, Heinz FX. Cryptic Properties of a Cluster of Dominant Flavivirus Cross-Reactive Antigenic Sites. J Virol. 2006 Oct;80(19):9557–68.

6. Rodriguez-Roche R, Gould EA. Understanding the Dengue Viruses and Progress towards Their Control. BioMed Res Int [Internet]. 2013 [cited 2017 Apr 30];2013. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3722981/

7. Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. Nat Rev Microbiol. 2010 Dec;8(12 0):S7-16.

8. Leah C Katzelnick, Josefina Coloma, Eva Harris. Dengue: knowledge gaps, unmet needs, and research priorities. Lancet Infect Dis. 2017 Mar;17:e88-100.

9. Maria G Guzman, Eva Harris. Dengue. The Lancet. 2015 Jan 31;385:453–65.

10. Samir Bhatt, Peter W. Gething, Oliver J. Brady, Jane P. Messina, Andrew W. Farlow, Catherine L. Moyes, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013 Apr 25;496:504–7.

11. Jeffrey D Stanaway, Donald S Shepard, Eduardo A Undurraga, Yara A Halasa, Luc E Coffeng, Olivier J Brady, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2016 Jun;16:712–23.

12. Mary E Wilson, Maria C Castro, David E Bloom. Disease and economic burdens of dengue. Lancet Infect Dis. 2017 Mar;17:e70-78.

13. Dengue Transmission [Internet]. Dengue Transmission. [cited 2017 Apr 30]. Available from: https://www.nature.com/scitable/topicpage/dengue-transmission-22399758

14. Mosquito life cycle [Internet]. Mosquito life cycle cdc.gov. [cited 2017 Apr 30]. Available from: https://www.cdc.gov/zika/pdfs/mosquitolifecycle.pdf

15. Inpes. Dossier Questions-Réponses sur la dengue en Guyane [Internet]. Inpes santé publique. 2016 [cited 2017 Apr 30]. Available from: http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1084.pdf

16. Epidemiology [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 [cited 2017 Apr 30]. Available from: https://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html

17. Guide pour la prise en charge clinique de la dengue [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2013 [cited 2017 Apr 30]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85736/1/9789242504712_fre.pdf?ua=1

18. WHO. WHO | Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. 2nd edition. Geneva : World Health Organization. [Internet]. 2nd ed. 1997 [cited 2017 Apr 30]. 84 p. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/Denguepublication/en/

19. WHO. Chapter 2 - Clinical diagnosis. In: Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control 2nd edition Geneva : World Health Organization [Internet]. 2nd ed. [cited 2017 Apr 30]. p. 12–23. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/dengue/012-23.pdf?ua=1

20. Murray NEA, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. Clin Epidemiol. 2013 Aug 20;5:299–309.

21. Tikki Pang, Tippi K Mak, Duane J Gubler. Prevention and control of dengue -the light at the end of the tunnel. Lancet Infect Dis. 2017 Mar;17:e79-87.

22. WHO. Global strategy for dengue prevention and control [Internet]. 2012 [cited 2017 Apr 30] p. 36. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75303/1/9789241504034_eng.pdf

23. WHO. DENGUE Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control [Internet]. New edition. WHO; 2009 [cited 2017 Apr 30]. 147 p. Available from: http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf

24. OMS. Principes et considérations sur l'ajout d'un vaccin dans un programme national de vaccination. [Internet]. 2014 [cited 2017 Sep 21]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/151615/1/9789242506891_fre.pdf?ua=1&ua=1

25. Webster DP, Farrar J, Rowland-Jones S. Progress towards a dengue vaccine. Lancet Infect Dis. 2009 Nov;9(11):678–87.

26. Bruno Guy, Mélanie Saville, Jean Lang. Développement d'un vaccin tétravalent contre la dengue. Virologie. 2010 Oct;14(5):311–21.

27. Guy B, Briand O, Lang J, Saville M, Jackson N. Development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine: One more step forward. Vaccine. 2015 Dec 10;33(50):7100–11.

28. Guy B, Barrere B, Malinowski C, Saville M, Teyssou R, Lang J. From research to phase III: Preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. Vaccine. 2011 Sep;29(42):7229–41.

29. Monath TP, Myers GA, Beck RA, Knauber M, Scappaticci K, Pullano T, et al. Safety testing for neurovirulence of novel live, attenuated flavivirus vaccines: Infant mice

provide an accurate surrogate for the test in monkeys. Biologicals. 2005 Sep;33(3):131–44.

