



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

RECOMMANDATION

Doctrine vaccinale de lutte contre les orthopoxvirus

Validé par le Collège le 8 décembre 2022

Descriptif de la publication

Titre	Doctrine vaccinale de lutte contre les orthopoxvirus
Méthode de travail	Recommandation vaccinale
Objectif(s)	Évaluer la pertinence de modifier la stratégie de vaccination réactive actuellement préconisée en cas de réémergence de la variole et prévoir la stratégie de vaccination à mettre en place en cas d'épidémie survenant avec les autres orthopoxvirus transmissibles à l'Homme.
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation de santé publique et évaluation de vaccins (SESPEV)
Pilotage du projet	Coordination : Emmanuelle RIPOCHE, Roland ANDRIANASOLO, chefs de projet, SESPEV (cheffe de service : Patricia MINAYA FLORES, adjoint à la cheffe de service : Clément PIEL)
Recherche documentaire	Réalisée par Marina RENNESSON, documentaliste, avec l'aide de Estelle DIVOL FABRE, assistante-documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service documentation – information des publics, et Marie Georget, adjointe à la cheffe de service
Auteurs	Emmanuelle RIPOCHE, cheffe de projet, SESPEV, Roland Michel ANDRIANASOLO, chef de projet, SESPEV, sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint au chef du service, SESPEV et de la cheffe de service Patricia MINAYA FLORES
Conflits d'intérêts	Les membres de la commission technique des vaccinations (CTV) ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 8 décembre 2022
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autres formats que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5, avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2022 – ISBN : 978-2-11-167576-6

Sommaire

Synthèse	4
1. Introduction	12
1.1. Demande	12
1.2. Objectifs	13
2. Contexte	14
2.1. Épidémiologie	14
2.1.1. Variole	14
2.1.2. <i>Monkeypox</i>	16
2.1.3. Autres orthopoxvirus	20
2.2. Les vaccins antivarioliques disponibles en France	21
2.2.1. Vaccins de 1 ^{re} génération	22
2.2.2. Vaccin de 3 ^e génération	25
2.3. Les traitements contre les orthopoxvirus	35
2.4. Conduite à tenir en cas d'épidémie avec un orthopoxvirus	36
2.4.1. Variole	36
2.4.2. <i>Monkeypox</i>	41
2.4.3. Autres orthopoxvirus	45
2.4.4. Diagnostic et caractérisation des OPXV	46
2.5. État des lieux des connaissances disponibles en matière de modélisations	46
2.6. État des lieux des enseignements des campagnes de vaccination contre la Covid-19 et <i>Monkeypox</i>	48
3. Méthode	52
3.1. Étapes d'élaboration des recommandations	52
3.2. Questions d'évaluation	52
3.3. Stratégie de recherche documentaire	53
4. Résultats de la revue de littérature	54
4.1. Revue des données d'efficacité des vaccins de 3 ^e génération	54
4.2. Revue des données sur la durée de protection des vaccins de 3 ^e génération	56
4.3. Acceptabilité de la vaccination	56
5. Position du groupe de travail variole du HCSP	58
6. Recommandations	61
Table des annexes	71
Références bibliographiques	93
Abréviations et acronymes	103

Synthèse

La vaccination contre la variole a été obligatoire en France jusqu'au début des années 1980, avec des vaccins dits de 1^{re} génération. La maladie a été éradiquée dans le monde en 1977. La baisse progressive de l'immunité vaccinale a rendu les populations plus sensibles aux orthopoxvirus (genre auquel appartient la variole ainsi que d'autres virus transmissibles à l'Homme comme le virus de la vaccine, le *Cowpox*, et le *Monkeypox*) pour lesquels il existe une immunité croisée (par l'infection ou la vaccination). Ceci favorise l'émergence de nouvelles épidémies comme celle de *Monkeypox*, survenue récemment dans des pays où la maladie n'était pas endémique, et fait craindre les conséquences graves et à grande échelle d'une possible réémergence de la variole dans un cadre bioterroriste ou par suite des changements climatique et écologique.

Dans ce contexte, le gouvernement a mis en place un plan de lutte (1) dirigé contre cette infection, rédigé pour la première fois en 2006 et mis à jour selon les recommandations du HCSP (2) de 2012. Ce plan actualisé prévoyait une stratégie de vaccination graduée en fonction de différents scénarios épidémiques, allant de la vaccination préventive de l'équipe nationale variole (à reconstituer) jusqu'à la vaccination en masse de la population française, en priorisant les vaccins de 3^e génération qui étaient alors en cours de demande d'autorisation sur le marché au moment de la rédaction de l'avis, mais dont les études avaient montré un profil de tolérance bien meilleur que les vaccins de 1^{re} génération. Les stocks d'États de vaccins étaient alors uniquement constitués des vaccins de 1^{re} génération.

La direction générale de la Santé (DGS) a adressé le 11 avril 2022 à la Haute Autorité de santé (HAS) une saisine relative à la révision des doctrines de lutte contre une réémergence de la variole en intégrant le risque lié à l'apparition d'autres orthopoxvirus. Il est demandé à la HAS d'établir une stratégie de vaccination concernant l'ensemble des orthopoxvirus et de tenir compte notamment des enseignements de la crise sanitaire liée à l'épidémie de Covid-19, des enseignements de l'exercice gouvernemental variole 2019, de l'épidémie de variole du singe apparue au printemps 2022 dans de nombreux pays et de l'évolution de l'arsenal thérapeutique pour lutter contre les orthopoxvirus avec en particulier la disponibilité d'un vaccin antivariolique de 3^e génération. En particulier, la DGS demande à la HAS d'évaluer la pertinence des vaccins de 1^{re}, 2^e et 3^e générations et d'émettre, le cas échéant, des recommandations sur les populations cibles, les indications et contre-indications, la stratégie vaccinale et les objectifs en termes d'immunisation ainsi que les délais d'obtention de ces objectifs.

La HAS a ainsi pris en considération les éléments suivants

L'épidémiologie des infections humaines à orthopoxvirus

- **La variole a été pendant plusieurs siècles une des premières causes de mortalité au monde. Le dernier cas de variole identifié dans le monde date de 1977 et son éradication a été proclamée officiellement en 1980 lors de l'assemblée générale de l'OMS.** En France, l'obligation de primovaccination a été suspendue en 1979 puis cette suspension a été étendue à l'obligation de rappel en 1984. En 2001, la couverture vaccinale réelle était estimée à 90 % pour les personnes nées avant 1966, à 65 % pour les personnes nées entre 1966 et 1971, et à 50 % pour les personnes nées entre 1972 et 1978.
- **L'infection par le virus *Monkeypox* (ou variole du singe) présente un tableau clinique pouvant varier selon les clades : les tableaux cliniques des clades I et IIa ressemblent à la variole et celui du clade IIb se caractérise par des présentations atypiques.**

- En dehors de la variole et du *Monkeypox*, les autres orthopoxvirus transmissibles à l'Homme (*vaccine*, *Cowpox*, *Buffalopox*, *Camelpox*) sont considérés comme moins virulents. Ils sont toutefois responsables d'épidémies dans différentes régions du globe ou d'expositions professionnelles avec une morbidité non négligeable dans certains cas. Aucun cas de transmission interhumaine n'a, à ce jour, été recensé.

Les données relatives aux vaccins de 1^{re} génération :

- Les vaccins de 1^{re} génération (Pourquier et Sanofi-Pasteur) sont des vaccins réplicatifs. Une seule dose est nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire. Ils ont fait la preuve de leur efficacité lors de la campagne d'éradication de la variole. Leur efficacité contre l'infection par le virus *Monkeypox* a été estimée à 85 %. Des anticorps neutralisants ont été retrouvés chez des personnes antérieurement vaccinées jusqu'à soixante-quinze ans après la vaccination, bien que les taux semblent décliner après vingt à trente ans.
- Ils présentent toutefois de nombreuses contre-indications en raison des risques importants d'effets indésirables graves, voire mortels, pour la personne vaccinée et également pour son entourage.
- Bien que l'information précise soit classifiée, il existe des stocks stratégiques de vaccin de 1^{re} génération, qui sont régulièrement contrôlés.

Les données relatives aux vaccins de 2^e génération : il existait un vaccin réplicatif développé par Sanofi-Pasteur, dit de 2^e génération, basé sur la souche Lister (utilisée pour le vaccin de 1^{re} génération). Il était produit sur des cellules embryonnaires de poulet. Ses effets secondaires attendus étaient proches de ceux des vaccins de 1^{re} génération. **Ces vaccins n'ont jamais été utilisés en population générale et ne sont aujourd'hui pas disponibles en France.**

Les données relatives aux vaccins de 3^e génération (MVA-BN) :

- Le vaccin de 3^e génération MVA-BN (*Modified Virus Ankara- Bavarian Nordic*) ou Imvanex est un vaccin viral non réplicatif. Il s'administre par voie sous-cutanée.
- Il présente **un profil de sécurité beaucoup plus favorable que celui du vaccin de 1^{re} génération**, tout en assurant une immunogénicité comparable. Deux doses espacées de 28 jours sont nécessaires pour obtenir une immunogénicité comparable aux vaccins de 1^{re} génération (14 jours après la seconde dose).
- Une première dose de MVA-BN induit une augmentation des anticorps neutralisants et l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin confère un effet booster, chez les personnes ayant reçu une ou deux doses de vaccin MVA-BN (y compris pour les personnes immunodéprimées) ou chez les personnes antérieurement vaccinées avec un vaccin de 1^{re} génération depuis plus de trente ans.
- En l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour les orthopoxvirus, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination, d'autant que différents médiateurs de l'immunité semblent impliqués dans la réponse immunitaire au vaccin MVA-BN et que les études utilisent le plus souvent des marqueurs indirects (anticorps anti-vaccin ou anti-MVA). De plus, les données d'efficacité vaccinale issues de données de challenges infectieux par le virus *Monkeypox* chez les macaques cynomolgus ont montré un meilleur taux de survie chez les macaques vaccinés.

- Pour MPX, le délai recommandé entre l'exposition et la vaccination est de quatre jours. Pour la variole, il n'existe que des données précliniques qui indiquent que pour prévenir les décès et les formes graves, l'administration devrait avoir lieu moins de deux jours après l'exposition pour être efficace.
- Les stocks de vaccins de 3^e génération sont à ce jour limités et en cours d'acquisition pour faire face à l'épidémie de *Monkeypox* en cours depuis le printemps 2022. La voie intradermique est une alternative possible en cas de tensions d'approvisionnement. Cependant, cette voie d'administration est moins bien tolérée localement et nécessite la mise à disposition de matériel d'injection spécifique et une formation des personnels amenés à vacciner.
- **Des données d'efficacité très préliminaires et limitées, et ne concernant à ce jour que le *Monkeypox*, confirment l'efficacité conférée par une première dose de vaccin MVA-BN contre le MPX. L'efficacité d'une première dose de vaccin est estimée, selon les études, entre 76 et 87 %. La survenue d'infections post-vaccination (non sévères pour la majorité) a toutefois été constatée, même après une primovaccination complète.**
- **Le délai entre l'exposition et la vaccination ainsi que le délai avant d'atteindre une immunogénicité optimale semblent donc être des critères essentiels pour assurer une efficacité optimale du vaccin MVA-BN, bien que des données soient encore nécessaires pour confirmer cela, notamment par rapport à l'efficacité conférée par une 2^e dose de vaccin.**
- Il n'existe pas de donnée sur la durée de l'immunité vaccinale au-delà de 24 mois. Les données limitées sur la durée de protection conférée par le vaccin Imvanex montrent des anticorps neutralisants encore présents deux ans après une primovaccination en deux doses.
- Pour les vaccins de 3^e génération, la collecte de données d'efficacité et de tolérance en vie réelle s'avère indispensable, notamment dans les populations particulières (immunodéprimées, femmes enceintes, enfants, personnes avec antécédents d'affections dermatologiques ou cardiaques...) et dans le cadre d'une administration par voie intradermique.

Les recommandations internationales et françaises relatives à la stratégie vaccinale à mettre en place en cas de réémergence de la variole :

- En cas de réémergence de la variole, l'OMS recommande (depuis 2015) d'utiliser préférentiellement le vaccin de 2^e génération (ACAM2000, non disponible en Europe) ou de 3^e génération (MVA-BN, commercialisé sous le nom Imvanex en Europe) compte tenu de leur immunogénicité similaire et de leur meilleure tolérance comparée aux vaccins de 1^{re} génération. Cependant, en cas de flambée de la maladie et de disponibilités limitées des vaccins de 2^e et 3^e générations, les risques d'effets indésirables graves des vaccins de 1^{re} génération pourraient être jugés acceptables au regard des risques liés à la variole. L'OMS recommande également un isolement des cas et une vaccination en anneau (i.e. vaccination des contacts des cas). Cependant, plusieurs pays et des études modélisant différentes stratégies de vaccination évoquent la possibilité d'une vaccination de masse pour endiguer une épidémie qui serait devenue multicentrique et compte tenu des modes de vie et de déplacements actuels et de la faible adhésion aux mesures d'isolements des cas et des contacts.
- En France, le Plan variole 2006, actualisé en 2012, prévoit des stratégies de vaccination graduées en fonction de différents scénarios épidémiques, en priorisant le vaccin MVA-BN de 3^e génération (dont l'AMM n'a été obtenue qu'en 2013). Il recommande la reconstitution de l'équipe nationale dédiée (environ 150-200 personnes) et le renforcement des équipes zonales (850-1 000 personnes). Dès les premiers cas, la vaccination des intervenants de pre-

mière ligne doit être envisagée, de même qu'une vaccination en anneau. Le scénario le plus pessimiste prévoit une vaccination généralisée à l'échelle d'une région, voire du pays. Ces scénarios ont été confirmés par l'exercice gouvernemental variole de 2019.

Les recommandations internationales et françaises relatives à la stratégie vaccinale mise en place lors de l'épidémie de *Monkeypox* qui sévit depuis le printemps 2022 dans des pays où la maladie n'était pas endémique et qui touche majoritairement des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) :

- Ces recommandations prévoient la vaccination avec le vaccin de 3^e génération uniquement en post-exposition pour les personnes ayant eu un contact à risque avec un cas de Monkeypox ou en préexposition pour les populations à très haut risque d'exposition. En France, quatre avis ont été émis par la HAS ainsi qu'un document de réponses rapides : les personnes éligibles déjà vaccinées contre la variole durant l'enfance ne doivent recevoir qu'une seule dose de vaccin, le schéma de vaccination recommandé pour les personnes immunodéprimées est de trois doses (deux doses en population générale). Bien que le vaccin ne soit autorisé que chez l'adulte, en contexte épidémique, la vaccination des mineurs peut être envisagée au cas par cas, après une évaluation individuelle stricte des bénéfices et des risques. Les personnes ayant été infectées par le MPX ne doivent pas se faire vacciner ou compléter leur schéma de vaccination. La voie intradermique peut être une alternative possible en cas de difficultés d'approvisionnement en vaccins.
- Dans certains pays, la vaccination des personnels de laboratoires exposés aux orthopoxvirus est recommandée avec un vaccin de 3^e génération. Les États-Unis précisent que pour les personnels exposés à des OPXV virulents comme le virus de la variole ou du MPX, un rappel vaccinal est préconisé tous les deux ans.

Les recommandations internationales sur la stratégie vaccinale relatives aux autres orthopoxvirus transmissibles à l'Homme : L'OMS et les CDC aux États-Unis recommandent uniquement la vaccination de personnels de laboratoire ou de professionnels de santé exposés aux orthopoxvirus peu virulents, avec un vaccin de 3^e génération et un rappel tous les dix ans.

Les données issues d'études de modélisation montrent l'importance de prendre en compte dans les modèles, outre l'information sur le R0, les différents paramètres tels que le délai entre l'identification des cas et la mise en place des différentes mesures de contrôle (isolement des cas) et les stratégies de vaccination (en anneau ou de masse), ou encore la proportion de personnes immunodéprimées au sein de la population, et de les inclure dans divers scénarios pour pouvoir choisir au mieux la stratégie permettant de limiter au maximum l'impact de l'épidémie. Les résultats des études, bien que disparates, suggèrent globalement que la stratégie de vaccination en anneau, nécessitant par conséquent un nombre de doses moindres de vaccin, même en supposant l'existence d'une immunité résiduelle non négligeable ou une certaine proportion de personnes immunodéprimées au sein de la population devrait permettre de contrôler la plupart des épidémies si les mesures de contrôle sont mises en œuvre rapidement au début de l'épidémie. Toutefois, la vaccination de masse peut s'avérer nécessaire, notamment si la stratégie d'identification et d'isolement des cas n'est pas optimale.

Les enseignements des campagnes de vaccination contre la Covid-19 et le *Monkeypox* :

- Le Plan variole 2006, prévoit la vaccination de l'ensemble de la population française en 14 jours. Compte tenu de l'expérience passée avec la Covid-19, cet objectif paraît difficilement atteignable, étant donné qu'au pic de la campagne de vaccination mi-décembre 2021, près d'un million de personnes ont été vaccinées en France en une journée. Il reste cependant nécessaire pour assurer une campagne de vaccination à grande échelle que les doses de vaccins soient disponibles et les équipes de vaccination élargies aux membres de la sécurité civile, des associations civiles et des sapeurs-pompiers. Cela nécessite donc d'anticiper l'élargissement des compétences vaccinales. Cet élargissement ne devrait concerner que l'administration des vaccins par voie sous-cutanée, la voie alternative en intradermique nécessitant une formation préalable.
 - Il apparaît pertinent de mener la réflexion d'achats groupés à l'échelle européenne dans l'optique de constituer des stocks à une échelle suffisante de vaccins de 3^e génération et d'éviter la constitution de stocks nationaux parallèles plus coûteux, difficiles à constituer et soumis au risque de péremption. Des dispositifs d'injection doivent également être prévus (pour administration par voie sous-cutanée et intradermique).
 - L'épidémie de 2022 de MPX a mis en évidence la difficulté de mise en œuvre de certaines mesures de contrôle considérées comme déterminantes dans le plan de réponse à une épidémie de variole (identification de l'ensemble des cas et leur isolement, associés à l'identification rapide, au suivi et à la vaccination des contacts). Ainsi, la mise en place rapide d'un dispositif de *contact tracing* de grande ampleur, activable en cas d'alerte, s'appuyant sur des ressources humaines formées et ayant une expérience en investigation d'épidémie, ainsi que de systèmes d'information adaptés sont à prévoir. De plus, sur la base de l'expérience accumulée depuis 2020, une recommandation d'isolement imposé des contacts identifiés par le *contact tracing* pourrait se justifier, mais nécessite, outre des outils réglementaires à prévoir, une réflexion éthique ainsi qu'une approche concertée dans le cadre d'un dialogue avec les acteurs de la société afin d'appréhender toutes les dimensions d'une éventuelle obligation d'isolement ou de vaccination.
 - Les modifications génomiques constatées surtout sur le virus SARS-CoV-2 avec des conséquences graves, et dans une moindre mesure sur le virus du *Monkeypox*, indiquent un besoin continu de surveillance génomique des virus à l'origine d'épidémies, une identification précise et une surveillance des réservoirs animaux, pour étudier leur évolution, leur transmissibilité et garantir que les approches de diagnostic, préventives et curatives mises en place restent efficaces.
- **Les données limitées relatives à l'acceptabilité de la vaccination antivariolique** : les facteurs les plus fortement associés à l'adhésion des professionnels de santé à cette vaccination sont les considérations relatives à la sécurité des vaccins et les risques ou la perception des risques liés à la maladie. En population générale, la perception des risques liés à la maladie est également l'un des facteurs prédictifs majeurs de l'adhésion de la population à la vaccination.
- **Les recommandations du groupe de travail variole du HCSP**

Au terme de son évaluation, la HAS recommande les stratégies de vaccination suivantes :

Stratégie de vaccination en cas de réémergence de la variole

La vaccination représente le moyen le plus efficace d'enrayer ou d'atténuer une épidémie de variole, dès lors que cette dernière apparaît comme une menace importante et que la balance bénéfices/risques est en faveur de la vaccination.

En cas de réémergence de la variole et selon le niveau de menace associé, la HAS recommande d'actualiser la stratégie de vaccination proposée par le HCSP en 2012 (stratégies de vaccination graduées selon cinq niveaux en fonction de différents scénarios épidémiques) en utilisant uniquement le vaccin MVA-BN de 3^e génération, en prenant en considération la mise en place d'une équipe nationale REB (formation reprenant les attributions de la composante santé de l'équipe nationale variole élargies aux autres risques épidémique et biologique) et en ouvrant la possibilité de vaccination sur la base du volontariat aux autres intervenants de première ligne, même en l'absence de menace spécifique (niveau 0). En cas de menace avérée de variole et en l'absence de cas, la HAS recommande la vaccination des équipes dédiées zonales (850-1 000 personnes) et la poursuite des vaccinations sur la base du volontariat des autres intervenants de première ligne. La survenue de cas isolés à l'extérieur du territoire français doit amener à vacciner les équipes départementales (environ 10 000 personnes) et renforcer les équipes de premières lignes appelées à vacciner, à diagnostiquer ou à traiter (100 000 personnes). Dès les premiers cas survenant sur le territoire national (niveau 3), la HAS recommande le déploiement de la vaccination à l'ensemble des intervenants de première ligne (2 millions) et la mise en place d'une vaccination en anneaux autour des cas (i.e. vaccination des contacts des cas). Le scénario le plus pessimiste (niveau 4) prévoit une vaccination généralisée à l'échelle d'une région, voire du pays. Dans ce dernier scénario, la HAS estime toutefois nécessaire de prioriser les personnes à vacciner en cas de survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français.

Stratégie de vaccination en cas de survenue de cas de *Monkeypox*

Compte tenu de la morbidité et létalité moins importante des OPXV autres que la variole, et compte tenu du risque d'effets indésirables graves des vaccins de 1^{re} et 2^e générations, seuls les vaccins de 3^e génération devront être utilisés en cas d'épidémie avec un autre OPXV que la variole. En cas de survenue de *Monkeypox* et selon le niveau de menace épidémique, la HAS recommande la vaccination des populations décrites ci-dessous.

1. Niveau 1 : cas confirmés isolés ou dispersés sur le territoire national

- La mise en œuvre d'une stratégie vaccinale **réactive en post-exposition** avec le vaccin de 3^e génération uniquement administré idéalement dans les quatre jours après le contact à risque et au maximum 14 jours plus tard avec un schéma à deux doses (ou trois doses chez les sujets immunodéprimés), espacées de 28 jours, pour les personnes adultes contacts à risque d'exposition au virus de *Monkeypox*, telles qu'elles seront définies par Santé publique France en fonction du contexte épidémique, incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle.
- La HAS recommande que la vaccination réactive des enfants contacts à risque (tels que définis par SpF) puisse être envisagée pour protéger les enfants exposés et possiblement plus susceptibles de développer des formes sévères de la maladie, en particulier les plus fragiles et les immunodéprimés. Toutefois, en l'absence de donnée clinique de sécurité des vaccins de 3^e génération en population pédiatrique (des données de sécurité indirectes, étant néanmoins disponibles et n'ayant pas mis en évidence d'information significative susceptible d'avoir un

impact sur le rapport bénéfice/risque), la HAS recommande que la vaccination des mineurs ne soit envisagée qu'au cas par cas, par les seuls spécialistes et après une évaluation stricte des bénéfices et des risques pour le mineur concerné, dans le cadre d'une décision médicale partagée, et dans les conditions fixées aux articles L.1111-2 et suivants¹ du Code de la santé publique, concernant l'information et le consentement des mineurs et des titulaires de l'autorité parentale.

- La HAS recommande que pour les personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avec un vaccin de 1^{re} génération avant 1980 et répondant à la définition de contacts à risque, une seule dose de vaccin Imvanex soit administrée. Un document justifiant de la vaccination et/ou une cicatrice gaufrée au point d'injection et cohérente avec une histoire de vaccination antivariolique constituent une preuve d'une vaccination antivariolique préalable. Pour les sujets immunodéprimés précédemment vaccinés, un schéma à trois doses reste recommandé ;

2. Niveau 2 : survenues de nombreux cas simultanément sur le territoire national

- La vaccination post-exposition des personnes-contacts telle que définie au niveau 1.
- La vaccination préventive des personnes à haut risque d'exposition telles qu'elles seront définies par SpF en fonction du contexte épidémique.
- Vaccination préventive des personnels de santé amenés à prendre en charge, diagnostiquer, traiter, ou vacciner des cas ou des personnes-contacts.

Stratégie de vaccination en cas de survenue de cas d'autres orthopoxvirus

Compte tenu de la virulence moins importante de ces OPXV comparés au virus de la variole ou du MPX et considérant qu'il n'existe à ce jour pas de transmissions interhumaines avérées, la HAS estime que la vaccination en post-exposition peut être envisagée au cas par cas, à la suite d'une exposition accidentelle professionnelle ou pour les personnes ayant été en contact avec des animaux infectés, en raison de facteurs de risques individuels de formes graves ou à leur demande. Le cas échéant, cette vaccination post-exposition devra être effectuée avec un vaccin de 3^e génération uniquement, selon un schéma vaccinal en deux doses. Les personnes primovaccinées durant l'enfance avec un vaccin de 1^{re} génération ne devront recevoir qu'une seule dose du vaccin Imvanex. Les personnes immunodéprimés, primovaccinées ou non contre la variole durant l'enfance devront recevoir trois doses.

Toutefois, en cas de circulation interhumaine confirmée d'un orthopoxvirus (autre que variole et *Monkeypox*) faisant craindre la survenue d'une épidémie non contrôlée, une cellule d'aide à la décision pourrait proposer une stratégie vaccinale plus offensive, adaptée à la virulence, à la transmissibilité du virus et à la population concernée.

Recommandations particulières en situation de tension d'approvisionnement

La HAS insiste sur la nécessité de maintenir les stocks stratégiques de vaccins antivarioliques en cohérence avec la mise en place rapide d'une campagne de vaccination réactive lorsque le niveau de menace le justifie. **Au regard des recommandations ci-dessus, la HAS préconise de constituer des stocks comportant exclusivement des vaccins de 3^e génération.**

¹ Section 1 : Principes généraux (articles L.1111-1 à L.1111-9 du Code de la santé publique). https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006185255/#LEGISCTA000006185255

Administration du vaccin de 3^e génération par voie intradermique

L'acquisition de données supplémentaires d'efficacité et de sécurité lors d'études en vie réelle dans le cadre de l'utilisation de la voie intradermique (ID) est nécessaire. Toutefois, deux études ont montré une immunogénicité non inférieure de la voie ID à des doses cinq à dix fois inférieures par rapport à la voie sous-cutanée, bien que la tolérance locale soit moins bonne.

En cas de tensions d'approvisionnement en vaccins de 3^e génération, la voie ID à la dose de 0,1 ml (contre 0,5 ml pour la voie sous-cutanée) peut être envisagée comme une alternative possible. La voie ID doit être utilisée préférentiellement en deuxième dose chez les personnes ayant reçu une première dose par voie sous-cutanée (SC) et n'ayant pas ou peu présenté de réaction au site d'injection. Si l'épargne de doses est un enjeu majeur, alors la voie ID pourra être utilisée dès la première dose. Les deux voies d'administration sont interchangeables pour finir le schéma de vaccination. Pour les personnes avec antécédents de cicatrice chéloïde, seule la voie SC est recommandée.

L'administration par voie ID nécessite la **mise à disposition de matériel d'injection spécifique** (seringues à tuberculine avec aiguilles de 27 ou 26 gauges [code couleur gris ou marron en Europe], de 6,35 mm à 12,7 mm à biseau court) et **devra être effectuée par des professionnels de santé formés et si possible expérimentés dans la technique d'injection intradermique**, afin de réduire le risque de mésusage au moment de l'injection. Des dispositifs d'injection sans aiguille commencent à être utilisés pour l'administration de vaccins et pourraient permettre l'injection par voie ID par des vaccinateurs non expérimentés ou non formés.

Utilisation des vaccins de 1^{re} génération

La HAS recommande de constituer des stocks de vaccins avec uniquement le vaccin de 3^e génération.

Toutefois, en cas de tensions critiques d'approvisionnement des vaccins de 3^e génération et de survenue de nombreux cas de variole sur le territoire français (niveau 4), la décision de vacciner avec le vaccin de 1^{re} génération devra être prise en dernier recours au niveau gouvernemental à l'issue d'une analyse bénéfice/risque qui devra être effectuée en fonction de la situation. Dans tous les cas, les vaccins de 1^{re} génération ne pourront être proposés qu'aux personnes ne présentant pas, individuellement ni chez aucune personne de leur entourage proche, de contre-indication aux vaccins de 1^{re} génération.

1. Introduction

La vaccination contre la variole a été obligatoire en France jusqu'au début des années 1980, avec des vaccins dits de 1^{re} génération. La maladie a été éradiquée dans le monde en 1977. La baisse progressive de l'immunité de groupe a rendu les populations plus sensibles aux orthopoxvirus (genre auquel appartient la variole ainsi que d'autres virus transmissibles à l'Homme comme le virus de la vaccine, le *Cowpox*, et le *Monkeypox*), ce qui a favorisé l'émergence de nouvelles épidémies comme celles de *Monkeypox* survenues récemment dans des pays où la maladie n'était pas endémique et fait craindre les conséquences d'une possible réémergence de la variole dans un cadre bioterroriste.

Dans ce contexte, le gouvernement a mis en place un plan de lutte (1) dirigé contre cette infection, rédigé pour la première fois en 2003 et mis à jour selon les recommandations du HCSP (2) de 2012. Ce plan actualisé prévoyait une stratégie de vaccination graduée en fonction de différents scénarios épidémiques, allant de la vaccination préventive de l'équipe nationale variole (à reconstituer) jusqu'à la vaccination en masse de la population française, en priorisant les vaccins de 3^e génération qui étaient alors en cours de demande d'autorisation de mise sur le marché au moment de la rédaction de l'avis, mais dont les études avaient montré un profil de tolérance bien meilleur que celui des vaccins de 1^{re} génération. Les stocks d'États de vaccins étaient alors uniquement constitués des vaccins de 1^{re} génération.

Ainsi, du fait de l'évolution de l'arsenal thérapeutique et l'arrivée sur le marché des vaccins antivarioliques de 3^e génération et des premières données d'efficacité et de tolérance en vie réelle de ces vaccins à la suite de l'épidémie de *Monkeypox*, les recommandations émises dans le plan actuellement en vigueur nécessitent d'être mises à jour.

1.1. Demande

La direction générale de la Santé (DGS) a adressé le 11 avril 2022 à la Haute Autorité de santé (HAS) une saisine relative à la révision des doctrines de lutte contre une réémergence de la variole (annexe 1) en intégrant le risque lié à l'apparition d'autres orthopoxvirus. Dans le cadre de la révision souhaitée par la DGS du Plan variole, la HAS a été sollicitée pour mettre à jour la stratégie de vaccination antivariolique, dont la dernière actualisation (2) en 2012 a été pilotée par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

Il a été demandé à la HAS d'établir une stratégie de vaccination concernant l'ensemble des orthopoxvirus et de tenir compte notamment des enseignements de la crise sanitaire liée à l'épidémie de Covid-19, des enseignements de l'exercice gouvernemental variole 2019, de l'épidémie de variole du singe (*Monkeypox*) apparue au printemps 2022 dans de nombreux pays et de l'évolution de l'arsenal thérapeutique pour lutter contre les orthopoxvirus avec en particulier la disponibilité d'un vaccin antivariolique de 3^e génération.

Spécifiquement, la DGS a demandé à la HAS, pour les vaccins de 1^{re}, 2^e et 3^e générations, d'évaluer leur pertinence et d'émettre le cas échéant des recommandations sur les populations cibles, les indications et contre-indications, la stratégie vaccinale et les objectifs en termes d'immunisation ainsi que les délais d'obtention de ces objectifs.

La DGS précise que le HCSP a été saisi en parallèle pour mettre à jour les recommandations actuellement en vigueur en matière de prise en charge thérapeutique des populations. Notamment, il a été demandé au HCSP pour chaque thérapeutique (antiviraux, immunoglobulines spécifiques et plasmas hyper-immuns) d'évaluer leur pertinence et d'émettre des recommandations en termes de populations cibles, d'indications et contre-indications, de prioriser les thérapeutiques (y compris les vac-

cins), de préciser les objectifs en termes d'immunisation ou de prophylaxie ainsi que les délais d'obtention de ces objectifs, et d'identifier les contraintes organisationnelles ou technologiques de mise en œuvre des thérapeutiques, mais aussi de leur suivi.

1.2. Objectifs

Les travaux conduits par la HAS ont évalué la pertinence de modifier la stratégie de vaccination réactive actuellement préconisée en cas de réémergence de la variole. Ils précisent également la stratégie de vaccination à mettre en place en cas d'épidémie survenant avec les autres orthopoxvirus transmissibles à l'Homme.

Ces travaux présentent un enjeu de santé publique avec un objectif de protection des populations. Ils recouvrent également des enjeux stratégiques (disponibilité et place des vaccins dans la stratégie vaccinale recommandée) et organisationnels (personnels à mobiliser en cas de résurgence ou émergence, accessibilité des structures de vaccination) afin de prendre un large spectre de dispositions et de mesures d'urgence pour permettre de prévenir et de limiter les conséquences sur la santé en cas de réémergence de la variole à l'échelle mondiale ou d'épidémie d'autres orthopoxvirus.

Les travaux de la HAS ont été conduits en cohérence avec ceux menés en parallèle par le HCSP pour mettre à jour les recommandations actuellement en vigueur en matière de prise en charge thérapeutique des populations en cas de réémergence de la variole, du *Monkeypox* ou d'épidémie avec les autres orthopoxvirus.

2. Contexte

Ce chapitre a été rédigé à partir de données publiées et/ou transmises par différents acteurs institutionnels intervenant dans le champ de la santé publique (infectiologie, vaccination, pharmacovigilance, défense) et d'une revue non systématique de la littérature.

Ce chapitre inclus notamment :

- un état des lieux des connaissances épidémiologiques sur les différents orthopoxvirus transmissibles à l'Homme ;
- un état des lieux des connaissances disponibles sur le vaccin de 1^{re} génération en termes d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance ;
- un état des lieux des données d'immunogénicité du vaccin antivariolique de 3^e génération en population générale et dans des populations particulières, tenant compte du mode d'administration ;
- un bilan des données de pharmacovigilance sur le vaccin antivariolique de 3^e génération, réalisé en collaboration avec l'ANSM, en population générale et dans les populations particulières (femmes enceintes, patients immunodéprimés, enfants...) ;
- un état des lieux des recommandations internationales en matière de vaccination antivariolique réactive et de vaccination préventive ou réactive contre les orthopoxvirus ;
- une évaluation de la taille des différentes populations cibles (les équipes multidisciplinaires, les personnels de santé, dont les intervenants de première ligne, les personnels de la sécurité et défense), et la population générale qui inclut les populations particulières comme les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes ou la population pédiatrique réalisée en collaboration avec les services du ministère selon les scénarios épidémiques ;
- un état des lieux des connaissances disponibles en matière de modélisations, réalisé en collaboration avec l'Institut Pasteur (modélisations évaluant l'impact d'une réémergence de la variole dans le cadre d'une attaque de bioterrorisme et l'impact de différentes stratégies de vaccination antivariolique réactive) ;
- un état des lieux des enseignements des campagnes de vaccination contre la Covid-19 en 2020-2022 et contre la variole du singe (*Monkeypox*) en 2022 (notamment en termes de mise en œuvre et de couverture vaccinale atteinte).

2.1. Épidémiologie

2.1.1. Variole

Considérations historiques

Le virus de la variole appartient au genre orthopoxvirus (OPXV), famille des *Poxviridae*. Son apparition remonterait à 10 000 avant J.-C. Il était jusqu'au 18^e siècle une des premières causes de mortalité dans le monde. Il existait deux formes cliniques principales liées à des souches différentes : la variole majeure avec un taux de létalité avoisinant les 30 % chez les malades non vaccinés (avec de fortes variations entre les pays) et la variole mineure avec un taux de létalité ne dépassant pas les 1 % (3). Deux autres formes rares existaient : dans 5 à 10 % (4) des cas, la variole majeure évoluait vers la variole hémorragique ou la variole maligne, toutes deux fatales.

Le dernier cas de variole dans le monde a été enregistré en 1977 et la variole a été déclarée officiellement éradiquée en 1980 (5), grâce à une campagne de vaccination proactive et des mesures

d'isolement. La campagne de vaccination reposait sur une double stratégie : a) des campagnes de vaccination de masse dans chaque pays qui atteindrait au moins 80 % de la population (qui a été par la suite abandonnée pour se concentrer sur l'identification des cas et une stratégie de vaccination en anneaux) (6), et b) le développement d'un système de détection, d'isolement et d'endiguement des cas et des épidémies. De nombreux obstacles ont dû être surmontés, notamment une surveillance et une discipline déficientes dans certains services de santé nationaux, une épidémie de variole parmi les réfugiés fuyant les zones frappées par la guerre civile et la famine, le manque de fonds et de vaccins, et divers autres problèmes posés par l'accès, le climat, les croyances culturelles (7). Le 26 octobre 1977, après l'administration d'un demi-milliard de doses de vaccin antivariolique, le dernier cas naturel connu de variole a été enregistré en Somalie. Deux autres cas sont survenus en 1978 en Angleterre à la suite d'une infection accidentelle en laboratoire. L'OMS a déclaré son éradication en mai 1980 signant la fin d'une maladie qui avait dévasté l'humanité pendant au moins 3 000 ans, et faisant 300 millions de morts rien qu'au 20^e siècle (8).

