

Avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre Monkeypox

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré par courriel selon les modalités fixées par le règlement intérieur le 20 mai 2022,

Vu les articles L.3111-1 du code de la santé publique et L.161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;

Vu la saisine de la Direction générale de la santé (DGS) du 19 mai 2022 ;

ADOPTE L'AVIS SUIVANT :

La HAS a été saisie par le Directeur général de la santé le 19 mai 2022 afin de préciser la stratégie vaccinale à mettre en œuvre (type de vaccin, populations les plus susceptibles de faire l'objet d'une vaccination préventivement et/ou en post-exposition, pertinence d'une stratégie vaccinale en anneau) dans le contexte de la menace d'apparition et de diffusion du virus Monkeypox, en France, compte tenu de l'augmentation du nombre de cas de Monkeypox confirmés ces dernières semaines au Royaume-Uni et sans lien avec un voyage en Afrique ou avec les autres cas ou cas groupés d'ores et déjà identifiés. De plus, des clusters ont également été identifiés dans plusieurs pays européens dont le Portugal et l'Espagne, survenus principalement chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). À ce jour, un cas a été confirmé le 20 mai 2022 en Ile-de-France.

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- La définition retenue de Monkeypox : il s'agit d'une zoonose virale dont les symptômes ressemblent à ceux observés chez les sujets atteints de variole, bien que les cas de Monkeypox soient cliniquement moins sévères. La transmission d'une personne à l'autre est rare, mais elle peut se produire par exposition à de grosses gouttelettes respiratoires lors d'un contact direct, par contact étroit avec des lésions cutanées d'une personne infectée, voire par des fomites (surfaces, matières ou objets contaminés)^{1, 2}. La variole a été éradiquée dans le monde entier en 1980. Cependant, des cas de Monkeypox sont déclarés sporadiquement dans des régions d'Afrique centrale et occidentale. Dans une récente revue systématique, 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'Ouest³. La plupart des décès ont été rapportés chez les enfants et les jeunes adultes, avec un risque de formes sévères chez les sujets immunodéprimés⁴. 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 ; et aucun décès n'a été déploré lors de la flambée épidémique de 2003 aux États-Unis⁵ ;
- La définition des cas et des personnes contacts à risque selon Santé publique France⁶ ;
- La durée d'incubation (intervalle s'écoulant entre l'infection et l'apparition des symptômes), le plus souvent comprise entre 6 et 16 jours, pouvant aller de 5 à 21 jours⁷. Les symptômes de Monkeypox commencent 5 à 21 jours environ après l'exposition avec une présentation clinique initiale caractérisée par de la fièvre, des malaises, des lymphadénopathies et des céphalées. Dans les 1 à 3 jours suivant l'apparition de la fièvre, une éruption cutanée se développe, commençant souvent sur le visage ou la région génitale, puis se

¹ <https://www.gov.uk/government/news/monkeypox-cases-confirmed-in-england-latest-updates>

² Vaughan A. et al. Human-to-Human Transmission of Monkeypox Virus, United Kingdom, October 2018. *Emerging Infectious Diseases* 2020;26,782-3. <https://doi.org/10.3201/eid2604.191164>

³ <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010141>

⁴ <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals>

⁵ <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5227a5.htm>

⁶ <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/maladies-a-declaration-obligatoire/definition-de-cas-cat-monkeypox>

⁷ <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals>

propageant à d'autres parties du corps. L'atteinte cutanée survient en une seule poussée. Les lésions passent par différents stades successifs (macule, papule, vésicule, pustule puis croûte), et évoluent de façon uniforme. Lorsque les croûtes tombent, les personnes ne sont plus contagieuses. La maladie dure généralement de 2 à 3 semaines. La maladie est généralement bénigne et la plupart des personnes infectées se rétablissent en quelques semaines sans traitement⁸ ;

