

Présidente : Dr Thérèse STAUB

Service National des Maladies Infectieuses

Vice-présidente : Dr Isabel de la FUENTE GARCIA

Expert permanent en infectiologie pédiatrique

Secrétaire : Dr Françoise BERTHET

Direction de la Santé,
Directeur adjoint

Membres :

Dr Armand BIVER

Société Luxembourgeoise
de Pédiatrie

Dr Jean FABER

Société Luxembourgeoise
de Pneumologie

Dr Carine FEDERSPIEL

Société Médicale
Luxembourgeoise de
Géronto-Gériatrie

Thibault FERRANDON

Fédération
Luxembourgeoise des
Laboratoires d'Analyses
Médicales

Dr Véronique HEYMANS

Association des Médecins-
Dentistes

Dr Silvana MASI

Direction de la Santé,
Division de la Médecine
scolaire et de la santé des
enfants et adolescents

Dr Monique PERRIN

Laboratoire National de
Santé

Dr Jean-Claude SCHMIT

Direction de la Santé,
Directeur

Dr Jean-Paul SCHWARTZ

Cercle des Médecins
Généralistes

**Dr Nguyen TRUNG
NGUYEN**

Laboratoire National de
Santé

Dr Anne VERGISON

Direction de la santé
Division de l'Inspection
sanitaire

Marcin WISNIEWSKI

Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et
des médicaments

Expert permanent :

Dr Vic ARENDT

Service national des
maladies infectieuses

**Recommandation du CSMI concernant la posologie et la voie d'administration
du vaccin Jynneos/Imvanex contre la variole du singe.**

Le Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses recommande :

- l'administration intradermique à la dose de 0,1 ml comme option, pour la première et/ou la deuxième dose chez tout adulte immunocompétent âgé de 18 ans et plus, pendant les périodes de pénurie du vaccin MVA-BN au niveau national.

Il est essentiel de souligner l'importance d'une administration intradermique correcte pour garantir que les réponses immunitaires soient comparables à celles obtenues avec une dose SC standard. La vaccination intradermique doit être administrée par un personnel formé à cette technique.

L'utilisation de seringues à faible volume mort est conseillée pour maximiser les doses prélevées par flacon.

- l'administration d'une dose unique en SC (0,5 ml) ou ID (0,1 ml) en cas de vaccination antérieure contre la variole par un vaccin vivant de 1e ou 2e génération (personnes nées avant 1977 ou ayant une cicatrice typique de vaccination au niveau du bras).

Introduction :

La variole du singe est une maladie rare causée par une infection par le virus de la variole du singe, qui est un virus à ADN. Depuis la déclaration officielle de l'OMS de l'éradication de la variole en 1980, la variole du singe est devenue la cause dominante des épidémies de variole par orthopoxvirus chez l'homme, probablement associée à la baisse de l'immunité contre la variole après l'arrêt de la vaccination antivariolique (Rimoin et al. 2010).

Le programme pour les nourrissons a cessé officiellement au Luxembourg en 1977¹, avec une utilisation variable au cours des années précédant l'arrêt de la vaccination universelle.

Les personnes vaccinées ont une cicatrice distinctive (qui ressemble normalement à une cicatrice gaufrée de la taille d'une pièce de 5 cents dans la partie supérieure du bras). Les vaccins antivarioliques vivants de première et deuxième générations sont réactogènes et associés à des risques d'autres effets indésirables graves. Les vaccins antivarioliques de troisième génération, plus récents, ont un profil d'effets secondaires nettement amélioré par rapport aux vaccins antivarioliques de première et de deuxième génération et ne laissent pas de cicatrice, contrairement aux vaccins antérieurs.

Comme la variole du singe est apparentée au virus responsable de la variole, les vaccins conçus pour la variole offrent un certain degré de protection croisée. Des données antérieures en provenance d'Afrique suggèrent que les vaccins antérieurs contre la variole pourraient être efficaces jusqu'à 85 % dans la prévention de l'infection par le monkeypox.

Le vaccin Modified Vaccinia Ankara (MVA-BN), Imvanex®, un vaccin antivariolique de troisième génération, a été autorisé par la Commission européenne sur avis de l'Agence européenne des médicaments en 2013 pour la prévention de la variole et en 2022 pour la prévention de la variole du singe.

Le 9 août 2022, la FDA² a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence pour le vaccin Jynneos® pour l'immunisation active par injection intradermique (0,1ml) pour la prévention de l'infection de la variole du singe chez les adultes âgés de 18 ans et plus, à haut risque d'infection, permettant de multiplier par cinq le nombre de doses de JYNNEOS disponibles.