30. Samantha Brandler, Nathan Brown, Thomas H. Ermak, Fred Mitchell, Megan Parsons, Zhenxi Zhang, et al. Replication of chimeric yellow fever virus-dengue serotype 1-4 virus vaccine strains in dendritic and hepatic cells. Am Soc Trop Med Hyg. 2005;72(1):74–81.

31. Deauvieau F, Sanchez V, Balas C, Kennel A, Montfort AD, Lang J, et al. INNATE IMMUNE RESPONSES IN HUMAN DENDRITIC CELLS UPON INFECTION BY CHIMERIC YELLOW-FEVER DENGUE VACCINE SEROTYPES 1–4. Am J Trop Med Hyg. 2007 Jan 1;76(1):144–54.

32. Ravel G, Mantel N, Silvano J, Rogue A, Guy B, Jackson N, et al. Biodistribution and safety of a live attenuated tetravalent dengue vaccine in the cynomolgus monkey. Vaccine [Internet]. 2017 Apr 9 [cited 2017 Sep 15]; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17311696

33. Flipse J, Diosa-Toro MA, Hoornweg TE, van de Pol DPI, Urcuqui-Inchima S, Smit JM. Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection in Primary Human Macrophages; Balancing Higher Fusion against Antiviral Responses. Sci Rep [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Apr 30];6(1). Available from: http://www.nature.com/articles/srep29201

34. Tirado SMC, Yoon K-J. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease. Viral Immunol. 2003;16(1):69–86.

35. Farshad Guirakhoo, Scott Kitchener, Dennis Morrison, Karen McCarthy, Richard Nichols, Sutee Yoksan, et al. Live Attenuated Chimeric Yellow Fever Dengue Type 2 (ChimeriVax^{TM}- DEN2) Vaccine: Phase I Clinical Trial for Safety and Immunogenicity Effect of Yellow Fever Pre-immunity in Induction of Cross Neutralizing Antibody Responses to All 4 Dengue Serotypes. Hum Vaccin. 2006;2(2):60–7.

36. Morrison D, Legg TJ, Billings CW, Forrat R, Yoksan S, Lang J. A Novel Tetravalent Dengue Vaccine Is Well Tolerated and Immunogenic against All 4 Serotypes in Flavivirus-Naive Adults. J Infect Dis. 2010 Feb 1;201(3):370–7.

37. Poo J, Galan F, Forrat R, Zambrano B, Lang J, Dayan GH. Live-attenuated Tetravalent Dengue Vaccine in Dengue-naïve Children, Adolescents, and Adults in Mexico City: Randomized Controlled Phase 1 Trial of Safety and Immunogenicity. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2017 May 29];30(1). Available from: http://insights.ovid.com/pubmed?pmid=21042231

38. Capeding RZ, Luna IA, Bomasang E, Lupisan S, Lang J, Forrat R, et al. Live-attenuated, tetravalent dengue vaccine in children, adolescents and adults in a dengue endemic country: Randomized controlled phase I trial in the Philippines. Vaccine. 2011 May 17;29(22):3863–72.

39. Lanata CF, Andrade T, Gil AI, Terrones C, Valladolid O, Zambrano B, et al. Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine in 2–11 year-olds previously vaccinated against yellow fever: Randomized, controlled, phase II study in Piura, Peru. Vaccine. 2012 Sep 7;30(41):5935–41.

40. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabba S, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. The Lancet. 2012 Nov 3;380(9853):1559–67.

41. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America. N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):113–23.

42. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, Ismail HIHM, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. The Lancet. 2014 Oct 11;384(9951):1358–65.

43. Coudeville L, Baurin N, L'Azou M, Guy B. Potential impact of dengue vaccination: Insights from two large-scale phase III trials with a tetravalent dengue vaccine. Vaccine. 2016 Dec 7;34(50):6426–35.

44. Peter Smith. Dengue Vaccine (CYD--TDV "Dengvaxia®") Clinical Trial Results [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 16]. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/april/2_Smith_Clinical_Trial_Results_SAGE.pdf

45. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. N Engl J Med. 2015 Sep 24;373(13):1195–206.