Couverture vaccinale antivariolique en France et risque de réémergence

La vaccination préventive a été obligatoire en France de 1901 à 1978 en primovaccination avant l'âge de 2 ans avec des rappels à 11 et 21 ans et tous les trois ans pour les voyageurs. L'obligation de primovaccination a été suspendue en 1979², suspension étendue à l'obligation de rappels en 1984³. Ainsi, dans l'hypothèse de respect du calendrier vaccinal, aujourd'hui, les personnes âgées de moins de 42 ans (soit la moitié de la population générale) n'ont jamais été vaccinées, les personnes de 42 à 48 ans n'ont reçu qu'une primovaccination et les personnes de 48 ans et plus ont reçu au moins un rappel. On sait toutefois que la couverture vaccinale n'était pas totale durant la période d'obligation vaccinale. En 2001, l'Institut de veille sanitaire (INVS) avait estimé que la couverture vaccinale réelle des personnes nées avant 1966 était de 90 %, de 65 % pour les personnes nées entre 1966 et 1971 et de 50 % pour les personnes nées entre 1972 et 1978.

Ainsi, la sensibilité immunologique importante de la population française liée à l'arrêt de la vaccination rendrait possible la survenue de cas secondaires à partir de cas initialement contaminés. Depuis l'éradication de la variole et l'arrêt des vaccinations en 1980, tous les stocks de virus de la variole ont été détruits à l'exception de deux sites mondiaux aux États-Unis et en Russie. La perte progressive de l'immunité vaccinale liée à l'arrêt de la vaccination fait craindre les conséquences graves et à grande échelle d'une possible réémergence de la variole dans un cadre bioterroriste ou dans le contexte des changements climatique et écologique. Bien que difficile à apprécier, ce risque est probablement extrêmement faible (9).

Caractéristiques épidémiologiques et physiopathologiques

La période d'incubation de la variole est généralement de 12 à 14 jours (intervalle de 7 à 17 jours) pendant laquelle aucun signe clinique n'apparaît et la personne n'est pas contagieuse (10).

Cette période est suivie de l'apparition soudaine de symptômes pseudogrippaux tels que fièvre, malaise, maux de tête, prostration, douleurs dorsales sévères, et parfois de douleurs abdominales et de vomissements. Deux à trois jours plus tard, l'éruption caractéristique apparaît et se distribue de façon centrifuge (plus proéminentes sur le visage et les extrémités que sur le tronc). Les lésions apparaissent sur une zone au même stade de développement (macules, papules, vésicules ou pustules). Huit à 14 jours après le début des symptômes, les pustules forment des croûtes qui tombent et laissent des cicatrices.

² Loi 79-520 du 2 juillet 1979 relative à la vaccination antivariolique.

³ Loi 84-404 du 30 mai 1984 relative à la vaccination antivariolique.

Pour le diagnostic, les techniques de PCR permettent une caractérisation rapide de l'espèce, que confirme le séquençage génomique.

Concernant les modes de transmission, une des particularités de la variole est qu'il n'existe pas de réservoir animal. La variole se transmet par contact direct de personne à personne, à partir de gouttelettes du rhinopharynx pendant la phase prééruptive ou les premiers jours de l'éruption. Elle peut également se transmettre par l'échange d'objets contaminés (draps, vêtements). Les malades restent contagieux jusqu'à la disparition des croûtes. Cependant, la contamination à partir des lésions cutanées joue un rôle accessoire. En effet, les croûtes contiennent des quantités importantes de virus, mais ne sont pas particulièrement infectantes dans la mesure où le virus est enchâssé à l'intérieur d'une coque fibreuse (11). La transmission de la variole par aérosolisation, à partir de particules fines en suspension dans l'air, a été soulevée, mais ce mode de transmission est considéré comme rare.

La transmissibilité de la variole, bien qu'importante, est moindre que pour d'autres maladies infectieuses comme la rougeole par exemple. Le taux de reproduction de base (R0) de la variole dans les populations contemporaines a été estimé (12) entre 3,5 et 6 pouvant cependant aller jusqu'à 10 (13).

La variole a été pendant plusieurs siècles une des premières causes de mortalité au monde. Il existait deux formes cliniques principales de variole liées à des souches différentes : la variole majeure avec un taux de létalité avoisinant les 30 % chez les malades non vaccinés (avec de fortes variations entre les pays) et la variole mineure avec un taux de létalité ne dépassant pas les 1 %. Elle a été officiellement éradiquée en 1980, grâce à une campagne intensive de vaccination et des mesures d'isolement des cas et la vaccination en anneau des sujets contact. En France, à la suite de l'arrêt de la vaccination, les personnes nées après 1980 (soit environ la moitié de la population française) n'ont jamais été vaccinées contre la variole. La baisse de l'immunité collective au cours du temps rend la population plus sensible à une réémergence de la variole ou d'autres orthopoxvirus (la vaccination antivariolique conférant une immunité croisée contre les autres OPXV). Compte tenu de l'absence de réservoir animal, le risque de résurgence de la variole est principalement bioterroriste, ou dans le cadre des changements climatique et écologique. Bien que difficile à apprécier, ce risque est probablement extrêmement faible.

La période d'incubation de la variole est généralement de 12 à 14 jours (intervalle de 7 à 17 jours). La variole se transmet par contact direct de personne à personne, à partir de gouttelettes du rhinopharynx pendant la phase prééruptive ou les premiers jours de l'éruption. Elle peut également se transmettre par l'échange d'objets contaminés (draps, vêtements) et les malades restent contagieux jusqu'à la disparition des croûtes.

2.1.2. Monkeypox

Considérations historiques

Le virus *Monkeypox* (MPXV), appelé aussi virus de la variole du singe ou variole simienne, a été découvert pour la première fois en 1958 chez des singes destinés à la recherche, d'où son nom. Dans la nature, les réservoirs animaux sont divers (14) : écureuils, rats géants gambiens, souris, loirs, primates, porcs-épics. Le premier cas humain a été enregistré en République démocratique du Congo (RDC) en 1970. Il s'agit d'une zoonose virale dont les symptômes ressemblent à ceux obser-

vés chez les sujets atteints de variole, bien que les cas d'infection à *Monkeypox* soient cliniquement moins sévères.

Au début des années 1980, à la suite de l'éradication mondiale de la variole humaine et à l'arrêt de la vaccination antivariolique, des cas de *Monkeypox* sont déclarés sporadiquement dans des régions d'Afrique centrale et occidentale en RDC dus à des petites flambées de transmission locale qui n'atteignaient pas toute la population. Ainsi, le risque de propagation internationale de *Monkeypox* fut considéré comme limité. Des études ultérieures ont d'ailleurs montré que le nombre moyen de cas causés par une personne infectée était inférieur à 1, qui est le seuil épidémique. Cependant, ces analyses épidémiologiques n'ont pas pris en compte le fait qu'à cette époque, presque toute la population de la RDC était vaccinée contre la variole humaine et que le vaccin était efficace à 85 % contre la variole du singe (15). Selon les recherches de l'Institut Pasteur (16), si la population de la RDC avait été entièrement susceptible au *Monkeypox*, celui-ci aurait déclenché une épidémie sévère dans laquelle le nombre moyen de cas par individu infectieux aurait été de 1,46-2,67. De plus, il a été constaté qu'une faible immunité de la population, de l'ordre de 10 à 25 %, peut permettre à une personne infectée de provoquer 1,10 à 2,40 nouveaux cas, et ainsi de déclencher une épidémie. C'est le statut de nombreux pays occidentaux, où la vaccination antivariolique a cessé en 1980 ou avant, et où l'immunité a continué de décliner, laissant la population actuelle vulnérable à une pandémie de *Monkeypox*.

Depuis les années 1980, la situation en RDC s'est progressivement aggravée, l'immunité a mécaniquement diminué et les épidémies de MPXV sont devenues plus importantes et plus fréquentes ; certaines parties de la RDC ont été déclarées régions endémiques pour le MPXV.

Le MPX est devenu un problème de santé majeur dans d'autres pays africains, tels que le Nigéria et la République centrafricaine. De plus, des cas de MPX chez l'Homme et chez des animaux ont été importés dans des pays occidentaux. En 2003, une épidémie s'est déclarée aux États-Unis dans le contexte d'une importation de rongeurs africains et a touché plus de 70 personnes. Plusieurs cas ont été rapportés entre 2018 et 2021 au Royaume-Uni, aux États-Unis, à Singapour et en Israël (17) chez des personnes de retour de zones endémiques et chez un professionnel de santé ayant été en contact avec un cas.

Il existe deux clades de MPXV génétiquement distinctes qui présentent des taux de létalité différents. Dans une récente revue systématique (18), le taux de létalité a été estimé à 3,6 % (IC 95 % [1,7 %-6,8 %]) lors des flambées avec la souche d'Afrique de l'Ouest (renommée clade II, comprenant les sous-lignages IIa et IIb (19)) et de 10,6 % (IC 95 % [8,4 %-13,3 %]) avec la souche d'Afrique centrale (renommée clade I). La plupart des décès ont été rapportés chez les enfants et les jeunes adultes, avec un risque de formes sévères chez les sujets immunodéprimés (20). Cependant, la létalité est plus faible dans les pays à haut niveau de revenus avec des systèmes de santé permettant d'assurer une prise en charge adaptée des cas. Aucun décès n'a été déploré lors de la flambée épidémique de 2003 aux États-Unis (21).

Focus sur l'épidémie internationale récente

Depuis le printemps 2022, une épidémie d'infection à MPXV (clade IIb) sévit dans plusieurs pays et a conduit l'OMS à déclarer une urgence de santé publique de portée internationale. Au 29 novembre 2022, 81 225 cas ont été déclarés, dont 56 décès, incluant 43 décès survenus dans des pays où la maladie n'est pas endémique (22). En France, au 29 novembre 2022 (23), 4 109 cas confirmés ont été rapportés et aucun décès n'a été enregistré. À ce jour, ces cas sont survenus essentiellement chez des hommes (111 cas sont survenus chez des femmes et 13 cas chez des enfants de moins de 15 ans),

sans lien direct avec des personnes de retour de zone endémique. La majorité des cas sont survenus chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) rapportant des partenaires sexuels multiples.

Au 29 novembre 2022, plus de 138 383 doses de vaccins (Imvanex ou Jynneos) ont été administrées (24).

Le MPXV est connu pour infecter plus de 50 espèces de mammifères, y compris présentes en Europe, mais le réservoir (animaux qui transportent et propagent continuellement le virus sans présenter de pathologie) exact n'est pas connu et probablement largement sous-estimé (25). Selon une étude de modélisation (26) publiée en septembre 2022, si le virus s'établissait dans une population de rongeurs en dehors de l'Afrique, la transmission animale entraînerait des pics et des vagues multiples beaucoup plus précoces, en particulier dans les zones urbaines. Lorsque la propagation d'Homme à animal et d'animal à homme est en plus prise en compte dans le processus de transmission, l'épidémie pourrait alors devenir plus difficilement contrôlable.

Les données relatives à la réceptivité des animaux de compagnie vis-à-vis de la variole du singe sont très limitées, voire absentes (27). Les lagomorphes tels que les lapins ou les lièvres sont réceptifs et sensibles en conditions expérimentales, les rongeurs de compagnie comme les rats bruns, les souris, les cobayes ou encore les hamsters, semblent peu réceptifs au virus à l'âge adulte, mais pourraient l'être pour les animaux les plus jeunes. Les écureuils et les chiens de prairie semblent constituer une famille réceptive et sensible, possiblement la plus à risque de contamination par l'être humain. Toutefois, la détention et la vente de ces animaux ne sont pas autorisées en France. Enfin aucun cas clinique n'a été rapporté chez des furets, des chiens ou des chats à ce jour.

Un premier cas de transmission de l'homme à un animal domestique (chien) (contamination de surface) a été enregistré en France en juin 2022 (28). Le chien était porteur du virus, mais n'a pas développé la maladie (27). Les experts du groupe d'expertise collective d'urgence (GECU) de l'Anses considèrent la probabilité de survenue d'une infection à MPXV chez un animal domestique ou de la faune péri-domestique à partir d'une personne infectée de nulle à très faible pour la contamination par contact direct de la personne infectée, et de nulle à minime pour la contamination indirecte. Cependant, le niveau d'incertitude de ces conclusions est élevé (29).

La situation pourrait également devenir plus préoccupante si des mutations du virus entraînaient une efficacité de transmission accrue. Des mutations avec de larges séquences manquantes ou modifiées du virus par rapport aux séquences connues en 2017 ont été observées (30) en 2022 sans qu'il soit possible à ce jour de déterminer si ces altérations du génome sont bénéfiques, neutres ou nocives pour le virus, mais suggérant que ces modifications pourraient être à l'origine de l'épidémie mondiale de 2022 (31).

Caractéristiques épidémiologiques et physiopathologiques

La durée d'incubation est le plus souvent comprise entre six et 13 jours, pouvant aller de cinq à 21 jours (20). Des données récentes (32, 33) sur l'épidémie en cours montrent que celle-ci pourrait être de neuf jours le plus souvent, pouvant aller de deux jours jusqu'à plus de 28 jours. Une récente étude (34) suggère que la contagiosité pourrait débuter quatre jours avant l'apparition des signes.

Lors de l'épidémie de 2022 sévissant dans des pays où la maladie n'est pas endémique, les symptômes ont été très polymorphes, mais la présentation clinique le plus souvent rapportée à ce jour,

dans un contexte de transmission totalement différent des épidémies observées en Afrique, est la suivante (35) :

- une atteinte cutanéomuqueuse :
 - débutant préférentiellement en région ano-génitale ou au niveau de la muqueuse buccale avec des adénopathies régionales associées : cette localisation n'est toutefois pas exclusive, et au cours de l'évolution, les lésions peuvent s'étendre au visage, au tronc ainsi qu'aux membres et aux extrémités ;
 - constituée de lésions cutanées polymorphes évoluant en plusieurs floraisons et dans le temps : vésicules, pustules ombiliquées puis lésions ulcérées et croûteuses avec parfois formation d'une escarre nécrotique. Par la suite, les croûtes tombent puis les lésions cicatrisent, bien que certaines lésions plus creusantes puissent laisser des cicatrices inesthétiques ;
 - ces lésions sont parfois prurigineuses (pouvant être très douloureuses, notamment au niveau des muqueuses) ;
- des adénopathies douloureuses dans le territoire de drainage (cervicales, inguinales...) ;
- une angine ;
- une anite ou une rectite (souvent douloureuse) ;
- des symptômes généraux (fièvre, céphalées, douleurs musculaires, asthénie...), une odynophagie peuvent aussi être présents et marqués.

L'infection s'installe progressivement et des lésions d'âges différents peuvent coexister. On observe en général, 1 à 50 lésions, rarement plus de 100 lésions (dans un cas sur dix, il n'existe qu'une seule lésion, d'où l'importance de l'interrogatoire et de l'examen complet des patients).

Dans la plupart des cas, la prise en charge est ambulatoire : l'évolution est le plus souvent favorable en deux à quatre semaines, cependant certaines formes peuvent être hyperalgiques, et dans 2,3 % (23)⁴ des cas en France, une hospitalisation a été nécessaire, notamment pour la prise en charge de la douleur, et plus rarement pour prendre en charge des formes compliquées (atteinte oculaire, encéphalite ou encéphalopathies, atteinte multiviscérale chez des patients par ailleurs immunodéprimés).

La transmission de l'animal à l'homme^{Erreur ! Signet non défini.} (20) se fait *via* un contact avec le sang, les fluides biologiques, les lésions muqueuses ou cutanées ou par la consommation de viande d'un animal infecté.

La transmission (36) interhumaine peut se faire *via* un contact physique direct non protégé avec la peau lésée ou les fluides biologiques d'un cas, quelles que soient les circonstances, y compris rapport sexuel, ou un contact indirect par le partage d'ustensiles de toilette ou le contact avec les textiles (vêtements, linge de bain, literie) ou de la vaisselle sale utilisés par le cas probable ou confirmé symptomatique ou toute personne ayant eu un contact non protégé à moins de 2 mètres pendant 3 heures avec un cas probable ou confirmé symptomatique (ex. ami proche ou intime, partenaire sexuel habituel même en l'absence de rapports sexuels, personnes partageant le même lieu de vie sans lien intime...).

Une étude (37) a retrouvé de l'ADN viral dans des échantillons d'air dans des chambres d'hôpital occupées par des patients infectés par le MPXV, suggérant une aérosolisation du virus. Le virus a aussi été isolé dans des échantillons de sperme et des prélèvements anaux et génitaux (38-40). Des

⁴ [Cas de variole du singe : point de situation au 29 novembre 2022 \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/fr/cas-de-varirole-du-singe-point-de-situation-au-29-novembre-2022).

recherches complémentaires sont à mener pour explorer un risque de transmission par voie respiratoire et sexuelle.

Il existe à ce jour, deux clades du virus *Monkeypox* (ou de la variole du singe), le clade I (dit « d'Afrique centrale »), présentant un taux de létalité plus important que le clade II (dit « d'Afrique de l'Ouest ») responsable de la flambée épidémique dans le monde depuis le printemps 2022 (clade IIb). L'infection par le virus *Monkeypox* présente un tableau clinique pouvant varier selon les clades : les clades I et IIa ressemblent à la variole et le clade IIb se caractérise par des présentations atypiques. Lors de l'épidémie de 2022 sévissant dans des pays où la maladie n'est pas endémique, les symptômes ont été très polymorphes (atteinte cutanéomuqueuse, adénopathies douloureuses, angine, anite ou rectite...). L'évolution est le plus souvent favorable en deux à quatre semaines, cependant, certaines formes peuvent être hyperalgiques, et dans 3 % des cas une hospitalisation a été nécessaire. La durée d'incubation est le plus souvent comprise entre six et 13 jours, pouvant aller de deux à 28 jours. La transmission à l'homme se fait à partir d'un réservoir animal ou d'humain à humain *via* un contact physique direct ou indirect (objets contaminés). Une cinquantaine de mutations du virus ont été observées en 2022 par rapport à 2017, sans qu'il soit déjà possible de déterminer comment cela affecte le virus. Des études de modélisation récentes indiquent que si les mutations du virus l'amenaient à être plus virulent ou plus contagieux, ou si un réservoir animal émergeait en milieu urbain, une épidémie de MPXV pourrait alors devenir difficilement contrôlable.

2.1.3. Autres orthopoxvirus

Virus de la vaccine (VACV)

Il s'agit du poxvirus (souche historique de virus isolée par Edward Jenner) le plus fréquemment étudié en laboratoire, soit pour déterminer les caractéristiques biologiques du virus, soit à titre de vecteur viral pour étudier l'expression de gènes exogènes ou mettre au point des vaccins. Le VACV a été utilisé dans le vaccin antivariolique de 1^{re} génération administré lors du programme d'éradication de la variole. Il existe plusieurs souches de VACV : Lister, *New York City Board of Health* (NYCBH), Ankara... Actuellement, le VACV est responsable de zoonoses en augmentation au Brésil (*Brazilian vaccinia virus*, *Cantagalo virus*) et en Inde (*Buffalopox virus*) (41). Le virus a de nombreux réservoirs animaux comme les bovins ou les rongeurs (42, 43).

Le virus de la vaccine est considéré comme l'un des orthopoxvirus les moins virulents et, peut-être à cause de cette perception, de nombreux laboratoires qui travaillent avec ce virus ne proposent pas de prophylaxie préexposition. Le CDC et l'OMS ont cependant rapporté des cas d'expositions professionnelles au virus de la vaccine et dans certains cas, la morbidité n'a pas été insignifiante (44-46). Dans presque tous les cas, des infections par le virus de la vaccine se sont produites chez des personnes non vaccinées ou précédemment vaccinées, mais sans rappel de doses régulier.

Cowpox virus (CPXV)

La maladie *Cowpox* (ou variole de la vache) était considérée, jusqu'au milieu du 20^e siècle, comme restreinte aux bovins et elle se manifestait par la formation de lésions pustuleuses sur les pis de vaches. À l'heure actuelle, le CPXV est retrouvé dans une grande variété d'espèces de mammifères, principalement les rongeurs, mais aussi chez les animaux de zoos, de compagnie (rongeurs, chats)

et – plus rarement dans les pays développés – chez les bovins, ainsi que chez l'homme. C'est une caractéristique des CPXV qui ont un tropisme moins restreint que celui des autres OPXV.

Le *Cowpox* est endémique en Europe de l'Ouest où les petits rongeurs (campagnols *Microtus agrestis*) constituent le principal réservoir de virus. Il est aussi largement distribué dans les régions occidentales de l'ex-Union soviétique, et les zones adjacentes de l'Asie du Nord et du Centre.

Le *Cowpox* se transmet par contact cutané avec un animal infecté, même sans morsure ou griffure apparente. Les activités professionnelles à risque sont celles exposant à un contact étroit avec des rongeurs, des chats, notamment les personnels d'animaleries d'animaux de compagnie, les éleveurs, les travailleurs agricoles, les vétérinaires (47). Des cas sporadiques sont régulièrement rapportés en Europe (Allemagne (48), France (49, 50), Pays-Bas, Royaume-Uni). Il n'y a pas de cas connu de transmission interhumaine (7).

Buffalopox virus (BPXV)

La variole du zébu touche les bovins domestiques et des cas humains étaient sporadiquement rapportés, du Pakistan, d'Inde, du Bangladesh, de Russie, d'Indonésie, d'Égypte et d'Italie jusqu'en 2004-2005 (42). Une première épidémie de BPXV est apparue à Karachi au Pakistan en 2004, elle était nosocomiale et liée à l'utilisation de la graisse de zébu sur les brûlures. Puis en 2009, une épidémie d'ampleur plus importante a touché 22 villages et occasionné 351 cas humains en Inde (43). Le cas index était une personne ayant traité un zébu infecté. La transmission du BPXV, comme celle du CPXV est donc liée à l'exposition à des animaux infectés vivant dans l'environnement humain, animaux domestiques ou de production alimentaire.

Camelpox virus (CMLV)

Le virus de la variole du chameau qui n'a pas été trouvé chez d'autres animaux est très spécifique aux camélidés. Les personnes infectées par le CMLV sont essentiellement celles qui ont des contacts étroits avec des chameaux infectés et/ou des lésions d'animaux. Depuis les années 1990, des émergences de cas humains sont régulièrement rapportées dans les zones d'élevage des chameaux, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient, en Asie centrale et dans le sous-continent indien (51). Mais comme pour les orthopoxvirus de bovins, il ne semble pas y avoir de transmission virale d'humain à humain. Chez l'animal, les lésions sont surtout présentes dans les zones glabres (tête, cou et régions inguinales), mais aussi muqueuses (bouche, tubes digestif et respiratoire). La transmission à l'homme se fait par contact direct avec les animaux malades et les fomites.

Depuis 1990, on observe des cas sporadiques en Afrique du Nord et au Moyen-Orient jusqu'en Inde et en Afghanistan. En 2008-2009, trois cas humains dans le nord de l'Inde, chez des personnes s'occupant de chameaux, ont été décrits (52).

En dehors des virus de la variole et du *Monkeypox*, les autres orthopoxvirus transmissibles à l'homme sont considérés comme moins virulents. Ils sont toutefois responsables d'épidémies dans différentes régions du globe, y compris en Europe et en France, ou d'expositions professionnelles avec une morbidité non négligeable dans certains cas. Aucun cas de transmission interhumaine n'a, à ce jour, été recensé pour ces OPXV.

2.2. Les vaccins antivarioliques disponibles en France

En France, il existe un stock stratégique géré par Santé publique France (SpF) comprenant des vaccins de 1^{re} génération (Pourquier et Sanofi-Aventis-Pasteur) et de 3^e génération (Imvanex et Jynneos).

Un bref descriptif des autres vaccins disponibles dans le monde, incluant les vaccins de 2^e génération (qui ne sont plus commercialisés depuis plusieurs années) et de 4^e génération (en cours de développement), est disponible en annexe 4.

2.2.1. Vaccins de 1^{re} génération

Le vaccin de 1^{re} génération (vaccin antivariolique lyophilisé de l'Institut vaccinal du Dr Pourquier [le plus ancien]) et le vaccin antivariolique (purifié et stabilisé liquide de Sanofi-Aventis-Pasteur) étaient indiqués dans la prévention de la variole. Le vaccin Pourquier (AMM en 1976) n'est plus utilisé en population générale depuis 1984, du fait de l'éradication de la maladie (arrêt de commercialisation en 1988) (annexe 5). La France dispose toutefois d'un stock stratégique composé de plusieurs millions de doses, dont la qualité et la stabilité sont régulièrement contrôlées par l'ANSM. Le vaccin de Sanofi-Aventis-Pasteur n'a jamais été utilisé en France pour la vaccination en population générale. Les vaccins de 1^{re} génération sont composés du virus vivant de la vaccine (souche Lister) produit sur peau de moutons ou de veaux vivants. Le contenu des pustules vaccinales de ces animaux, inoculé par scarification, induisait une pustule lors de la primovaccination traduisant la prise (*take*) suivie d'une cicatrice généralement définitive et associée de façon quasi systématique au développement d'une immunité protectrice.

2.2.1.1. Posologie et mode d'administration

Le vaccin antivariolique lyophilisé de l'Institut vaccinal du Dr Pourquier se présente sous forme de suspension pour multipuncture en récipient multidose. Un millilitre contient au minimum 10^8 unités infectantes (U.inf). Une dose correspond à une goutte de vaccin extraite entre les deux pointes du dispositif d'administration.

L'administration se faisait par une technique particulière, soit par scarification à travers une goutte de vaccin, soit par piqûres multiples à l'aide d'une aiguille bifurquée dans la face externe du bras au niveau de l'insertion du muscle deltoïde, nécessitant une formation préalable.

Quelques jours après la vaccination, une lésion apparaissait, évoluant en pustule puis en croûte tombant généralement autour du 21^e jour, laissant une cicatrice indélébile.

Le grattage de la réaction locale pouvait causer une dissémination du vaccin et entraîner chez la personne vaccinée ou son entourage des réactions à distance identiques à la réaction locale quant à leur évolution. Ainsi, la personne vaccinée devait être isolée des sujets eczémateux pendant toute la durée d'évolution de la lésion vaccinale (voir § 2.2.1.3. Effets indésirables). Une seule dose était nécessaire pour conférer une immunité.

Le calendrier vaccinal prévoyait une primovaccination lors de la première année de vie, puis un rappel tous les dix ans et une vaccination systématique en cas d'épidémie.

2.2.1.2. Conservation

Le vaccin présente une grande stabilité et doit être conservé à une température ne dépassant pas les -20 °C.

2.2.1.3. Effets indésirables

Les vaccins de 1^{re} génération présentent une réactogénicité élevée et des effets indésirables graves (53) :

- *Eczema vaccinatum* (1/25 000 primovaccination) : chez les personnes vaccinées, mais aussi chez leurs contacts non vaccinés qui présentent un eczéma actif ou quiescent, ou les nouveau-nés avec une mortalité de 10 à 40 % ;
- encéphalite ou encéphalopathie : rare (cinq à plusieurs centaines par million de personnes vaccinées), mais grave (mortelle dans 10 à 35 % des cas) ;
- vaccine progressive ou *vaccinia necrosum* (un à deux cas par million de vaccinés) : essentiellement chez les sujets immunodéprimés, avec une mortalité de près de 50 % ;
- vaccine généralisée (1/5 000 primovaccinés) : plus fréquente que la vaccine progressive, d'évolution généralement plus favorable ;
- inoculation accidentelle (1/2 000 vaccinés), d'évolution souvent favorable ;
- atteintes cardiaques, principalement des myopéricardites.

Des études (54) menées aux États-Unis dans les années 1960 ont montré que le risque global d'évènements indésirables graves avec les vaccins de 1^{re} génération se situait entre 50 et 1 000 par million de vaccinés, l'inoculation accidentelle et la vaccine généralisée étant les complications les plus courantes. Le risque de décès était d'environ un cas pour un million de primovaccinés. Dans une étude (55) menée en Angleterre et au Pays de Galles dans les années 1950, le risque de décès était estimé à trois par million de primovaccinés (principalement dus à une encéphalite post-vaccinale ou une vaccine progressive). Chez les revaccinés, les décès étaient estimés à un pour quatre millions de personnes revaccinées.

Les différences d'estimations entre les études américaines et anglaises peuvent s'expliquer par l'utilisation de vaccin de souches différentes (Lister au Royaume-Uni, NYCBH aux États-Unis), une prévalence d'eczéma et d'immunosuppression plus importante au Royaume-Uni et par le fait que le risque d'effets indésirables est dix fois supérieur en primovaccination qu'en cas de rappel.

Dans une étude (56) de 2006, en prenant en compte la distribution d'âge de la population et en faisant l'hypothèse que toutes les personnes de plus de 30 ans en 2006 ont reçu au moins une primovaccination antivariolique (surestimation assumée par les auteurs) et que 20 % de la population présente une contre-indication à la vaccination par un vaccin de 1^{re} ou 2^e génération, il a été estimé que la vaccination de masse en Allemagne (82 millions d'habitants) avec la souche Lister entraînerait 268,5 décès par million de vaccinations (IC à 95 %, 39-875) alors qu'une vaccination de masse avec la souche NYCBH entraînerait 46,2 décès par million de vaccinations (IC95%, 6-142). Aux Pays-Bas (16 millions d'habitants), en reprenant les mêmes hypothèses, ce taux serait de 55,1 par million de vaccinés avec une vaccination de masse avec la souche Lister et 9,6 par million de vaccinés (IC95% 0-30) avec une vaccination de masse avec la souche NYCBH.

Dans son rapport de 2001 (57), l'Institut de veille sanitaire a estimé que l'administration d'une dose de vaccin à l'ensemble de la population française (60 millions d'habitants) induirait un taux de décès par million de vaccinés de 6 pour la primovaccination et de 4,7 pour la revaccination et près de 20 300 effets indésirables graves (en ne considérant que les cas d'inoculation accidentelle, de vaccine généralisée et progressive, d'eczéma vaccinal et d'encéphalite vaccinale) pour 60 millions de vaccinés.

2.2.1.4. Contre-indications

Hors contexte d'urgence, compte tenu de ses effets indésirables potentiels et de son mode d'administration (risque d'accident d'inoculation par le virus de la vaccine), ce vaccin était contre-indiqué dans de nombreux cas (voir annexe 5), notamment :

- chez les **femmes enceintes**, les **enfants de moins d'un an**, les sujets **immunodéprimés** ou sous traitements susceptibles d'avoir un effet immunosuppresseur, les sujets ayant une **affection cutanée** active ou des antécédents d'affections cutanées, une maladie du **système nerveux central**, une **affection maligne**, ou certaines **atteintes cardiaques** (hypertension, cardiopathie ischémique, myocardiopathie) ;
- ou **si un proche** vivant sous le même toit présente une de ces contre-indications sans possibilité d'isoler la personne vaccinée.

2.2.1.5. Réponse immunitaire à la vaccination

Les anticorps neutralisants induits par le vaccin apparaissent huit à dix jours après la primovaccination et en sept jours ou moins après revaccination. Des anticorps fixant le complément sont également détectés chez la moitié des personnes vaccinées.

2.2.1.6. Efficacité vaccinale et délai pour la vaccination en post-exposition

Pour les personnes naïves

La durée d'incubation relativement longue de la variole suggère que la vaccination post-exposition pourrait être efficace chez les personnes naïves de toute vaccination antivariolique, bien que les données supportant cette hypothèse soient limitées (58).

Lors de la campagne mondiale d'éradication du virus de la variole, ces vaccins ont montré leur grande efficacité dans le cadre de la stratégie de vaccination des contacts des cas (dite stratégie vaccinale en anneau) en particulier si l'administration avait lieu dans les quatre jours suivant le contact.

Pour les personnes primovaccinées

Plusieurs études (5, 58) ont montré que la revaccination avec un vaccin de 1^{re} génération au cours de la première semaine de la période d'incubation des personnes précédemment vaccinées était largement protectrice. Cette revaccination effectuée même au cours de la deuxième semaine de la période d'incubation atténuait la maladie et prévenait la plupart des décès.

2.2.1.7. Durée de l'immunité vaccinale

Dans plus de 80 % des cas, les anticorps neutralisants sont décelables vingt ans après la vaccination. Les autres anticorps disparaissent généralement dans les six mois après la vaccination (9). L'observation empirique laisse penser que les personnes vaccinées sont protégées pour une durée de trois ans (5)^{Erreur ! Signet non défini.}, et l'on considérait que la revaccination était nécessaire tous les trois à dix ans. La réponse en anticorps est plus intense dans les cas de revaccination.

Plusieurs études ont évalué la persistance de la réponse immunitaire chez les individus vaccinés contre la variole 20 à 75 ans auparavant (59-61). Dans une étude qui a porté sur des sujets vaccinés à la naissance, à 8 ans et à 18 ans, les anticorps neutralisants se sont maintenus à un niveau stable pendant trente ans (62). Des anticorps ont été retrouvés jusqu'à 75 ans après une vaccination antivariolique (59-61, 63-65) bien que certaines études aient montré que leur taux commence à décliner après vingt à trente ans (61) de même que l'existence d'une réponse cellulaire antivirale (60, 66) et qui déclinerait également, avec une demi-vie de huit à quinze ans (60).

Il est toutefois difficile d'établir un corrélat de protection du fait de l'éradication de la maladie. Dans une revue de littérature (67) incluant 29 articles relatifs à la quantification de l'immunité résiduelle contre la variole après la vaccination (dont 16 études transversales rétrospectives et trois études de modélisation), une protection supérieure à vingt ans a été observée dans les 16 études transversales rétrospectives, tandis que dans les études de modélisation l'estimation variait de 11,7 à 28,4 ans. Nishiura et Eichner (68) ont estimé que la durée médiane de la protection contre les maladies graves et mortelles variait de 31,7 à 53,9 ans et que la protection contre la maladie était observée chez 52,6 % des personnes après cinquante ans depuis la vaccination.

La durée de la réponse immunitaire pourrait être conditionnée au succès de la première vaccination antivariolique. Plusieurs études montrent que, chez la majorité des sujets, le développement de lésions cutanées vésiculaires après la vaccination est en corrélation avec l'induction des réponses des cellules T cytotoxiques et une production d'interféron γ significative (69, 70).

Le succès de la primovaccination pourrait être conditionné par la présence d'une cicatrice. Ainsi, une étude menée dans le sous-continent indien comparant les taux d'attaque secondaires de variole humaine chez les contacts de cas en fonction de leur statut vaccinal a abouti à des niveaux de protection conférés par une vaccination même ancienne variant entre 91 et 97 %^{Erreur ! Signet non défini.} (5). Le statut vaccinal était déterminé sur la base de la présence d'une cicatrice, sans que l'on puisse déterminer le délai depuis la vaccination. D'autres études (71) ont également utilisé la présence de cicatrice comme critère d'identification des sujets précédemment vaccinés contre la variole.

2.2.1.8. Disponibilités

Le nombre précis de doses disponibles dans les stocks d'États est une information classifiée relevant du secret.

Dans son avis de décembre 2012, le HCSP estimait le stock stratégique national des vaccins antivarioliques de 1^{re} génération, constitué de la souche Lister, sur la base de la conformité des lots contrôlés en 2007 et en suivant la méthode de vaccination par aiguille bifurquée (soit 1 μ l/dose humaine) à 82 341 910 doses disponibles, constitué de 63 353 530 doses de vaccin Pourquier et de 18 988 380 doses de vaccin Sanofi-Pasteur. Les données sur la disponibilité de doses de vaccins de 1^{re} génération nécessitent toutefois d'être mises à jour.

L'ANSM effectue périodiquement des contrôles de qualité et de stabilité (tous les 5 ans) et décline tous les lots non conformes, l'information concernant l'état des stocks utilisables n'est pas publique en 2022. Dans son rapport (57) de 2001, l'InVS indique que le vaccin est d'une stabilité remarquable et se conserve pendant une très longue durée, voire indéfiniment, à -20 °C.

Le vaccin antivariolique lyophilisé de l'Institut vaccinal du Dr Pourquier, dit de 1^{re} génération, est un vaccin répliatif qui a fait preuve de son efficacité lors de la campagne d'éradication de la variole. Son efficacité contre *Monkeypox* a été estimée à 85 %. Il présente toutefois de nombreuses contre-indications en raison des risques importants d'effets indésirables graves, voire mortels, pour la personne vaccinée et son entourage. La méthode d'administration nécessite un savoir-faire technique (injection intradermique) et du matériel d'injection spécifique (aiguille bifurquée). Une dose est nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire en moins de dix jours pour une primovaccination (< 7 jours pour une revaccination). En post-exposition, le vaccin est efficace contre les formes graves et les décès s'il est administré dans les quatre jours suivant l'exposition, voire jusqu'à deux semaines chez les personnes primovaccinées dans l'enfance. Des anticorps neutralisants ont été retrouvés chez des personnes antérieurement vaccinées jusqu'à soixante-quinze ans

après la vaccination, bien que les taux semblent décliner après vingt à trente ans. Bien que l'information précise soit classifiée, il existe des stocks stratégiques de vaccins de 1^{re} génération, qui sont régulièrement contrôlés par l'ANSM.

2.2.2. Vaccin de 3^e génération

Le vaccin de 3^e génération Imvanex, de la firme danoise Bavarian Nordic, contient le virus vivant modifié atténué de la vaccine Ankara (*Modified Virus Ankara Bavarian Nordic* ou MVA-BN). Le vaccin *Modified Vaccinia Ankara* (MVA) a été généré à la fin des années 1960 par plus de 500 passages du virus de la vaccine dans des fibroblastes d'embryon de poulet, au cours desquels il a acquis de multiples délétions et mutations responsables de sa perte de virulence et de sa capacité à se répliquer efficacement dans les cellules humaines et la plupart des autres cellules de mammifères (72, 73).

Imvanex dispose d'une AMM européenne (53) depuis le 31 juillet 2013 pour l'immunisation active contre la variole en primovaccination ou dans le cadre de rappels de vaccination pour les personnes précédemment vaccinées contre la variole ainsi que, depuis juillet 2022, contre la variole du singe (*Monkeypox*) et la maladie causée par le virus de la vaccine chez les adultes.