- Les cas signalés aux États-Unis en 2003, lorsqu'une épidémie s'est déclarée dans le contexte d'une importation de rongeurs africains. Toutes les infections humaines ont suivi le contact avec un animal infecté et tous les patients se sont rétablis^{9,10} ;
- Les cas de Monkeypox survenus depuis début mai 2022 en Europe, Amérique du Nord et en Australie au 20 mai 2022 :
 - o 1 cas en France, confirmé par SPF.
 - o Sept cas confirmés au Royaume-Uni en mai 2022 incluant un nouveau-né : le 7 mai, un cas a été identifié chez une personne ayant récemment voyagé au Nigeria¹¹. Le 14 mai, deux cas ont été enregistrés chez des personnes du même foyer (sans lien avec le premier cas), et le 16 mai, quatre cas ont été signalés (sans lien avec les cas précédents)^{12,13}. Les cas signalés le 16 mai, étaient des hommes identifiés comme HSH¹⁴.
 - o Cinq cas confirmés, et plus d'une quinzaine de cas suspects identifiés au Portugal. La plupart des cas était de jeunes hommes qui présentaient des lésions ulcéreuses¹⁵.
 - o Trente cas suspects signalés en mai 2022 en Espagne, dont sept ont été confirmés le 18 mai 2022¹⁶. D'après les caractéristiques de ces cas, l'infection serait due au contact des muqueuses pendant les rapports sexuels¹⁷.
 - o Un cas confirmé le 19 mai en Suède. Une dizaine de cas suspects sont par ailleurs en cours d'investigation¹⁸.
 - o Un premier cas confirmé le 19 mai en Italie. La personne revenait d'un séjour sur les îles Canaries¹⁹.
 - o Deux cas de contamination au virus de Monkeypox ont été confirmés en Belgique le 20 mai 2022²⁰.
 - o Un cas confirmé par le Département de Santé Publique de Massachussets le 18 mai 2022. L'homme avait voyagé récemment au Canada²¹
 - o 17 cas suspects au Canada signalés par le département de Santé publique de Montréal le 18 mai 2022^{22, 23}.

⁸ <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox>

⁹ <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox>

¹⁰ <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/outbreak/us-outbreaks.html>

¹¹ <https://www.gov.uk/government/news/monkeypox-cases-confirmed-in-england-latest-updates>

¹² <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox>

¹³ La recherche des contacts et les enquêtes sont en cours afin de déterminer la source d'infection

¹⁴ Hommes qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes

¹⁵ <https://www.dgs.pt/em-destaque/casos-de-infecao-por-virus-monkeypox-em-portugal.aspx>

¹⁶ <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/viruela-del-mono-incremento-de-casos>

¹⁷ <https://www.comunidad.madrid/noticias/2022/05/18/comunidad-madrid-detecta-23-posibles-casos-infeccion-viruela-mono-region>

¹⁸ <https://english.news.cn/20220519/e133394fb28948bcbefc2ac2db5812e1/c.html>

¹⁹ <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/italy-reports-first-case-monkeypox-infection-two-more-suspected-2022-05-19/>

²⁰ <https://www.vrt.be/vrtnws/fr/2022/05/20/un-premier-cas-de-varirole-du-singe-detecte-en-belgique/>

²¹ <https://www.mass.gov/news/massachusetts-public-health-officials-confirm-case-of-monkeypox>

²² <https://www.ledevoir.com/societe/sante/713001/la-sante-publique-de-montreal-fera-le-point-ce-matin-concernant-la-varirole-du-singe#:~:text=La%20Presse%20canadienne%20%C3%A0%20Montr%C3%A9al&text=On%20indique%20que%2017%20cas,la%20varirole%20%20mais%20plus%20b%C3%A9nigne>

²³ <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1884547/orthopoxvirose-simienne-monkeypox-maladie-sante-publique-quebec-canada>

- En Australie, deux cas sont confirmés le 20 mai 2022. Les deux cas concernent des personnes qui sont revenues d'un séjour en Europe²⁴.
- A ce stade, les cas rapportés en Europe sont majoritairement bénins, et il n'y a pas de décès signalé.
- Les recommandations internationales sur la vaccination réactive suite à l'identification de cas de Monkeypox, en particulier au Royaume-Uni avec la mise à jour des directives et des interventions de santé publique²⁵ et notamment la proposition d'une prophylaxie post-exposition avec vaccination pour les contacts à haut risque idéalement dans les quatre jours et au maximum 14 jours après le contact²⁶. Le *Centers for Disease Control and Prevention* des Etats-Unis prévoit la vaccination des personnes exposées dans les 14 jours qui suivent le contact à risque. Par ailleurs, en plus de la vaccination des contacts à haut risque, l'ECDC recommande d'isoler, de traiter et de notifier rapidement les cas suspects²⁷.
- L'existence d'un vaccin vivant atténué non répliquatif disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'immunisation active contre la variole et de deux vaccins anciens vivants atténués répliquatifs contre la variole :
 - Les vaccins de 1^{ère} génération et de 2^{ème} génération qui ne sont plus utilisés en population générale depuis 1984²⁸, du fait de l'éradication de la variole. Ces vaccins nécessitaient une technique d'injection particulière (injection par aiguille bifurquée), présentaient une réactogénicité et des effets indésirables graves (encéphalite, encéphalopathie, eczéma *vaccinatum*, vaccine progressive ou générale, atteintes cardiaques...). Ils sont contre-indiqués dans de nombreux cas et notamment chez la femme enceinte, les sujets immunodéprimés et les enfants de moins d'un an. Ces vaccins ont montré leur grande efficacité dans le cadre de la stratégie de vaccination des contacts des cas en particulier si l'administration avait lieu dans les 4 jours suivant le contact.
 - Un vaccin dit de 3^{ème} génération (vaccin vivant non répliquatif c'est-à-dire ne se répliquant pas dans l'organisme humain) possédant une AMM européenne depuis juillet 2013 et qui est indiqué pour l'immunisation active contre la variole chez les adultes (Imvanex© de la firme Bavarian Nordic). Ce vaccin dispose également d'une AMM aux États-Unis (sous le nom de Jynneos©) dans les indications de la prévention de la variole et de Monkeypox²⁹. Il présente un **mode d'administration et un profil de sécurité beaucoup plus favorable** que ceux des vaccins de 1^{ère} et 2^{ème} génération, tout en assurant une **immunogénicité comparable**. Il a été montré que la vaccination antivariolique avait une efficacité de 85 % pour la prévention de Monkeypox³⁰. 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 effets indésirables les plus fréquemment observés lors des essais cliniques étaient des réactions au site d'injection et des réactions systémiques couramment observées après une vaccination³¹ ; ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et ont disparu sans traitement dans les sept jours suivant la vaccination. Ce vaccin est autorisé uniquement à partir de 18 ans. A ce jour, il n'a pas été évalué dans la population pédiatrique et 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.