46. Sanofi Pasteur. Dengvaxia®, le premier vaccin au monde pour la prévention de la dengue, enregistré au Mexique. [Internet]. Lyon, France; 2015 Sep [cited 2017 Jul 17] p. 1–4. Available from: http://www.sanofipasteur.com/fr/Documents/PDF/PR/FIRST-LICENSE-DENGVAXIA-FR.pdf

47. WHO. WHO | EMP About us [Internet]. WHO. [cited 2017 Nov 3]. Available from: http://www.who.int/medicines/about/en/

48. Drew Meek. WHO/PQT Updates on WHO prequalification priorities and regulatory systems strengthening work. [Internet]. [cited 2017 Nov 3]; Genève, Suisse. Available from: https://www.unicef.org/supply/files/04_K_edit_Prequalification_Copenhagen_2015015.pdf

49. WHO. WHO | WHO vaccine position papers [Internet]. WHO. [cited 2017 Nov 3]. Available from: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/en/

50. Equipe de Préqualification (PQT), Réglementation des Médicaments et Autres Technologies Sanitaires (RHT), Médicaments Essentiels et Produits de Santé (EMP). Préqualification OMS des Produits Médicamenteux (médicaments, vaccins, produits de diagnostic et dispositifs médicaux). [Internet]. Genève, Suisse. Available from: http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/tbs_PQM_VPD_fr_2014/fr/

51. OMS | Préqualification des médicaments par l'OMS [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 2]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs278/fr/

52. Jackie Fournier-Caruana. Préqualification des vaccins [Internet]. Genève, Suisse. Available from: http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/2014_prequal_vaccins/fr/

53. WHO. WHO Prequalification- Progress report [Internet]. 2013 [cited 2017 May 10]. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/progress_report_who_pqp_june2013.pdf?ua=1

54. Results for Development (R4D). Immunization Financing | Vue d'ensemble de l'approvisionnement en vaccins [Internet]. Financement de la vaccination. [cited 2017 Sep 4]. Available from: http://www.immunizationfinancing.org/fr/achat-et-approvisionnement-strategiques/vue-densemble-de-lapprovisionnement-en-vaccins#!

55. Gavi, l'alliance du vaccin [Internet]. France Diplomatie : Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères. 2016 [cited 2017 Sep 4]. Available from: http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/politique-etrangere-de-la-france/sante-securite-alimentaire-nutrition-et-agriculture-durable/sante/gavi-l-alliance-du-vaccin/

56. GAVI. L'histoire de Gavi [Internet]. GAVI. [cited 2017 May 10]. Available from: http://www.gavi.org/a-propos/mission/histoire/

57. Mission - Gavi, l' Alliance du Vaccin [Internet]. [cited 2017 Sep 4]. Available from: http://www.gavi.org/a-propos/mission/

58. Modèle de partenariat de Gavi [Internet]. [cited 2017 Sep 4]. Available from: http://www.gavi.org/a-propos/modele-de-partenariat-de-gavi/

59. WHO | WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) [Internet]. WHO. [cited 2017 Sep 4]. Available from: http://www.who.int/biologicals/WHO_ECBS/en/

60. WHO. WHO | A system for the prequalification of vaccines for UN supply [Internet]. WHO. [cited 2017 Sep 5]. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_system/en/

61. WHO. Annex 6. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-first report [Internet]. 2013 [cited 2017 May 10]. p. 315–81. (WHO Technical Report Series). Available from: http://www.who.int/biologicals/expert_committee/TRS_978_61st_report.pdf

62. Vichea P. Cambodia waiting for WHO dengue vaccine approval [Internet]. Phnom Penh Post. 2016 [cited 2017 Sep 6]. Available from: http://www.phnompenhpost.com/national/cambodia-waiting-who-dengue-vaccine-approval

63. Umit Kartoglu, Nora Dellepiane. WHO Prequalification of Diagnostics, Medicines and Vaccines- 3rd Consultative Stakeholders Meeting [Internet]. 3rd WHO Prequalification Stakeholders Meeting; [cited 2017 Sep 6]; Genève, Suisse. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_vaccines_devices.pdf

64. WHO. Assessing the programmatic suitability of vaccine candidates for WHO prequalification. [Internet]. 2015 [cited 2017 Sep 7]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148168/1/WHO_IVB_14.10_eng.pdf?ua=1