Il est également commercialisé au Canada depuis novembre 2013 sous le nom d'Imvamune et aux États-Unis depuis septembre 2019 sous le nom de Jynneos. Jynneos et Imvamune sont indiqués dans la prévention de la variole et de la variole du singe.

2.2.2.1. Posologie et mode d'administration

Une dose de 0,5 ml contient au minimum 5×10^7 unités infectantes (U.inf).

Le schéma vaccinal de primovaccination comprend deux doses de 0,5 ml, administrées par voie sous-cutanée avec un intervalle d'au moins 28 jours entre les deux doses. Les patients immunodéprimés (par exemple, personnes infectées par le VIH, patients sous traitement immunosuppresseur) doivent recevoir deux doses de rappel. La seconde dose de rappel doit être administrée au moins 28 jours après la première dose.

Pour les personnes précédemment vaccinées contre la variole avec un autre vaccin antivariolique, le délai après la primovaccination n'a pas été établi.

2.2.2.2. Conservation

Les durées de conservation sont les suivantes : trois ans à $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, cinq ans à $-50\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$, ou neuf ans à $-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$. Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou, s'il avait été précédemment conservé à une température de $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, il peut être conservé à l'obscurité entre 2 °C et 8 °C pendant deux mois au maximum avant l'utilisation. Les vaccins conservés à $-50\text{ °C}/-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$, au même titre que ceux conservés à $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, doivent être utilisés dans les deux mois après leur conservation à l'abri de la lumière entre 2 °C et 8 °C dans la limite de la date de péremption à $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$. Au-delà de la date de péremption à $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$, le flacon conservé à $-50\text{ °C}/-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$ peut être conservé seulement pendant 14 jours entre 2 °C et 8 °C sans dépasser la date de péremption à $-50\text{ °C}/-80\text{ °C} \pm 10\text{ °C}$.

2.2.2.3. Effets indésirables et bilan des données de pharmacovigilance

Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient des réactions au site d'injection et des réactions systémiques couramment observées après une vaccination

(céphalées, nausées, myalgies, réaction locale au site d'injection, arthralgie, pyrexie, troubles de l'appétit...). Ces réactions ont été d'intensité légère à modérée ont disparu sans traitement dans les sept jours suivant la vaccination.

Données françaises :

Une enquête nationale de pharmacovigilance sur les vaccins antivarioliques de 3^e génération a été ouverte en mai 2022 par l'ANSM, à la suite de l'émergence du virus *Monkeypox* en France. Sur la période du 27 juillet 2022 (premier cas recensé le 4 août 2022) au 13 octobre 2022, **144 déclarations d'effets indésirables** ont été enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance française (BNPV) : 64 sont survenus chez des hommes, un cas chez une femme et 79 chez des sujets dont le sexe n'est pas renseigné. Aucun cas n'a été rapporté chez des femmes enceintes, des immunodéprimés ou chez les moins de 18 ans. Toutefois, le nombre de personnes vaccinées dans ces populations n'est pas connu. Il faut noter qu'en date du 10 octobre 2022, plus de 125 000 doses de vaccin ont été administrées.

Sur ces 144 cas, **19 cas (13,1 %) sont considérés comme graves**⁵, dont 12 cas provenant d'une étude observationnelle (74) ayant inclus 276 patients vaccinés par Imvanex à l'hôpital Bichat (APHP, Paris) après un contact à risque avec des personnes infectées par le virus *Monkeypox*, comprenant 250 hommes et 26 femmes dont l'âge médian était de 19 ans (14-25 ans). Douze patients (4 %) ont présenté une infection au virus *Monkeypox* (10 patients dans les cinq jours suivant la vaccination et deux patients respectivement 22 et 25 jours après). Néanmoins, une seule dose d'Imvanex a été administrée à ces patients sans qu'il y ait mention d'une précédente vaccination contre la variole.

Les sept autres cas graves sont issus de la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et concernent :

- un rash cutané ;
- une névralgie cervico-brachiale ;
- une récurrence d'une pathologie à type de sacro-illite ;
- une méningite lymphocytaire ;
- une réactogénicité grave (céphalées, fatigue, insomnie et adénopathie axillaire le lendemain d'une revaccination par Imvanex [à noter que le patient avait déjà reçu une 1^{re} vaccination par Imvanex sept jours auparavant, mais le vaccin utilisé ayant fait l'objet d'une rupture de la chaîne du froid, la décision a été prise de revacciner le patient]) ;
- deux paralysies faciales.

À la suite des deux cas de **paralysies faciales**, cet effet a été classé en **effet indésirable à surveiller** par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) rapporteur, notamment devant le risque décrit, de paralysie faciale, avec d'autres vaccins.

Données internationales :

Le dernier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) du laboratoire (données au 31 janvier 2022) n'a présenté aucune information significative susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque, aussi bien dans la population générale que dans des populations particulières.

⁵ Effet indésirable grave = effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

Les prochains PSUR continueront de faire l'objet d'une analyse et d'un suivi dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance, la périodicité de ces PSUR est à ce jour de six mois.

Une enquête nationale de pharmacovigilance sur les vaccins utilisés contre le *Monkeypox* (Imvanex et Jynneos) a été ouverte en mai 2022 par l'ANSM. Selon l'ANSM et le CRPV rapporteur, après l'analyse des données de sécurité disponibles au niveau français et au niveau international, deux effets indésirables graves à type de paralysies faciales ont été identifiés comme effet à surveiller.

Cependant, à ce stade, aucune information significative susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque, concernant la population générale et dans les populations particulières (aucun cas chez les femmes enceintes, chez les immunodéprimés ou chez les moins de 18 ans) n'a été identifiée.

2.2.2.1. Populations particulières

2.2.2.1.1. Enfants

Le vaccin Imvanex (MVA-BN) n'est autorisé que chez les adultes. La sécurité et l'efficacité de ce vaccin chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. À l'occasion de la procédure d'octroi de l'AMM, le Comité européen des médicaments à usage humain (CHMP) a requis la mise en place d'études post-marketing chez les enfants en cas de situation épidémique afin de recueillir des données d'efficacité dans les indications de l'AMM et de sécurité dans la population pédiatrique.

Un plan d'investigation pédiatrique (PIP 001161-PIP02-11) du vaccin Imvanex est ainsi disponible en Europe, depuis l'AMM, comprenant quatre études complémentaires entre elles incluant des enfants de la naissance jusqu'à 17 ans. Le protocole de l'essai POX-MVA-035 sera modifié pour inclure des adolescents vaccinés en post-exposition contre *Monkeypox*.

Plusieurs études (75-78) ont été menées chez les enfants avec des vaccins utilisant le *Modified Virus Ankara* (MVA) comme vecteur (souvent à des doses plus élevées que celles préconisées pour Imvanex, pour lequel une dose contient 5×10^7 U.inf) et ont montré une bonne tolérance en population pédiatrique.

Dans le cadre de l'épidémie de *Monkeypox* en cours depuis le printemps 2022, la HAS a recommandé (79) que la vaccination des mineurs puisse être envisagée au cas par cas, par les seuls spécialistes et après une évaluation stricte des bénéfices et des risques pour le mineur concerné, dans le cadre d'une décision médicale partagée, et avec le consentement des parents (ou du responsable légal de l'enfant) quand il est requis, et de l'adolescent le cas échéant.

2.2.2.1.2. Femmes enceintes et allaitantes

Les données relatives à l'utilisation de ces vaccins chez la femme enceinte sont très limitées et ne permettent pas de conclure sur le risque résultant de leur utilisation au cours de la grossesse. En effet, à ce jour l'efficacité et l'innocuité n'ont pas été suffisamment étudiées chez la femme enceinte ainsi que sur les enfants exposés *in utero*.

Ainsi, lors des essais cliniques, 29 grossesses ont été déclarées et il n'apparaît pas d'augmentation du taux de complications et aucune malformation n'a été rapportée (données de sécurité indirectes

provenant de la « plateforme MVA » qui utilise ce vaccin comme vecteur pour l'immunisation contre d'autres pathogènes tels que le virus Ebola, le paludisme et la tuberculose). Cependant, les périodes d'exposition au cours de la grossesse ne sont pas précisées. L'acquisition de données supplémentaires est donc nécessaire pour consolider les connaissances scientifiques et permettre de statuer formellement sur l'existence ou l'absence d'un risque associé à l'exposition *in utero* à ces vaccins.

En conséquence, la HAS a rappelé dans son avis du 20 mai 2022 (80) qu'à ce jour, et compte tenu des données limitées disponibles chez les femmes enceintes ou allaitantes, il est préférable d'éviter de vacciner les femmes enceintes ou allaitantes, sauf s'il est estimé que le bénéfice individuel potentiel est supérieur au risque, et, le cas échéant, d'utiliser un vaccin de 3^e génération MVA-BN (les vaccins non réplicatifs pouvant être utilisés chez la femme enceinte si la situation clinique le nécessite).

2.2.2.1.3. Personnes immunodéprimées

Les résultats des études ont montré que le profil de sécurité du vaccin MVA-BN chez les sujets immunodéprimés, infectés par le VIH notamment, considérés comme à risque pour la vaccination antivariolique classique, était comparable, voire meilleur en termes de réactions locales que chez les sujets non infectés par le VIH (81, 82). Les réponses en termes d'anticorps étaient également comparables entre les populations non infectées et infectées par le VIH. Des résultats comparables en termes de tolérance et d'immunogénicité ont été également observés dans une population immunodéprimée importante et bien caractérisée, les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (83).

Chez les personnes immunodéprimées, y compris celles vaccinées durant l'enfance contre la variole, le schéma vaccinal recommandé par la HAS (80) avec le vaccin Imvanex est de trois doses espacées d'au moins 28 jours. Le vaccin de 3^e génération étant un vaccin vivant atténué non réplicatif, il peut de ce fait être utilisé chez les personnes immunodéprimées.

2.2.2.1.4. Personnes souffrant de dermatite atopique

Selon le RCP d'Imvanex, les personnes atteintes de dermatite atopique sont plus à risque de développer des réactions au site d'injection et des symptômes généralisés après la vaccination par le MVA-BN. Une évaluation individuelle des bénéfices et des risques de la vaccination doit être effectuée au cas par cas dans cette population.

Les données de plusieurs études cliniques de phase II ont confirmé l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin MVA-BN dans des populations de patients considérées comme à risque pour la vaccination antivariolique classique, notamment les personnes souffrant de dermatite atopique (84-86).

2.2.2.2. Contre-indications

Seule l'hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ces composants représente une contre-indication formelle à l'utilisation de ce vaccin.

2.2.2.3. Réponse immunitaire à la vaccination

Dans la plupart des études, l'analyse de la réponse immunitaire se base sur les taux d'anticorps contre le virus de la vaccine ou le MVA. Il n'existe pour le moment que des données limitées portant sur la réponse contre le virus *Monkeypox* lui-même (et aucune sur la variole, compte tenu de son éradication). Si une protection croisée contre l'ensemble des OPXV est effectivement attendue, les résultats d'immunogénicité avec des marqueurs indirects sont à interpréter avec prudence.

Réponse immunitaire après une seule dose

Dans quatre essais cliniques (53) menés entre 2005 et 2010 incluant 531 sujets sains au total, les sujets ayant reçu une première dose d'Imvanex ont présenté des taux de séroconversion (définie par une augmentation d'un facteur d'au moins deux des titres initiaux d'anticorps antivaccin) entre 10,6 % (IC95% 4,4-20,6) et 56,7 % (IC95% 49,1-64,0) 28 jours après vaccination (tests PRNT).

L'efficacité des vaccins antivarioliques de 3^e génération en post-exposition pourrait dépendre du virus considéré et du délai entre l'exposition et la vaccination.

Variole

Il n'existe à ce jour pas de recommandation relative au délai d'administration du vaccin de 3^e génération après exposition au virus de la variole. Cependant, avec le vaccin de 3^e génération, ce délai pourrait être raccourci. Chez la souris, une étude (87) a montré que l'administration du vaccin MVA pourrait être efficace contre les décès et les formes sévères induites par le virus de la vaccine lorsqu'il est administré jusqu'à deux jours avant l'exposition à une dose létale. Si le vaccin est administré le jour de l'exposition, celui-ci prévient les décès, mais pas l'apparition des symptômes de la maladie et en particulier les manifestations respiratoires graves.

Une autre étude (88) a comparé la réponse immunitaire jusqu'à quatre jours post-exposition d'un vaccin de 2^e génération (souche Lister) avec le vaccin MVA (souche Ankara) dans un autre modèle utilisant la variole de la souris (virus ectromelia – ECTV – considéré comme l'infection la plus adaptée pour étudier la variole chez de petits animaux) : administré jusqu'à quatre jours post-exposition. Le vaccin MVA a permis de réduire les décès (100 % de survie si administré 2 jours post-exposition, 60 % de survie 3 jours post-exposition, 20 % à 4 jours) et les formes graves (pas de perte de poids observée chez les souris si vaccination jusqu'à 2 jours post-exposition). Le vaccin MVA s'est avéré plus efficace contre les décès en post-exposition que le vaccin Lister (survie de 80 % si vaccin administré 1 jour après exposition, survie de 16 à 50 % en fonction de la voie d'administration si vaccination 2 jours post-exposition).

Monkeypox

Compte tenu de la période d'incubation de l'infection à MPXV, le délai recommandé pour une vaccination post-exposition est de quatre jours suivant l'exposition à risque.

L'identification des cas et de leurs contacts représente donc un enjeu majeur dans la stratégie vaccinale de lutte contre les épidémies d'orthopoxvirus.

Dans le contexte de l'épidémie de MPX en 2022, la HAS a recommandé en cas de tension d'approvisionnement des vaccins que la priorité soit donnée à la vaccination en post-exposition des personnes-contacts à risque et estimé que l'administration de la seconde dose pourrait être différée de plusieurs semaines en cas de besoin.

Réponse immunitaire après deux doses

Deux semaines après la deuxième dose d'Imvanex, les taux de séroconversion se situaient entre 77,2 % (IC95% 66,4-85,9) et 89,2 % (IC95% 83,7-93,4). Les taux de séroconversion chez les sujets infectés par le VIH étaient de 60,3 % (IC95% 54,7 ; 65,8).

Malgré l'absence de corrélat de protection, ces études confirment que l'administration d'une seconde dose permet d'améliorer la réponse immune au vaccin. Le schéma de primovaccination recommandé par le RCP d'Imvanex est ainsi de deux doses administrées au minimum à 28 jours d'intervalle.

De plus, les données d'efficacité vaccinale issues de données de challenges infectieux par le virus *Monkeypox* chez les macaques cynomolgus ont montré que l'administration de deux doses d'Imvanex/Jynneos par voie sous-cutanée à 28 jours d'intervalle chez des macaques, suivi d'une

dose létale de virus par voie intraveineuse ou intratrachéale ou par aérosol, a permis un taux de survie des macaques entre 80-100 % comparativement au groupe contrôle (0-40 % de survie) (89).

Cas particulier de l'administration par voie intradermique

Cette voie n'est pas indiquée dans le cadre de l'AMM du vaccin MVA-BN. Cependant, dans le cadre de tensions d'approvisionnement en vaccins, et sur la base de deux études (90, 91) montrant une immunogénicité non inférieure de la voie intradermique à des doses cinq à dix fois inférieures par rapport à la voie sous-cutanée, plusieurs pays (92-97), dont la France (62), ont estimé que la voie intradermique (ID) à la dose de 0,1 ml (contre 0,5 ml pour la voie sous-cutanée) pouvait être envisagée comme une alternative possible chez les adultes immunocompétents. Compte tenu du profil de tolérance moins bon de la voie ID (avec notamment une persistance de réactions locales [érythèmes, indurations] jusqu'à 6 mois post-dose 1 chez plus d'un tiers des participants), la HAS a recommandé d'utiliser la voie ID préférentiellement en deuxième dose chez les personnes ayant reçu une première dose par voie sous-cutanée (SC) et n'ayant pas ou peu présenté de réaction au site d'injection. Les deux voies d'administration sont interchangeable pour terminer le schéma de vaccination. Pour les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes, les enfants et les personnes avec antécédents de cicatrice chéloïde, seule la voie SC est recommandée.

La voie ID, non incluse dans l'AMM, permettrait une épargne de dose. Cependant, cette voie d'administration présente certaines contre-indications et nécessite la mise à disposition de matériel d'injection spécifique et l'administration par des professionnels de santé expérimentés dans cette technique ou ayant bénéficié d'une formation. La collecte de données d'efficacité et de tolérance en vie réelle est nécessaire.

2.2.2.4. Durée de l'immunité vaccinale

Des données limitées sur l'immunogénicité à long terme (53) couvrant une période de 24 mois après la primovaccination avec Imvanex chez les personnes non vaccinées par le virus de la vaccine sont spécifiées ci-dessous :

Tableau 1 : Immunogénicité à 24 mois après primovaccination en deux doses avec Imvanex

Mois	n	ELISA		PRNT	
		TSC % (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	MGT (IC à 95 %)
2	178	98,9 (96,0-99,9)	328,7 (288,5-374,4)	86,0 (80,0-90,7)	34,0 (26,4-43,9)
6	178	73,0 (65,9-79,4)	27,9 (20,7-37,6)	65,2 (57,7-72,1)	7,2 (5,6-9,4)
24*	92	71,7 (61,4-80,6)	23,3 (15,2-35,9)	5,4 (1,8-12,2)	1,3 (1,0-1,5)

ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay (test immunoenzymatique) ; MGT = moyenne géométrique des titres d'anticorps ; n = nombre de sujets dans le groupe expérimental concerné ; PRNT = *plaque reduction neutralization test* (test de neutralisation par réduction du nombre de plaques) ; TSC = taux de séroconversion.

* représente le taux de séropositivité.

Il n'existe pas à ce jour de données sur la durée de l'immunité vaccinale au-delà de 24 mois.

2.2.2.5. Rappel vaccinal

Après une primovaccination par un vaccin de 1^{re} ou 2^e génération

Les données relatives aux taux de séroconversion après administration d'Imvanex chez les personnes précédemment immunisées contre la variole (avec un vaccin basé sur le virus de la vaccine tel qu'utilisé jusqu'en 1984) sont limitées. Dans trois essais cliniques (53) menés entre 2005 et 2010 incluant 270 sujets au total, les sujets sains précédemment immunisés contre la variole ayant reçu une dose unique d'Imvanex ont présenté des taux de séroconversion (définie par une augmentation d'un facteur deux au moins des titres initiaux) entre 73,4 % (IC95% 60,9-84,2) et 78,5 % (IC95% 72,2-84,0) 7 à 14 jours après vaccination (tests PRNT). Chez les sujets VIH déjà vaccinés avec un autre vaccin antivariolique, les taux de séroconversion étaient de 46 % (IC95% 37,0-55,1) 14 jours après la vaccination et 75,6 % (67,0-82,9) 42 jours après vaccination après une dose unique d'Imvanex.

Tableau 2 : Taux de séroconversion chez les sujets sains et les populations particulières précédemment immunisées contre le virus de la vaccine

TSC – PRNT			Jour 0 ^a	Jour 7/14 ^a	Jour 28 ^a	Jour 4 ^a
Étude	État de santé	n	TSC %	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)
POX-MVA- 005 ^b	Sujets sains	200	-	78,5 (72,2-84,0)	69,8 (63,0-76,1)	Sans objet
POX-MVA- 024 ^b	Sujets sains	61	-	73,8 (60,9-84,2)	71,2 (57,9-82,2)	Sans objet
POX-MVA- 011 ^b	Sujets sains	9	-	75,0 (34,9-96,8)	62,5 (24,5-91,5)	85,7 (42,1-99,6)
	VIH	131	-	46,0 (37,0-55,1)	59,7 (50,5-68,4)	75,6 (67,0-82,9)

^a Le jour 0 correspond au jour de la vaccination avec IMVANEX ; le jour 7/14 correspond à 1 ou 2 semaine(s) après vaccination avec IMVANEX (première analyse après vaccination au jour 7 pour l'étude POX-MVA-011 et au jour 14 pour les études POX-MVA-005 et POX-MVA-024) ; le jour 28 correspond à 4 semaines après la vaccination avec IMVANEX ; TSC = taux de séroconversion ; ^b Analyse de l'ensemble de la population (FAS).

En comparaison, chez les personnes non vaccinées contre la variole, des taux de séroconversion similaires (entre 77,2 % [IC95% 66,4-85,9] et 90,3 % [IC95% 86,0-93,6] chez les sujets sains) n'étaient atteints que 14 jours après la seconde dose de vaccin.

Ainsi, l'administration d'une dose d'Imvanex chez une personne ayant antérieurement reçu une primovaccination avec un autre type de vaccin antivariolique confère un effet booster même très à distance de cette primovaccination.

Cet effet booster pourrait perdurer plus de deux ans après un rappel par une dose d'Imvanex. En effet, une étude (POX-MVA-023) conduite entre 2008 et 2009 a permis de suivre jusqu'à deux ans la réponse mémoire et la sécurité de 121 sujets préalablement vaccinés contre la variole avec un autre vaccin antivariolique et ayant reçu une dose de rappel avec Imvanex. Le taux de séropositivité en PRNT était de 68,6 % (IC95% 59,5-76,7), alors que dans le groupe des sujets naïfs vaccinés avec deux doses de MVA-BN, seuls 5,4 % (IC95% 1,8-12,2) des sujets étaient encore séropositifs deux ans après la 2^e dose de primovaccination Imvanex. Les moyennes géométriques du titre (MGT) des anticorps neutralisants avaient néanmoins nettement diminué à 10,3 (IC95% 7,2-14,6) (71).

Le résumé des caractéristiques du produit souligne que les données sont insuffisantes pour déterminer le moment approprié pour les doses de rappel après une primovaccination antérieure à 1980 avec un autre vaccin antivariolique. Si une dose de rappel (« booster ») est jugée nécessaire, il est recommandé d'administrer une dose unique de 0,5 ml. Pour les patients immunodéprimés, une vaccination antérieure par un autre vaccin antivariolique ne modifie pas le schéma vaccinal initialement recommandé dans cette population, à savoir trois doses d'Imvanex.

Ces données ainsi que d'autres recommandations internationales ont amené la HAS à émettre un avis^{Erreur ! Signet non défini.} (98) préconisant l'administration d'une seule dose de vaccin de 3^e génération pour les personnes-contacts à risque de *Monkeypox* ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avec un vaccin de 1^{re} génération avant 1980.

Après une primovaccination par le vaccin de 3^e génération

Deux études cliniques ont montré qu'Imvanex est à même de stimuler une réponse immune en présence d'une mémoire immunitaire préexistante induite soit par une primovaccination avec vaccin antivariolique homologué administré longtemps auparavant, soit deux ans après Imvanex chez les personnes immunocompétentes :

Tableau 3 : Moyenne géométrique des titres d'anticorps après une dose de rappel par Imvanex chez des personnes primovaccinées

Primo-immunisation		n	Jour 0 ^a		N	Jour 7 ^a		Jour 14 ^a	
			S+ %	MGT		S+ %	MGT	S+ %	MGT
	ELISA		S+ %	MGT		S+ %	MGT	S+ %	MGT
2 doses d'IMVANEX		92	72	23	75	100	738	100	1 688
Vaccin antivariolique homologué		200	79	39	195	-	-	98	621
	PRNT		S+ %	MGT		S+ %	MGT	S+ %	MGT
2 doses d'IMVANEX		92	5,4	1	75	92	54	99	125
Vaccin antivariolique homologué		200	77	22	195	-	-	98	190

^a Le jour 0 correspond au jour du rappel de vaccination avec IMVANEX (avant le rappel) ; les jours 7 et 14 correspondent à 1 ou 2 semaine(s) après le rappel de vaccination avec IMVANEX ; n = nombre de sujets dans le groupe expérimental concerné ; ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay* (test immunoenzymatique) ; PRNT = *plaque reduction neutralization test* (test de neutralisation par réduction du nombre de plaques) ; S+ = taux de séropositivité ; MGT = moyenne géométrique du titre.

À ce jour, il n'existe pas de données relatives aux personnes qui auraient reçu une seule dose d'un vaccin de 1^{re} ou 2^e génération et une dose booster d'Imvanex, ou une dose unique d'Imvanex plus de deux ans auparavant.

À noter : la recommandation de l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) (cf. 4.5.2. Recommandations internationales – autres orthopoxvirus) sur la vaccination antivariolique des personnes exposées à un risque continu d'exposition professionnelle à des orthopoxvirus répliatifs peu virulents comme le virus de la vaccine ou le virus de la variole de la vache (Cowpox) par Jynneos avec des doses de rappel au moins tous les dix ans après la série primaire (et tous les deux ans en cas d'exposition professionnelle à des orthopoxvirus plus virulents comme ceux de la variole ou du Monkeypox).

2.2.2.6. Disponibilités

Le stock stratégique d'Imvanex a été contrôlé régulièrement par les laboratoires de contrôle de l'ANSM. Le nombre de doses disponibles dans les stocks d'États est une information classifiée relevant du secret défense.

À la suite de l'épidémie de *Monkeypox* qui a débuté en mai 2022, des stocks de Jynneos (MVA-BN) ont été importés en France depuis les États-Unis⁶. L'Union européenne a également commandé plusieurs centaines de milliers de doses d'Imvanex destinées à la vaccination préexposition et/ou post-exposition des personnes à haut risque d'exposition au *Monkeypox*.

Le vaccin de 3^e génération MVA-BN est un vaccin atténué non répliquatif. Il présente un mode d'administration (voie sous-cutanée) et un profil de sécurité beaucoup plus favorable que ceux du vaccin de 1^{re} génération, tout en assurant une immunogénicité comparable. Deux doses espacées de 28 jours sont nécessaires pour obtenir une immunogénicité comparable aux vaccins de 1^{re} génération (14 jours après la seconde dose).

Une première dose de MVA-BN induit une augmentation des anticorps neutralisants et l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin confère un effet booster, chez les personnes ayant reçu une ou deux doses de vaccin MVA-BN (y compris chez les personnes immunodéprimées) ou chez les personnes antérieurement vaccinées avec un vaccin de 1^{re} génération depuis plus de trente ans.

En l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour les orthopoxvirus, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination, d'autant que différents médiateurs de l'immunité semblent impliqués dans la réponse immunitaire au vaccin MVA-BN et que les études utilisent le plus souvent des marqueurs indirects (anticorps anti-vaccin ou anti-MVA). De plus, les données d'efficacité vaccinale issues de données de challenges infectieux par le virus *Monkeypox* chez les macaques cynomolgus ont montré un meilleur taux de survie chez les macaques vaccinés.

Pour la variole, il n'existe que des données précliniques qui indiquent que pour prévenir les décès et les formes graves, l'administration devrait avoir lieu moins de deux jours après l'exposition pour être efficace.

Les stocks de vaccins de 3^e génération sont à ce jour limités et en cours d'acquisition pour faire face à l'épidémie de *Monkeypox* en cours depuis le printemps 2022, sans qu'il soit possible à ce jour de les estimer avec précision, l'information relevant du secret. La voie intradermique est une alternative possible pour les adultes immunocompétents en cas de tensions d'approvisionnement dans la mesure où elle nécessite une dose cinq fois inférieure à la fois sous-cutanée et montre une immunogénicité similaire. Cependant, cette voie d'administration est moins bien tolérée localement et nécessite la mise à disposition de matériel d'injection spécifique et une formation des personnels amenés à vacciner.

Conclusion sur les vaccins antivarioliques :

Le vaccin répliquatif de 1^{re} génération a fait preuve de son efficacité lors de la campagne d'éradication de la variole, mais présente un risque important d'effets indésirables graves,

⁶ Arrêté du 25 mai 2022 autorisant l'utilisation de vaccins dans le cadre de la prise en charge des personnes-contacts à risque d'une personne contaminée par le virus *Monkeypox*. JORF n° 0122 du 26 mai 2022. Texte n° 18.

pour la personne vaccinée et son entourage. La méthode d'administration nécessite un savoir-faire technique et du matériel d'injection spécifique (aiguille bifurquée). Une dose est nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire en moins de dix jours pour une primovaccination (< 7 jours pour une revaccination). Sous réserve de la conformité aux critères de qualité et de stabilité, les stocks d'États comprendraient plusieurs millions de doses. Cependant, l'information précise sur les disponibilités des vaccins (de 1^{re} et 3^e générations) relève du secret.

Le vaccin non réplicatif de 3^e génération MVA-BN présente un mode d'administration (voie sous-cutanée) et un profil de sécurité beaucoup plus favorable que celui du vaccin de 1^{re} génération tout en assurant une immunogénicité comparable. Deux doses espacées de 28 jours sont nécessaires pour obtenir une immunogénicité comparable aux vaccins de 1^{re} génération (14 jours après la seconde dose). La collecte de données d'efficacité en vie réelle est encore nécessaire.

Pour la variole, il n'existe que des données précliniques qui indiquent que pour prévenir les décès et les formes graves, l'administration du vaccin MVA-BN devrait avoir lieu moins de deux jours après l'exposition pour être efficace (contre 4 jours pour le vaccin de 1^{re} génération, voire jusqu'à deux semaines chez les personnes primovaccinées dans l'enfance). Les stocks de vaccins de 3^e génération sont à ce jour limités. La voie intradermique est une alternative possible pour économiser les doses, mais est moins bien tolérée localement et nécessite la mise à disposition de matériel d'injection spécifique (aiguille à tuberculine) et une formation du personnel à la technique d'injection.

2.3. Les traitements contre les orthopoxvirus

Dans son avis du 25 mai 2022 (99), le HCSP recommande en priorité de mettre en place un traitement de support adapté si nécessaire (traitement d'une fièvre mal tolérée, d'une encéphalite, d'un sepsis, d'une surinfection cutanée ou respiratoire bactérienne). Concernant les différentes thérapeutiques disponibles (antiviraux, immunoglobulines spécifiques – voir annexe 6) contre le MPXV et la doctrine de recours à ces dernières, et **selon expertise, au cas par cas**, le HCSP recommande :

- **de ne pas traiter systématiquement tous les cas confirmés avec un antiviral ou des immunoglobulines ;**
- de discuter de façon collégiale (infectiologue référent, praticien prenant en charge le patient et le cas échéant l'ANSM et le CNR) l'opportunité d'un traitement spécifique pour les populations cibles (immunodéprimés, dont les personnes vivant avec le VIH, femmes enceintes, sujets jeunes) ;
- de hiérarchiser les thérapeutiques spécifiques si leur indication est jugée nécessaire :
 - utiliser le tecovirimat en première intention, du fait de sa disponibilité par voie orale et sa tolérance ;
 - utiliser le brincidofovir en deuxième intention, sous réserve de disponibilité (avantages : voie orale, meilleure tolérance que le cidofovir) ;
 - utiliser le cidofovir en troisième intention, en raison de ses inconvénients : voie injectable, forte toxicité rénale et hématologique ainsi qu'un potentiel effet carcinogène, tératogène et reprotoxique. Ce produit est actuellement disponible en accès compassionnel ;
 - réserver les immunoglobulines humaines anti-vaccin (VIG) pour des populations particulières, lorsque les antiviraux ne peuvent pas être utilisés : femmes enceintes, jeunes enfants avec un poids inférieur à 13 kg.

2.4. Conduite à tenir en cas d'épidémie avec un orthopoxvirus

Tous les orthopoxvirus sont des maladies à déclaration obligatoire (100) qui nécessitent une intervention urgente (locale, nationale ou internationale) et une surveillance pour la conduite et l'évaluation des politiques publiques.

2.4.1. Variole

2.4.1.1. Définition d'un cas et d'une personne-contact

En France, le Plan variole 2006 inclut deux niveaux :

Cas certain

Cas confirmé biologiquement en laboratoire par identification d'ADN variolique par PCR (le test devrait être effectué par le CNR-LE orthopoxvirus, par un laboratoire de référence « variole » de l'OMS ou un laboratoire disposant des habilitations appropriées (101)).

Cas suspect

- en l'absence d'autre cas : éruption caractéristique de la variole ;
- en présence d'autre(s) cas, chez un sujet sans lien épidémiologique avec un cas suspect ou certain : syndrome pseudogrippal suivi d'une éruption maculo-papuleuse ;
- en présence d'autre(s) cas, chez un sujet avec un lien épidémiologique avec un cas certain : tout syndrome pseudogrippal.

Personne-contact

À ces définitions doit s'ajouter celle des personnes-contacts. En effet, celles-ci doivent également être définies de la façon la plus précise possible puisqu'elles seront amenées à être vaccinées sauf en cas de contre-indication médicale.

Deux catégories de sujets contacts ont été définies dans le Plan variole 2006 en fonction du degré d'exposition au virus :

3. Sujet contact A (risque élevé)

- toute personne ayant eu un contact face-à-face proche avec le malade (< 2 mètres ou dans la même pièce), depuis le début de la fièvre jusqu'à la chute des croûtes ;
- toute personne ayant été exposée à une source confirmée de virus, comme lors d'une aérosolisation par exemple ;
- personnel ayant été en contact étroit avec des éléments de literie du malade atteint de variole, ayant participé à l'élimination des déchets médicaux infectieux non conditionnés de façon sécurisée, ayant participé à la désinfection des locaux ayant abrité le malade, ou ayant participé à la prise en charge des corps ;
- personnel de laboratoire ayant été exposé à des prélèvements biologiques du malade susceptibles de contenir du virus (prélèvements oropharyngés ou cutanéomuqueux) ou bien victime d'accident d'exposition en manipulant d'autres prélèvements biologiques susceptibles de contenir du virus.

4. Sujet contact B (risque faible)

Ce sont des personnes qui ne répondent pas à la définition de la catégorie A, mais qui auront cependant été potentiellement exposées :

- toute personne ayant partagé les mêmes transports collectifs que des cas de variole, mais chez qui on ne peut exclure un contact proche ;
- toute personne ayant séjourné dans des pièces partageant le même système de ventilation que des pièces où sont passés des cas contagieux ;
- toute personne appartenant à l'entourage proche des sujets contacts A.

2.4.1.2. Recommandations internationales en termes de conduites à tenir cas de réémergence de la variole

OMS (2013 et 2015)

Dans son avis de novembre 2013 **Erreur ! Signet non défini.**, le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination conclut (102) de la manière suivante : **pour endiguer une flambée, les pays doivent utiliser n'importe quel vaccin antivariolique à disposition répondant aux critères d'activité, de pureté, et de stabilité fixés par l'OMS. Pour les stocks de l'OMS, les vaccins homologués ACAM2000 (vaccin de 2^e génération) et LC16m8[®] (vaccin de 3^e génération basé sur la souche Lister, cf. annexe 4) sont à privilégier. S'ils ne sont pas disponibles, il est possible d'utiliser des vaccins de 1^{re} génération employés pendant la période d'éradication.** Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) considérait à l'époque qu'il faudrait disposer de davantage de données cliniques sur l'efficacité et la sécurité d'Imvanex (MVA-BN) avant de pouvoir recommander son utilisation en lieu et place des vaccins de 1^{re} et 2^e générations. Toutefois, dans les pays où il est homologué, son utilisation peut être envisagée chez les individus à haut risque d'exposition et pour lesquels le vaccin répliatif standard est contre-indiqué (immunodéficiences, thérapies d'immunosuppression, ou dermatite atopique).

Des informations actualisées de sécurité vaccinale pour le vaccin antivariolique répliatif de 2^e génération ACAM2000, et le vaccin non répliatif de 3^e génération Imvanex/Imvamune ont fait l'objet d'un examen par le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) en décembre 2015 (102). Le GACVS a noté que globalement, **aucun nouveau problème d'innocuité des vaccins antivarioliques ACAM2000 et Imvanex/Imvamune n'a été observé. L'immunogénicité et le pouvoir protecteur de ces vaccins contre une inoculation d'épreuve mortelle par les orthopoxvirus ont été démontrés dans des modèles animaux.** Le GACVS a recommandé que toute décision relative à l'utilisation des vaccins antivarioliques soit fondée sur une évaluation des risques anticipés par rapport aux avantages procurés dans divers scénarios de flambée ou d'exposition. Par exemple, en situation de flambée de variole de grande ampleur, les risques de manifestations indésirables post-vaccinales peuvent être jugés acceptables.

La campagne mondiale d'éradication a initialement utilisé une stratégie de vaccination de masse visant à atteindre une couverture vaccinale de 80 % dans chaque pays. Puis la recherche de cas, suivie de l'isolement et d'une vaccination en anneau de tous les contacts connus et possibles de cas a été mise en place et a permis d'enrayer l'épidémie (6). Ainsi, dans son avis de novembre 2013 (103), le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination de l'OMS conclut qu'« **en cas de flambée de variole, la vaccination de masse n'est pas recommandée, et la vaccination doit se limiter aux personnes proches et aux intervenants de première ligne qui sont susceptibles d'avoir un contact direct avec des patients symptomatiques (par exemple, le personnel ambulancier) et les agents de laboratoire censés avoir un contact direct avec le prélèvement et/ou le traitement des échantillons** ».

Australie (2019)

La recommandation du *NSW Health* (104) a été approuvée en décembre 2017 et publiée en 2019. À cette date, deux vaccins vivants réplicatifs, Sanofi-Aventis (1^{re} génération) et ACAM2000 (2^e génération) et un vaccin non réplicatif de 3^e génération (Imvamune) étaient disponibles en Australie. **La principale stratégie de réponse pour arrêter la chaîne de transmission et parvenir à contrôler l'épidémie est la vaccination.** Le *NSW* indique que les personnes à haut risque de complications des vaccins réplicatifs sont souvent plus à risque de développer une forme sévère de la variole. **Par conséquent, les personnes-contacts à haut risque d'exposition au virus de la variole doivent être vaccinées avec un vaccin réplicatif, sauf si elles présentent une contre-indication absolue (allergie à un des composants ou immunodéficience sévère).** Les personnes-contacts à faible risque d'exposition doivent être vaccinées avec un vaccin réplicatif sauf si elles présentent un des critères de contre-indication absolue ou relative (femmes enceintes, enfant de moins d'un an, maladie cardiaque ou oculaire traitée par stéroïdes, antécédent d'eczéma ou d'affections cutanées, déficience immunitaire congénitale ou acquise).