Ainsi, en réponse à la saisine de la DGS, la HAS considère qu'une stratégie de vaccination réactive paraît pertinente au regard des délais d'incubation de la maladie et de la stratégie vaccinale adoptée dans les autres pays européens.

En outre, dans la perspective de réduire la transmission interhumaine du virus de Monkeypox, la HAS recommande de se reporter à la conduite à tenir disponible sur le site de SPF.

²⁴ <https://www.health.gov.au/news/monkeypox-update-from-acting-cmo-dr-sonya-bennett>

²⁵ <https://www.gov.uk/guidance/monkeypox>

²⁶ <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON381>

²⁷ <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/monkeypox-cases-reported-uk-and-portugal>

²⁸ Loi 84-404 du 30 mai 1984

²⁹ Obtenu en 2021 aux Etats-Unis

³⁰ <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>

³¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_fr.pdf

Conclusion

La HAS recommande la mise en œuvre d'une stratégie vaccinale réactive en post-exposition avec le vaccin de 3^{ème} génération uniquement (au vu de son profil de tolérance, meilleur que celui des vaccins de 1^{ère} et 2^{ème} génération et de son efficacité³²), administré idéalement dans les 4 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 cas suivants :

- Les personnes adultes **contacts à risque d'exposition au virus de Monkeypox** tels que définis par Santé publique France³³, incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle³⁴ ;

Cette stratégie devra être mise en place dès l'identification d'un cas d'infection à la suite d'une investigation de l'ARS et de la cellule régionale de Santé publique France.

La HAS adaptera cette recommandation préliminaire en fonction des nouvelles données épidémiologiques et cliniques disponibles et souligne l'importance de disposer prochainement de :

- Données plus précises sur le mode transmission interhumaine pour les cas actuellement identifiés ;
- Données de suivi de l'épidémie ;
- Données en vie réelle complémentaires relatives à l'efficacité et à la tolérance du vaccin antivariolique de 3^{ème} génération, administré en pré exposition et en post exposition au virus de Monkeypox, sur la prévention des formes graves et sur la transmission de la maladie ;
- Données relatives à l'efficacité et à la tolérance d'une dose de rappel chez les personnes qui ont été vaccinées contre la variole dans leur enfance.

Enfin, la HAS tient à souligner que, dans le contexte épidémique actuel, il est primordial d'adopter des mesures de prévention et de protection personnelles³⁵ au-delà des mesures renforcées d'identification et de suivi des cas (dépistage, identification des contacts, isolement des cas) et de la stratégie vaccinale préconisées.

La HAS indique également que la stratégie vaccinale proposée s'inscrit dans une stratégie de prise en charge plus globale incluant notamment la mise à disposition de traitements antiviraux non évalués par la HAS mais disposant d'une AMM dans l'indication de Monkeypox, en particulier pour les enfants éligibles, pour lesquels le vaccin de 3^{ème} génération ne bénéficie pas d'AMM aujourd'hui.

La réponse à cette saisine s'inscrit dans le cadre d'une réflexion plus large concernant la révision de la doctrine de lutte contre une possible réémergence des virus orthopoxvirus.

La HAS poursuit ses travaux de veille scientifique et adaptera ses recommandations en conséquence.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 20 mai 2022.

Pour le collège :
La présidente,
P^r Dominique LE GULUDEC

³² ANSM en réponse à la saisine ministérielle sur plan de réponse Monkeypox daté du 18 mai 2022

³³ <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/maladies-a-declaration-obligatoire/definition-de-cas-cat-monkeypox>

³⁴ Mesures de protection telles que définies par le HCSP

³⁵ Les mesures de protection spécifiques seront précisées dans un avis du HCSP dans les jours qui viennent