65. Paul Wilson. Vaccins: Etat des lieux de l'accès dans les pays en développement et de la recherche [Internet]. Oxfam; 2010 [cited 2017 Oct 31]. Available from: https://www.oxfam.org/sites/www.oxfam.org/files/file_attachments/vaccins_etat_des_lieux_dec_2010_3.pdf

66. Drew Meek. Programmatic Suitability for prequalification [Internet]. 2015 Nov 23 [cited 2017 Sep 13]; Copenhagen, Denmark. Available from: https://www.unicef.org/supply/files/6_Programmatic_Suitability.pdf

67. WHO National Regulatory Authority Globa Benchmarking Tool (GBT) and pathway for regulatory systems strenghtening.

68. ICH. CTD : ICH [Internet]. [cited 2017 Sep 11]. Available from: http://www.ich.org/products/ctd.html

69. WHO. WHO | New format of Vaccine Prequalification dossier replaces the Product Summary File [Internet]. World Health Organization. [cited 2017 May 10]. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/Vx_PQ-Dossier/en/

70. WHO. Vaccine Prequalification Dossier [Internet]. [cited 2017 May 10]. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/VaccinePQ-dossier-V3-2017.pdf?ua=1

71. IFPMA. IFPMA in Brief – IFPMA [Internet]. [cited 2017 Sep 11]. Available from: https://www.ifpma.org/who-we-are/ifpma-in-brief/

72. WHO. Guidance on variations to a prequalified vaccine. [Internet]. 2015 [cited 2017 Nov 7]. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_VXA_Variations_V7.pdf?ua=1

73. WHO. Weekly epidemiological record - Relevé épidémiologique hebdomadaire- Rotavirus vaccine. Rotavirus vaccine: WHO position paper. 2013;49–64.

74. Dr P.D Minor et al. Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral) [Internet]. 2007 [cited 2017 Nov 11]. Available from: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rotavirus/Annex%203%20rotavirus%20vaccines.pdf?ua=1

75. WHO. What is VVM and how does it work [Internet]. [cited 2017 May 10]. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/What%20is%20VVM%20and%20how%20does%20it%20work.pdf

76. WHO. Vaccine Vial Monitors [Internet]. [cited 2017 Sep 14]. Available from: http://bullcitylearning.com/Demos/Rapid/VVM/story_html5.html

77. WHO. Getting started with vaccine vial monitors [Internet]. 2002 [cited 2017 Sep 14]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67806/1/WHO_V-B_02.35_eng.pdf?ua=1

78. WHO. WHO Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP) - Revision 2014 [Internet]. 2014 [cited 2017 Sep 15]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135972/1/WHO_IVB_14.07_eng.pdf

79. WHO. Weekly epidemiological record - Relevé épidémiologique hebdomadaire- Dengue vaccine. Dengue Vaccine : WHO position paper. 2016 Jul;91:349–64.

80. Ahonkhai V, Martins SF, Portet A, Lumpkin M, Hartman D. Speeding Access to Vaccines and Medicines in Low- and Middle-Income Countries: A Case for Change and a Framework for Optimized Product Market Authorization. PLoS ONE [Internet]. 2016 Nov 16 [cited 2017 Sep 16];11(11). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5112794/

81. Doua JY, Geertruyden J-PV. Registering medicines for low-income countries: how suitable are the stringent review procedures of the World Health Organisation, the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency? Trop Med Int Health. 2014 Jan 1;19(1):23–36.

82. WHO | Vaccines prequalification priority list 2015-16 [Internet]. WHO. 2016 [cited 2017 Sep 7]. Available from: http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/priority_pq_vaccines_2015_16/en/

83. ANSM. Autorisation de mise sur le marché de Médicaments à usage humain. Avis aux demandeurs. [Internet]. 2014 [cited 2017 Sep 19]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf

84. Sanofi Pasteur. Dengue Vaccine Registered in 18 Countries | Sanofi Pasteur | Dengue Info [Internet]. Dengue Info. 2017 [cited 2017 Sep 19]. Available from: http://dengue.info/dengue-vaccine-registered-in-18-countries/

85. Alisk A. Primeira vacina contra a dengue tem registro aprovado [Internet]. Portal Brasil. [cited 2017 Sep 19]. Available from: http://www.brasil.gov.br/saude/2015/12/primeira-vacina-contra-a-dengue-tem-registro-aprovado