L'utilisation d'un vaccin non réplicatif (Imvamune/MVA-BN) n'est pas recommandée en Australie. Les arguments avancés sont que la souche MVA-BN n'ayant pas été utilisée lors de l'éradication de la variole, son efficacité dans la prévention de la variole chez l'homme lors d'une épidémie est moins certaine. De plus, Imvamune nécessite deux doses administrées à quatre semaines d'intervalle pour obtenir une réponse immunitaire comparable à celle des vaccins antivarioliques de 1^{re} et 2^e générations qui ne nécessitent qu'une dose. Bien que les personnes vaccinées avec Imvamune puissent avoir un risque plus faible d'événements indésirables graves, cela pourrait être compensé par l'incertitude quant à l'efficacité clinique pour prévenir la maladie et fournir une protection rapide, selon l'autorité australienne.

États-Unis (2015)

En 2015, les *Centers for Disease Control* (CDC) ont considéré **que les approvisionnements en Imvamune pouvant être limités dans les scénarios pour lesquels une vaccination de masse serait nécessaire, Imvamune doit être réservé aux personnes présentant des contre-indications absolues ou relatives à la vaccination avec un vaccin réplicatif de 2^e génération comme ACAM2000.** Si Imvamune n'est pas disponible ou qu'il ne dispose pas d'autorisation réglementaire pour son utilisation, une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque doit être réalisée pour déterminer si les bénéfices de la vaccination avec ACAM2000 l'emportent sur les risques. **Les CDC considèrent qu'en cas de flambée épidémique, la principale préoccupation est que les personnes exposées au virus de la variole ou à haut risque d'infection par la variole soient vaccinées ; le choix du vaccin est une considération secondaire.**

En novembre 2021, le Comité consultatif et les pratiques d'immunisation (ACIP – *Advisory Committee on Immunization Practices*) a recommandé (105) la vaccination préventive des personnes qui présentent un risque d'exposition professionnelle à des orthopoxvirus virulents comme le virus de la variole ou le virus de la variole du singe avec des doses de rappel de JYNNEOS tous les deux ans après la première série de JYNNEOS (tous les dix ans pour les orthopoxvirus moins virulents). Ces personnes comprennent les personnels de laboratoires qui manipulent des orthopoxvirus à des fins de recherche ou de diagnostic, les membres désignés de l'équipe d'intervention à risque d'exposition

professionnelle aux orthopoxvirus⁷ et les personnels de santé qui administrent ACAM2000 ou soignent des patients infectés par des orthopoxvirus répliatifs sur la base d'une prise de décision clinique partagée (par exemple, ceux qui s'occupent de patients inscrits dans des essais cliniques pour des vaccins orthopoxvirus répliatifs et ceux qui s'occupent de personnes suspectées ou confirmées d'infections à orthopoxvirus [par exemple, les cliniciens et le personnel des services environnementaux]).

France (2006 et 2012)

La France fait partie des premiers pays européens avec le Royaume-Uni à avoir adopté une stratégie de vaccination contre la variole post-éradication. Depuis 2006, un plan national (1) recensant l'ensemble des problématiques liées au risque de résurgence de la variole et précisant notamment les stratégies, y compris vaccinales, à mettre en œuvre en fonction du niveau de risque identifié a été mis en place.

Dans le Plan variole 2006, la stratégie de réponse adoptée en France repose sur la mise en œuvre simultanée, en cas de découverte d'un ou plusieurs cas de variole, des mesures de confinement et de la vaccination en « anneau » autour du ou des cas, associée à la vaccination « graduée » de certaines catégories de personnes. En plus des modalités de préparation de l'organisation sur l'ensemble du territoire d'une éventuelle vaccination contre la variole, de l'organisation de la réponse, de la surveillance, de l'alerte, de l'accueil et de la prise en charge des malades, le Plan variole 2006 précise les vaccins disponibles ainsi que le niveau du stock. Ainsi, les vaccins disponibles en 2006 étaient le vaccin Pourquier avec 55 millions de doses disponibles et le vaccin Sanofi-Pasteur avec 17 millions de doses utilisables. Ces vaccins sont très stables dans le temps. Les stocks font l'objet de contrôles périodiques et les lots ne répondant plus aux critères de qualité et de stabilité sont éliminés.

La stratégie de vaccination réactive actuelle de réponse face à la réémergence de cas de variole est graduée en fonction des niveaux d'alerte et repose ainsi sur le Plan variole d'août 2006 avec une mise à jour effectuée par le HCSP dans son avis^{Erreur ! Signet non défini.} du 21 décembre 2012. Dans cet avis, le HCSP avait pris en considération : i) le niveau de menace et l'impossibilité d'estimer la probabilité d'occurrence d'une attaque bioterroriste utilisant le virus de la variole ; ii) les impératifs de notre société de préparation aux risques sanitaires, du principe de précaution, mais aussi des principes de réalité en termes de faisabilité et d'application des moyens et des contraintes financières ; iii) la baisse de l'immunité antivariolique résiduelle des équipes nationales (environ 150 à 200 personnes) et zonales (environ 850-1 000 personnes) immunisées en 2003 et de la population vaccinée vieillissante ainsi que l'absence totale d'immunité chez les moins de 35 ans en 2012 ; iv) les complications des vaccins de 1^{re} génération et les progrès espérés des vaccins de 3^e génération. **Ainsi, le HCSP avait émis des recommandations vaccinales avec une stratégie basée sur les vaccins de 3^e génération et les antiviraux et définie en fonction du niveau de menace de variole.** Les réponses à mettre en œuvre en fonction du niveau de menace sont détaillées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Stratégie vaccinale à mettre en œuvre en fonction du niveau de menace (HCSP 2012)

⁷ Les autorités de santé publique, à leur propre discrétion, peuvent approuver une cohorte de personnel de santé et/ou de santé publique pour recevoir une primovaccination contre les orthopoxvirus à des fins de préparation (par exemple, les premiers intervenants qui pourraient participer à une épidémie de variole ou de *Monkeypox*).

Niveau de menace	Populations à vacciner (priorisation du vaccin de 3 ^e génération)
Niveau 0 : menace non spécifique	Personnels susceptibles de prendre directement en charge le ou les premiers cas de malades suspects, incluant les militaires : équipe nationale* composée de 150 à 200 personnes. La reconstitution de cette équipe doit également être envisagée
Niveau 1 : menace avérée de variole (en l'absence de tout cas de variole)	Équipes dédiées zonales composées au total de 850 à 1 000 personnes incluant notamment les équipes hospitalières, le personnel de santé ou encore les intervenants de 1 ^{re} ligne en cas d'attaque revendiquée
Niveau 2 : attaque avec cas isolés à l'extérieur du territoire	<ul style="list-style-type: none"> – Équipes dédiées zonales vaccinées à raison d'une équipe départementale associée à un CHU ou un CHR/CHG : soit environ 10 000 personnes (100/département) – Renforcement des équipes de 1^{re} ligne par des personnels de santé appelés à vacciner ou à diagnostiquer et traiter (soit environ 100 000 pour l'ensemble des départements). – Au total, environ 110 000 personnes (au lieu de la totalité des intervenants de 1^{re} ligne [estimés à 2 millions dans le Plan variole de 2006]).
Niveau 3 : attaque avec cas confirmés isolés ou cas dispersés sur territoire national (ou en proximité géographique du territoire national)	<ul style="list-style-type: none"> – 2 millions d'intervenants de 1^{re} ligne avec vaccin (La décision de vacciner avec le vaccin de 1^{re} génération devra être prise au niveau gouvernemental à l'issue d'une analyse bénéfice/risque qui devra être effectuée en fonction de la situation) – Vaccination en anneau autour des cas : 10 000 contacts – Au total, 2 010 000 personnes à vacciner
Niveau 4 : survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français	<ul style="list-style-type: none"> – Vaccination de la totalité des intervenants de 1^{re} ligne (2 millions) si ceux-ci n'ont pas été vaccinés en niveau 3 – Préparation à la vaccination généralisée des personnels hospitaliers et libéraux et des personnels de la sécurité civile et défense – Vaccination généralisée éventuelle au niveau d'une région ou du pays (en fonction des stocks de vaccins de 3^e génération)

* D'après le Plan variole de 2006, l'équipe nationale d'intervention contre la variole comprend l'équipe dédiée hospitalière de la zone de Paris (AP-HP), des épidémiologistes de l'Institut de veille sanitaire (Santé publique France maintenant), des personnels du ministère de la Justice, de l'Intérieur (police, sécurité civile, sapeur-pompier) et de la Défense (gendarmes), ainsi que des administratifs. De plus, au niveau de chaque zone de défense en métropole et outre-mer, une équipe de médecins référents en infectiologie comprenant respectivement cinq infectiologues en métropole et deux en outre-mer a été constituée.

La stratégie vaccinale proposée par le HCSP en 2012 est cohérente avec les phases inscrites dans le « document d'aide à la préparation et à la décision du plan gouvernemental de réponse à une réintroduction du virus de la variole » de 2019 (document transmis à la HAS par les services du ministère de la Santé dans le cadre de ce dossier) qui prévoit :

1. En cas d'alerte : mettre en alerte les personnels vaccinés et mobiliser l'équipe nationale REB variole pour prendre en charge les premiers cas

2. Un cas dans le monde : vaccination des intervenants de 1^{re} ligne
3. Un cas en France : déclencher simultanément la vaccination des intervenants de première ligne (comme prévu au niveau précédent) et organiser la vaccination des personnes-contacts du cas ou, si l'enquête le permet, la vaccination des personnes exposées
4. Plusieurs cas sur le territoire national : détermination de l'opportunité d'une campagne de vaccination renforcée i) en anneaux ou ii) de grande ampleur (tout ou partie de la population)

En cas de réémergence de la variole, l'OMS recommande d'utiliser préférentiellement le vaccin de 2^e génération (ACAM2000, non disponible en Europe) ou de 3^e génération (MVA-BN, commercialisé sous le nom Imvanex en Europe) compte tenu de leur immunogénicité similaire et de leur meilleure tolérance comparée aux vaccins de 1^{re} génération. Cependant, en cas de flambée de la maladie et de disponibilités limitées des vaccins de 2^e et 3^e générations, les risques d'effets indésirables graves des vaccins de 1^{re} génération pourraient être jugés acceptables au regard des risques liés à la variole. L'OMS recommande également un isolement des cas et une vaccination en anneaux autour des cas, cette stratégie ayant fait la preuve de son efficacité lors de la campagne d'éradication. Cependant, plusieurs pays et des études modélisant différentes stratégies de vaccination évoquent la possibilité d'une vaccination de masse pour endiguer une épidémie qui serait devenue multicentrique et compte tenu notamment des modes de vie et de déplacements actuels.

En France, le Plan variole 2006, actualisé en 2012, prévoit des stratégies de vaccination graduées en fonction de différents scénarios épidémiques, en priorisant le vaccin MVA-BN de 3^e génération (dont l'AMM n'a été obtenue qu'en 2013). Il recommande la reconstitution de l'équipe nationale dédiée (environ 150-200 personnes) et le renforcement des équipes zonales (850-1 000 personnes). Dès les premiers cas, la vaccination des intervenants de première ligne doit être envisagée, de même qu'une vaccination en anneaux autour des cas. Le scénario le plus pessimiste prévoit une vaccination généralisée à l'échelle d'une région, voire du pays. Ces scénarios ont été confirmés par l'exercice gouvernemental variole de 2019.

2.4.2. Monkeypox

2.4.2.1. Définition d'un cas et d'une personne-contact

Les définitions (36) suivantes établies par Santé publique France (SpF) en vigueur au 29 novembre 2022 s'entendent dans le contexte épidémique de 2022, touchant majoritairement des HSH multipartenaires. Ces définitions ont vocation à être adaptées par Santé publique France à chaque nouvel épisode épidémique.

Patient suspect : signes cliniques évocateurs uniquement

Un patient suspect d'infection par MPXV est une personne présentant une éruption cutanée ou muqueuse génitale, anale ou buccale, évocatrice de MPX, isolée (sans autres signes simultanés), précédée ou accompagnée d'une fièvre ressentie ou mesurée (> 38 °C), d'adénopathies ou d'une odynophagie.

Cas possible : signes cliniques évocateurs + exposition à risque d'infection

Un cas possible d'infection par le MPXV est une personne présentant une éruption cutanée ou muqueuse génitale, anale ou buccale, évocatrice de MPX, isolée (sans autres signes simultanés), pré-

précédée ou accompagnée d'une fièvre ressentie ou mesurée (> 38 °C), d'adénopathies ou d'une ody-nophagie, avec au moins l'une des expositions suivantes dans les trois semaines précédant le début des signes :

- retour d'un voyage dans un pays d'Afrique où le virus circule habituellement ;
- partenaires sexuels multiples, quelle que soit l'orientation sexuelle ;
- homme ayant des rapports sexuels avec des hommes.

Cas probable : signes cliniques évocateurs + contact à risque d'un cas confirmé

Un cas probable d'infection par le MPXV est une personne présentant une éruption cutanée ou muqueuse génitale, anale ou buccale, évocatrice de MPX, isolée (sans autres signes simultanés), précédée ou accompagnée d'une fièvre ressentie ou mesurée (> 38 °C), d'adénopathies ou d'une ody-nophagie, **ET** un contact à risque (définition *infra*) avec un cas confirmé en France, ou dans un autre pays.

Cas confirmé : qPCR ou RT-PCR spécifique *Monkeypox* ou générique orthopoxvirus

Un cas confirmé d'infection par le MPXV est une personne avec :

- un résultat positif de qPCR ou RT-PCR spécifique du virus MPX ; ou
- un résultat positif en qPCR générique du genre orthopoxvirus, associée ou non à un résultat de séquençage partiel spécifique du MPXV.

Personne-contact

- Toute personne ayant eu un contact non protégé sans notion de durée avec la peau lésée ou les fluides biologiques d'un cas probable ou confirmé symptomatique, quelles que soient les circonstances y compris rapport sexuel, actes de soin médical ou paramédical, ou un contact physique indirect par le partage d'ustensiles de toilette, ou le contact avec des textiles (vêtements, linge de bain, literie) ou de la vaisselle sale utilisés par le cas probable ou confirmé symptomatique.
- Toute personne ayant eu un contact non protégé à moins de 2 mètres pendant 3 heures avec un cas probable ou confirmé symptomatique (ex. ami proche ou intime, partenaire sexuel habituel même en l'absence de rapports sexuels, personnes partageant le même lieu de vie sans lien intime, voisin pour un transport de longue durée, personnes partageant le même bureau, acte de soin ou d'hygiène, même classe scolaire, salle de TD universitaire, club de sport pour les sports de contacts, salles de sport...).

2.4.2.2. Recommandations internationales dans un contexte épidémique

L'OMS recommande (106) l'administration de vaccins antivarioliques de 2^e et 3^e générations uniquement (cf. § 2.2. et annexe 4) : MVA-BN, LC16m8[®] ou ACAM2000. La vaccination de masse n'est pas recommandée dans le cadre de l'épidémie en cours depuis le printemps 2022 en Europe et dans le monde. La vaccination post-exposition dans les 14 jours suivant l'exposition est recommandée, de même que la vaccination préventive des groupes à haut risque d'exposition incluant, mais pas exclusivement, des personnes se rapportant comme homosexuelles, bisexuelles ou autres et ayant des partenaires sexuels multiples ainsi que des professionnels du secteur de la santé à haut risque d'exposition aux orthopoxvirus comme les personnels de laboratoires spécialisés.

L'ECDC précise (107) que les diagnostics précoces, l'isolement, un *contact tracing* efficace et une stratégie de vaccination efficiente sont la clé pour sortir de l'épidémie.

Aux États-Unis, il est précisé (18) que les personnes qui présentent un risque continu⁸ d'exposition professionnelle à des orthopoxvirus virulents comme le virus de la variole ou le virus de la variole du singe (*Monkeypox*) doivent recevoir des doses de rappel de Jynneos tous les deux ans après la première série de Jynneos

Plusieurs pays (47, 108) et l'OMS (109) se sont prononcés en faveur d'une vaccination en post-exposition de certaines populations à risque de formes graves comme les enfants ou les femmes enceintes dans le contexte épidémique considéré.

2.4.2.3. Recommandations françaises

La stratégie vaccinale contre l'infection à *Monkeypox* a été mise en place et évolue en fonction des nouvelles données disponibles et de l'évolution de l'épidémie. La HAS, à travers ces quatre avis (79, 80, 98, 110) a précisé la stratégie vaccinale à mettre en œuvre :

- le 20 mai 2022, elle a recommandé une vaccination réactive en post-exposition avec le vaccin de 3^e génération MVA-BN (Imvanex ou Jynneos) uniquement (qui présente un mode d'administration et un profil de sécurité beaucoup plus favorable que ceux des vaccins de 1^{re} et 2^e générations, tout en assurant une immunogénicité comparable), administré idéalement dans les quatre jours après le contact à risque et au maximum 14 jours plus tard avec un schéma à deux doses (ou trois doses chez les sujets immunodéprimés), espacées de 28 jours, pour les personnes adultes contacts à risque d'exposition au virus de *Monkeypox* (tels que définis par Santé publique France), incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle. Les données étant limitées chez les femmes enceintes ou allaitantes, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter son utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement ;
- le 16 juin 2022, la HAS a précisé ses recommandations et a recommandé d'administrer une seule dose de vaccin aux personnes-contacts à risque et vaccinées contre la variole avant 1980, sauf pour les personnes immunodéprimées, où un schéma à trois doses reste recommandé. Un document justifiant de la vaccination et/ou une cicatrice gaufrée au point d'injection et cohérente avec une histoire de vaccination antivariolique constitue une preuve d'une vaccination antivariolique préalable. De plus, la HAS a proposé que la vaccination des enfants exposés au virus et susceptibles de développer une forme sévère de la maladie puisse être envisagée au cas par cas, par les seuls spécialistes et après une évaluation stricte des bénéfices et des risques ;
- le 7 juillet 2022, considérant le contexte d'alerte sanitaire, marqué par une progression rapide en Europe et notamment en France, du nombre de cas d'infection à virus *Monkeypox* survenus très majoritairement, mais pas exclusivement, dans la population HSH multipartenaires, la HAS a recommandé qu'une vaccination en préexposition par les vaccins de 3^e génération uniquement puisse être proposée aux personnes à très haut risque d'exposition avec une priorisation des populations à vacciner comme suit : i) Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) rapportant des partenaires multiples et les personnes trans rapportant des partenaires sexuels multiples ; ii) Les personnes en situation de prostitution ; iii) Les professionnels des lieux de consommation sexuelle, quel que soit le statut de ces lieux. La HAS n'a pour le moment pas recommandé la vaccination systématique en préexposition des professionnels à très haut risque d'exposition professionnelle au *Monkeypox* considéré à très faible risque d'infection étant donné que les mesures d'hygiène habituelles et le port d'équipement de protection individuelle permettent de se prémunir d'une infection. Cependant, une vaccination en préexposition peut être envisagée,

⁸ Le risque continu fait référence au risque persistant dû au travail professionnel effectué. Les équipes d'intervention désignées de la santé publique et des travailleurs de la santé approuvées par les autorités de santé publique ne courent pas de « risque continu », car elles sont vaccinées à des fins de préparation.

- au cas par cas, notamment en raison de leur exposition au virus, de facteurs de risques individuels de formes graves ou à leur demande. En cas de tensions d'approvisionnement, la HAS a estimé que l'administration de la seconde dose pourra être différée de plusieurs semaines en cas de besoin. Elle a par ailleurs précisé que les vaccins Imvanex et Jynneos sont interchangeables ;
- le 6 octobre 2022, la HAS a confirmé la nécessité d'administrer la deuxième dose dans les meilleurs délais à partir de 28 jours, en fonction des possibilités logistiques, afin de garantir une protection optimale contre l'infection à *Monkeypox*. En cas d'approvisionnement limité en vaccins, et conformément à l'avis de l'ANSM, la HAS estime que la voie intradermique (ID) à la dose de 0,1 ml (contre 0,5 ml pour la voie sous-cutanée) peut être envisagée comme une alternative possible chez les adultes et que les deux voies sont interchangeables. Pour les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes, les enfants (en raison notamment de la moins bonne tolérance au niveau local et du risque de mauvaise administration du vaccin et donc d'une efficacité moindre dans des populations à plus haut risque de forme grave) et les personnes avec antécédents de cicatrice chéloïde, la HAS précise que seule la voie SC est recommandée ;
 - la HAS a également recommandé que la vaccination en préexposition par les vaccins de 3^e génération puisse être proposée aux femmes partenaires occasionnelles ou partageant le même lieu de vie que des personnes à très haut risque d'exposition telles que définies dans l'avis du 7 juillet. La HAS a confirmé les recommandations formulées dans les réponses rapides sur l'infection par le virus *Monkeypox* du 5 septembre 2022 en rappelant les dispositions existantes sur les droits des mineurs concernant les décisions relatives à leur santé et le recueil du consentement parental (articles L.1111-2 et suivants du Code de santé publique), que l'infection par MPXV conférait une immunité naturelle rendant la vaccination non nécessaire et que le vaccin de 3^e génération pouvait être coadministré avec tout autre vaccin du calendrier vaccinal y compris ceux contre la Covid-19 et qu'étant non réplicatif, il pouvait être utilisé chez les personnes immunodéprimées.

Les recommandations françaises et internationales actuellement en vigueur sur la vaccination contre *Monkeypox* ont été émises dans le contexte particulier de l'épidémie de MPX touchant majoritairement des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. Elles prévoient la vaccination avec le vaccin de 3^e génération uniquement en post-exposition ou en préexposition pour les populations à très haut risque d'exposition. En France, quatre avis ont été émis par la HAS ainsi qu'un document de réponses rapides : les personnes éligibles déjà vaccinées contre la variole durant l'enfance ne doivent recevoir qu'une seule dose de vaccin, le schéma de vaccination recommandé pour les personnes immunodéprimées est de trois doses (deux doses en population générale). Bien que le vaccin ne soit autorisé que chez l'adulte, en contexte épidémique, la vaccination des mineurs peut être envisagée au cas par cas, après une évaluation individuelle stricte des bénéfices et des risques. Les personnes ayant été infectées par le MPXV ne doivent pas se faire vacciner ou compléter leur schéma de vaccination. La voie intradermique peut être une alternative possible en cas de difficultés d'approvisionnement en vaccins.

Dans certains pays, la vaccination des personnels de laboratoires exposés aux orthopoxvirus est recommandée avec un vaccin de 3^e génération. Les États-Unis précisent que pour les personnels exposés à des OPXV virulents comme le virus de la variole ou du MPX, un rappel vaccinal est préconisé tous les deux ans.

2.4.3. Autres orthopoxvirus

2.4.3.1. Recommandations internationales en termes de vaccination

2.4.3.1.1. OMS

En 2013, le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS a recommandé que le vaccin antivariolique soit réservé au personnel de laboratoire travaillant avec des orthopoxvirus et que chaque pays décide du vaccin à administrer, sous réserve qu'il soit conforme aux recommandations de l'OMS (111). En 2022, dans un avis (45) relatif au MPXV, l'OMS recommande préférentiellement l'utilisation de vaccins de 3^e génération pour la vaccination des personnels de santé.

2.4.3.1.2. États-Unis

Le 3 novembre 2021, le Comité consultatif et les pratiques d'immunisation (*Advisory Committee on Immunization Practices* – ACIP) a recommandé (105) d'administrer le vaccin antivariolique aux personnes travaillant en laboratoire dès lors qu'elles manipulent des VACV ou d'autres orthopoxvirus aptes à la réplication (c'est-à-dire capables de provoquer une infection clinique chez l'homme et de produire des virus infectieux transmissibles à d'autres personnes). Ces personnes comprennent :

- le personnel de laboratoire de recherche qui manipule directement 1) des cultures ou 2) des animaux contaminés ou infectés par des virus répliatifs de la vaccine, des virus de la vaccine recombinants dérivés de souches de la vaccine à réplication compétente ou d'autres orthopoxvirus qui infectent l'homme (par exemple, *Monkeypox*, *Cowpox* et variole) ;
- le personnel de laboratoire clinique effectuant des tests de diagnostic pour les orthopoxvirus (le personnel de laboratoire clinique qui effectue des tests chimiques, hématologiques et d'analyse d'urine de routine, y compris pour les patients suspectés ou confirmés d'infections à orthopoxvirus, n'est pas inclus dans cette recommandation, car leur risque d'exposition est très faible) ;
- les membres désignés de l'équipe d'intervention à risque d'exposition professionnelle aux orthopoxvirus ;
- le personnel de santé qui administre le vaccin de 2^e génération ACAM2000 ou soigne des patients infectés par des orthopoxvirus répliatifs sur la base d'une prise de décision clinique partagée (par exemple, ceux qui s'occupent de patients inscrits dans des essais cliniques pour des vaccins orthopoxvirus répliatifs) et ceux qui s'occupent de personnes suspectées ou confirmées d'infections à orthopoxvirus (par exemple, les cliniciens et le personnel des services environnementaux).

Les personnes exposées à un risque continu d'exposition professionnelle à des orthopoxvirus répliatifs comme le virus de la vaccine ou le virus de la variole de la vache (*Cowpox*) doivent recevoir des doses de rappel de JYNNEOS au moins tous les dix ans après la série primaire de Jynneos.

Les personnes qui présentent un risque continu d'exposition professionnelle aux orthopoxvirus et qui ont reçu une primovaccination ACAM2000 doivent recevoir une dose de rappel de Jynneos comme alternative à une dose de rappel d'ACAM2000.

L'OMS et les CDC aux États-Unis recommandent uniquement la vaccination de personnels de laboratoire ou de professionnels de santé exposés aux orthopoxvirus peu virulents, avec un vaccin de 3^e génération et un rappel tous les dix ans.

2.4.4. Diagnostic et caractérisation des OPXV

Le diagnostic différentiel de la variole (avec en particulier la varicelle, le *Monkeypox*, un autre orthopoxvirus ou d'autres infections éruptives en particulier des IST) par des médecins qui ignorent la présentation clinique de la maladie, puisqu'éradiquée, risquerait d'être difficile. De plus, comme les orthopoxvirus ont une réaction sérologique croisée, les méthodes actuelles de détection des antigènes et des anticorps ne fournissent pas de confirmation spécifique pour chaque orthopoxvirus. Les méthodes de sérologie et de détection des antigènes ne sont donc pas recommandées par l'OMS (15) pour le diagnostic ou l'investigation des cas lorsque les ressources sont limitées. De plus, une vaccination récente ou à distance avec un vaccin à base du virus de la vaccine ou du *Modified Virus Ankara* (MVA) (par exemple, toute personne ayant reçu une vaccination antivariolique avant l'éradication de la variole, ou plus récemment vaccinée contre le *Monkeypox* ou en raison d'un risque d'exposition professionnelle aux OPXV) peut conduire à des résultats faussement positifs. Afin d'interpréter les résultats des tests sérologiques et antigéniques, il est essentiel que les informations sur le patient soient fournies avec les échantillons, y compris : a) la date d'apparition de la fièvre, b) la date d'apparition de l'éruption cutanée, c) la date de prélèvement de l'échantillon, d) l'état actuel de l'individu (stade de l'éruption), et e) l'âge.

Aujourd'hui, les techniques de PCR permettent désormais une caractérisation rapide de l'espèce d'OPXV, confirmées en deuxième intention par le séquençage du génome entier. Cependant, en France, tous les laboratoires ne sont pas équipés spécifiquement pour les PCR contre les OPXV, les diagnostics s'effectuant principalement dans les laboratoires hospitaliers des ESR (établissements de santé de référence) et de la plupart des CHU et de certains laboratoires privés. Au début de l'épidémie de MPXV au printemps 2022, les premiers cas ont été confirmés par le CNR-LE orthopoxvirus.

En cas de réémergence de la variole, le délai de caractérisation des cas est ainsi un enjeu majeur pour identifier les premiers cas, leurs contacts, et contenir au plus vite l'épidémie, d'autant que l'efficacité des vaccins antivarioliques de 3^e génération en post-exposition dépend du délai entre l'exposition et la vaccination (cf. § 2.2. Les vaccins antivarioliques disponibles en France).

2.5. État des lieux des connaissances disponibles en matière de modélisations

Le sujet de la modélisation des stratégies de contrôle en cas de réémergence de la variole à la suite d'une attaque bioterroriste a surtout fait l'objet de plusieurs études au début des années 2000 avec peu d'études au cours des dix dernières années. Une revue non exhaustive de la littérature a été effectuée pour la rédaction de ce chapitre. Les premières études retenues sont celles suggérées par l'unité de modélisation mathématique des maladies infectieuses de l'Institut Pasteur. Par la suite, des études plus récentes issues de la recherche documentaire ont été également incluses.

Dans le contexte français, une étude conduite par Legrand *et al.* (112) avait pour objectif d'évaluer les paramètres clés pour le contrôle d'une épidémie de variole dans une grande ville. Ainsi, les auteurs ont construit un modèle stochastique pour simuler les conséquences d'une attaque bioterroriste sur une ville de deux millions d'habitants selon différents scénarios. Deux types d'intervention, la vaccination en anneau et l'isolement des cas ont été explorés.

Pour le scénario de référence, les auteurs ont notamment supposé un taux de reproduction de base (R0) de trois et cent personnes initialement exposées. À partir de ce scénario, une épidémie débutant avec 100 individus infectés dans une ville de deux millions d'habitants produirait environ 730 cas, en supposant que l'intervention consistant à vacciner les contacts et à isoler les cas soit lancée 25 jours après l'attaque. Si l'intervention était fixée 45 jours après l'attaque, une épidémie d'environ 2 800 cas se produirait.

Les résultats soulignent l'importance d'avoir l'information sur le R0 pour pouvoir prédire avec précision la taille de l'épidémie. Il faut noter également l'importance de l'impact du délai d'intervention (ici la vaccination en anneau) et de la proportion de contacts retrouvés (pour pouvoir les isoler) sur la taille de l'épidémie.

Les résultats de cette étude sont en cohérence avec ceux retrouvés par Gani et Leach (12) qui concluent également que des épidémies importantes pourraient résulter des retards dans la détection des premiers cas ou dans la mise en place d'interventions de santé publique efficaces.

Aux États-Unis, à la suite notamment des attentats du 11 septembre 2001, la politique de réponse provisoire en cas d'attaque bioterroriste utilisant le virus de la variole dans une grande ville consistait également à isoler les cas symptomatiques, à tracer et à vacciner leurs contacts et à isoler les contacts fébriles, et si nécessaire seulement, à entamer une vaccination de masse. Dans ce contexte, une étude menée par Kaplan *et al.* (113) avait intégré cette politique de réponse dans un modèle de transmission de la variole afin d'estimer le nombre de cas et de décès qui résulteraient d'une attaque dans une grande zone urbaine en se focalisant sur la vaccination ciblée et la vaccination de masse. Les résultats des différentes analyses montrent que, comparativement à la vaccination ciblée, l'initiation de **la vaccination de masse dès qu'une attaque est reconnue, réduit considérablement le nombre de décès et conduit à une éradication beaucoup plus rapide de l'épidémie.** Ces résultats sont incohérents avec les travaux de Halloran *et al.* (114) qui ont supposé qu'une partie de la population bénéficiait d'une immunité résiduelle résultant de la campagne d'éradication avant 1980 et que les individus évoluaient plutôt au sein de réseaux sociaux étroits. **Leurs résultats ont montré qu'une stratégie d'identification des personnes-contacts et d'endiguement, telle que celle recommandée par l'OMS et utilisée lors de la campagne d'éradication, serait préférable, en combinaison avec une vaccination en préexposition des intervenants de première ligne.**

Ces résultats divergents peuvent s'expliquer par le fait que lors des épidémies antérieures de variole, le nombre initial estimé d'infections était faible, la vaccination antérieure et les cas guéris avaient déjà conféré un degré élevé d'immunité collective, réduisant efficacement le R0, et la recherche des contacts était très précise en raison de la disposition physique des villages touchés et de l'isolement relatif de leurs habitants des autres zones d'implantation et des déplacements limités, ce qui ne serait pas le cas en cas d'attaque biologique par la variole de nos jours.

Constatant l'importance de la modélisation dans l'évaluation de la menace que représente la dissémination délibérée du virus de la variole et dans la planification de la lutte contre l'épidémie d'une part, mais également la diversité des études ainsi que des méthodes utilisées avec des résultats parfois contradictoires d'autre part, Ferguson *et al.* (115) suggéraient que l'objectif de la modélisation devrait plutôt être l'identification d'un ensemble d'options de contrôle qui pourraient être utilisées dans divers scénarios, ainsi que la fixation de seuil de déclenchement permettant d'augmenter le niveau de la réponse, qui doit être adapté au niveau de la menace.

Dans une étude récente, MacIntyre *et al.* (116) ont montré à partir d'un modèle de transmission de la variole pour les états de New York (États-Unis) et Sydney (Australie) que l'immunodépression de la population est le facteur déterminant de la sévérité de l'épidémie. Les auteurs ont estimé que près d'une personne sur cinq vivant à New York et d'une personne sur six vivant à Sydney présentent un

certain degré d'immunodépression. Les auteurs précisent que le délai de mise en œuvre des plans de lutte contre la variole doit être testé dans un modèle qui tient notamment compte de l'immunodépression au sein de la population. Cela est également suggéré dans la revue de la littérature conduite par Constantino *et al.* (13) qui précise bien qu'afin de ne pas minimiser l'impact potentiel d'une réémergence de la variole dans la population contemporaine, les modèles doivent prendre en compte l'immunodépression au sein de la population, qu'une grande partie n'a jamais été vaccinée et que l'immunité induite par la vaccination diminue également avec le temps.

Ainsi, une autre étude plus récente menée par Constantino *et al.* (13), toujours dans le contexte australien et prenant en compte notamment la part de l'immunodépression au sein de la population, a montré que **la réduction du temps écoulé entre la reconnaissance d'une attaque, l'identification des cas, et la mise en place des mesures de lutte consistant à la vaccination en anneau ainsi que des mesures d'isolement efficaces est la meilleure stratégie pour lutter contre l'épidémie**. Dans leur modèle, les auteurs ont utilisé le temps écoulé depuis l'attaque, qui comprenait une période d'incubation moyenne de 12 jours avant que la variole ne soit reconnue. Cela signifie que, pour que la réponse puisse débuter au 15^e jour après l'attaque, la vaccination doit être débutée trois jours après que le premier cas est devenu symptomatique, ce qui est très peu probable en pratique du fait notamment du retard associé au délai de diagnostic des cas. Par conséquent, **une vaccination de masse pourrait s'avérer nécessaire si l'identification des cas et les mesures d'isolement ne sont pas effectuées de manière optimale**.

L'importance du *contact tracing* pour optimiser la vaccination réactive et les mesures d'isolement est retrouvée également dans une étude ayant modélisé l'impact de différentes stratégies de dissémination et de contrôle de l'épidémie de MPX (26). Si 65 % des cas infectés par le MPXV étaient isolés (dès l'éruption cutanée, sans attendre la confirmation du diagnostic), cela permettrait de contrôler la transmission du MPX ou de maintenir l'épidémie à un niveau très bas. Si le virus s'étendait aux populations animales, ces mesures d'isolement seraient à combiner avec un *contact tracing* efficace associé à une surveillance accrue des infections chez les animaux.

Les résultats des études de modélisation, bien que disparates, suggèrent globalement que la stratégie de vaccination en anneau, nécessitant par conséquent un nombre de doses moindres de vaccin, même en supposant l'existence d'une immunité résiduelle non négligeable ou un certain degré d'immunodépression au sein de la population, devrait permettre de contrôler la plupart des épidémies si les mesures de contrôle sont mises en œuvre rapidement au début de l'épidémie. Toutefois, la vaccination de masse peut s'avérer nécessaire, notamment si la stratégie d'identification et d'isolement des cas n'est pas optimale.

2.6. État des lieux des enseignements des campagnes de vaccination contre la Covid-19 et *Monkeypox*

Constituer des stocks de vaccins de 3^e génération et des dispositifs d'injection

L'expérience de la crise de la Covid-19 a montré que les négociations avec les fabricants (sur les prix, les conditions, les délais...) sont difficiles dans les situations de crise. L'épidémie extra-africaine de MPX encourage à une utilisation raisonnée des vaccins, car elle a montré que les vaccins ne sont pas accessibles de manière équitable dans le monde, en particulier dans les pays où le MPXV et les autres OPXV sont endémiques.

La constitution de stocks en prévision d'un éventuel risque épidémique apparaît d'autant plus importante qu'un seul fabricant détient l'AMM du vaccin de 3^e génération MVA-BN et qu'il n'existe que deux sites de fabrication dans le monde.

Des dispositifs d'injection doivent également être prévus : aiguilles pour injections sous-cutanées du vaccin MVA-BN, aiguilles à tuberculine de 26 ou 27 gauges en cas de décision d'administration par voie intradermique des vaccins de 3^e génération ou aiguilles bifurquées en cas de décision d'administration des vaccins de 1^{re} génération. Dans les deux dernières situations, qui ne sauraient intervenir qu'en cas de tensions critiques d'approvisionnement en vaccins de 3^e génération et dans un cas d'épidémie multicentrique incontrôlée (cf. § 6. Recommandations), une **formation préalable des personnels vaccinant à la technique d'injection s'avérerait indispensable. La technique d'injection par voie ID devrait de manière obligatoire être enseignée aux étudiants en médecine lors de leur stage infirmier notamment.** Des **dispositifs d'injection sans aiguille** commencent à être utilisés pour l'administration de vaccins (117) et pourraient permettre l'injection par voie ID par des vaccinateurs non expérimentés ou non formés. Des équipements de protection individuelle seront également nécessaires afin de prévenir tout risque d'inoculation accidentelle.

Anticiper les besoins de mises à disposition de tests de dépistage et de diagnostic

Selon la mission indépendante nationale sur l'évaluation de la gestion de la crise Covid et sur l'anticipation des risques pandémiques (118), la trop lente montée en charge des capacités de test liée aux difficultés techniques et organisationnelles et au retard dans la mise en place d'une équipe projet dotée d'un objectif clairement identifié en matière de dépistage et diagnostic a entraîné des retards dans la prise de décisions. Ces difficultés doivent être corrigées dans l'anticipation d'épidémies à orthopoxvirus, car le dépistage rapide des cas permettra une réponse plus efficace, en particulier de la vaccination post-exposition.

Améliorer le *contact tracing* pour optimiser la vaccination réactive et les mesures d'isolement

Durant l'épidémie de MPX de 2022, il a été constaté que la plupart des vaccinations survenaient après le délai recommandé de quatre jours rendant la vaccination post-exposition sans doute moins efficace (74, 119). L'identification des cas et de leurs contacts représente un enjeu majeur dans la stratégie vaccinale de lutte contre les épidémies d'orthopoxvirus.

Or, l'épidémie de 2022 de MPX a mis en évidence la difficulté de mise en œuvre de certaines mesures de contrôle considérées comme déterminantes dans le plan de réponse à une épidémie de variole (identification de l'ensemble des cas et leur isolement, associés à l'identification, au suivi et à la vaccination des contacts). Le contrôle rapide de la diffusion du virus nécessitera la mise en œuvre très réactive et avec une couverture très élevée de ces mesures de contrôle. Or, les expériences de la lutte contre la Covid-19 puis contre MPXV ont montré les limites des capacités du dispositif de santé publique à assurer un *contact tracing* optimal. Ainsi, en ce qui concerne la lutte contre la Covid-19 en particulier, des mesures de confinement de la population et d'isolement des cas et de leurs contacts ont été prises au niveau gouvernemental et ont eu un impact positif sur la gestion de l'épidémie, mais ont fortement impacté la qualité de vie de la population et la vie économique du pays.

La préparation à une prochaine émergence ou réémergence, qu'il s'agisse du virus de la variole ou d'un autre agent pathogène très transmissible, nécessite de prévoir la mise en place rapide d'un dispositif de *contact tracing* de grande ampleur, activable en cas d'alerte, s'appuyant sur des ressources humaines formées et ayant une expérience en investigation d'épidémie, ainsi que de systèmes d'information adaptés. Enfin, sur la base de l'expérience accumulée depuis 2020, une recommandation d'isolement imposé des cas identifiés par le *contact tracing* pourrait se justifier ainsi

que la conduite d'une réflexion plus large sur la mise en œuvre de la stratégie de vaccination en anneau.

Anticiper un besoin d'élargissement des compétences vaccinales et de formation

Le Plan variole 2006 prévoit la vaccination de l'ensemble de la population française en 14 jours, difficilement réalisable en pratique. Au pic de la campagne de vaccination contre la Covid-19, mi-décembre 2021, près d'un million de personnes ont été vaccinées en France en une seule journée. Les membres de la sécurité civile, des associations civiles (type Croix-Rouge) et les sapeurs-pompiers pourraient être mobilisés pour la vaccination **dès lors que l'administration ne nécessite pas un savoir-faire technique particulier** (ce qui est le cas des vaccins antivarioliques de 3^e génération, mais pas des vaccins de 1^{re} génération) et qu'ils ne sont pas mobilisés sur leurs missions de base. **Dans un tel cas, un élargissement des compétences vaccinales à ces personnels doit être anticipé**, en se basant sur ce qui avait été fait lors de l'épidémie de Covid-19 pour les sapeurs-pompiers⁹.

Il faut toutefois noter, qu'en cas de tensions d'approvisionnement en vaccins de 3^e génération et de nécessité de vaccination généralisée à la population, les vaccins ne pourront être administrés par voie intradermique que par des professionnels de santé **expérimentés ou formés à cette technique d'injection**, ce qui limitera le nombre de vaccinateurs et donc les capacités de vaccinations.

« Aller-vers » les populations précaires et isolées

La politique du « aller-vers » pour les populations précaires et isolées a montré son efficacité pour augmenter la couverture vaccinale et doit être envisagée dans les cas où une vaccination préventive élargie à une région ou au pays serait décidée.

Anticiper les mesures réglementaires et la réflexion éthique sur les mesures d'isolement et de vaccination

Les mesures de maîtrise de l'épidémie (isolement, vaccination par des personnels non médicaux, voire obligation vaccinale) nécessiteraient de s'appuyer préalablement, outre sur des outils réglementaires à prévoir, sur une réflexion éthique ainsi que sur une approche concertée dans le cadre d'un dialogue avec les acteurs de la société afin d'appréhender toutes les dimensions d'une éventuelle obligation d'isolement ou de vaccination et permettre une meilleure adhésion de la population à ces mesures.

Adapter la communication pour favoriser l'adhésion aux mesures de prévention

L'expérience Covid-19 à travers les enquêtes (CoviPrev) (120) suivant l'évolution de l'adhésion des Français aux différentes mesures de prévention et spécifiquement l'adhésion à la vaccination a montré dans un premier temps une réticence vis-à-vis de la vaccination. Par ailleurs, les premiers résultats de l'enquête montraient déjà que l'adhésion vaccinale contre la Covid-19, correspondant à une vaccination au moins démarrée et les intentions de le faire, était déjà plus marquée chez les personnes âgées de 65 ans et plus, par rapport aux 18-24 ans par exemple. On remarque cependant au fur et à mesure des enquêtes une augmentation des intentions de vaccination dans toutes les classes d'âges, y compris chez les 18-24 ans. En effet, si lors des premières enquêtes moins de 30 % des personnes âgées de 18-24 ans ont affirmé leur intention de vaccination comme définie ci-dessus, les dernières enquêtes montrent une intensification de plus de 80 % d'entre elles. Au total, plus de 89 % des adultes se sont fait vacciner ou ont eu l'intention de le faire (121). Parallèlement, le

⁹ Décret n° 2021-272 du 11 mars 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de Covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

nombre de personnes de 18-24 ans ayant reçu au moins une dose de vaccin est passé d'environ 232 000 (\cong 4 %) en mai 2021 à plus de 5 millions (\cong 96 %) en octobre 2022 (122). Cela contraste avec l'adhésion des parents à la vaccination de leurs enfants de 5 à 11 ans, car seulement 33 % d'entre eux ont fait vacciner ou veulent faire vacciner leurs enfants. Le nombre de personnes âgées de 5-11 ans ayant reçu une première dose à ce jour est d'environ 300 000 (\cong 5 %).

En ce qui concerne les doses de rappel, le taux de vaccination est plus élevé chez les plus âgés, avec plus de 80 % des personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu une dose de rappel contre seulement 25 % chez les moins de 25 ans.

La couverture vaccinale plus forte chez les personnes plus âgées peut s'expliquer notamment par les campagnes de communication autour de la vaccination ciblant préférentiellement ces dernières ainsi que par une mobilisation marquée des professionnels de santé.

De plus, les mesures incitatives à la vaccination comme la mise en place du pass sanitaire étaient positivement associées à l'accès à la vaccination et ont pu ainsi contribuer à l'augmentation de la couverture vaccinale.

L'expérience acquise durant l'épidémie de MPX a également montré une importante demande de vaccination de la part des populations les plus touchées, déjà sensibilisées aux différentes mesures de prévention des infections, grâce notamment à une communication ciblée et à l'implication des professionnels de santé.

Ainsi, une communication fréquente et adaptée en fonction des différents groupes cibles et véhiculant des messages positifs et non anxiogènes est souhaitable afin de maintenir un climat de confiance favorisant l'adhésion du plus grand nombre.

Surveiller en continu les modifications des virus en cas d'épidémie

Les réarrangements génomiques et les mutations constatées, surtout sur le SARS-CoV-2 avec des conséquences graves, et dans une moindre mesure, sur le MPXV, indiquent un besoin continu de surveillance génomique des virus à l'origine d'épidémies, une identification précise et une surveillance des réservoirs animaux, pour étudier leur évolution, leur transmissibilité et garantir que les approches de diagnostic préventives et curatives mises en place restent efficaces.

3. Méthode

3.1. Étapes d'élaboration des recommandations

La méthode de travail a été déterminée par le service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS et examinée par la commission technique des vaccinations (CTV). Une note de cadrage a été validée le 12 octobre 2022 par le Collège de la HAS, puis mise en ligne sur le site de la HAS le 18 octobre 2022.

Les services de la HAS ont effectué la revue de la littérature et l'analyse critique des données scientifiques disponibles à partir des questions d'évaluation identifiées. Les travaux de la HAS ont été conduits en cohérence avec ceux menés en parallèle par le HCSP pour mettre à jour les recommandations actuellement en vigueur en matière de prise en charge thérapeutique des populations en cas de réémergence de la variole en tenant compte des contraintes organisationnelles ou technologiques de mise en œuvre des thérapeutiques et de leur suivi. Les services de la HAS ont participé aux séances du groupe de travail du HCSP au cours desquelles des auditions d'experts ont été organisées. Les pilotes du groupe de travail du HCSP ont participé à la séance plénière de la CTV lors de l'examen de la recommandation vaccinale.

En lien avec le bureau et les rapporteurs de la CTV, les services de la HAS ont élaboré le projet de recommandation vaccinale. Cette recommandation vaccinale a été examinée lors de la séance plénière de la CTV du 15 novembre 2022 puis validée par le Collège de la HAS le 8 décembre 2022.

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les rapporteurs et membres de la CTV ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Les liens d'intérêts déclarés ont fait l'objet d'une analyse, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validés par le Collège de la HAS en mars 2017, et d'un examen par le comité de validation des déclarations publiques d'intérêts. Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3.2. Questions d'évaluation

Afin d'évaluer la pertinence de modifier la stratégie de vaccination en cas de réémergence de la variole depuis la dernière mise à jour effectuée en décembre 2012 et de déterminer la stratégie vaccinale dans le cas d'une épidémie due à un orthopoxvirus, les questions d'évaluation suivantes ont fait l'objet d'une revue systématique :

- Quelles sont les nouvelles données (cliniques et observationnelles) disponibles relatives à l'efficacité (contre l'infection, l'hospitalisation, le décès) et à la tolérance du vaccin de 3^e génération, notamment depuis l'épidémie d'infection à *Monkeypox virus* en cours ?
- Quelles sont les nouvelles données disponibles relatives à la durée de protection, pour les personnes antérieurement vaccinées contre la variole avec les vaccins de 1^{re} et 2^e générations, et pour les personnes vaccinées plus récemment avec le vaccin de 3^e génération ?
- Quelles sont les nouvelles données disponibles sur l'acceptabilité des professionnels de santé, des personnels spécialisés ou de la population concernant la vaccination antivariolique ?

3.3. Stratégie de recherche documentaire

Les stratégies de recherche documentaire sont présentées en annexe 2. Le nombre des études identifiées, sélectionnées et retenues ou exclues est rapporté dans le diagramme de sélection des études en annexe 3. Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données Embase et Medline ;
- la Cochrane Library ;
- la base d'essais cliniques Clinical trials ;
- les sites internet publiant des recommandations ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

4. Résultats de la revue de littérature

4.1. Revue des données d'efficacité des vaccins de 3^e génération

Les données issues d'études non cliniques et cliniques sont insuffisantes pour déterminer l'efficacité d'Imvanex contre la variole, les virus utilisés lors des phases de *challenge* (infection expérimentale) étant d'autres orthopoxvirus. Dans la plupart des études, l'analyse de la réponse immunitaire se base sur les taux d'anticorps contre le virus de la vaccine ou le MVA. Si une protection croisée contre le *Monkeypox*, la variole ou les autres orthopoxviroses est effectivement attendue, les résultats d'immunogénicité avec des marqueurs indirects sont à interpréter avec prudence.

Des études (123, 124) ont montré que plusieurs médiateurs de l'immunité sont impliqués dans la protection contre les orthopoxvirus, le rôle respectif de la réponse humorale et cellulaire restant encore à affiner.

En dehors des études d'immunogénicité indirecte ne permettant pas d'établir de corrélat de protection, il n'existe pas de données sur l'efficacité des vaccins de 3^e génération contre la variole.

Concernant le *Monkeypox*, il n'existe pour le moment que des données limitées et en cours d'acquisition, résumées ci-après :

Après une seule dose :

- Une étude française (74) fait état de 12 cas d'infections (4 %) non sévères après une vaccination réactive, survenues chez 276 individus vaccinés. À noter que pour dix d'entre eux, une infection est survenue moins de cinq jours après la vaccination soit avant le délai nécessaire (14 jours) pour atteindre le pic d'anticorps après une première dose. Pour les deux autres cas, le délai était de 22 et 25 jours soit après le délai d'efficacité optimale attendue de la première dose, mais avant la réalisation de la deuxième dose. Il est également à noter que dans 75 % des cas, le vaccin avait été administré tardivement, plus de huit jours après l'exposition, alors que le délai recommandé est de quatre jours.
- Une autre étude (119), américaine, a également constaté des cas d'infections survenus après une première dose de vaccin, pour la plupart chez des personnes vaccinées plus de quatre jours après l'exposition et ayant développé des symptômes moins de 14 jours après l'administration du vaccin de 3^e génération.
- Une étude préliminaire (125) a évalué le statut vaccinal de plus de 5 400 hommes infectés par le MPX aux États-Unis. Ces données montrent que le risque d'être infecté était 14 fois (IC95% 5,0-41,0) supérieur chez les non-vaccinés comparé aux hommes ayant reçu une dose de vaccin au moins 14 jours avant. Parmi des hommes de 18 à 49 ans éligibles à la vaccination, 5 % des infections sont survenues chez des personnes ayant reçu leur première dose depuis moins de 14 jours et 1,4 % chez des personnes vaccinées à une dose depuis au moins 14 jours. Douze personnes infectées ont reçu un schéma complet de vaccination (deux doses), dont deux depuis plus de 14 jours.
- Une étude observationnelle (non publiée) (126) a suivi 2 092 hommes présentant un risque modéré à haut d'infection à MPXV dont 1 068 (51 %) ont reçu une dose du vaccin MVA par voie sous-cutanée. Tous les participants ont été suivis pendant au moins 25 jours après la vaccination au cours desquels 16 infections ont été confirmées chez les participants non vaccinés et cinq chez les vaccinés. L'efficacité vaccinale d'une dose unique de vaccin a été estimée dans cette étude à 87 % (IC95% 60 %-95 %).

- Des données canadiennes (127) sur les infections post-vaccinales après l'administration d'une dose unique du vaccin de 3^e génération sont en train d'émerger. Bien que la plupart des infections aient été signalées pendant la période d'incubation (maximum de 21 jours, la majorité des personnes ayant signalé des symptômes moins de 14 jours après la vaccination), il y a également eu des cas où des infections ont été signalées plus de 21 jours après la vaccination. Il a été rapporté que les infections survenant après l'administration d'une dose unique du vaccin MVA-BN étaient moins sévères que chez les personnes non vaccinées. Une analyse de séries de cas de Montréal parmi les cas de variole simienne a confirmé qu'entre le 12 mai et le 10 août 2022, les cas de variole simienne pour lesquels l'apparition des symptômes est survenue 21 jours ou moins depuis la vaccination avec MVA-BN présentaient des infections moins sévères (lésions sur un nombre moindre de parties du corps) par rapport aux cas non vaccinés.

Une étude de SpF (128) a également montré que parmi 495 personnes-contacts retenues pour analyser la proportion de sujets vaccinés, 57 % ont bénéficié d'une vaccination en post-exposition (VPE). La proportion chez les contacts partenaires sexuels était de 68 %. Les délais médians entre le premier contact ou le dernier contact à risque et la vaccination étaient de 11,5 jours et 7 jours respectivement. Les résultats montrent que la vaccination en post-exposition a permis de réduire le risque d'infection secondaire chez les sujets contacts et en particulier pour les partenaires sexuels chez qui ce risque était près de quatre fois plus élevé chez les non-vaccinés par rapport aux vaccinés. L'efficacité de la vaccination en post-exposition a pu être estimée à 79,3 % (IC95% : 51,9-92,1) pour l'ensemble des sujets contacts et à 75,8 % (IC95% : 35,9-91,8) pour les partenaires sexuels.

- La *UK Health Security Agency* (UKHSA) a conduit une étude observationnelle (129) afin d'estimer l'efficacité d'une dose du vaccin de 3^e génération contre le *Monkeypox* symptomatique chez des HSH en Angleterre. Sur les 363 cas de *Monkeypox* analysés, huit sont survenus plus de 14 jours après la vaccination et 32 entre zéro et 13 jours après la vaccination, les autres étant non vaccinés. Ceci a permis d'estimer une efficacité vaccinale, statistiquement significative, de 78 % (IC95% : 54-89), passé un délai de 14 jours après la première injection. Entre zéro et 13 jours après la première dose, l'efficacité vaccinale était non significative (et de -4 %).

Ces données préliminaires confirment l'efficacité conférée par une première dose de vaccin MVA-BN contre le MPX tout en constatant la survenue d'infections post-vaccination (non sévères pour la majorité), même après une primovaccination complète. À noter toutefois que la majorité des infections post-vaccination sont survenues moins de 14 jours après l'administration de la première dose (délai d'obtention d'une immunogénicité maximale après la 1^{re} dose) et que les vaccinations ont été faites pour la plupart plus de quatre jours après une exposition au MPXV. Le délai entre l'exposition et la vaccination ainsi que le délai avant d'atteindre une immunogénicité optimale semblent donc être des critères essentiels pour assurer une efficacité optimale du vaccin MVA-BN, bien que des données soient encore nécessaires pour confirmer cette observation, notamment par rapport à l'efficacité conférée par une seconde dose de vaccin.

Selon les principes généraux de la vaccinologie, un intervalle plus long entre la première et la deuxième dose permet la maturation des cellules B à mémoire, ce qui entraîne une réponse plus élevée et plus durable (130).

4.2. Revue des données sur la durée de protection des vaccins de 3^e génération

Il n'existe à ce jour pas de nouvelles données (cf. § 2.2.2.4. Durée de l'immunité vaccinale) sur la durée de protection des vaccins de 3^e génération.

4.3. Acceptabilité de la vaccination

L'acceptabilité de la vaccination antivariolique, que ce soit par les professionnels de santé ou en population générale, a fait l'objet d'un nombre d'études limité.

Acceptabilité des professionnels de santé

En ce qui concerne les professionnels de santé, une revue systématique avec méta-analyse avait comme objectif d'identifier les facteurs influençant l'acceptation des vaccins au sein de cette population afin d'obtenir des informations permettant de mettre en place des programmes de vaccination plus efficaces (131). Trente-sept études évaluant une variété de vaccins, y compris le vaccin contre la variole, ont été incluses. **Les deux facteurs associés à l'acceptation ou au refus de la vaccination antivariolique par les professionnels de santé étaient le risque ou la sévérité de la maladie et la sécurité perçue des vaccins. Outre ces deux facteurs et indépendamment du vaccin concerné, les facteurs associés à l'acceptation de la vaccination étaient les bénéfices attendus de la vaccination (en termes de protection individuelle, mais également en ce qui concerne la prévention de la transmission aux patients et à leur entourage), l'efficacité réelle des vaccins et également le coût des vaccins.**

Ces conclusions sont cohérentes avec celles d'une étude conduite en France ayant évalué les préférences vaccinales contre des maladies fréquentes et bénignes avec un risque pour les personnes vulnérables parmi les professionnels de santé exerçant dans les hôpitaux (n = 1 827) à l'aide de la méthode des choix discrets (132). **Les résultats de cette étude suggèrent notamment qu'au-delà des déterminants individuels de l'acceptation des vaccins, les considérations relatives à la sécurité des vaccins dominent l'intention de se faire vacciner chez les professionnels de santé français.**

Par ailleurs, une étude transversale récente conduite en France et en Belgique avait également pour objectifs d'évaluer l'intention des professionnels de santé (n = 397, âge moyen : 43,3 ± 12 ans) de se faire vacciner contre MPXV et d'identifier les facteurs associés au choix de ces derniers (133). **Les résultats montrent que seulement 24,5 % (n = 99) et 30,5 % (n = 121) des professionnels de santé se feraient vacciner ou se feraient probablement vacciner, respectivement, si la vaccination était recommandée dans cette population. Dans cette étude, les inquiétudes concernant l'épidémie de MPX et l'adhésion à la vaccination contre la Covid-19 faisaient partie des principaux prédictifs de l'intention de se faire vacciner contre MPXV si la recommandation de vaccination était étendue à la population générale.** En effet, même parmi les agents de santé qui n'avaient pas l'intention de se faire vacciner (n = 177), si la vaccination leur était spécifiquement recommandée, 54,2 % (n = 96) d'entre eux accepteraient malgré tout de se faire vacciner si l'épidémie venait à se propager à la population générale.

Une méta-analyse récente (134) sur des données internationales indique que l'acceptabilité des professionnels de santé vis-à-vis de la vaccination contre le *Monkeypox* était de 63,0 % (IC95% : 42,0-70,0 %), avec une variabilité importante entre les pays.

Acceptabilité en population générale

Aucune étude spécifique à l'acceptabilité de la vaccination antivariolique en population générale n'a été retrouvée. Cependant, dans le cadre de l'épidémie de *Monkeypox*, plusieurs études ont été publiées :

- Une étude menée en Arabie saoudite entre mai et juin 2022 a cherché à évaluer le niveau d'inquiétude de la population face à cette maladie par rapport à la Covid-19 et son intention à se faire vacciner contre le MPXV dans la population générale (135). Les résultats de cette étude montrent que les niveaux d'inquiétude du public sont plus élevés face à la Covid-19 que par rapport à *Monkeypox*. Toutefois, la perception du *Monkeypox* comme étant (potentiellement) une maladie dangereuse et virulente ainsi que l'inquiétude de contracter la maladie sont des facteurs prédictifs de l'intention de se faire vacciner contre le *Monkeypox*.
- Une enquête en ligne au sein de la région européenne de l'OMS a été menée auprès d'HSH âgés de 18 ans et plus utilisant deux applications de rencontre. Parmi les 32 902 répondants, 20 266 (61,6 %) ont déclaré qu'ils accepteraient certainement la vaccination et 6 714 (20,4 %) qu'ils l'accepteraient probablement. Les résultats de cette étude montrent également que l'acceptation de la vaccination était fortement associée à la certitude que le *Monkeypox* est une maladie « grave » ou « très grave » et également au fait d'être inquiet ou très inquiet par rapport au risque de contracter l'infection. Par ailleurs, être sous traitement antirétroviral, être sous prophylaxie pré-exposition ou encore avoir reçu un diagnostic d'infection sexuellement transmissible sont également des facteurs prédictifs de l'adhésion à la vaccination. Néanmoins, en règle générale, les personnes qui se perçoivent comme étant à risque plus élevé de contracter une maladie sont plus disposées à se faire vacciner contre cette maladie. Enfin, avoir été confronté à la maladie, en particulier dans son cercle social, était également associé à une plus grande acceptation.
- Ces résultats sont également cohérents avec ceux d'une étude menée en France sur l'hésitation vaccinale chez les HSH et qui a montré que les HSH sous prophylaxie pré-exposition ou vivant avec le VIH, et principalement ceux ayant déclaré une augmentation du nombre de partenaires sexuels différents au cours du mois étaient plus favorables à la vaccination (136).
- Dans le même sens, une étude récente menée en Chine (137), incluant des personnes HSH (n = 2 134) et des bisexuelles (n = 484), a montré que 91,7 % des personnes infectées par le VIH étaient disposées à se faire vacciner contre 89,7 % pour le reste des participants. Les principaux facteurs prédictifs de l'adhésion à la vaccination rapportés par les participants sont notamment le niveau de connaissance sur l'infection à MPXV, les connaissances sur les mesures de prévention et les inquiétudes quant à leur susceptibilité à l'infection par le MPXV.
- Enfin, selon une méta-analyse récente (134), la prévalence de l'acceptabilité de la vaccination contre le *Monkeypox* est de 43,0 % (IC95% : 35,0-50,0 %) en population générale et de 84,0 % (IC95% : 83,0-86,0 %) dans la communauté LGBTQI+, avec une variabilité importante entre les pays.

L'acceptabilité de la vaccination antivariolique a fait l'objet d'un nombre encore limité d'études. Les facteurs les plus fortement associés à l'adhésion des professionnels de santé à cette vaccination sont les considérations relatives à la sécurité des vaccins et les risques ou la perception des risques liés à la maladie.

En population générale, la perception des risques liés à la maladie et la susceptibilité individuelle (statut VIH, comportement à risque...) face à l'infection sont également des facteurs prédictifs majeurs de l'adhésion de la population à la vaccination.

5. Position du groupe de travail variole du HCSP

La proposition de stratégie vaccinale du groupe de travail organisé par le HCSP, saisi en parallèle de la HAS pour réviser les doctrines de lutte contre une réémergence de la variole, est résumée ci-après. Les éléments pris en compte par le HCSP pour établir ses recommandations sont détaillés en annexe 7.

Le HCSP recommande :

- de n'utiliser, sauf crise majeure, que des vaccins de 3^e génération ;
- d'améliorer l'immunité de la population vis-à-vis des OPXV avec le vaccin antivariolique de 3^e génération ;
- de proposer la vaccination aux populations ciblées sur la base du volontariat :
 - professionnels de santé de l'équipe nationale REB et des ESR-N et ESR-R ;
 - professionnels de santé des établissements de santé (SAU, maladies infectieuses, réanimation, personnels des laboratoires exposés dans le cadre du diagnostic...) ;
 - personnel opérant les « premiers secours » (pompiers, police, etc.) ;
 - personnels des opérateurs d'importance vitale ;
 - spécialistes en médecine générale, infirmier(e)s, pharmacien(ne)s possiblement au contact des premiers cas paucisymptomatiques ;
 - personnels de recherche exposés aux OPXV ;
- d'autoriser la vaccination des personnes souhaitant être vaccinées, et notamment en cas de :
 - séjour prolongé en zone d'enzootie en cas d'exposition à la faune ;
 - séjour prolongé en zone avec foyers humains ;
- d'assurer un approvisionnement en vaccin(s) de 3^e génération en amont d'une crise sanitaire :
 - approvisionnement régulier, en partie grâce à une utilisation régulière des vaccins (cf. *supra*) ;
 - chaîne de production pérenne sur le territoire national, à défaut en Europe ;
- d'adapter la stratégie vaccinale en modifiant le niveau de réponse selon le niveau de menace selon le tableau ci-dessous :

Niveau de menace	Populations à vacciner avec le vaccin de 3 ^e génération)
Niveau 0 : menace non spécifique	<ul style="list-style-type: none"> – Vaccination sur la base du volontariat – Personnels (incluant les militaires) susceptibles de prendre directement en charge le ou les premiers cas de malades suspects – Équipe nationale à reconstituer et à vacciner, composée de 150 à 200 personnes – Équipes dédiées nationales et régionales (ESR-N et ESR-R) composées au total de 850 à 1 000 personnes, incluant notamment les équipes hospitalières susceptibles de prendre en charge les cas, le personnel de santé ou encore les intervenants de 1^{re} ligne

Niveau de menace	Populations à vacciner avec le vaccin de 3 ^e génération)
	<ul style="list-style-type: none"> - Dans un second temps, laisser la possibilité de se faire vacciner aux personnels de santé en soins primaires (spécialistes en médecine générale, infirmier(e)s, pharmacien(ne)s qui seraient susceptibles d'être au contact des premiers cas paucisymptomatiques) et qui le souhaiteraient
Niveau 1 : menace avérée de variole en l'absence de cas	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccination sur la base du volontariat - Équipes dédiées nationales et régionales (hors ESR) vaccinées à raison d'une équipe départementale associée à un CHU ou un CHR/CHG : soit environ 10 000 personnes (100/département) - Renforcement des équipes de 1^{re} ligne par des personnels de santé appelés à vacciner ou à diagnostiquer et traiter (soit environ 100 000 pour l'ensemble des départements) - Au total environ 110 000 personnes au lieu de la totalité des intervenants de 1^{re} ligne (estimés à 2 millions dans le Plan variole de 2006)
Niveau 2 : cas isolés à l'extérieur du territoire français	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccination sur la base du volontariat - 2 millions d'intervenants de 1^{re} ligne avec le vaccin de 3^e génération*
Niveau 3 : cas confirmés isolés ou cas dispersés sur le territoire français y compris ultramarin (ou en proximité géographique du territoire national)	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccination sur la base du volontariat - Vaccination en anneau autour des cas : 10 000 contacts - Vaccination de la totalité des intervenants de 1^{re} ligne, dont les opérateurs d'importance vitale (2 millions) si ceux-ci n'ont pas été vaccinés en niveau 2* - Au total, 2 010 000 personnes à vacciner - Préparer la vaccination généralisée des personnels hospitaliers et libéraux, des personnels de la sécurité civile et de la défense et des opérateurs d'importance vitale, et envisager la vaccination obligatoire
Niveau 4 : survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français y compris ultramarin	<ul style="list-style-type: none"> - Si la vaccination en anneau est débordée, une vaccination généralisée de l'ensemble de la population est incontournable, d'où une vaccination généralisée obligatoire du pays avec un vaccin de 3^e génération* - Vaccination par zones ou de l'ensemble de la population selon les données épidémiologiques - Priorisation des personnes les plus fragiles en se basant sur les données historiques et la base des premières données épidémiocliniques (enfants, femmes enceintes immunodéprimées)
<p>* La décision de recourir aux vaccins de 1^{re} génération devra être prise au niveau gouvernemental à l'issue d'une analyse bénéfice/risque qui devra être effectuée en fonction de la situation et de l'état des stocks.</p>	

- d'anticiper la gestion du stock de vaccins :

- constituer à très court terme (dans l'année à venir) un stock suffisant de vaccin de 3^e génération pour répondre aux niveaux d'alerte de 0 à 2 ;
- missionner un opérateur national pour la surveillance du renouvellement des stocks de vaccins ;

- assurer une production sur le territoire national en quantité suffisante de vaccins de 3^e génération dès le niveau d'alerte 3 ;

- **de développer la recherche vaccinale et promouvoir la recherche en épidémiologie animale dans le cadre d'une stratégie « une seule santé » :**
 - assurer le suivi immunologique et clinique (tolérance) des populations vaccinées dans le cadre de cohortes (ANRS MIE) ;
 - promouvoir la recherche et le développement de nouveaux vaccins anti-OPXV, en envisageant également leur intérêt comme vecteurs pour d'autres pathologies ;
 - encourager les recherches autour des OPXV animaux (réservoirs, modes de transmission, possibilité de saut d'espèce...) ;
 - anticiper et faciliter l'adhésion des populations, y compris les professionnels de santé, par des travaux en sciences humaines qualitatifs et quantitatifs sur les perceptions et les comportements.

6. Recommandations

La direction générale de la Santé (DGS) a adressé le 11 avril 2022 à la Haute Autorité de santé (HAS) une saisine relative à la révision des doctrines de lutte contre une réémergence de la variole en intégrant le risque lié à l'apparition d'autres orthopoxvirus. Il est demandé à la HAS d'établir une stratégie de vaccination concernant l'ensemble des orthopoxvirus et d'évaluer la pertinence de modifier la stratégie de vaccination antivariolique comme prévu dans le Plan variole 2019.

Afin d'établir ses recommandations, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

L'épidémiologie des infections humaines à orthopoxvirus :

- **La variole a été pendant plusieurs siècles une des premières causes de mortalité au monde. Le dernier cas de variole identifié dans le monde date de 1977 et son éradication a été proclamée officiellement en 1980 lors de l'assemblée générale de l'OMS.** En France, l'obligation de primovaccination a été suspendue en 1979 puis cette suspension a été étendue à l'obligation de rappel en 1984. En 2001, la couverture vaccinale réelle était estimée à 90 % pour les personnes nées avant 1966, à 65 % pour les personnes nées entre 1966 et 1971 et à 50 % pour les personnes nées entre 1972 et 1978. Depuis, la baisse de l'immunité vaccinale rend la population plus sensible à une réémergence de la variole ou d'autres orthopoxvirus. Compte tenu de l'absence de réservoir animal, le risque de résurgence de la variole est principalement bioterroriste bien que pouvant être considéré comme très faible. **La période d'incubation de la variole est généralement de 12 à 14 jours (intervalle de 7 à 17 jours).** La variole se transmet par contact direct de personne à personne, à partir de gouttelettes du rhinopharynx pendant la phase prééruptive ou les premiers jours de l'éruption. Elle peut également se transmettre par contact physique avec la peau ou les muqueuses et par l'échange d'objets contaminés (draps, vêtements) et les malades restent contagieux jusqu'à la disparition des croûtes.
- **L'infection par le virus *Monkeypox* (ou variole du singe) présente un tableau clinique pouvant varier selon les clades : les tableaux cliniques des clades I et IIa ressemblent à la variole et celui du clade IIb se caractérise par des présentations atypiques. La durée d'incubation est le plus souvent comprise entre six et 13 jours, pouvant aller de deux à 28 jours.** Lors de l'épidémie de 2022 sévissant dans des pays où la maladie n'est pas endémique et avec des modes de transmission essentiellement interhumains à l'occasion de contacts sexuels (des circonstances de transmission différentes de celles des pays endémiques), les symptômes ont été très polymorphes (atteinte cutanéomuqueuse, adénopathies douloureuses, angine, anite ou rectite...). L'évolution est le plus souvent favorable en deux à quatre semaines, cependant certaines formes peuvent être hyperalgiques et dans 2,3 % des cas une hospitalisation a été nécessaire. La transmission de l'animal à l'homme se fait *via* un contact avec le sang, les fluides biologiques, les lésions muqueuses ou cutanées ou par la manipulation ou consommation de viande d'un animal infecté. La transmission interhumaine peut se faire *via* un contact physique direct non protégé avec la peau lésée, les muqueuses lésées ou les fluides biologiques d'un cas. Des recherches complémentaires sont à mener pour mieux caractériser le risque de transmission par voie respiratoire et sexuelle.
- **En dehors de la variole et du *Monkeypox*, les autres orthopoxvirus transmissibles à l'homme (*vaccine*, *Cowpox*, *Buffalopox*, *Camelpox*) sont considérés comme moins virulents.** Ils sont toutefois responsables d'épidémies dans différentes régions du globe ou d'expositions professionnelles avec une morbidité non négligeable dans certains cas. Aucun cas de transmission interhumaine n'a, à ce jour, été recensé. En outre, la vaccination antivario-

lique confère une immunité croisée contre les autres OPXV. La sérologie croisée des orthopoxvirus ne permet pas aux méthodes de détection des antigènes et des anticorps de confirmer de façon spécifique chaque orthopoxvirus et nécessite l'utilisation de techniques de PCR, ou de séquençage génomique pour caractériser l'espèce. Cette méthode diagnostique nécessite la mise à disposition des tests pour une caractérisation rapide de l'OPXV, essentielle pour identifier les premiers cas, leurs contacts et mettre en place les mesures pour contenir au plus vite l'épidémie, d'autant que l'efficacité des vaccins antivarioliques de 3^e génération en post-exposition dépend du délai entre l'exposition et la vaccination.

Les données relatives aux vaccins de 1^{re} génération :

- **Les vaccins de 1^{re} génération (Pourquier et Sanofi-Pasteur) sont des vaccins réplicatifs. Ils ont fait la preuve de leur efficacité lors de la campagne d'éradication de la variole. Leur efficacité contre l'infection par le virus *Monkeypox* a été estimée à 85 %.**
- **Ils présentent toutefois de nombreuses contre-indications en raison des risques importants d'effets indésirables graves, voire mortels, pour la personne vaccinée et également pour son entourage.**
- La méthode d'administration (par aiguille bifurquée) nécessite un savoir-faire technique et du matériel d'injection spécifique.
- **Une seule dose est nécessaire pour obtenir une réponse immunitaire en moins de dix jours pour une primovaccination (< 7 jours pour une revaccination). En post-exposition, le vaccin est efficace contre les formes graves et les décès s'il est administré dans les quatre jours suivant l'exposition, voire jusqu'à deux semaines chez les personnes primovaccinées dans l'enfance.**
- Bien que l'information précise soit classifiée, il existe des stocks stratégiques de vaccin de 1^{re} génération, qui sont régulièrement contrôlés.
- Des anticorps neutralisants ont été retrouvés chez des personnes antérieurement vaccinées jusqu'à soixante-quinze ans après la vaccination, bien que les taux semblent décliner après vingt à trente ans.

Les données relatives aux vaccins de 2^e génération : il existait un vaccin réplicatif développé par Sanofi-Pasteur dit de 2^e génération basé sur la souche Lister (utilisée pour le vaccin de 1^{re} génération). Il était produit sur des cellules embryonnaires de poulet. Les modifications apportées aux processus de fabrication des vaccins de 2^e génération par rapport à ceux de 1^{re} génération visaient à améliorer plusieurs paramètres, notamment l'homogénéité et la stabilité d'un lot à l'autre, et à minimiser le risque théorique de contaminations par des agents adventices, mais les effets secondaires attendus étaient proches de ceux des vaccins de 1^{re} génération. **Ces vaccins n'ont jamais été utilisés en population générale et ne sont aujourd'hui pas disponibles en France.**

Les données relatives aux vaccins de 3^e génération (MVA-BN) :

- Le vaccin de 3^e génération MVA-BN (*Modified Virus Ankara-Bavarian Nordic*), ou Imvanex est un vaccin viral non réplicatif. Il s'administre par voie sous-cutanée.
- Il présente **un profil de sécurité beaucoup plus favorable que celui du vaccin de 1^{re} génération**, tout en assurant une immunogénicité comparable. Deux doses espacées de 28 jours sont nécessaires pour obtenir une immunogénicité comparable aux vaccins de 1^{re} génération (14 jours après la seconde dose).