86. Sanofi Pasteur. Dengvaxia® First Dengue Vaccine Approved in Brazil [Internet]. Lyon, France; 2015 Dec [cited 2017 Sep 19]. Available from: http://www.sanofipasteur.com/en/Documents/PDF/PR/Dengvaxia%C2%AE_First_Dengue_Vaccine_Approved_in_Brazil.pdf

87. Mateus Rodrigues Cerqueira. The Brazilian Health Surveillance Agency ANVISA. [Internet]. 2010 Dec [cited 2017 Sep 19]; Singapore. Available from: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/WA_1.pdf?ua=1

88. Sanofi's dengue vaccine approved in Singapore and 10 other countries [Internet]. The Business Times. [cited 2017 Sep 19]. Available from:

http://www.businesstimes.com.sg/government-economy/sanofis-dengue-vaccine-approved-in-singapore-and-10-other-countries

89. Vip Imune. Dengvaxia vacina dengue sanofi [Internet]. Vip Imune. [cited 2017 Sep 19]. Available from: http://www.vipimune.com.br/chegou-a-vacina-contra-a-dengue/dengvaxia-vacina-dengue-sanofi/

90. EMA. Harmonised Technical Guidance for eCTD Submissions in the EU. Version 3.0 [Internet]. 2013 [cited 2017 Sep 20]. Available from: http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/eCTD%20Guidance%20v3.0%20final%20Aug13.pdf

91. Canada H, Canada H. Guidance Document: Preparation of Drug Regulatory Activities in the Electronic Common Technical Document Format [Internet]. aem. 2005 [cited 2017 Sep 20]. Available from: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/ectd/preparation-drug-submissions-electronic-common-technical-document.html

92. EMA. Harmonised Technical Guidance for Non-eCTD electronic Submissions (NeeS) for human medicinal products in the EU- Version 4.0 [Internet]. 2013 [cited 2017 Sep 20]. Available from: http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/NeeS%20eGuidance%20Document%20v4%200_final%20for%20publication%20Nov%202013.pdf

93. Format eCTD. NeeS Folder Structure [Internet]. eCTD Format. 2016 [cited 2017 Sep 20]. Available from: http://ectdformat.com/2016/08/27/nees-folder-structure/

Annexe 1- Commentaires draft guideline Sanofi Pasteur

Comments on WHO Working Document : Vaccine Prequalification

Dossier

- http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/Vx_PQ-Dossier/en/

Reviewer: **Sanofi Consolidated Responses** [Contact**:** ….]

World Health Organization

For the **Suggested Amendments** column:
I. Please ~~strike through~~ any words proposed for deletion
II. Please **bold & underline** any words proposed for inclusion
Example: We ~~feel~~ **believe** that this is an important endeavour.

Template for comments

General comment(s) if any:	**Originator of the comments**
Industry strongly supports the proposal by the WHO PQ team vaccine assessment group to adopt a CTD based format for the Vaccine Prequalification dossier. This proposal provides harmonization and simplification for global regulatory submission management.	Sanofi

# section	**Comment / Rationale**	**Proposed change / suggested text**	**Importance** **L**= low **M**= medium **H**= high	**Originator of the comments (for internal use)**
1.4.3	Need to clarify this section	Copy of marketing authorizations for all formulations and presentations **in the Country of Manufacture and/or the Country of Reference** of the vaccine submitted for prequalification	High	Sanofi
1.5.5	Need to indicate the languages requested for the samples of labels	-	Medium	Sanofi

# section	Comment / Rationale	Proposed change / suggested text	Importance L= low M= medium H= high	Originator of the comments (for internal use)
1.5.5	Samples are not always available, to be replaced by label artwork or pre-publishing mockups which are easier to be provided.	~~Samples~~ **Artworks or mockups** of labels of primary containers and secondary packaging for the product (including diluents. If applicable)	High	Sanofi
1.5.6.	Samples are not always available, to be replaced by PI artwork, pre-publishing mockups or word format which are easier to be provided and subsequently revised, if needed.	~~Samples~~ **Artworks, mockups or word format** of package inserts (in English) to be used for supply through UN agencies.	High	Sanofi
1.5.6.	Translations may be provided in word format ONLY and not required to be artwork or pre-publishing mockups.	After finalization of the review of the English version, translation **(in word format)** to other languages required by UN procurement agencies (currently French, Portuguese, Russian and Spanish) should be provided.	High	Sanofi
1.5.7	Do you request an empty template or an executed lot summary protocol?	~~Sample~~ **Example** of lot summary protocol to be provided to UN agencies, in compliance with WHO-recommended format	Medium	Sanofi
1.6.	Deletion of the word "supplemental"	~~Supplemental~~ Pre-clinical and clinical Information (Pre and post marketing)	Low	Sanofi
1.6.1	The terms 'important conclusion(s)' are a little speculative. Please provide an example (a conclusion of a study is always important); permit cross-reference to Module 2.4	**Addition: Alternatively, a cross-reference can be made here to Module 2.4 Nonclinical Overview**.	Medium	Sanofi
1.6.2	All points are already parts of Module 2.7 in CTD, except for: • Evidence of registration in clinical registry (part of ICTRP) • Indication of whether the study complied with GCP	List of all clinical trials sponsored by the applicant relevant for the application which must contain: • Location of study sites • Number and age of subject • Date of study ~~• Evidence of registration in clinical registry (part of ICTRP)~~ ~~• Indication of whether the study complied with GCP~~ • Rational of each study must be included in the summary table • Statement of final conclusions on safety and immunogenicity (and/or efficacy)	High	Sanofi

# section	Comment / Rationale	Proposed change / suggested text	Importance L= low M= medium H= high	Originator of the comments (for internal use)
		Proposal to integrate these 2 following points into the 1.4 section 'Compliance Information' and delete them from this present section: **• Evidence of registration in clinical registry (part of ICTRP)** **• Indication of whether the study complied with GCP** Proposal to create a statement in a new section in 1.4 'Compliance Information' including a table list of studies + ID Number as in Module 1, Section 1.9 'Information Relating to Clinical Trials' of CTD Europe		
1.6.3	ICH guidelines indicate that Protocols and amendments should be located in Module 5.3 of the CTD, Appendix 1 of the Clinical Study report. It is not recommended to duplicate information.	**A cross reference should be made to Module 5.3 for the** final approved protocol by ERC and NRA.	High	Sanofi
1.6.4	Need to clarify "not relevant to the current application;" Which application?	….known to be currently ongoing not relevant to the current **PQ** application including..	Medium	Sanofi
1.6.4	Need to clarify "not relevant to the current application;" what types of clinical studies would not be relevant?	**Addition: For example, clinical trials being conducted for a different use indication and/or with a different age group.**	Medium	Sanofi
1.6.5	Depending upon the nature and the extent of the non-sponsor studies, the studies relevant to the application may be a much smaller subset than all the studies identified by an extensive literature search.	*(No proposed text change)*	Medium	Sanofi
1.6.6	Depending on the products, all the requested information may be already part of the 2.5 CTD section. Suggest to be more flexible	**If needed, an addendum to the 2.5 can be provided. This document** should pay particular attention to any data that are relevant to the use of the product worldwide in WHO recommended schedules (e.g. co-administration of other vaccines). In the absence of such data,	Medium	Sanofi

# section	Comment / Rationale	Proposed change / suggested text	Importance L= low M= medium H= high	Originator of the comments (for internal use)
		the summary should provide a preclinical and/or clinical justification for the extrapolation of the existing data to the likely circumstances of use after prequalification. This summary should complement, and not replace, the summary written by an independent clinical expert described in 1.6.8.		
1.6.8	Proposal to give the flexibility to cross ref to NRA clinical assessment report provided in 1.6.7 particularly for mature NRA	**Addition:** **A cross reference can be made to section 1.6.7 NRA clinical assessment report (EU, USA, Australia, …)**	High	Sanofi
1.6.9.1	Need to indicate if RMP is acceptable alternative	Outline of the post-marketing pharmacovigilance plan for the product **or Risk Management Plan**	Medium	Sanofi
1.7.1	Need to clarify text	Information on refusals, withdrawals, suspensions **of licenses granted**, including those initiated by the manufacturer	Medium	Sanofi
1.7.3	Need to clarify test	Restrictions on distributions and recalls **of lots**, including those initiated by the manufacturer	Medium	Sanofi
1.7.5	Need to clarify text	Dosage or schedule changes since the initial marketing authorization **in the Country of Manufacture and/or the Country of Reference**	Medium	Sanofi
1.7.6	Need to clarify text	Changes in target populations since the initial marketing authorization **in the Country of Manufacture and/or the Country of Reference**	Medium	Sanofi
1.8.1	Need to reformulate text and explain the meaning of 'domestic market'	"Quantity of finished product distributed in the domestic market **of the Country of Manufacture and/or the Country of Reference** and exported…."	Medium	Sanofi
1.8.1	Need to reformulate text	Quantity of finished product distributed in the domestic market and exported in the ~~previous~~ **last** three years, by presentation. Clearly indicate if numbers refer to vials or doses	Medium	Sanofi