- Une première dose de MVA-BN induit une augmentation des anticorps neutralisants et l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin confère un effet booster, chez les personnes ayant reçu une ou deux doses de vaccin MVA-BN (y compris pour les personnes immunodéprimées) ou chez les personnes antérieurement vaccinées avec un vaccin de 1^{re} génération depuis plus de trente ans.
- En l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour les orthopoxvirus, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination, d'autant que différents médiateurs de l'immunité semblent impliqués dans la réponse immunitaire au vaccin MVA-BN et que les études utilisent le plus souvent des marqueurs indirects (anticorps anti-vaccin ou anti-MVA). De plus, les données d'efficacité vaccinale issues de données de challenges infectieux par le virus *Monkeypox* chez les macaques cynomolgus ont montré un meilleur taux de survie chez les macaques vaccinés.
- Pour MPX, le délai recommandé entre l'exposition et la vaccination est de quatre jours. Pour la variole, il n'existe que des données précliniques qui indiquent que pour prévenir les décès et les formes graves, l'administration devrait avoir lieu moins de deux jours après l'exposition pour être efficace.
- Les stocks de vaccins de 3^e génération sont à ce jour limités et en cours d'acquisition pour faire face à l'épidémie de *Monkeypox* en cours depuis le printemps 2022. La voie intradermique est une alternative possible en cas de tensions d'approvisionnement. Cependant, cette voie d'administration est moins bien tolérée localement et nécessite la mise à disposition de matériel d'injection spécifique et une formation des personnels amenés à vacciner.
- **Des données d'efficacité très préliminaires et limitées, et ne concernant à ce jour que le *Monkeypox*, confirment l'efficacité conférée par une première dose de vaccin MVA-BN contre le MPX. L'efficacité d'une première dose de vaccin est estimée, selon les études, entre 76 et 87 %. La survenue d'infections post-vaccination (non sévères pour la majorité) a toutefois été constatée, même après une primovaccination complète.**
- **Le délai entre l'exposition et la vaccination ainsi que le délai avant d'atteindre une immunogénicité optimale semblent donc être des critères essentiels pour assurer une efficacité optimale du vaccin MVA-BN, bien que des données soient encore nécessaires pour confirmer cela, notamment par rapport à l'efficacité conférée par une 2^e dose de vaccin.**
- Il n'existe pas de donnée sur la durée de l'immunité vaccinale au-delà de 24 mois. Les données limitées sur la durée de protection conférée par le vaccin Imvanex montrent des anticorps neutralisants encore présents deux ans après une primovaccination en deux doses.
- Pour les vaccins de 3^e génération, la collecte de données d'efficacité et de tolérance en vie réelle s'avère indispensable, notamment dans les populations particulières (immunodéprimées, femmes enceintes, enfants, personnes avec antécédents d'affections dermatologiques ou cardiaques...) et dans le cadre d'une administration par voie intradermique.

Les recommandations internationales et françaises relatives à la stratégie vaccinale à mettre en place en cas de réémergence de la variole :

- En cas de réémergence de la variole, l'OMS recommande (depuis 2015) d'utiliser préférentiellement le vaccin de 2^e génération (ACAM2000, non disponible en Europe) ou de 3^e génération (MVA-BN, commercialisé sous le nom Imvanex en Europe) compte tenu de leur immunogénicité similaire et de leur meilleure tolérance comparée aux vaccins de 1^{re} génération. Cependant, en cas de flambée de la maladie et de disponibilités limitées des vaccins de 2^e et

3^e générations, les risques d'effets indésirables graves des vaccins de 1^{re} génération pourraient être jugés acceptables au regard des risques liés à la variole. L'OMS recommande également un isolement des cas et une vaccination en anneau (i.e. vaccination des contacts des cas). Cependant, plusieurs pays et des études modélisant différentes stratégies de vaccination évoquent la possibilité d'une vaccination de masse pour endiguer une épidémie qui serait devenue multicentrique et compte tenu des modes de vie et de déplacements actuels et de la faible adhésion aux mesures d'isolements des cas et des contacts.

- En France, le Plan variole 2006, actualisé en 2012, prévoit des stratégies de vaccination graduées en fonction de différents scénarios épidémiques, en priorisant le vaccin MVA-BN de 3^e génération (dont l'AMM n'a été obtenue qu'en 2013). Il recommande la reconstitution de l'équipe nationale dédiée (environ 150-200 personnes) et le renforcement des équipes zonales (850-1 000 personnes). Dès les premiers cas, la vaccination des intervenants de première ligne doit être envisagée, de même qu'une vaccination en anneau. Le scénario le plus pessimiste prévoit une vaccination généralisée à l'échelle d'une région, voire du pays. Ces scénarios ont été confirmés par l'exercice gouvernemental variole de 2019.

Les recommandations internationales et françaises relatives à la stratégie vaccinale mise en place lors de l'épidémie de *Monkeypox* qui sévit depuis le printemps 2022 dans des pays où la maladie n'était pas endémique et qui touche majoritairement des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) :

- Ces recommandations prévoient la vaccination avec le vaccin de 3^e génération uniquement en post-exposition pour les personnes ayant eu un contact à risque avec un cas de *Monkeypox* ou en préexposition pour les populations à très haut risque d'exposition. En France, quatre avis ont été émis par la HAS ainsi qu'un document de réponses rapides : les personnes éligibles déjà vaccinées contre la variole durant l'enfance ne doivent recevoir qu'une seule dose de vaccin, le schéma de vaccination recommandé pour les personnes immunodéprimées est de trois doses (deux doses en population générale). Bien que le vaccin ne soit autorisé que chez l'adulte, en contexte épidémique, la vaccination des mineurs peut être envisagée au cas par cas, après une évaluation individuelle stricte des bénéfices et des risques. Les personnes ayant été infectées par le MPX ne doivent pas se faire vacciner ou compléter leur schéma de vaccination. La voie intradermique peut être une alternative possible en cas de difficultés d'approvisionnement en vaccins.
- Dans certains pays, la vaccination des personnels de laboratoires exposés aux orthopoxvirus est recommandée avec un vaccin de 3^e génération. Les États-Unis précisent que pour les personnels exposés à des OPXV virulents comme le virus de la variole ou du MPX, un rappel vaccinal est préconisé tous les deux ans.

Les recommandations internationales sur la stratégie vaccinale relatives aux autres orthopoxvirus transmissibles à l'homme : l'OMS et les CDC aux États-Unis recommandent uniquement la vaccination de personnels de laboratoire ou de professionnels de santé exposés aux orthopoxvirus peu virulents, avec un vaccin de 3^e génération et un rappel tous les dix ans.

Les données issues d'études de modélisation montrent l'importance de prendre en compte dans les modèles, outre l'information sur le R0, les différents paramètres tels que le délai entre l'identification des cas et la mise en place des différentes mesures de contrôle (isolement des cas) et les stratégies de vaccination (en anneau ou de masse), ou encore la proportion de personnes immu-

nodéprimées au sein de la population, et de les inclure dans divers scénarios pour pouvoir choisir au mieux la stratégie permettant de limiter au maximum l'impact de l'épidémie. Les résultats des études, bien que disparates, suggèrent globalement que la stratégie de vaccination en anneau, nécessitant par conséquent un nombre de doses moindres de vaccin, même en supposant l'existence d'une immunité résiduelle non négligeable ou une certaine proportion de personnes immunodéprimées au sein de la population devrait permettre de contrôler la plupart des épidémies si les mesures de contrôle sont mises en œuvre rapidement au début de l'épidémie. Toutefois, la vaccination de masse peut s'avérer nécessaire, notamment si la stratégie d'identification et d'isolement des cas n'est pas optimale.

Les enseignements des campagnes de vaccination contre la Covid-19 et le *Monkeypox* :

- Le Plan variole 2006, prévoit la vaccination de l'ensemble de la population française en 14 jours. Compte tenu de l'expérience passée avec la Covid-19, cet objectif paraît difficilement atteignable, étant donné qu'au pic de la campagne de vaccination mi-décembre 2021, près d'un million de personnes ont été vaccinées en France en une journée. Il reste cependant nécessaire pour assurer une campagne de vaccination à grande échelle que les doses de vaccins soient disponibles et les équipes de vaccination élargies aux membres de la sécurité civile, des associations civiles et des sapeurs-pompiers. Cela nécessite donc d'anticiper l'élargissement des compétences vaccinales. Cet élargissement ne devrait concerner que l'administration des vaccins par voie sous-cutanée, la voie alternative en intradermique nécessitant une formation préalable.
- Il apparaît pertinent de mener la réflexion d'achats groupés à l'échelle européenne dans l'optique de constituer des stocks à une échelle suffisante de vaccins de 3^e génération et d'éviter la constitution de stocks nationaux parallèles plus coûteux, difficiles à constituer et soumis au risque de péremption. Des dispositifs d'injection doivent également être prévus (pour administration par voie sous-cutanée et intradermique).
- L'épidémie de 2022 de MPX a mis en évidence la difficulté de mise en œuvre de certaines mesures de contrôle considérées comme déterminantes dans le plan de réponse à une épidémie de variole (identification de l'ensemble des cas et leur isolement, associés à l'identification rapide, au suivi et à la vaccination des contacts). Ainsi, la mise en place rapide d'un dispositif de *contact tracing* de grande ampleur, activable en cas d'alerte, s'appuyant sur des ressources humaines formées et ayant une expérience en investigation d'épidémie, ainsi que de systèmes d'information adaptés est à prévoir. De plus, sur la base de l'expérience accumulée depuis 2020, une recommandation d'isolement imposé des contacts identifiés par le *contact tracing* pourrait se justifier, mais nécessite, outre des outils réglementaires à prévoir, une réflexion éthique ainsi qu'une approche concertée dans le cadre d'un dialogue avec les acteurs de la société afin d'appréhender toutes les dimensions d'une éventuelle obligation d'isolement ou de vaccination.
- Les modifications génomiques constatées surtout sur le virus SARS-CoV-2 avec des conséquences graves, et dans une moindre mesure sur le virus du *Monkeypox*, indiquent un besoin continu de surveillance génomique des virus à l'origine d'épidémies, une identification précise et une surveillance des réservoirs animaux, pour étudier leur évolution, leur transmissibilité et garantir que les approches de diagnostic, préventives et curatives mises en place restent efficaces.

- **Les données limitées relatives à l’acceptabilité de la vaccination antivariolique** : les facteurs les plus fortement associés à l’adhésion des professionnels de santé à cette vaccination sont les considérations relatives à la sécurité des vaccins et les risques ou la perception des risques liés à la maladie. En population générale, la perception des risques liés à la maladie est également l’un des facteurs prédictifs majeurs de l’adhésion de la population à la vaccination.
- **Les recommandations du groupe de travail variole du HCSP**

Au terme de son évaluation, la HAS recommande les stratégies de vaccination suivantes :

Stratégie de vaccination en cas de réémergence de la variole

La vaccination représente le moyen le plus efficace d’enrayer ou d’atténuer une épidémie de variole, dès lors que cette dernière apparaît comme une menace importante et que la balance bénéfices/risques est en faveur de la vaccination.

En cas de réémergence de la variole et selon le niveau de menace associé, la HAS recommande d’actualiser la stratégie de vaccination proposée par le HCSP en 2012 (stratégies de vaccination graduées selon cinq niveaux en fonction de différents scénarios épidémiques) en utilisant uniquement le vaccin MVA-BN de 3^e génération, en prenant en considération la mise en place d’une équipe nationale REB (formation reprenant les attributions de la composante santé de l’équipe nationale variole élargies aux autres risques épidémique et biologique) et en ouvrant la possibilité de vaccination sur la base du volontariat aux autres intervenants de première ligne, même en l’absence de menace spécifique (niveau 0). En cas de menace avérée de variole et en l’absence de cas, la HAS recommande la vaccination des équipes dédiées zonales (850-1 000 personnes) et la poursuite des vaccinations sur la base du volontariat des autres intervenants de première ligne. La survenue de cas isolés à l’extérieur du territoire français doit amener à vacciner les équipes départementales (environ 10 000 personnes) et renforcer les équipes de premières lignes appelées à vacciner, à diagnostiquer ou à traiter (100 000 personnes). Dès les premiers cas survenant sur le territoire national (niveau 3), la HAS recommande le déploiement de la vaccination à l’ensemble des intervenants de première ligne (2 millions) et la mise en place d’une vaccination en anneaux autour des cas (i.e. vaccination des contacts des cas). Le scénario le plus pessimiste (niveau 4) prévoit une vaccination généralisée à l’échelle d’une région, voire du pays. Dans ce dernier scénario, la HAS estime toutefois nécessaire de prioriser les personnes à vacciner en cas de survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français.

Niveau de menace	Populations à vacciner (priorisation du vaccin de 3 ^e génération)
Niveau 0 : menace non spécifique	Recommandation de vaccination aux personnels susceptibles de prendre directement en charge le ou les premiers cas de malades suspects, incluant les militaires : équipe nationale REB ^a à constituer Proposition de vaccination aux autres intervenants de 1 ^{re} ligne ^b sur la base du volontariat
Niveau 1 : menace avérée de variole (en l’absence de tout cas de variole)	Recommandation de vaccination aux équipes dédiées zonales composées au total de 850 à 1 000 personnes (2 000 doses de vaccins) incluant notamment les équipes hospitalières, le personnel de santé ou encore les intervenants de 1 ^{re} ligne en cas d’attaque revendiquée

Niveau de menace	Populations à vacciner (priorisation du vaccin de 3 ^e génération)
	Proposition de vaccination aux autres intervenants de 1 ^{re} ligne ^b sur la base du volontariat
Niveau 2 : cas isolés à l'extérieur du territoire	<ul style="list-style-type: none"> – Équipes dédiées zonales vaccinées à raison d'une équipe départementale associée à un CHU ou un CHR/CHG : soit environ 10 000 personnes (100/département) – Renforcement des équipes de 1^{re} ligne par des personnels de santé appelés à vacciner ou à diagnostiquer et traiter (soit environ 100 000 pour l'ensemble des départements) – Au total environ 110 000 personnes (220 000 doses de vaccins)
Niveau 3 : cas confirmés isolés ou cas dispersés sur territoire national (ou en proximité géographique du territoire national)	<ul style="list-style-type: none"> – 2 millions d'intervenants de 1^{re} ligne^b – Vaccination en anneau autour des cas : 10 000 contacts – Au total, 2 010 000 personnes à vacciner (4 020 000 doses de vaccins)
Niveau 4 : survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français	<ul style="list-style-type: none"> – Déploiement de la vaccination généralisée des personnels hospitaliers et libéraux et des personnels de la sécurité civile et défense – Vaccination généralisée éventuelle au niveau d'une région ou du pays (110 millions de doses de vaccins) – Priorisation : <ol style="list-style-type: none"> 1. Populations non confinables parce qu'indispensables au fonctionnement de la nation ou à la santé des populations (éboueurs, personnels d'établissements d'alimentations et d'articles d'hygiène et de première nécessité, de matériel médical...) 2. Personnes vulnérables non antérieurement vaccinées (immunodéprimés, femmes enceintes, enfants, personnes âgées, etc.). 3. Autres personnes non antérieurement vaccinées 4. Autres personnes antérieurement vaccinées

^a L'équipe nationale REB reprend les attributions de la composante santé de l'équipe nationale variole élargies aux autres risques épidémique et biologique. L'équipe nationale est composée de professionnels de santé, civils et militaires, des établissements de santé issus des ESRN REB : infectiologues, épidémiologistes, microbiologistes, urgentistes, réanimateurs, infirmiers, aides-soignants, ambulanciers ou pilotes de vecteurs aériens, et en tant que de besoin, de santé publique France pour la composante épidémiologique et du centre national de référence concerné en particulier du centre national de référence des orthopoxvirus (CNR orthopoxvirus) en cas de suspicion de variole.

^b Selon le Plan variole 2006, les intervenants de première ligne sont tous ceux qui peuvent être amenés, en raison de leur activité (professionnelle ou bénévole), à être en contact avec des cas de variole. Parmi les intervenants de première ligne figurent les personnes qui constitueront les équipes vaccinales et qui seraient mobilisées en cas de nécessité (vaccination dans l'entourage d'un cas ou vaccination de masse). De plus, les démineurs, les forces de l'ordre en général (policiers et gendarmes), les professionnels des unités d'intervention et d'instruction de la sécurité civile et les sapeurs-pompiers sont également concernés en raison de leurs missions, qui pourraient les amener à intervenir au contact de personnes atteintes de la variole. Plus précisément, les professionnels entrant dans les intervenants de première ligne sont : les médecins et professionnels paramédicaux libéraux, les personnels hospitaliers, les équipes d'urgence, les ambulanciers, les personnels des services funéraires, les personnels conditionnant les déchets et les linges contaminés, les personnels des laboratoires amenés à manipuler des prélèvements cutanéomuqueux ou oropharyngés de patients suspects ou contaminés, les personnels des CIRE, les secouristes, auxquels il faut ajouter les forces de l'ordre (militaires et policiers), les sapeurs-pompiers et des magistrats.

^c L'estimation du nombre de doses est une estimation haute. L'acquisition de données complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des vaccins de 3^e génération dans les populations particulières comme les femmes enceintes, les enfants, les personnes immunodéprimées ou avec antécédents d'affections dermatologiques est indispensable pour identifier au mieux les populations éligibles et/ou prioritaires à la vaccination. La vaccination de ces populations ne pourra se faire qu'au cas par cas, après une évaluation individuelle stricte des bénéfices et des risques de la vaccination en fonction du contexte épidémique. L'estimation du nombre de doses a été calculée sur la base d'un schéma vaccinal en deux doses en population générale, trois doses pour les personnes immunodéprimées et une dose pour les personnes antérieurement vaccinées dans l'enfance contre la variole en tenant compte de la couverture vaccinale réelle estimée par SPF en 2001 ou contre le *Monkeypox*.

Stratégie de vaccination en cas de survenue de cas de *Monkeypox*

Compte tenu de la morbidité et létalité moins importante des OPXV autres que la variole, et compte tenu du risque d'effets indésirables graves des vaccins de 1^{re} et 2^e générations, seuls les vaccins de 3^e génération devront être utilisés en cas d'épidémie avec un autre OPXV que la variole. En cas de survenue de *Monkeypox* et selon le niveau de menace épidémique, la HAS recommande la vaccination des populations décrites ci-dessous.

5. Niveau 1 : cas confirmés isolés ou dispersés sur le territoire national

- La mise en œuvre d'une stratégie vaccinale **réactive en post-exposition** avec le vaccin de 3^e génération uniquement administré idéalement dans les quatre jours après le contact à risque et au maximum 14 jours plus tard avec un schéma à deux doses (ou trois doses chez les sujets immunodéprimés), espacées de 28 jours, pour les personnes adultes contacts à risque d'exposition au virus de *Monkeypox* telles qu'elles seront définies par Santé publique France en fonction du contexte épidémique, incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle.
- La HAS recommande que la vaccination réactive des enfants contacts à risque (tels que définis par SpF) puisse être envisagée pour protéger les enfants exposés et possiblement plus susceptibles de développer des formes sévères de la maladie, en particulier les plus fragiles et les immunodéprimés. Toutefois, en l'absence de donnée clinique de sécurité des vaccins de 3^e génération en population pédiatrique (des données de sécurité indirectes étant néanmoins disponibles et n'ayant pas mis en évidence d'information significative susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque), la HAS recommande que la vaccination des mineurs ne soit envisagée qu'au cas par cas, par les seuls spécialistes et après une évaluation stricte des bénéfices et des risques pour le mineur concerné, dans le cadre d'une décision médicale partagée, et dans les conditions fixées aux articles L.1111-2 et suivants¹⁰ du Code de la santé publique, concernant l'information et le consentement des mineurs et des titulaires de l'autorité parentale.
- La HAS recommande que pour les personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avec un vaccin de 1^{re} génération avant 1980 et répondant à la définition de contacts à risque, une seule dose de vaccin Imvanex soit administrée. Un document justifiant de la vaccination et/ou une cicatrice gaufrée au point d'injection et cohérente avec une histoire de vaccination antivariolique constituent une preuve d'une vaccination antivariolique préalable. Pour les sujets immunodéprimés précédemment vaccinés, un schéma à trois doses reste recommandé.

6. Niveau 2 : survenues de nombreux cas simultanément sur le territoire national

- La vaccination post-exposition des personnes-contacts telle que définie au niveau 1.
- La vaccination préventive des personnes à haut risque d'exposition telles qu'elles seront définies par SpF en fonction du contexte épidémique.
- Vaccination préventive des personnels de santé amenés à prendre en charge, diagnostiquer, traiter, ou vacciner des cas ou des personnes-contact.

¹⁰ Section 1 : Principes généraux (articles L.1111-1 à L.1111-9 du Code de la santé publique). https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006185255/#LEGISCTA000006185255

Niveau de menace	Populations à vacciner (vaccin de 3 ^e génération uniquement)
Niveau 1 : cas confirmés isolés ou dispersés sur le territoire national	<ul style="list-style-type: none"> – Vaccination post-exposition des adultes contacts à risque d'exposition au virus de <i>Monkeypox</i> telles qu'elles seront définies par Santé publique France en fonction du contexte épidémique, incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle – Vaccination post-exposition à envisager au cas par cas pour les enfants contacts à risque (tels que définis par SpF) et possiblement plus susceptibles de développer des formes sévères de la maladie, en particulier les plus fragiles et les immunodéprimés – Personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avec un vaccin de 1^{re} génération avant 1980 et répondant à la définition de contacts à risque
Niveau 2 : survenues de nombreux cas simultanément sur le territoire national	<ul style="list-style-type: none"> – Vaccination post-exposition des personnes-contacts telle que définie au niveau 1 – Recommandation de vaccination : <ul style="list-style-type: none"> – Aux personnes à haut risque d'exposition telles qu'elles seront définies par SpF en fonction du contexte épidémique ; – Aux personnels de santé amenés à prendre en charge, diagnostiquer, traiter ou vacciner des cas ou des personnes-contacts.

Stratégie de vaccination en cas de survenue de cas d'autres orthopoxvirus

Compte tenu de la virulence moins importante de ces OPXV comparée au virus de la variole ou du MPX et considérant qu'il n'existe à ce jour pas de transmissions interhumaines avérées, la HAS estime que la vaccination en post-exposition peut être envisagée au cas par cas, à la suite d'une exposition accidentelle professionnelle ou pour les personnes ayant été en contact avec des animaux infectés, en raison de facteurs de risques individuels de formes graves ou à leur demande. Le cas échéant, cette vaccination post-exposition devra être effectuée avec un vaccin de 3^e génération uniquement, selon un schéma vaccinal en deux doses. Les personnes primovaccinées durant l'enfance avec un vaccin de 1^{re} génération ne devront recevoir qu'une seule dose du vaccin Imvanex. Les personnes immunodéprimées, primovaccinées ou non contre la variole durant l'enfance devront recevoir trois doses.

Toutefois, en cas de circulation interhumaine confirmée d'un orthopoxvirus (autre que variole et *Monkeypox*) faisant craindre la survenue d'une épidémie non contrôlée, une cellule d'aide à la décision pourrait proposer une stratégie vaccinale plus offensive, adaptée à la virulence, à la transmissibilité du virus et à la population concernée.

Recommandations particulières en situation de tension d'approvisionnement

La HAS insiste sur la nécessité de maintenir les stocks stratégiques de vaccins antivarioliques en cohérence avec la mise en place rapide d'une campagne de vaccination réactive lorsque le niveau de menace le justifie. **Au regard des recommandations ci-dessus, la HAS préconise de constituer des stocks comportant exclusivement des vaccins de 3^e génération.**

Administration du vaccin de 3^e génération par voie intradermique

L'acquisition de données supplémentaires d'efficacité et de sécurité lors d'études en vie réelle dans le cadre de l'utilisation de la voie intradermique (ID) est nécessaire. Toutefois, deux études ont montré une immunogénicité non inférieure de la voie ID à des doses cinq à dix fois inférieures par rapport à la voie sous-cutanée, bien que la tolérance locale soit moins bonne.

En cas de tensions d'approvisionnement en vaccins de 3^e génération, la voie ID à la dose de 0,1 ml (contre 0,5 ml pour la voie sous-cutanée) peut être envisagée comme une alternative possible. La voie ID doit être utilisée préférentiellement en deuxième dose chez les personnes ayant reçu une première dose par voie sous-cutanée (SC) et n'ayant pas ou peu présenté de réaction au site d'injection. Si l'épargne de doses est un enjeu majeur, alors la voie ID pourra être utilisée dès la 1^{re} dose. Les deux voies d'administration sont interchangeables pour finir le schéma de vaccination. Pour les personnes avec antécédents de cicatrice chéloïde, seule la voie SC est recommandée.

L'administration par voie ID nécessite la **mise à disposition de matériel d'injection spécifique** (seringues à tuberculine avec aiguilles de 27 ou 26 gauges [code couleur gris ou marron en Europe], de 6,35 mm à 12,7 mm à biseau court) et **devra être effectuée par des professionnels de santé formés et si possible expérimentés dans la technique d'injection intradermique**, afin de réduire le risque de mésusage au moment de l'injection. Des dispositifs d'injection sans aiguille commencent à être utilisés pour l'administration de vaccins et pourraient permettre l'injection par voie ID par des vaccinateurs non expérimentés ou non formés.

Utilisation des vaccins de 1^{re} génération

La HAS recommande de constituer des stocks de vaccins avec uniquement le vaccin de 3^e génération.

Toutefois, en cas de tensions critiques d'approvisionnement des vaccins de 3^e génération et de survenue de nombreux cas de variole sur le territoire français (niveau 4), la décision de vacciner avec le vaccin de 1^{re} génération devra être prise en dernier recours au niveau gouvernemental à l'issue d'une analyse bénéfice/risque qui devra être effectuée en fonction de la situation. Dans tous les cas, les vaccins de 1^{re} génération ne pourront être proposés qu'aux personnes ne présentant pas, individuellement ni chez aucune personne de leur entourage proche, de contre-indication aux vaccins de 1^{re} génération.

La mise à disposition du matériel d'injection et des équipements de protection individuelle en quantité suffisante est indispensable, de même qu'une formation des personnels vaccinant à la technique d'injection. Des documents d'informations à visée des patients sont également à prévoir afin de les informer des risques d'effets indésirables et de la conduite à tenir afin de les prévenir (notamment vis-à-vis de leur entourage) ou en cas de survenue.

Table des annexes

Annexe 1.	Saisine	72
Annexe 2.	Modalités de recherche et sélection bibliographique	74
Annexe 3.	Diagramme de sélection des études	78
Annexe 4.	Vaccins antivarioliques disponibles dans le monde	79
Annexe 5.	Résumé des caractéristiques du « vaccin Sanofi-Pasteur » de 1 ^{re} génération	83
Annexe 6.	Les traitements possibles contre les orthopoxvirus	88
Annexe 7.	Stratégie vaccinale Plan variole : propositions du HCSP	90

Table des tableaux

Tableau 1 : Immunogénicité à 24 mois après primovaccination en deux doses avec Imvanex	31
Tableau 2 : Taux de séroconversion chez les sujets sains et les populations particulières précédemment immunisées contre le virus de la vaccine	32
Tableau 3 : Moyenne géométrique des titres d'anticorps après une dose de rappel par Imvanex chez des personnes primovaccinées	33
Tableau 4 : Stratégie vaccinale à mettre en œuvre en fonction du niveau de menace (HCSP 2012)	39

Annexe 1. Saisine



Direction générale de
la santé

SOUS-DIRECTION VEILLE ET SECURITE SANITAIRE
BUREAU PREPARATION AUX CRISES
Affaire suivie par : Catherine MESSINA-GOURLLOT
Tél. : 07.64.50.30.74
Mèl. : catherine.messina-gourlot@sante.gouv.fr

Paris, le 11 AVR. 2022

Nos réf. : D.22-004205

Le Directeur général adjoint de la santé

à

Madame la Présidente du Collège de la
Haute Autorité de santé

Objet : Saisine de la Haute Autorité de santé (HAS) relative à la révision des doctrines de lutte contre une réémergence de la variole

Réf. : Saisine du HCSP relative à la révision des plans de lutte contre la variole du 15 avril 2011 ;
Avis du 21 décembre 2012 relatif à la révision du plan variole ;
Avis du Comité technique des vaccinations du 30 janvier 2003 relatifs à la vaccination antivariolique ;
Plan gouvernemental de réponse à une réintroduction du virus de la variole - septembre 2019.

Madame la Présidente,

Au regard des enseignements de la crise sanitaire que nous traversons et particulièrement en prenant en compte les éléments issus :

- de la campagne de vaccination contre le SARS-CoV-2 ;
- des mesures individuelles et collectives permettant de limiter la circulation d'un virus à transmission respiratoire ;
- de l'utilisation des systèmes d'information et de communication mais également des réseaux sociaux ;
- des enseignements de l'exercice gouvernemental variole 2019.

Une révision des doctrines de lutte contre une réémergence de la variole, dans les suites de la révision du plan variole du SGDSN en 2019 paraît nécessaire. Ces évolutions devront également tenir compte de l'augmentation du nombre de cas importés en Europe et aux Etats-Unis d'Amérique, de la variole simienne, un autre orthopoxvirus dont la réponse immunitaire croise celle de la variole et dont la propagation est pour une part liée au déclin de l'« immunité collective » antivariolique mondiale¹.

L'arsenal thérapeutique pour lutter contre les orthopoxvirus s'est en effet, étoffé, susceptible de modifier de façon importante la stratégie de prévention et de vaccination, avec l'arrivée d'un vaccin de 3^{ème}

¹ Grant R, Nguyen LL, Breban R. Modelling human-to-human transmission of monkeypox. Bull World Health Organ. 2020;98(9):638-640. doi:10.2471/BLT.19.242347

14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP
Tél. 01 40 56 60 00 - www.social-sante.gouv.fr

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux. Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dgs-rgpd@sante.gouv.fr ou par voie postale. Pour en savoir plus : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-cookies>

génération et d'un antiviral pour lequel l'Agence européenne des médicaments vient d'accorder une autorisation de mise sur le marché en janvier 2022.

Je souhaite donc disposer de l'expertise de la Commission Technique des Vaccinations de la Haute Autorité de santé, afin de mettre à jour l'avis du 21 décembre 2012 portant sur la révision des plans de lutte contre la variole qui lui-même avait procédé à l'actualisation des avis antérieurs du Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

En cas de menace sanitaire grave, dont la réémergence de la variole, le ministre chargé de la Santé peut, sur le fondement du code de la santé publique, prendre un large spectre de dispositions et mesures d'urgence aux fins d'en prévenir et d'en limiter les conséquences sur la santé de la population. Parmi celles-ci, l'instauration de la vaccination antivariolique ou l'autorisation de thérapeutiques innovantes peuvent être appliquées.

En conséquence, pour les vaccins de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} générations, je vous remercie d'évaluer la pertinence, le cas échéant d'émettre des recommandations sur les éléments suivants :

- les populations cibles ;
- les indications et contre-indications en cohérence avec la situation épidémique ;
- la stratégie vaccinale ;
- les objectifs en termes d'immunisation ainsi que les délais l'obtention de ces objectifs.

Je souhaite disposer des travaux demandés avant la fin du mois septembre 2022.

Vous veillerez à inscrire vos travaux en cohérence avec ceux menés en parallèle par le Haut Conseil de Santé Publique sur la même thématique. Vous trouverez pour votre parfaite information, la copie de la saisine du HCSP jointe à ce courrier.

Mes services restent à votre disposition pour toute précision.

Je vous prie de croire, Madame la Présidente, en l'assurance de ma haute considération.



Grégory EMERY

Copies :

Bernard FALIU (HCSP)
Lionel LACHENAUD (SGDSN)
Haude TYMEN (IRBA)
Olivier FERRARI (IRBA - CNR Orthopoxvirus)

Annexe 2. Modalités de recherche et sélection bibliographique

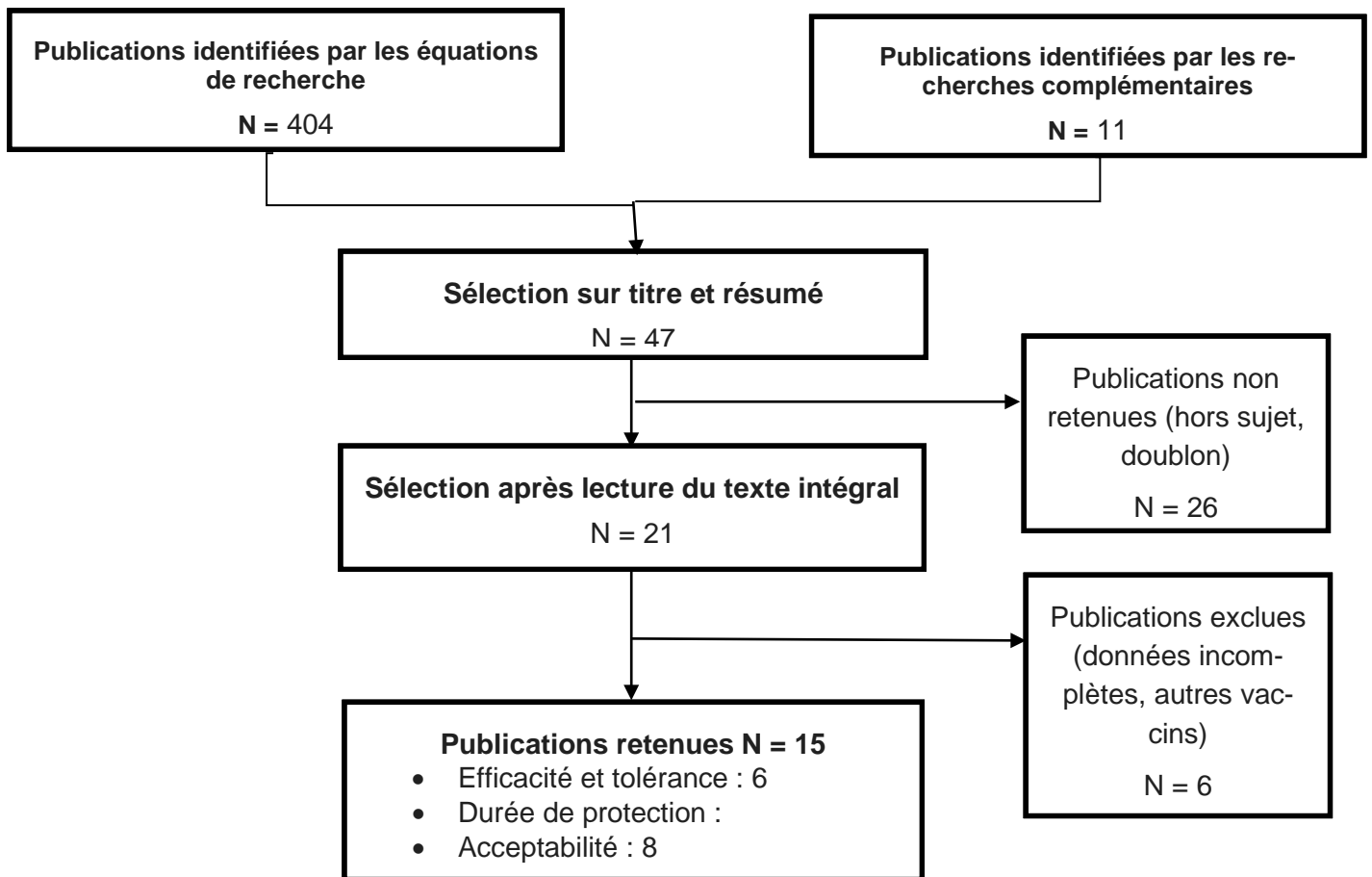
Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	de	Nombre de références trouvées
Doctrines de lutte contre la variole : transmission du virus de la variole				
Étape 1	ti,if("smallpox") OR MJMESH.EXACT("Variola virus") OR MJMESH.EXACT("Smallpox") OR MJEMB.EXACT("smallpox") OR MJEMB.EXACT("Smallpox virus")	Janv. 2012		132
AND Étape 2	ti,if(transmission) OR ti,if(epidemiolog*) OR MJMESH.EXACT("Disease Transmission, Infectious") OR MJMESH.EXACT("Epidemiology") OR MJEMB.EXACT("disease transmission") OR MJEMB.EXACT("epidemiology")	- Juil. 2022		
Doctrines de lutte contre la variole : efficacité des vaccins				
Étape 3	ti,if(dryvax) OR ti,if("MVA-BN") OR MESH.EXACT("Smallpox Vaccine") OR EMB.EXACT("Smallpox Vaccine") OR ti,if("smallpox vaccine") OR ti,if("smallpox vaccines") OR ti,if("smallpox vaccination") OR ti,if(imvanex) OR ti,if(jynneos) OR ti,if(imvamune) OR tndrug(imvamune) OR tndrug(imvanex) OR tndrug(jynneos)	Janv. 2012		83
AND Étape 4	MESH.EXACT("Relative Biological Effectiveness") OR EMB.EXACT("drug efficacy") OR ti(efficacy) OR ti(effective) OR ti(effectiveness) OR ti(effectivity) OR ti(efficiency)	- Juil. 2022		
NOT Étape 5	EMB.EXACT(letter) OR EMB.EXACT(editorial) OR DTYPE(letter) OR DTYPE(editorial) OR DTYPE(news) OR DTYPE(comment) OR DTYPE(commentary)			
Doctrines de lutte contre la variole : tolérance et sécurité des vaccins				
Étape 3		Janv. 2012		137
AND Étape 6	ti,if(safe) OR ti,if(safety) OR ti,if(safely) OR EMB.EXACT("safety") OR MESH.EXACT("Safety") OR ti(adverse effect) OR ti(side effects) OR ti(side effect) OR ti(adverse reaction) OR ti(adverse reactions) OR ti(undesirable effects) OR ti(undesirable effect) OR ti(injurious effect) OR ti(Injurious effects) OR ti(complication) OR ti(complications) OR ti(immunogenicity) OR ti(toxicity) OR ti(toxicities) OR ti(toxic) OR ti(contraindicat*) OR EMB.EXACT("adverse drug reaction") OR EMB.EXACT("contraindication") OR EMB.EXACT("side effect") OR EMB.EXACT("adverse event") OR EMB.EXACT("complication") OR MESH.EXACT("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR MESH.EXACT("Allergy and Immunology") OR MESH.EXACT("Contraindications, Drug") OR	- Juil. 2022		