# section	Comment / Rationale	Proposed change / suggested text	Importance **L**= low **M**= medium **H**= high	Originator of the comments (for internal use)
1.8.2	Need to reformulate text	List of countries where the product has received a Marketing Authorization, ~~with an indication as to whether~~ **and indicating if** the product has been supplied in those countries	Medium	Sanofi

Annexe 2- Permission request for WHO copyrighted material

219322 Permission request for WHO copyrighted material

P pubrights<pubrights@who.int>
vie 17/03, 4:48 p.m.
Usted

Responder a todos

Bandeja de entrada

Dear Sofia,

Thank you for your request for permission to reprint and translate certain WHO copyrighted material.

On behalf of the World Health Organization, we are pleased to authorize your request to reprint and translate the WHO materials as detailed in the form below, subject to the terms and conditions of the non-exclusive licence below.

If you have questions regarding this authorization, please contact pubrights@who.int.

We thank you for your interest in WHO published materials.

Kind regards,
Catalina

Catalina GRADIN
Technical Assistant
WHO Press
Strategy, Policy and Information Department
World Health Organization

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)
Non-exclusive licence to use selected WHO published materials

You submitted a request, through WHO's online platform, for permission to reprint and reproduce certain WHO copyrighted material (the "Licensed Materials"). This is a legal agreement (the "Agreement") between you and WHO, granting you a licence to use the Licensed Materials subject to the terms and conditions herein.

Read this Agreement in its entirety before using the Licensed Materials.

By using the Licensed Materials, you enter into, and agree to be bound by, this Agreement.
This licence is granted only for original materials belonging to WHO. If any part of the WHO published materials you wish to reproduce are credited by WHO to a source other than WHO, those materials are not covered by this Agreement and are not part of the Licensed Materials. You are responsible for determining if this is the case, and if so, you are responsible for obtaining any necessary permission from the source of those third-party materials prior to their use.

If you enter into this Agreement on behalf of an organization, by using the Licensed Materials you confirm (represent and warrant) that you are authorized by your organization to enter into this Agreement on the organization's behalf. In such a case, the terms "you" and "your" in this Agreement refer to, and this Agreement applies to, the organization.

WHO grants this licence to you based on the representations and warranties you made in the licence request you submitted through WHO's online platform. If any of those representations and/or warranties are or become false or inaccurate, this licence agreement shall automatically terminate with immediate effect, without prejudice to any other remedies which WHO may have.

If you have questions regarding this Agreement, please contact pubrights@who.int.

1. Licence. Subject to the terms and Conditions of this Agreement, WHO grants to you a worldwide, royalty free, non-transferable, non-sublicensable, non-exclusive licence to use, reproduce, publish, and display the Licensed Materials in the manner and using the media indicated in the Permissions Request Form you submitted to WHO (the "Licensed Use"). This licence is limited to the current edition of your publication. Future editions or a different use of the Licensed Materials will require additional permission from WHO. If your request includes translation into different languages, then non-exclusive permission is hereby granted to translate the Licensed Materials into the languages indicated.

2. Retained Rights. Copyright in the Licensed Materials remains vested in WHO, and WHO retains all rights not specifically granted under this Agreement.

3. Mandatory Acknowledgement. In every instance of the Licensed Use, you must make suitable acknowledgement of WHO, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year)."

In addition, If the Licensed Materials originate from the WHO web site, you must also include the URL reference and the date accessed.

Translations of the Licensed Materials should be attributed as follows:

"Translated with permission of the publisher from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Year."

4. Altering or Modifying the Licensed Materials. As part of the Licensed Use, you may minimally alter or adapt figures and tables in the Licensed Materials to match the style of your publication. Any other alteration or modification of the Licensed Materials (including abbreviations, additions, or deletions) may be made only with the prior written authorization of WHO.