	MESH.EXACT("Long Term Adverse Effects") OR ti,if(allergic PRE/0 reaction*) OR ti,if(anaphylaxis) OR ti,if(adverse PRE/0 effect*) OR ti,if(adverse PRE/0 reaction*) OR ti,if(adverse PRE/0 event*) OR ti,if(side PR/0 effect*) OR MJEMB.EXACT("adverse event") OR MJEMB.EXACT("adverse drug reaction")		
Doctrines de lutte contre la variole : vaccins de 4e génération			
Étape 7	ti,if(nyvac) OR ti,if(LC16m8delta) OR tndrug(nyvac) OR tndrug(LC16m8delta)	Janv. 2012 - Juil. 2022	38
Doctrines de lutte contre la variole : acceptabilité de la vaccination			
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		Janv. 2012 - Juil. 2022	87
Étape 8	MJMESH.EXACT("Vaccination Refusal") OR MJMESH.EXACT("Vaccination Hesitancy") OR TI(acceptance) OR ti(willingness) OR Ti(acceptability*) OR ti(intention) OR ti(hesitancy) OR ti(injection PRE/0 rejection) OR ti(refusal) OR ti(attitude*) OR ti(belief*)		
AND Étape 9	ti(vaccination) OR ti(vaccinations) OR ti(vaccin*) OR MJMESH.EXACT("Vaccination")		
AND Étape 10	TI(meta PRE/0 analys[*3]) OR TI(metaanalys[*3]) OR TI(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI(systematic* PRE/0 literature PRE/0 review[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 overview[*3]) OR TI(systematic* PRE/0 review[*3]) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)		
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 2012 - Juil. 2022	41
Étape 8 AND Étape 9			
AND Étape 11	TI(consensus) OR TI(guideline[*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR TI(recommendation[*1]) OR TI(statement[*1]) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR EMB.EXACT(consensus development) OR EMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)		
Doctrines de lutte contre la variole : co-administration antivirale et vaccin Immunogénicité et efficacité			
Étape 4		Janv. 2012 - Juil. 2022	9
OR Étape12	MESH.EXACT("Immunogenicity, Vaccine") OR EMB.EXACT("vaccine immunogenicity") OR		

	ti,if(immunogenicity)		
AND Étape 3			
AND Étape 12	ti,if(antiviral) OR ti,if(tecovirimat) OR ti,if(ST-246) OR subst("Tecovirimat") OR ti,if(brincidofovir) OR subst("brincidofovir") OR ti,if(CMX001) OR ti,if(CMX 001) OR ti,if(cidofovir) OR subst("cidofovir ") OR EMB.EXACT("antivirus agent") OR EMB.EXACT("tecovirimat") OR EMB.EXACT("cidofovir") OR EMB.EXACT("brincidofovir") OR MESH.EXACT("Cidofovir") OR MESH.EXACT("Antiviral Agents")		
Doctrines de lutte contre la variole : enfants			
Étape 1		Janv. 2012	70
AND Étape 13	MESH.EXACT("Child, Preschool") OR MESH.EXACT("Child") OR MESH.EXACT("Adolescent") OR MESH.EXACT("Infant") OR MESH.EXACT("Infant, Newborn") OR EMB.EXACT("infant") OR EMB.EXACT("preschool child") OR EMB.EXACT("adolescent") OR EMB.EXACT("toddler") OR EMB.EXACT("child") OR EMB.EXACT("newborn") OR EMB.EXACT("baby") OR EMB.EXACT("school child") OR ti(infant*) OR ti(child*) OR ti(adolescent*) OR ti(kid*) OR ti(teen*) OR ti(boy*) OR ti(girl*)	- Jul. 2022	
Doctrines de lutte contre la variole : vaccination et enfants		Janv. 2012 - Jul. 2022	9
Étape 3 AND Étape 13			
Doctrines de lutte contre la variole : vaccination et femmes enceintes		Janv. 2012 - Jul. 2022	4
Étape 3			
AND Étape 14	ti,if(pregnan*) OR EMB.EXACT("pregnancy") OR EMB.EXACT("pregnant woman") OR MESH.EXACT("Pregnant Women") OR MESH.EXACT("Pregnancy")		
Doctrines de lutte contre la variole : immunodéprimés			
Étape 1		Janv. 2012	3
AND Étape 15	ti,if(immunocompromised) OR ti,if(immunosuppressed) OR ti,if(immunodeficient) OR ti,if(immuno-compromised) OR MESH.EXACT("Immunocompromised Host") OR EMB.EXACT("immunocompromised patient") OR EMB.EXACT("immune deficiency")	- Jul. 2022	
Doctrines de lutte contre la variole : vaccination et immunodéprimés			
Étape 3 AND Étape 15		Janv. 2012	3

	- Juil. 2022	
--	--------------	--

Annexe 3. Diagramme de sélection des études



Annexe 4. Vaccins antivarioliques disponibles dans le monde

Pays	Vaccin	Calendrier	Type de vaccin	Laboratoire	Date de l'AMM	Indication
USA, Australie, Singapour	ACAM2000	1 dose, percutané (scarification), booster tous les 3 ans	Vaccin vivant répliquatif dérivé de la souche NYCBH (<i>NY City Board of Health</i>) de la vaccine	Émergent	8/2007	Immunisation active contre la variole chez les personnes jugées à haut risque d'exposition
USA	Jynneos*	2 doses, s.c. - booster chez primovaccinés	Vaccin vivant atténué à partir de la souche Ankara (<i>Modified Vaccinia Ankara, attenuated</i>) (MVA), non répliquatif	Bavarian Nordic	9/2019	Prévention de la variole et de la variole du singe chez les adultes de 18 ans et plus, jugés à haut risque d'exposition
USA	APSV (Aventis-Pasteur <i>smallpox vaccine</i>)	1 dose, scarification	Vaccin vivant répliquatif dérivé de la souche NYCBH	Aventis-Pasteur	<i>Investigational vaccine IND/EUA held by CDC</i>	Stock national stratégique – urgence variole
Canada	Imvamune	2 doses, s.c. - booster chez primovaccinés	Vaccin vivant atténué à partir de la souche Ankara, non répliquatif	Bavarian Nordic	11/2013 (extension d'indication <i>Monkeypox</i> en 11/2020)	Prévention de la variole, de la variole du singe et des infections à orthopoxvirus chez les adultes de 18 ans et plus jugés à haut risque d'exposition
Canada	<i>Smallpox vaccine (dried and frozen liquid formulation)</i>	1 dose, scarification	Vaccin vivant répliquatif dérivé de la souche NYCBH	Aventis-Pasteur	Réserve stratégique	Réservé aux situations d'urgences – immunisation active contre la variole
Japon	LC16m8©	1 dose, scarification	Vaccin vivant atténué répliquatif dérivé de la souche Lister	Chemo-Sero-Therapeutic Institute (Kaketsuken)	1975: Chiba Serum Institute, depuis 2003 Kaketsuken	Immunisation active contre la variole
Europe	Imvanex	2 doses, s.c. - booster chez primovaccinés	Vaccin vivant atténué à partir de la souche Ankara, non répliquatif	Bavarian Nordic	7/2013 (extension d'indication <i>Monkeypox</i>)	Immunisation active contre la variole chez les personnes de 18 ans et plus

Pays	Vaccin	Calendrier	Type de vaccin	Laboratoire	Date de l'AMM	Indication
					en 22/07/2022)	
France	Pourquier	1 dose (scarification), 1 rappel tous les dix ans (sauf voyageurs : tous les 3 ans)	Vaccin vivant atténué répliatif dérivé de la souche Lister	Pourquier	Abrogée	Prévention de la variole chez les personnes ≥ 1 an
		1 dose (scarification), 1 rappel tous les dix ans (sauf voyageurs : tous les 3 ans)	Vaccin vivant atténué répliatif dérivé de la souche Lister	Aventis-Pasteur	Abrogée	Prévention de la variole chez les personnes ≥ 1 an

Les vaccins Jynneos (États-Unis), Imvamune (Canada) et Imvanex (Europe) sont identiques, mais commercialisés sous des noms de marque différents.

* À la suite de l'épidémie de *Monkeypox* qui a débuté en mai 2022, des stocks de Jynneos (MVA-BN) ont également été commandés pour la vaccination contre la variole du singe en France¹¹.

Les modifications apportées aux processus de fabrication des vaccins de 2^e génération par rapport à ceux des vaccins de 1^{re} génération visaient à améliorer plusieurs paramètres, notamment l'homogénéité et la stabilité d'un lot à l'autre, et à minimiser le risque théorique de contaminations par des agents adventices. Cependant, l'avantage majeur des vaccins de 2^e génération est qu'ils sont basés sur la même souche virale (Lister) ou une très proche (NYCBH) que celle utilisée durant la campagne d'éradication et qui a fait ses preuves dans l'efficacité contre la variole humaine. Néanmoins, les effets secondaires attendus sont proches de ceux des vaccins de 1^{re} génération, car ils sont répliatifs *in vivo*.

7. Vaccin Sanofi-Pasteur (2^e génération)

Après le vaccin de 1^{re} génération, Sanofi-Pasteur a développé un vaccin de 2^e génération produit sur des cellules embryonnaires de poulet. Le mode d'administration et le schéma vaccinal prévus étaient les mêmes que pour la 1^{re} génération. Ces vaccins n'ont jamais été utilisés en population générale, car ils étaient réservés à la situation de réémergence de la variole.

8. Vaccin ACAM2000[®] (2^e génération)

Ce vaccin n'est actuellement pas disponible en Europe et n'a jamais été utilisé en France.

¹¹ Arrêté du 25 mai 2022 autorisant l'utilisation de vaccins dans le cadre de la prise en charge des personnes-contacts à risque d'une personne contaminée par le virus *Monkeypox*. JORF n° 0122 du 26 mai 2022. Texte n° 18

Développé par le laboratoire Emergent Product Development Gaithersbur à partir de la souche NYCBH de la vaccine, il dispose d'une AMM aux États-Unis depuis 2007, ainsi qu'en Australie et à Singapour contre la variole. Il est adapté en culture cellulaire. Le schéma vaccinal se présente en une dose unique. Une goutte d'ACAM2000 est administrée par voie percutanée (scarification) à l'aide de 15 piqûres par aiguille bifurquée. Parmi les effets indésirables graves d'ACAM2000 signalés lors des essais cliniques figurent notamment la myopéricardite et la myocardiopathie. La seule contre-indication formelle est une immunodéficience sévère ; des précautions particulières sont mentionnées pour des populations particulières (femmes enceintes, jeunes enfants, patients avec antécédents d'eczéma, etc.).

Le 28 septembre 2022, il a été recommandé aux États-Unis dans la prévention contre le MPXV par les CDC (138) (schéma vaccinal une dose) chez les individus de plus d'un an dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (*expanded access*).

9. LC16m8[®] (3^e génération)

Ce vaccin, indiqué dans la prévention de la variole, dispose d'une AMM au Japon. Il a été développé dans les années 1970 afin de répondre à la problématique liée aux effets indésirables induits par la souche Ikeda de la vaccine utilisée pour la vaccination antivariolique au Japon.

Il s'agit d'un vaccin vivant atténué répliatif dérivé de la souche Lister de la vaccine. Des études non cliniques ont montré une immunogénicité équivalente au vaccin ACAM2000 (139). La technique d'administration consiste en cinq à dix punctures avec une aiguille bifurquée. Il a été administré dans les années 1970 à plus de 50 000 enfants au Japon et a démontré une bonne tolérance. Le vaccin LC16m8[®] doit toutefois être utilisé avec prudence chez toute personne immunodéprimée ou atteinte de dermatite atopique, ou pendant la grossesse, ou qui a eu une réaction allergique à l'un des composants du vaccin. Les effets secondaires observés après l'administration du vaccin LC16m8[®], la plupart du temps d'intensité modérée, comprennent des lymphadénopathies, de la fièvre, de la fatigue, des éruptions cutanées, des douleurs articulaires, et un risque d'auto-inoculation. L'incidence des effets secondaires chez les primovaccinés est significativement plus élevée que chez les personnes antérieurement vaccinées.

10. Vaccin inactivé OspaVir et vaccin oral TEOVac

Le vaccin OspaVir (140, 141) est un dérivé de la souche Lister (souche L-IVP) inactivé par irradiation aux rayons gamma. En 1977, le vaccin a été évalué dans un essai en primovaccination par injection intramusculaire suivi de l'administration d'un vaccin de 1^{re} génération de la souche Lister un à sept jours plus tard. Un cas d'encéphalite chez un enfant avec une macrocéphalie congénitale a été rapporté parmi les 23 000 vaccinés (tous avaient plus de 3 ans). Il n'y a pas de donnée publiée sur l'efficacité de cette approche. OspaVir est autorisé en Russie.

La Russie a aussi développé un vaccin vivant administré par voie orale, sous forme de comprimés, vers la fin de la campagne d'éradication de la variole. TEOVac **Erreur ! Signet non défini.** est issu de la souche B-51 du virus de la vaccine et a montré un effet protecteur contre la variole après contact avec des patients infectés. Lors d'un essai clinique, ce vaccin a induit une réponse anticorps largement neutralisante chez les sujets naïfs de vaccination, plus importante que chez les sujets primovaccinés. Il est contre-indiqué en cas de grossesse et d'affections hépatiques et rénales. Les effets indésirables sont plus nombreux et plus graves en cas de revaccination (plus de quinze ans après), bien qu'ils restent moins nombreux qu'en cas de revaccination par un vaccin de 1^{re} génération administré par scarification. Les événements indésirables signalés dans la littérature

comprennent la fièvre, l'œdème gingival, l'hyperémie faciale, l'hypertrophie des ganglions lymphatiques sous-axillaires, l'amygdalite (ulcéro-nécrotique), et l'asthénie systémique. Ces réactions post-vaccinales étaient d'intensité modérée. La cause principale des réactions inflammatoires locales s'est avérée être des surinfections opportunistes.

11. Vaccins de 4^e génération en cours de développement

Une meilleure compréhension de l'immunologie des poxvirus, l'identification des épitopes des lymphocytes T et B et les progrès des approches en immunologie ont rendu possible le développement de vaccins sous unitaires antivarioliques de 4^e génération. Les vaccins antivarioliques de 4^e génération consistent en des sous-unités (acides nucléiques, protéines) du virus de la vaccine (VACV). Plusieurs candidats vaccins sont en cours de développement, à différents stades, mais aucun n'est à ce jour en phase clinique de développement. Ils sont brièvement décrits ici, car ils présenteraient une bien meilleure tolérance. En revanche, les sous-unités vaccinales pourraient induire une réponse immunologique plus faible que le virus entier (141).

Parmi les candidats les plus prometteurs figurent les combinaisons de protéines MV et EV qui lorsqu'elles sont injectées sous forme de formulations d'ADN ou de protéine provoquent des réponses immunitaires fortes et protectrices contre un certain nombre de poxvirus, notamment le virus de la vaccine, le virus de l'ectromélie de la souris et le MPXV.

Des vaccins de 4^e génération ont été développés à partir de protéines virales produites par génie génétique, notamment LC16m8 Δ [®] et NYVAC. Le vaccin LC16m8 Δ [®] a été obtenu à partir de LC16m8[®] après délétion du gène B5R, gène responsable de la formation de grandes plaques et de la capacité de prolifération sur cellules Vero. Chez le lapin, la taille de plaque et la réaction cutanée sont similaires à celles obtenues avec LC16m8[®]. LC16m8 Δ [®] est non pathogène chez les souris immunodéficientes sévères à immunodéficiences combinées. En outre, LC16m8 Δ [®] est > 500 fois plus efficace que MVA, pour induire des réponses immunitaires murines contre la vaccine pathogène (142). Aucune étude n'a été conduite chez l'Homme.

D'autres exemples de vaccins sous-unitaires comprennent un vaccin à base de peptides multi-épitopes, un vaccin à base de protéine B5R produit dans des plantes et un vaccin muqueux inactivé. Des vaccins peptidiques basés sur des motifs HLA capables d'induire des réponses immunitaires dans une large population sont également à l'étude. Ces vaccins sous-unitaires présentent des avantages notables : une composition bien définie, une absence de contaminants viraux ou bactériens, une capacité d'adaptation facile aux applications multivalentes, une production rapide et un meilleur profil de sécurité.

Ainsi, ces candidats vaccins pourraient être utilisés dans le cadre de la biodéfense et pourraient permettre de prévenir ou de contenir des épidémies. Le vaccin idéal serait un vaccin présentant un meilleur profil de sécurité et plus antigénique (de préférence en une seule dose) que les vaccins existants, produit à faible coût, avec une longue durée de conservation et un stockage facile (130).

En l'absence de résurgence de la variole ou de menaces crédibles d'attaques bioterroristes, le financement de la recherche dans ce domaine est limité. Il n'existe pas d'installations de production à grande échelle capables de fabriquer de grands lots ; ces installations sont coûteuses à créer et à exploiter.

Annexe 5. Résumé des caractéristiques du « vaccin Sanofi-Pasteur » de 1^{re} génération

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

30 AVR. 2004

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIÉ ET STABILISÉ LIQUIDE, suspension pour multipuncture en récipient multidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Culture de virus vaccinal souche Elstree du « Lister Institute » purifiée $\geq 10^6$ p.f.u.*
Pour 1 ml

* « Pock forming unit »

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension pour multipuncture en récipient multidose.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce vaccin est indiqué dans la prévention de la variole.
La mise en œuvre de la vaccination est subordonnée à la décision des autorités de santé françaises.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Une dose correspond à une goutte de vaccin extraite entre les deux pointes du dispositif d'administration (aiguilles bifurquées).

Mode d'administration

Le vaccinateur doit porter des gants non stériles à usage unique et les changer pour chaque sujet à vacciner. Il doit également porter des lunettes de protection.

L'administration des vaccins se fait par piqûres multiples à l'aide d'une aiguille bifurquée stérile à usage unique dans la face externe du bras au niveau de l'insertion du muscle deltoïde

Préparation de la peau

Pas de préparation de la zone à vacciner. L'utilisation d'un antiseptique pourrait inactiver le virus vaccinal. Dans le cas où l'endroit choisi pour vacciner serait manifestement souillé, nettoyer avec un linge humidifié à l'eau puis laisser sécher.

Prélèvement du vaccin

Enlever les protections plastiques de l'aiguille bifurquée et saisir entre deux doigts cette aiguille par la partie non bifurquée (ne pas toucher la partie bifurquée).

Plonger les pointes de l'aiguille bifurquée stérile à usage unique verticalement dans le vaccin. Une goutte de vaccin se formera entre les deux pointes de l'aiguille.

Retirer l'aiguille en prenant soin de ne pas toucher les bords du récipient et vérifier visuellement la présence de la goutte entre les deux pointes de l'aiguille. Ne jamais replonger l'aiguille dans le récipient de vaccin si les pointes ont touché la peau.

GRUPP_ATU0001_cohortevariolovaccin01_2451REN_04_ATU0 VAV AvP_A.doc

4

Mode d'administration

Tenir l'aiguille perpendiculairement à la peau.

Après avoir tendu la peau du deltoïde, piquer perpendiculairement à la peau avec l'aiguille. Cette première piqûre dépose en même temps la goutte de suspension vaccinale. Faire rapidement 15 piqûres au centre de la goutte.

Une application correcte doit faire apparaître sur la peau l'empreinte des impacts réalisés avec l'aiguille et une goutte de sang doit apparaître dans les 15 à 20 secondes. Recouvrir d'un pansement formé d'une gaze (environ 3cm x 3cm) fixée sur ses 4-côtés à l'aide d'une bande adhésive en respectant le centre qui ne doit pas être recouvert.

Le pansement doit être renouvelé au minimum 2 fois par semaine dans un milieu médicalisé.

Après utilisation, l'aiguille doit être déposée dans un conteneur de sécurité adapté à l'élimination des déchets infectieux et éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

Utiliser une aiguille bifurquée stérile à usage unique neuve pour chaque sujet.

A chaque renouvellement, les pansements souillés doivent être déposés dans un conteneur de sécurité adapté à l'élimination des déchets infectieux et éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

4.3 Contre-indications

Les contre-indications pour la vaccination d'un individu doivent être prises en compte si elles sont identifiées chez celui-ci ou chez un de ses proches (personnes vivant sous le même toit), compte tenu des accidents d'inoculation du virus de la vaccine.

Hors contexte d'urgence¹ (avant survenue d'un cas de variole dans le monde), la vaccination sera effectuée selon les recommandations nationales dans le respect de toutes les contre-indications.

Dans un contexte d'urgence¹ (après survenue d'un cas de variole dans le monde et a fortiori en France), la prise en compte ou non des contre-indications dépend du niveau d'exposition au virus. Dans ce contexte, il convient de se référer aux recommandations nationales.

Les contre-indications sont les suivantes:

a/ Affections cutanées :

- Dermatoses érythémato-squameuses disséminées (risque d'érythrodermie) :
 - eczéma en évolution / antécédent d'eczéma
 - dermatite atopique en poussée / antécédent de dermatite atopique
 - psoriasis étendu en poussée / antécédent de psoriasis étendu
 - toxidermie grave (maladie de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson)
 - allergie connue à un des composants du vaccin, réaction allergique lors d'une précédente injection du vaccin
- Autres dermatoses potentiellement érythrodermiques en poussée : Maladie de Darier, pityriasis rubra pilaire, pemphigus foliacé, lichen plan bulleux / antécédents de ces pathologies
- Contre-indications temporaires de la vaccination = contre-indications retenues jusqu'à résolution de l'affection cutanée puis vaccination en dehors de la zone lésée :
 - brûlures
 - impétigo
 - varicelle
 - zona
 - herpès
 - acné sévère (acné conglobata)
 - pyodermite
 - psoriasis limité à quelques plaques

¹ notion d'urgence définie par la survenue d'un cas de variole dans le monde, confirmé par l'OMS
31GRP_ATUAnu_cohorte/variole/avaria 24/09/2014 ATU6 VAV AnP_R.doc

- incision chirurgicale non cicatrisée
- pathologie oculaire (conjonctive et cornée) entraînant des lésions prurigineuses ou une inflammation

b/ Affections malignes évolutives

- lymphome
- leucémie
- toute affection maligne localisée ou généralisée

Antécédent de maladie de Hodgkin

c/ Déficiences immunitaires congénitales ou acquises / maladies du système immunitaire

- sujets séropositifs pour le VIH / Patients atteints de SIDA
- agammaglobulinémie
- hypogammaglobulinémie
- autres déficiences immunitaires non iatrogènes
- granulomatose septique chronique
- maladies autoimmunes

d/ Traitements susceptibles d'avoir un effet immunosuppresseur

- corticothérapie par voie systémique (orale ou parentérale).
Parmi les facteurs de risque d'immunosuppression dans les maladies systémiques justifiant une corticothérapie, en particulier le lupus, les fortes doses de corticothérapie en début de traitement ou les corticothérapies prolongées constituent un facteur de risque validé.
Les corticoïdes inhalés ne sont pas une contre-indication.
Les corticoïdes à usage topique devront être arrêtés temporairement.
- anti-néoplasiques (agents alkylants, anti-métabolites, alcaloïdes, antibiotiques cytotoxiques..)
- immunomodulateurs (cyclosporine, tacrolimus, mycophénolate...)
- transplantation d'organes
- transplantation médullaire datant de moins d'un an ou réaction du greffon contre l'hôte

e/ Maladies du système nerveux central neuro-dégénératives, infectieuses ou tumorales évolutives

g/ Femme enceinte

h/ Enfants de moins d'un an

i/ Maladie infectieuse aiguë en cours

j/ En cas d'hypertension artérielle reconnue, de cardiopathie ischémique et d'antécédent de myocardiopathie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Dans le cadre des mesures prévues pour l'utilisation du vaccin, son administration ne peut se faire qu'après :

- s'être assuré de la bonne compréhension par le patient de toutes les informations qui lui ont été délivrées, et
- l'obtention d'une attestation d'information de vaccination dûment signée.

Après administration du vaccin, le virus de la vaccine se réplique dans les cellules basales de l'épiderme avec formation d'une lésion au site d'administration : on parle alors de "prise vaccinale". Après primo-vaccination, la lésion locale apparaît dans les 3 jours qui suivent. Cette lésion prend l'aspect, du 7^{ème} au 14^{ème} jour, d'une pustule entourée d'une aréole rouge et infiltrée, parfois accompagnée d'une adénite régionale. Une croûte se forme à partir du 14^{ème} jour, elle tombe autour du 21^{ème} jour, laissant une cicatrice gaufrée indélébile. La surveillance des lésions post-vaccinales permet de s'assurer de la qualité de la vaccination. A la fin de la 1^{ère} semaine, des symptômes à type de fièvre, malaise et lymphadénite régionale peuvent

Vaccinia necrosum : (1 à 2 mort par million - primovaccination ou rappel)

Elle n'apparaissait que chez les personnes atteintes d'un déficit immunitaire. Chez ces personnes, la lésion vaccinale ne guérissait pas, des lésions secondaires apparaissant parfois ailleurs sur le corps, et l'ensemble des lésions s'étendait progressivement jusqu'à la mort du patient 2-5 mois plus tard.

Vaccine généralisée: (1/5000 primovaccinations, 1/100 000 rappels)

Elle s'observait chez des personnes par ailleurs en bonne santé et était caractérisée par l'apparition, 6-9 jours après la vaccination, d'une éruption généralisée couvrant parfois la totalité du corps. Le pronostic était bon.

Encéphalite post-vaccinale : (1 mort par million de primovaccination, 0,25 mort par million de rappel)

Elle s'observait sous 2 formes:

La première forme s'observait le plus souvent chez l'enfant de moins de 2 ans, et se caractérisait par un début brutal accompagné de convulsions. La guérison était souvent incomplète, avec des séquelles à type d'atteinte cérébrale et une paralysie.

La deuxième forme s'observait le plus souvent chez l'enfant de plus de 2 ans, et débutait brutalement par un tableau comportant fièvre, vomissements, céphalées et malaise, suivi de symptômes tels que perte de conscience, amnésie, confusion, agitation, convulsions et coma. Le taux de létalité était proche de 35%, le décès survenant généralement en moins d'une semaine.

4.9 Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

VACCIN CONTRE LA VARIOLE

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Les anticorps neutralisants induits par le vaccin apparaissent 8 à 10 jours après vaccination primaire et en 7 jours ou moins après revaccination. Ils semblent persister environ 20 ans, mais cette donnée est controversée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

5.3 Données de sécurité précliniques

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose, tampon Mac Ilvaine 0,004M, solution d'albumine humaine à 20%, brilliant green.

6.2 Incompatibilités

Ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins.

6.3 Durée de conservation

6.4 Précautions particulières de conservation

Le vaccin doit être conservé au congélateur à une température ne dépassant pas -20°C

Une fois décongelé le produit ne doit pas être recongelé.

Le vaccin décongelé doit être conservé entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière et utilisé dans les 24 heures.

Tout reste de suspension vaccinale doit être jeté dans un conteneur de sécurité adapté à l'élimination des déchets infectieux et éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Suspension dans un flacon (verre de type I)

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination

Le vaccin se présente sous forme d'un flacon contenant au moins 100 doses

Pour les modalités pratiques liées à la manipulation du vaccin, il convient de se référer aux recommandations nationales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Aventis Pasteur SA
2, avenue Pont Pasteur
69007 Lyon - France

8. PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

589219-6 vaccin antivariolique purifié et stabilisé liquide suspension pour multipuncture en récipient multidose

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Annexe 6. Les traitements possibles contre les orthopoxvirus

Les données ci-dessous ont été transmises par l'ANSM en mai 2022 à la suite de l'émergence de cas de *Monkeypox* en Europe et en France (sauf mention d'autres références).

Tecovirimat

Le tecovirimat est indiqué chez les adultes et les enfants pesant au moins 13 kg dans le traitement :

- de la variole, de l'orthopoxvirose simienne (*Monkeypox*) et de la vaccine (*Cowpox*) ;
- des complications dues à la réplication du virus de la vaccine après la vaccination antivariolique (143).

Il est présenté sous forme de gélule de 200 mg.

À ce jour, il n'existe pas de données d'efficacité chez l'Homme. Quelques cas d'administration de tecovirimat chez l'Homme ont été rapportés (essentiellement dans des infections à *Cowpox*), mais ne permettent de conclure sur son efficacité.

Le tecovirimat présente une barrière à la résistance relativement faible, et certaines substitutions d'acides aminés dans la protéine VP37 cible peuvent conférer des diminutions importantes de l'activité antivirale du médicament.

Les principaux effets indésirables observés au cours des études de Phase 1 sont des céphalées et des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales). Les études effectuées chez l'animal ne permettent pas de conclure à une toxicité du tecovirimat sur la reproduction.

Le tecovirimat est un inducteur enzymatique du CYP3A4 et du CYP2B6 et peut donc entraîner une diminution de l'effet des médicaments substrats de ces isoenzymes et à marge thérapeutique étroite (144).

Cidofovir

Le cidofovir est un antiviral à spectre large disponible sous forme de solution injectable 75 mg/ml. C'est un analogue nucléosidique qui va inhiber la synthèse d'ADN viral. Il possède une activité antivirale sur de nombreux virus à ADN, dont les poxvirus (145). Il était indiqué dans le traitement de la rétinite à CMV.

Le cidofovir n'a plus d'AMM européenne depuis 2014. Actuellement, le cidofovir (du laboratoire Emcure Pharmaceuticals) est disponible en France uniquement dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnelles (AAC, ex-ATUn) pour la prise en charge d'infections à adénovirus, BK virus, CMV, HSV ou HHV6 chez les patients immunodéprimés en situation d'impasse thérapeutique, ainsi que dans le traitement de la papillomatose laryngée et/ou respiratoire basse réfractaire au traitement chirurgical (146).

À ce jour, il n'existe pas de données d'efficacité du cidofovir dans les infections à orthopoxvirus.

Le cidofovir possède une forte toxicité rénale (risque de tubulopathie avec syndrome de Fanconi) et hématologique (neutropénie) ainsi qu'un potentiel carcinogène, tératogène et reprotoxique.

Brincidofovir (CMX001)

Le brincidofovir, une prodrogue du cidofovir, était développé initialement par le laboratoire Chimerix dans les infections à CMV ou à adénovirus. Le brincidofovir était disponible par voie orale et devait avoir une meilleure tolérance rénale que le Cidofovir. Toutefois, son développement clinique fut

arrêté à la suite des résultats décevants et aux difficultés à recruter dans les différents essais cliniques.

Actuellement, le brincidofovir dispose d'une AMM (147) aux États-Unis (Tembexa, du laboratoire Chimerix). Il est indiqué dans le traitement de la variole chez l'adulte et l'enfant (y compris le nouveau-né). Tembexa est disponible sous forme de comprimé et de solution buvable.

Il n'existe aucune donnée d'efficacité chez l'Homme, son AMM aux États-Unis repose sur des études réalisées chez le lapin et la souris infectés respectivement par les virus *Rabbitpox* et *Mousepox*.

Le brincidofovir possède un potentiel hépatotoxique, embryofœtotoxique, reprotoxique et carcinogène. Une augmentation de la mortalité a été observée pour un traitement de longue durée.

Immunoglobulines humaines anti-vaccines

Les immunoglobulines intraveineuses contre le virus de la vaccine (VIGIV) sont extraites de plasma humain de donneurs sélectionnés en bonne santé qui présentent des taux élevés d'anticorps dirigés contre le virus de la vaccine.

Les immunoglobulines anti-vaccine VIG disposent d'une AMM uniquement aux États-Unis (148) (2005) dans le traitement des complications dues à la vaccination contre la vaccine. Elles ne sont pas indiquées dans le traitement des encéphalites post-vaccinales et sont contre-indiquées dans le traitement de la kératite vaccinale. Elles peuvent être utilisées chez les personnes immunodéprimées en cas d'inoculation accidentelle par un sujet contact vacciné. **L'utilisation des immunoglobulines spécifiques doit être réservée au traitement des complications graves mettant en jeu la vie du patient. Elles ne doivent pas être utilisées en association avec la vaccination pour prévenir ces complications vaccinales (149).**

Les VIGIV sont contre-indiquées en cas de kératite vaccinale ou d'antécédents d'allergies aux Ig. Les effets indésirables les plus couramment rapportés dans les essais cliniques étaient des céphalées, nausées, frissons et vertiges. Elles présentent également un risque rénal (insuffisance rénale aiguë, néphropathie osmotique), cardiovasculaire (thrombose, arrêt cardiaque, tachycardie), hémato-logique (hémolyse, neutropénie, leucopénie, anémie, lymphadénopathie), gastro-intestinal (dysfonction hépatique, troubles digestifs), respiratoire (œdème pulmonaire, dyspnée...), de méningite aseptique, myalgies, arthralgies, convulsions. Elles peuvent avoir des interactions avec les appareils de mesure du glucose en indiquant des résultats faussement positifs d'hyperglycémie.

Les données chez la femme enceinte sont limitées. Cependant, l'expérience clinique avec d'autres préparations contenant des immunoglobulines administrées pendant la grossesse n'a pas montré d'effets délétères sur les enfants à naître. On ne sait pas si les VIGIV sont excrétées dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il est recommandé d'administrer des VIGIV aux femmes enceintes et allaitantes que si strictement nécessaire.

Les VIGIV pourraient également représenter une alternative pour des populations particulières (femmes enceintes, jeunes enfants ou de de petit poids) lorsque l'antirétroviral tecovirimat ne peut pas être utilisé.

Annexe 7. Stratégie vaccinale Plan variole : propositions du HCSP

L'actualisation du Plan variole survient dans un contexte très différent des versions antérieures de 2006, 2012 et 2019, celui d'une post-crise sanitaire de grande ampleur et d'une campagne de vaccination, dont il convient de prendre en compte les enseignements, de même que ceux de l'épidémie liée au virus *Monkeypox* (MPXV) et de sa vaccination.

En termes d'anticipation, la disponibilité de vaccins de 3^e génération efficaces contre la variole en amont d'une potentielle réémergence constitue une différence importante par rapport au contrôle de la pandémie de SARS-CoV-2.

LES CONSIDÉRANTS :

– Les enseignements de la crise sanitaire liée à l'épidémie de Covid-19, de l'exercice gouvernemental variole 2019, de l'épidémie de *Monkeypox*

La difficulté d'anticiper a été la composante marquante et assez constante, de la gestion de la crise Covid-19 en 2020, favorisée indéniablement par la complexité de l'organisation administrative et la multiplicité des parties prenantes.

La première phase (année 2020) a été marquée par l'absence de vaccins, la découverte tardive des modalités de transmission interhumaine du SARS-CoV-2, et la sous-estimation initiale de son potentiel épidémique et de sa gravité. La seconde phase (janvier 2021 à nos jours) a été marquée par l'échec de la mise au point d'un vaccin en France (Pasteur et Sanofi). La production progressive des vaccins à ARNm a permis secondairement la mise en œuvre de la campagne vaccinale, avec l'obtention de couvertures vaccinales élevées au prix de l'instauration du pass sanitaire en juillet 2021 et de l'obligation vaccinale des professionnels de santé.

La dynamique de la vaccination contre le SARS-CoV-2, en dépit de l'importance des moyens déployés, laisse supposer que la réalisation d'une campagne de vaccination de la population française contre la variole en 14 jours est hypothétique et non réalisable. Pour exemple, en dépit d'une mobilisation massive en Israël, seulement 50 % de la population a été vaccinée contre le SARS-CoV-2 en trois mois (du 19/12/2021 au 21/03/2020). [<https://datadashboard.health.gov.il/COVID-19/general>]

– Le risque d'émergence ou réémergence du virus de la variole ou d'autres orthopoxvirus (OPXV)

Pour la variole, ce risque a été confirmé par différents experts auditionnés par le HCSP et jugé « avéré, bien que faible ». Il est possiblement lié au bioterrorisme, à l'instabilité politique actuelle à l'est de l'Europe, à la biologie de synthèse en constant progrès.

Pour les autres OPXV, la majoration des contacts entre la faune et l'être humain majore le risque de saut d'espèce et d'adaptation à l'espèce humaine.

La fonte du permafrost liée au réchauffement atmosphérique pourrait également exposer au risque d'émergence du virus de la variole ou d'autres OPXV.

– La baisse significative de l'immunité de groupe contre la variole

La baisse significative de l'immunité de groupe contre la variole est liée à l'arrêt de l'obligation vaccinale (suspension de l'obligation de primovaccination par la loi du 2 juillet 1979, et suspension définitive de l'obligation de vaccination par la loi du 3 mai 1984). Ce phénomène est jugé en grande partie responsable de l'augmentation des infections à OPXV, autres que la variole, à partir des zones d'enzootie. En l'absence de modification des recommandations vaccinales, il va continuer à se majorer dans les années à venir.