5. Appropriate and Prohibited Uses. You must use the Licensed Materials in a factual and appropriate context. You may not use the Licensed Materials in association with any product marketing, promotional, or commercial activities, including, without limitation, in advertisements, product brochures, company-sponsored web sites, annual reports, or other non-educational publications or distributions.

6. No WHO endorsement. You shall not state or imply that WHO endorses or is affiliated with your publication or the Licensed Use, or that WHO endorses any entity, organization, company, or product.

7. No use of the WHO logo. In no case shall you use the WHO name or emblem, or any abbreviation thereof. Notwithstanding the foregoing, if the WHO name and/or emblem appear as an integral part of the Licensed Materials (e.g. on a map) you may use the name and/or emblem in your use of the Licensed Materials, provided the name and/or logo is not used separately from the Licensed Materials.

8. No Warranties by WHO. All reasonable precautions have been taken by WHO to verify the information contained in the Licensed Materials. However, WHO provides the Licensed Materials to you without warranty of any kind, either expressed or implied, and you are entirely responsible for your use of the Licensed Materials. In no event shall WHO be liable for damages arising from your use of the Licensed Materials.

9. Your Indemnification of WHO. You agree to indemnify WHO for, and hold WHO harmless against, any claim for damages, losses, and/or any costs, including attorneys' fees, arising in any manner whatsoever from your use of the Licensed Materials or for your breach of any of the terms of this Agreement.

10. Termination. The licence and the rights granted under this Agreement shall terminate automatically upon any breach by you of the terms of this Agreement. Further, WHO may terminate this licence at any time with immediate effect for any reason by written notice to you.

11. Entire Agreement, Amendment. This Agreement is the entire agreement between you and WHO with respect to its subject matter. WHO is not bound by any additional terms that may appear in any communication from you. This Agreement may only be amended by mutual written agreement of you and WHO.

12. Headings. Paragraph headings in this Agreement are for reference only.

13. Dispute resolution. Any dispute relating to the interpretation or application of this Agreement shall, unless amicably settled, be subject to conciliation. In the event of failure of the latter, the dispute shall be settled by arbitration. The arbitration shall be conducted in accordance with the modalities to be agreed upon by the parties or, in the absence of agreement, with the rules of arbitration of the International Chamber of Commerce. The parties shall accept the arbitral award as final.

14. Privileges and immunities. Nothing in or relating to this Agreement shall be deemed a waiver of any of the privileges and immunities enjoyed by WHO under national or international law and/or as submitting WHO to any national court jurisdiction.

Vu, le Président du jury,

⇨

Mr. Jean-Michel ROBERT

Vu, le Directeur de thèse,

⇨

Mme. Berthe-Marie IMBERT

Vu, le Directeur de l'UFR,

UNIVERSITÉ DE NANTES **Année de la soutenance 2017**

Nom - Prénoms : PEREZ WEIGEL Sofia

Titre de la thèse : LA STRATÉGIE DE PRÉQUALIFICATION DU PREMIER VACCIN CONTRE LA DENGUE.

Résumé de la thèse :

La dengue, est une maladie virale transmise par le moustique. Il existe quatre sérotypes du virus de la dengue qui circulent à l'échelle mondiale. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que l'incidence annuelle de la dengue se situe entre 50 et 100 millions. L'introduction du premier vaccin tétravalent, Dengvaxia™, en 2015, par Sanofi Pasteur fait partie d'une stratégie globale de lutte contre le virus.

Pour atteindre des programmes nationaux de vaccinations systématiques et à grande échelle, la préqualification est un service de l'OMS qui permet l'achat de vaccins par les institutions des Nations Unies et veille à ce que les vaccins administrés soient de haute qualité, sûrs et abordables. Compte tenu de son rôle élargi et influent, elle sert de point focal pour les interactions entre les autorités réglementaires des pays. Ainsi, la préqualification de Dengvaxia™ permettrait d'augmenter la disponibilité du premier vaccin contre la dengue dans les pays endémiques et en voie de développement.

MOTS CLÉS Dengue – Vaccin- OMS – Préqualification

JURY

PRÉSIDENT : M. Jean-Michel ROBERT, Professeur de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Berthe-Marie IMBERT, Professeur de Virologie,
Faculté de Pharmacie de Nantes
M. François VERDIER, Pharmacien, Sanofi Pasteur
M. Olivier LAPUJADE, Pharmacien, OMS

Adresse de l'auteur : 7 Rue de Gency 95520 Osny, France.