– L'épidémie d'infections liées au virus *Monkeypox* de 2022

Elle est marquée d'une part par l'établissement d'une transmission exclusivement interhumaine du MPXV hors les zones d'endémie usuelles, laquelle n'avait pas été décrite jusque-là avec une telle ampleur, et d'autre part par la rapidité des mesures mises en place, en particulier la vaccination réactive avec le vaccin antivariolique de 3^e génération (voir *infra*).

– Les vaccins contre la variole

Les vaccins de 1^{re} génération

Vivants atténués réplicatifs *in vivo* chez l'espèce humaine, les vaccins de 1^{re} génération contre la variole ont montré une grande efficacité dans le cadre de la stratégie d'éradication de la variole en association aux mesures de contrôle non pharmaceutiques, en particulier si l'administration avait lieu dans les quatre jours suivant le contact. Mais leur réactogénicité et leurs effets indésirables graves, notamment chez les sujets immunodéprimés, dissuadent de les recommander en première intention.

L'existence de nouveaux vaccins de troisième génération

Désormais disponibles et ayant fait l'objet d'une utilisation dans la prévention des infections à MPXV, pour lesquels l'expérience clinique bien que limitée est rassurante en termes de tolérance et donc d'acceptabilité, ces vaccins atténués, mais seulement réplicatifs *in vitro* dans des cellules d'embryons de poulets, ont l'AMM en Europe (Imvanex) et aux États-Unis (Jynneos®) pour la prévention contre l'infection par les virus de la variole et MPXV chez l'adulte.

La réponse immunitaire apparaît en moins de dix jours pour une primovaccination et en moins de sept jours en cas de revaccination. La stratégie vaccinale réactive en post-exposition avec le vaccin Imvanex consiste à administrer une dose dans les quatre jours après le contact à risque idéalement, et au maximum 14 jours plus tard avec un schéma à une ou deux doses (ou trois doses chez les sujets immunodéprimés), espacées de 28 jours.

L'efficacité de la vaccination en post-exposition (VPE) par le vaccin de 3^e génération est illustrée notamment par les données d'une étude non publiée de SpF dont les résultats ont été communiqués à la HAS). Parmi 495 personnes-contacts de personnes atteintes de *Monkeypox*, 57 % ont bénéficié d'une VPE. La proportion chez les contacts partenaires sexuels était de 68 %. Les délais médians entre le premier contact ou le dernier contact à risque et la vaccination étaient de 11,5 jours et sept jours respectivement. Les résultats montrent que la VPE a permis de réduire le risque d'infection secondaire chez les sujets contacts et en particulier pour les partenaires sexuels, avec un risque près de quatre fois plus élevé chez les non-vaccinés par rapport aux vaccinés. L'efficacité de la VPE a été estimée à 79,3 % (IC95% : 51,9-92,1) pour l'ensemble des sujets contacts et à 75,8 % (IC95% : 35,9-91,8) pour les partenaires sexuels.

– L'état des stocks

L'état des stocks relève du confidentiel défense. La production des vaccins de 3^e génération est actuellement limitée et les difficultés d'approvisionnement sont à anticiper, d'autant que le stock de vaccins de première génération est en baisse du fait de leur obsolescence.

– L'existence d'autres OPXV transmissibles à l'être humain

Outre le MPXV, d'autres OPXV enzootiques sont responsables d'épidémies dans différentes régions du globe ou d'expositions professionnelles avec une morbidité non négligeable dans certains cas. Avec la baisse de l'immunité collective contre les OPXV, leur transmissibilité à l'Homme est jugée plausible par les experts auditionnés.

- **L'existence d'une immunité croisée entre variole et les autres OPXV conférée par la vaccination antivariolique**
- **La poursuite de la mise en place du maillage territorial (ESRn, ESRr) et la nécessité de reconstituer une équipe nationale dédiée**
- **L'ancienneté des plans variole consultés pour les indications de la vaccination**

Ces plans datent de 2019 pour l'Australie, de 2015 pour les CDC, de 2013 et 2015 pour l'OMS. Ils n'ont pas été actualisés en tenant compte des enseignements de la crise sanitaire de la Covid-19.

Références bibliographiques

1. Ministère de la santé et des solidarités. Plan national de réponse à une menace de variole. Actualisation août 2006. Paris: Ministère de la santé et des solidarités; 2006.
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_variole_2006-2.pdf
2. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision du plan variole. Paris: HCSP; 2012.
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdo-main?clefr=318>
3. World Health Organization. Smallpox: clinical diagnosis [En ligne]. Geneva: WHO; 2016.
<https://www.who.int/publications/m/item/smallpox-clinical-diagnosis>
4. Voigt EA, Kennedy RB, Poland GA. Defending against smallpox: a focus on vaccines. Expert Rev Vaccines 2016;15(9):1197-211.
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2016.1175305>
5. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organisation; 1988.
6. World Health Organization. Smallpox vaccines. Geneva: WHO; 2016.
<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/smallpox-vaccines>
7. Henderson DA, Moss B. Smallpox and vaccinia. Dans: Plotkin SA, Orenstein WA, ed. Vaccines. Philadelphia: Saunders; 1999.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7294/>
8. World Health Organization. Commémoration de l'éradication de la variole – un héritage chargé d'espoir pour la COVID-19 et d'autres maladies [En ligne]. Geneva: WHO; 2020.
<https://www.who.int/fr/news/item/08-05-2020-commemorating-smallpox-eradication-a-legacy-of-hope-for-covid-19-and-other-diseases>
9. Mourez T, Maslo C. La vaccination antivariolique : mise au point. Smallpox vaccination : update. La lettre de l'infectiologue 2003;XVIII(2):44-9.
10. World Health Organization. Variole : formes de la maladie. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2001;44:337-44.
11. Institut de veille sanitaire. Utilisation du virus de la variole comme arme biologique. Estimation de l'impact épidémiologique et place de la vaccination. Paris: IVS; 2001.
12. Gani R, Leach S. Transmission potential of smallpox in contemporary populations. Nature 2001;414(6865):748-51.
<http://dx.doi.org/10.1038/414748a>
13. Costantino V, Kunasekaran MP, Chughtai AA, MacIntyre CR. How valid are assumptions about re-emerging smallpox? A systematic review of parameters used in smallpox mathematical models. Mil Med 2018;183(7-8):e200-e7.
<http://dx.doi.org/10.1093/milmed/usx092>
14. Durski KN, McCollum AM, Nakazawa Y, Petersen BW, Reynolds MG, Briand S, et al. Emergence of Monkeypox - West and Central Africa, 1970-2017. MMWR. Morbidity and mortality weekly report 2018;67(10):306-10.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6710a5>
15. World Health Organization. Monkeypox [En ligne]. Geneva: WHO; 2022.
<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/monkeypox>
16. Institut Pasteur. Variole du singe : le potentiel épidémique augmente tant que l'immunité collective diminue contre les virus responsables de la variole humaine [En ligne]. Paris: Institut Pasteur; 2020.
<https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/variole-du-singe-potentiel-epidémique-augmente-tant-que-immunité-collective-diminue-contre-virus>
17. UK Health Security Agency. Monkeypox: background information [En ligne]. London: UK Health Security Agency; 2022.
<https://www.gov.uk/guidance/monkeypox#epidemiology>

18. Bunge EM, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer LR, et al. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2022;16(2):e0010141.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010141>
19. World Health Organization. Monkeypox: experts give virus variants new names [En ligne]. Geneva: WHO; 2022.
<https://www.who.int/news/item/12-08-2022-monkeypox--experts-give-virus-variants-new-names>
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet for health professionals on monkeypox. Stockholm: ECDC; 2022.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals>
21. Update: multistate outbreak of monkeypox-Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2003;52(27):642-6.
22. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 Monkeypox outbreak global map [En ligne]. Atlanta 2022.
<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
23. Santé publique France. Cas de variole du singe : point de situation au 29 novembre 2022 [En ligne]. Paris: Santé publique France; 2022.
<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-de-variole-du-singe-point-de-situation-au-29-novembre-2022>
24. Ministère de la santé et de la prévention, Ministère des solidarités, de l'autonomie et des personnes handicapées. Monkeypox : le point sur le virus [En ligne]. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2022.
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/monkeypox/cas-groupes-d-infection-par-le-virus-monkeypox>
25. Blagrove SC, Pilgrim J, Kotsiri A, Hui M, Baylis M, Wardeh M. Monkeypox virus shows potential to infect a diverse range of native animal species across Europe, indicating high risk of becoming endemic in the region [Preprint]. *bioRxiv* 2022.
<http://dx.doi.org/10.1101/2022.08.13.503846>
26. Yuan P, Tan Y, Yang L, Aruffo E, Ogden NH, Bélair J, et al. Assessing transmission risks and control strategy for monkeypox as an emerging zoonosis in a metropolitan area. *J Med Virol* 2022.
<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.28137>
27. Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Variole du singe : quel risque de diffusion aux animaux de compagnie ? [En ligne]. Maisons-Alfort: Anses; 2022.
<https://www.anses.fr/fr/content/variole-du-singe-quel-risque-de-diffusion-aux-animaux-de-compagnie>
28. Seang S, Burrell S, Todesco E, Leducq V, Monsel G, Le Pluart D, et al. Evidence of human-to-dog transmission of monkeypox virus. *Lancet* 2022;400(10353):658-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01487-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01487-8)
29. Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail portant sur « des recommandations relatives à la réduction du risque de diffusion du virus Monkeypox aux animaux en France ». Deuxième partie. Maisons-Alfort: Anses; 2022.
https://www.anses.fr/fr/system/files/SABA2022_SA0102-1.pdf
30. Gigante CM, Plumb M, Ruprecht A, Zhao H, Wicker V, Wilkins K, et al. Genomic deletions and rearrangements in monkeypox virus from the 2022 outbreak, USA [Preprint]. *bioRxiv* 2022.
31. Desingu PA, Nagarajan K. Genomic regions insertion and deletion in Monkeypox virus causing multi-country outbreak-2022 [Preprint]. *bioRxiv* 2022.
<http://dx.doi.org/10.1101/2022.06.28.497936>
32. Guzzetta G, Mammone A, Ferraro F, Caraglia A, Rapiti A, Marziano V, et al. Early Estimates of Monkeypox Incubation Period, Generation Time, and Reproduction Number, Italy, May-June 2022. *Emerg Infect Dis* 2022;28(10):2078-81.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid2810.221126>
33. Wang S, Zhang F, Yuan Z, Xu M, Wang Z, Gao C, et al. Serial intervals and incubation

periods of the monkeypox virus clades. *J Travel Med* 2022.

<http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taac105>

34. Ward T, Christie R, Paton RS, Cumming F, Overton CE. Transmission dynamics of monkeypox in the United Kingdom: contact tracing study. *BMJ* 2022;379:e073153.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-073153>

35. Haute Autorité de Santé. Infection par le virus Monkeypox – Prise en charge en médecine de 1er recours. Réponse rapide. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/reco462_reponses_rapides_mpxv_fiche_mg_mel_v0.pdf

36. Santé publique France. Cas de Monkeypox en Europe, définitions et conduite à tenir. 8 septembre 2022. Paris: SPF; 2022.

37. Gould S, Atkinson B, Onianwa O, Spencer A, Furneaux J, Grieves J, et al. Air and surface sampling for monkeypox virus in a UK hospital: an observational study. *Lancet. Microbe* 2022.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2666-5247\(22\)00257-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00257-9)

38. Lapa D, Carletti F, Mazzotta V, Matusali G, Pinnetti C, Meschi S, et al. Monkeypox virus isolation from a semen sample collected in the early phase of infection in a patient with prolonged seminal viral shedding. *Lancet Infect Dis* 2022;22(9):1267-9.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00513-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00513-8)

39. Moschese D, Pozza G, Mileto D, Giacomelli A, Cutrera M, Cossu MV, et al. Isolation of viable monkeypox virus from anal and urethral swabs, Italy, May to July 2022. *Euro Surveill* 2022;27(36).

<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2022.27.36.2200675>

40. Palich R, Burrell S, Monsel G, Nouchi A, Bleibtreu A, Seang S, et al. Viral loads in clinical samples of men with monkeypox virus infection: a French case series. *Lancet. Infectious diseases* 2022.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00586-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00586-2)

41. Duraffour S, Nicolas Peyrefitte C, Ferraris O. Cowpox et monkeypox. *Encycl Méd Chir Maladies infectieuses* 2022:1-15.

42. Essbauer S, Pfeffer M, Meyer H. Zoonotic poxviruses. *Vet Microbiol* 2010;140(3-4):229-36.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.026>

43. Venkatesan G, Balamurugan V, Prabhu M, Yogisharadhya R, Bora DP, Gandhale PN, et al. Emerging and re-emerging zoonotic buffalopox infection: a severe outbreak in Kolhapur (Maharashtra), India. *Vet Ital* 2010;46(4):439-48.

44. Whitehouse ER, Rao AK, Yu YC, Yu PA, Griffin M, Gorman S, et al. Novel Treatment of a Vaccinia Virus Infection from an Occupational Needlestick - San Diego, California, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(42):943-6.

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6842a2>

45. MacNeil A, Reynolds MG, Damon IK. Risks associated with vaccinia virus in the laboratory. *Virology* 2009;385(1):1-4.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.045>

46. Nawadkar R, Dravid A, Paprunia U, Lewis R, Kojima K, Abraham P, et al. Cas d'infection en laboratoire par le virus de la vaccine en Inde. *Releve epidemiologique hebdomadaire* 2021;5:33-9.

47. Institut national de recherche et de sécurité, Ministère de l'alimentation, de l'agriculture et de la pêche, Ministère du travail, des relations sociales, de la famille, de la solidarité et de la ville, Ministère de la santé et des sports, Ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de la mer. Infection à virus : Cowpox. Paris: INRS; 2009.

<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ZO%2034>

48. Campe H, Zimmermann P, Glos K, Bayer M, Bergemann H, Dreweck C, et al. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, Germany. *Emerg Infect Dis* 2009;15(5):777-80.

<http://dx.doi.org/10.3201/eid1505.090159>

49. Institut de veille sanitaire. Épidémie d'infections cutanées à virus cowpox en France. Décembre 2008 – Février 2009. Dans:

Journées Nationales d'Infectiologie 2009/06/10 2009.

http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/me dias/JNI/JNI09/COM/TILMONT_Cowpox-JNI09.pdf

50. Ninove L, Domart Y, Vervel C, Voinot C, Salez N, Raoult D, et al. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. *Emerg Infect Dis* 2009;15(5):781-4.

<http://dx.doi.org/10.3201/eid1505.090235>

51. Bera BC, Shanmugasundaram K, Barua S, Venkatesan G, Virmani N, Riyesh T, et al. Zoonotic cases of camelpox infection in India. *Vet Microbiol* 2011;152(1-2):29-38.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.04.010>

52. Diaz JH. The disease ecology, epidemiology, clinical manifestations, management, prevention, and control of increasing human infections with animal orthopoxviruses. *Wilderness Environ Med* 2021;32(4):528-36.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.wem.2021.08.003>

53. European Medicines Agency. Imvanex : EPAR, product information. Résumé des caractéristiques du produit. Bavarian Nordic. Amsterdam: EMA; 2013.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_fr.pdf

54. Aragón TJ, Ulrich S, Fernyak S, Rutherford GW. Risks of serious complications and death from smallpox vaccination: a systematic review of the United States experience, 1963-1968. *BMC Public Health* 2003;3:26.

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-3-26>

55. Scottish Executive Health Department. Guidelines for Smallpox response and management in Scotland in the post-eradication era. Edinburgh: Scottish Government; 2004.

<https://www.sehd.scot.nhs.uk/publications/DC20040514smallpox.pdf>

56. Kretzschmar M, Wallinga J, Teunis P, Xing S, Mikolajczyk R. Frequency of adverse events after vaccination with different vaccinia strains. *PLoS Med* 2006;3(8):e272.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030272>

57. Institut de veille sanitaire. Utilisation du virus de la variole comme arme biologique. Estimation de l'impact épidémiologique et place de la vaccination. Paris: INVS; 2001.

58. Mortimer PP. Can postexposure vaccination against smallpox succeed? *Clin Infect Dis* 2003;36(5):622-9.

<http://dx.doi.org/10.1086/374054>

59. Bricaire F, Combadière B, Rouleau E, Bossi P, Garin D, Lebrun-Vignes B, et al. Evaluation des réponses immunitaires résiduelles chez des sujets volontaires avant et après revaccination contre la variole. *Bull Acad Natl Med* 2006;190(4-5):1035-46; discussion 46-9.

60. Kim SH, Yeo SG, Park KH, Bang JW, Kim HB, Kim NJ, et al. The persistence of humoral and cellular immunities more than three decades after smallpox vaccination. *Clin Microbiol Infect* 2007;13(1):91-3.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01576.x>

61. Hsieh SM, Pan SC, Chen SY, Huang PF, Chang SC. Age distribution for T cell reactivity to vaccinia virus in a healthy population. *Clin Infect Dis* 2004;38(1):86-9.

<http://dx.doi.org/10.1086/380460>

62. el-Ad B, Roth Y, Winder A, Tochner Z, Lublin-Tennenbaum T, Katz E, et al. The persistence of neutralizing antibodies after revaccination against smallpox. *J Infect Dis* 1990;161(3):446-8.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/161.3.446>

63. Hammarlund E, Lewis MW, Hansen SG, Strelow LI, Nelson JA, Sexton GJ, et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. *Nat Med* 2003;9(9):1131-7.

<http://dx.doi.org/10.1038/nm917>

64. Hatakeyama S, Moriya K, Saijo M, Morisawa Y, Kurane I, Koike K, et al. Persisting humoral antiviral immunity within the Japanese population after the discontinuation in 1976 of routine smallpox vaccinations. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12(4):520-4.

<http://dx.doi.org/10.1128/cdli.12.4.520-524.2005>

65. Eichner M. Analysis of historical data suggests long-lasting protective effects of

smallpox vaccination. *Am J Epidemiol* 2003;158(8):717-23.

<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwg225>

66. Puissant-Lubrano B, Bossi P, Gay F, Crance JM, Bonduelle O, Garin D, et al. Control of vaccinia virus skin lesions by long-term-maintained IFN-gamma+TNF-alpha+effector/memory CD4+ lymphocytes in humans. *J Clin Invest* 2010;120(5):1636-44.

<http://dx.doi.org/10.1172/jci38506>

67. Kunasekaran MP, Chen X, Costantino V, Chughtai AA, MacIntyre CR. Evidence for residual immunity to smallpox after vaccination and implications for re-emergence. *Mil Med* 2019;184(11-12):e668-e79.

<http://dx.doi.org/10.1093/milmed/usz181>

68. Nishiura H, Eichner M. Estimation of the duration of vaccine-induced residual protection against severe and fatal smallpox based on secondary vaccination failure. *Infection* 2006;34(5):241-6.

<http://dx.doi.org/10.1007/s15010-006-6603-5>

69. Frey SE, Newman FK, Cruz J, Shelton WB, Tennant JM, Polach T, et al. Dose-related effects of smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002;346(17):1275-80.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa013431>

70. Frey SE, Couch RB, Tacket CO, Treanor JJ, Wolff M, Newman FK, et al. Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002;346(17):1265-74.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020534>

71. European Medicines Agency. IMVANEX. Common name: Modified Vaccinia Ankara virus. Assessment report. London: EMA; 2013.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imvanex-epar-public-assessment-report_en.pdf

72. Cottingham MG, Carroll MW. Recombinant MVA vaccines: dispelling the myths. *Vaccine* 2013;31(39):4247-51.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.021>

73. Carroll MW, Moss B. Host range and cytopathogenicity of the highly attenuated MVA strain of vaccinia virus: propagation and generation of recombinant viruses in a nonhuman mammalian cell line. *Virology* 1997;238(2):198-211.

<http://dx.doi.org/10.1006/viro.1997.8845>

74. Thy M, Peiffer-Smadja N, Mailhe M, Kramer L, Ferré VM, Houhou-Fidouh N, et al. Breakthrough infections after post-exposure vaccination against Monkeypox [Preprint]. medRxiv 2022.

75. Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, Scriba TJ, Snowden MA, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet* 2013;381(9871):1021-8.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60177-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60177-4)

76. Ota MO, Odutola AA, Owiafe PK, Donkor S, Owolabi OA, Brittain NJ, et al. Immunogenicity of the tuberculosis vaccine MVA85A is reduced by coadministration with EPI vaccines in a randomized controlled trial in Gambian infants. *Sci Transl Med* 2011;3(88):88ra56.

<http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3002461>

77. European Medicines Agency. Mvabea suspension injectable. EPAR : Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: EMA; 2020.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mvabea-epar-product-information_fr.pdf

78. Afolabi MO, Tiono AB, Adetifa UJ, Yaro JB, Drammeh A, Nébié I, et al. Safety and Immunogenicity of ChAd63 and MVA ME-TRAP in West African Children and Infants. *Mol Ther* 2016;24(8):1470-7.

<http://dx.doi.org/10.1038/mt.2016.83>

79. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2022.0054/AC/SESPEV du 6 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la stratégie de vaccination contre le Monkeypox. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.

80. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé relatif à la vaccination contre Monkeypox. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.

81. Overton ET, Stapleton J, Frank I, Hassler S, Goepfert PA, Barker D, et al. Safety and

immunogenicity of modified vaccinia Ankara-Bavarian nordic smallpox vaccine in vaccinia-naïve and experienced human immunodeficiency virus-infected individuals: an open-label, controlled clinical phase II trial. *Open Forum Infect Dis* 2015;2(2):ofv040.

<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofv040>

82. Greenberg RN, Overton ET, Haas DW, Frank I, Goldman M, von Krempelhuber A, et al. Safety, immunogenicity, and surrogate markers of clinical efficacy for modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2013;207(5):749-58.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis753>

83. Walsh SR, Wilck MB, Dominguez DJ, Zabrowsky E, Bajimaya S, Gagne LS, et al. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara in hematopoietic stem cell transplant recipients: a randomized, controlled trial. *J Infect Dis* 2013;207(12):1888-97.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jit105>

84. von Sonnenburg F, Perona P, Darsow U, Ring J, von Krempelhuber A, Vollmar J, et al. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in people with atopic dermatitis. *Vaccine* 2014;32(43):5696-702.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.022>

85. Greenberg RN, Hurley MY, Dinh DV, Mraz S, Vera JG, von Bredow D, et al. A multicenter, open-label, controlled phase II study to evaluate safety and immunogenicity of MVA smallpox vaccine (IMVAMUNE) in 18-40 year old subjects with diagnosed atopic dermatitis. *PLoS ONE* 2015;10(10):e0138348.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0138348>

86. Greenberg RN, Hurley MY, Dinh DV, Mraz S, Vera JG, von Bredow D, et al. Correction: a multicenter, open-label, controlled phase II study to evaluate safety and immunogenicity of MVA smallpox vaccine (IMVAMUNE) in 18-40 Year old subjects with diagnosed atopic dermatitis. *PLoS ONE* 2015;10(11):e0142802.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0142802>

87. Staib C, Suezer Y, Kisling S, Kalinke U, Sutter G. Short-term, but not post-exposure, protection against lethal orthopoxvirus challenge after immunization with modified vaccinia virus Ankara. *J Gen Virol* 2006;87(Pt 10):2917-21.

<http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.82068-0>

88. Paran N, Suezer Y, Lustig S, Israely T, Schwantes A, Melamed S, et al. Postexposure immunization with modified vaccinia virus Ankara or conventional Lister vaccine provides solid protection in a murine model of human smallpox. *J Infect Dis* 2009;199(1):39-48.

<http://dx.doi.org/10.1086/595565>

89. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccins IMVANEX et JYNNEOS. Note d'information et protocole d'utilisation pour les professionnels de santé concernant la vaccination contre le Monkeypox virus (26 mai 2022)

Mise à jour du 29/07/2022. Saint-Denis La Plaine: ANSM; 2022.

https://ansm.sante.fr/uploads/2022/07/29/2022_0729-monkey-pox-protocole-note-info-pds-290722-2.pdf

90. Wilck MB, Seaman MS, Baden LR, Walsh SR, Grandpre LE, Devoy C, et al. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara (ACAM3000): effect of dose and route of administration. *J Infect Dis* 2010;201(9):1361-70.

<http://dx.doi.org/10.1086/651561>

91. Frey SE, Wald A, Edupuganti S, Jackson LA, Stapleton JT, El Sahly H, et al. Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. *Vaccine* 2015;33(39):5225-34.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.075>

92. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination administration consideration for specific populations. Updated september 28, 2022 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2022.

93. Australian Technical Advisory Group on Immunisation, Australian Government. Updated ATAGI clinical guidance on vaccination against Monkeypox Canberra: ATAGI; 2022.

94. Superior Health Council. Vaccination strategy against Monkeypox (revision). Brussels: SHC; 2022.

https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20220907_shc_9727_monkeypox_vaccination_reviewed_vweb.pdf

95. Royal College of Physicians of Ireland, National Immunisation Advisory Committee. Recommendations for the use of monkeypox modified vaccinia ankara vaccines, imvanex or jynneos, by the intradermal route. Dublin: NIAC; 2022.
<https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2022/08/20220822-NIAC-Recommendations-re.-Use-of-Monkeypox-Modified-Vaccinia-Ankara-vaccines-Imvanex-or-Jynneos-by-the-intradermal-route.pdf>
96. UK Health Security Agency. Intradermal monkeypox vaccination for eligible patients. Updated 6 september 2022. Guidance. London: UKHSA; 2022.
<https://www.gov.uk/government/publications/monkeypox-vaccination-resources/intradermal-monkeypox-vaccination-for-eligible-patients>
97. European Medicines Agency. EMA's Emergency Task Force advises on intradermal use of Imvanex / Jynneos against monkeypox [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2022.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-emergency-task-force-advises-intradermal-use-imvanex-jynneos-against-monkeypox>
98. Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0037/AC/SESPEV du 16 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé relatif à la vaccination des primovaccinés et des populations pédiatriques contre le virus Monkeypox. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/avis_n2022.0037_ac_sespev_du_16_juin_2022_du_college_de_la_haute_autorite_de_sante_relatif_a_la_vaccination_des_primovaccinés.pdf
99. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection à Monkeypox virus. Paris: HCSP; 2022.
https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdo_maine?clefr=1212
100. Santé publique France. Liste des maladies à déclaration obligatoire. Saint-Maurice: Santé publique France; 2022.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
101. Petersen BW, Damon IK, Pertowski CA, Meaney-Delman D, Guarnizo JT, Beigi RH, et al. Clinical guidance for smallpox vaccine use in a postevent vaccination program. MMWR Recomm Rep 2015;64(RR-02):1-26.
102. Global Advisory Committee on vaccine safety, 2-3 December 2015. Wkly Epidemiol Rec 2016;91(3):21-31.
103. Groupe stratégique consultatif d'experts. Réunion du groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, novembre 2013 – conclusions et recommandations. Wkly Epidemiol Rec 2014;1(89):1-20.
104. Australian Health Protection Principal Committee. Smallpox – CDNA National Guidelines for Public Health Units. Canberra: AHPPC; 2018.
<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/02/smallpox-cdna-national-guidelines-for-public-health-units.pdf>
105. Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, Razeq JH, Isaacs SN, Merchinsky MJ, et al. Use of JYNNEOS (smallpox and monkeypox vaccine, live, nonreplicating) for preexposure vaccination of persons at risk for occupational exposure to orthopoxviruses: recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71(22):734-42.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7122e1>
106. World Health Organization. Policy brief on vaccination against monkeypox in the WHO European Region. Geneva: WHO; 2022.
107. European Centre for Disease Prevention and Control. Monkeypox multi-country outbreak. Solna: ECDC; 2022.
108. UK Health Security Agency. Recommendations for the use of pre-and post-exposure vaccination during a monkeypox incident. London: UKHSA; 2022.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1100600/recommendations-for-pre-and-post-exposure-vaccination-during-a-monkeypox-incident-26-august-2022.pdf
109. World Health Organization. Vaccines and immunization for monkeypox. Interim guidance. Geneva: WHO; 2022.

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/356120/WHO-MPX-Immunization-2022.1-eng.pdf>

110. Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0039/AC/SESPEV du 7 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de Santé relatif à la vaccination contre le virus Monkeypox en préexposition des personnes à haut risque d'exposition Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/avis_2022.0039.ac.sespev_du_7_juillet_2022_du_college_de_la_has_relatif_a_la_vaccination_contre_le_virus_monkeypox_en_preexp.pdf

111. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, November 2013 -- conclusions and recommendations. Releve epidemiologique hebdomadaire 2014;89(1):1-20.

112. Legrand J, Viboud C, Boelle PY, Valleron AJ, Flahault A. Modelling responses to a smallpox epidemic taking into account uncertainty. *Epidemiol Infect* 2004;132(1):19-25.

<http://dx.doi.org/10.1017/s0950268803001390>

113. Kaplan EH, Craft DL, Wein LM. Emergency response to a smallpox attack: the case for mass vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(16):10935-40.

<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.162282799>

114. Halloran ME, Longini IM, Jr., Nizam A, Yang Y. Containing bioterrorist smallpox. *Science* 2002;298(5597):1428-32.

<http://dx.doi.org/10.1126/science.1074674>

115. Ferguson NM, Keeling MJ, Edmunds WJ, Gani R, Grenfell BT, Anderson RM, et al. Planning for smallpox outbreaks. *Nature* 2003;425(6959):681-5.

<http://dx.doi.org/10.1038/nature02007>

116. MacIntyre CR, Costantino V, Chen X, Segelov E, Chughtai AA, Kelleher A, et al. Influence of population immunosuppression and past vaccination on smallpox reemergence. *Emerg Infect Dis* 2018;24(4):646-53.

<http://dx.doi.org/10.3201/eid2404.171233>

117. Pharmajet. Tropis® System Components : user guide [En ligne]. Golden: PharmaJet.

https://w4z9w5h9.stackpathcdn.com/wp-content/uploads/2022/02/60-10409-001B_Tropis-0.1mL-NFIS-User-Guide-Letter.pdf

118. Pittet D, Boone L, Moulin AM, Briet R, Parneix P. Mission indépendante nationale sur l'évaluation de la gestion de la crise Covid-19 et sur l'anticipation des risques pandémiques. Rapport final. Paris: République française; 2021.

<https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/279851.pdf>

119. Hazra A, Rusie L, Hedberg T, Schneider JA. Human Monkeypox virus infection in the immediate period after receiving modified vaccinia Ankara vaccine. *JAMA* 2022.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.18320>

120. Santé publique France. CoviPrev : une enquête pour suivre l'évolution des comportements et de la santé mentale pendant l'épidémie de COVID-19 [En ligne]. Paris: Santé publique France; 2022.

<https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/coviprev-une-enquete-pour-suivre-l-evolution-des-comportements-et-de-la-sante-mentale-pendant-l-epidemie-de-covid-19#block-325952>

121. Santé publique France. Chiffres clés et évolution de la Covid-19 en France et dans le monde [En ligne]. Paris: Santé publique France; 2022.

<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>

122. Ministère de la santé et de la prévention, Ministère des solidarités, de l'autonomie et des personnes handicapées. Le tableau de bord de la vaccination Covid-19 [En ligne]. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2022.

<https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination>

123. Mack TM, Noble J, Jr., Thomas DB. A prospective study of serum antibody and protection against smallpox. *Am J Trop Med Hyg* 1972;21(2):214-8.

<http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.1972.21.214>

124. Lum FM, Torres-Ruesta A, Tay MZ, Lin RTP, Lye DC, Rénia L, et al. Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions. *Nat Rev Immunol* 2022;22(10):597-613.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41577-022-00775-4>
125. Payne AB, Ray LC, Kugeler KJ, Fothergill A, White EB, Canning M, et al. Incidence of Monkeypox among unvaccinated persons compared with persons receiving ≥ 1 JYNNEOS vaccine dose - 32 U.S. Jurisdictions, July 31-September 3, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(40):1278-82.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7140e3>
126. Arbel R, Wolff Sagy Y, Zucker R, Arieh NG, Markovits H, Abu-Ahmad W, et al. Usefulness of single dose of subcutaneous modified vaccinia Ankara for human monkeypox [Preprint]. *Research Square* 2022:1-13.
127. Agence de la santé publique du Canada. Une déclaration du comité consultatif (DCC). Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Réponse rapide du CCNI : mise à jour des directives provisoires sur l'Imvamune dans le contexte des éclosions actuelles de variole simienne. Montréal: Agence de la santé publique du Canada; 2022.
<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/mise-jour-directives-provisoires-imvamune-eclosions-variole-simienne.pdf>
128. Santé publique France. Bilan du suivi des contacts à risque des cas probables et confirmés d'infection par le virus monkeypox. Mai-juillet 2022. Saint-Maurice: Santé publique France; 2022.
129. Bertran M, Andrews N, Davison C, Dugbazah B, Boateng J, Lunt R, et al. Effectiveness of one dose of MVA-BN smallpox vaccine against monkeypox in England using the case-coverage method [Preprint]. *Khub.net* 2022.
130. Orenstein W, Offit P, Edwards KM, Plotkin S. *Plotkin's Vaccines*. 7th Edition. Amsterdam: Elsevier; 2017.
131. Vasilevska M, Ku J, Fisman DN. Factors associated with healthcare worker acceptance of vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014;35(6):699-708.
<http://dx.doi.org/10.1086/676427>
132. Godinot LD, Sicsic J, Lachatre M, Bouvet E, Abiteboul D, Rouveix E, et al. Quantifying preferences around vaccination against frequent, mild disease with risk for vulnerable persons: a discrete choice experiment among French hospital health care workers. *Vaccine* 2021;39(5):805-14.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.057>
133. Gagneux-Brunon A, Dauby N, Launay O, Botelho-Nevers E. Intentions to get vaccinated against Monkeypox in Healthcare workers in France and Belgium correlates with attitudes toward COVID-19 vaccination [Preprint]. *MedRxiv*.
<http://dx.doi.org/10.1101/2022.08.25.22279205>
134. Ulloque-Badaracco JR, Alarcón-Braga EA, Hernandez-Bustamante EA, Al-Kassab-Córdova A, Benites-Zapata VA, Bonilla-Aldana DK, et al. Acceptance towards monkeypox vaccination: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens* 2022;11(11).
<http://dx.doi.org/10.3390/pathogens11111248>
135. Temsah MH, Aljamaan F, Alenezi S, Alhasan K, Saddik B, Al-Barag A, et al. Monkeypox caused less worry than COVID-19 among the general population during the first month of the WHO Monkeypox alert [Preprint]. *MedRxiv* 2022.
136. Zucman D, Fourn E, Touche P, Majerholc C, Vallée A. Monkeypox vaccine hesitancy in French men having sex with men with PrEP or living with HIV in France. *Vaccines* 2022;10(10).
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines10101629>
137. Zheng M, Qin C, Qian X, Yao Y, Liu J, Yuan Z, et al. Knowledge and vaccination acceptance toward the human monkeypox among men who have sex with men in China. *Front Public Health* 2022;10:997637.
<http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.997637>
138. Centers for Disease Control and Prevention. ACAM2000 vaccine [En ligne]. Atlanta: CDC; 2022.

<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/interim-considerations/acam2000-vaccine.html>

139. Kenner J, Cameron F, Empig C, Jobes DV, Gurwith M. LC16m8: an attenuated smallpox vaccine. *Vaccine* 2006;24(47-48):7009-22.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.03.087>

140. World Health Organization, Meyer H. Summary report on first, second and third generation smallpox vaccines. Geneva: WHO; 2013.

141. Singh SK, Kuhn JH. Defense against biological attacks: volume II. Berlin: Springer; 2019.

142. Kidokoro M, Shida H. Vaccinia virus LC16m8 Δ as a vaccine vector for clinical applications. *Vaccines* 2014;2(4):755-71.

<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines2040755>

143. European Medicines Agency. Tecovirimat SIGA 200 mg gélules : résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: EMA; 2022.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecovirimat-siga-epar-product-information_fr.pdf

144. European Medicines Agency. Tecovirimat SIGA : assessment report. Amsterdam: EMA; 2021.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecovirimat-siga-epar-public-assessment-report_en.pdf

145. Andrei G, Snoeck R. Cidofovir activity against poxvirus infections. *Viruses* 2010;2(12):2803-30.

<http://dx.doi.org/10.3390/v2122803>

146. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Cidofovir 75mg/75ml : solution injectable [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: ANSM; 2022.

<https://ansm.sante.fr/tableau-access-derogatoire/cidofovir>

147. Federal Drug Administration. Highlights of prescribing information : Tembexa [En ligne]. Silver Spring: FDA; 2021.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214460s001,214461s001lbl.pdf

148. Emergent BioSolutions. VIGIV (vaccinia immune globulin, human) 5% solution for intravenous use. Highlights of prescribing information. Gaithersburg: Emergent BioSolutions; 2005.

<https://www.emergentbiosolutions.com/wp-content/uploads/2022/01/VIGIV-US-Prescribing-Information.pdf>

149. Cono J, Casey CG, Bell DM. Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports* 2003;52(RR-4):1-28.

Abréviations et acronymes

Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
BNPV	Base nationale de pharmacovigilance
CDC	<i>Center for Disease Control</i>
CIRE	Cellule interrégionale d'épidémiologie
CPX	<i>Cowpox</i>
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
DGS	Direction générale de la Santé
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
GACVS	<i>Global Advisory Committee on Vaccine Safety</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil en Santé publique
INVS	Institut de veille sanitaire (devenu Santé publique France)
MOT	Microorganismes et toxines hautement pathogènes
MPX	<i>Monkeypox</i>
MVA	<i>Modified Virus Ankara</i>
NYCBH	<i>New-York City Board of Health</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPXV	Orthopoxvirus
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i> (Rapport périodique actualisé de sécurité)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SAGE	<i>Strategic Advisory Group of Experts on Immunization</i> (Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination)
SpF	Santé publique France
TSC	Taux de séroconversion
U.Inf	Unités infectantes
VACV	Virus de la vaccine
VARV	Virus de la variole

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