Le 19 août 2022, la Task Force de l'Agence européenne des médicaments³ a publié une déclaration concluant que l'administration intradermique du vaccin MVA- BN était acceptable compte tenu de l'évolution de l'épidémie et afin de minimiser la pénurie de vaccins basées sur la formulation liquide approuvée (suspension injectable) pour l'administration sous-cutanée, qui contient le virus vivant Modified Vaccinia Ankara. Elle s'est également prononcée le 27

¹ Loi du 14 février 1977 portant abrogation de la vaccination antivariolique obligatoire.
<https://legilux.public.lu/eli/etat/leg/loi/1977/02/14/n4/jo>

² FDA NEWS RELEASE, Monkeypox Update: FDA Authorizes Emergency Use of JYNNEOS Vaccine to Increase Vaccine Supply, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/monkeypox-update-fda-authorizes-emergency-use-jynneos-vaccine-increase-vaccine-supply>

³ EMA Emergency Task Force, 19 August 2022, Considerations on posology for the use of the vaccine Jynneos/ Imvanex (MVA-BN) against monkeypox, https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/considerations-posology-use-vaccine-jynneos/imvanex-mva-bn-against-monkeypox_en.pdf

juin 2022 sur l'usage temporaire de Jynneos en remplacement d'Imvanex en raison de la disponibilité fortement réduite de ce dernier vaccin⁴.

Revue des preuves disponibles

A. Immunogénicité clinique du vaccin MVA-BN

Le virus de la variole n'étant plus en circulation, il n'est pas possible de recueillir des données sur l'efficacité du vaccin et il est considéré comme impossible d'estimer l'efficacité du vaccin contre la variole du singe en raison de l'épidémiologie de la maladie chez l'homme avant le début de l'urgence sanitaire. Ceci implique qu'il n'existe pas de données cliniques indiquant l'efficacité ou l'efficience de la vaccination par MVA-BN contre l'infection ou la maladie de la variole du singe dans le cadre de la prophylaxie pré-exposition ou post-exposition.

Dans un modèle utilisant des macaques, il a été démontré que 2 doses de MVA-BN induisaient une protection de 100 % contre une infection par dose léthale à virus de la variole du singe en aérosol. Une étude distincte menée sur animal n'a montré aucune différence significative entre les niveaux d'anticorps neutralisants chez les animaux vaccinés avec ACAM2000 (un vaccin antivariolique de deuxième génération) et ceux vaccinés avec 2 doses de MVA-BN⁵. La protection après une dose unique de MVA-BN a également été étudiée dans un modèle de provocation chez le macaque : comparé au Dryvax (un vaccin antivariolique vivant de première génération), MVA-BN a produit des anticorps détectables plus tôt (au jour 7) et a conféré une protection complète contre la variole mortelle du singe (4/4) au bout de 4 jours, avec un seul cas clinique sur 16 animaux contaminés entre 6 et 30 jours après la première dose.

Dans une étude de phase 3⁶, randomisée, ouverte, contrôlée par principe actif, 440 adultes n'ayant jamais été vaccinés contre la variole ont été répartis au hasard pour recevoir 2 doses de MVA-BN à 4 semaines d'intervalle suivies d'une dose du vaccin antivariolique réplicatif de deuxième génération (pour observer l'effet de MVA-BN sur la réaction cutanée du vaccin contre la vaccine) ou une dose du vaccin antivariolique réplicatif de deuxième génération seul.

- Les réponses immunitaires à MVA-BN étaient détectables dès la deuxième semaine. À la 6^e semaine suivant la 2^e dose, les réponses immunitaires ont atteint un pic égal ou supérieur aux réponses à la 1^{re} dose du vaccin réplicatif de la génération précédente.
- Au moment du pic des titres, tous les participants du groupe MVA-BN avaient séroconverti et 97,3 % des participants du groupe de la génération précédente avaient séroconverti. À la semaine 2 et 4, les taux de séroconversion étaient similaires entre les deux groupes.

⁴ EMA Emergency Task Force, 27 June 2022, Possible use of the vaccine Jynneos against infection by monkeypox virus: https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/possible-use-vaccine-jynneos-against-infection-monkeypox-virus_en.pdf

⁵ Hatch GJ, Graham VA, Bewley KR, Tree JA, Dennis M, Taylor I and others. 'Assessment of the protective effect of Imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized Monkeypox virus in cynomolgus macaques' Journal of Virology 2013: volume 87, pages 7,805-7,815

⁶ Pittman PR, Hahn M, Lee HS, Koca C, Samy N, Schmidt D, et al. Phase 3 Efficacy Trial of Modified Vaccinia Ankara as a Vaccine against Smallpox. N Engl J Med. 2019 Nov 14;381(20):1897,1908. doi: 10.1056/NEJMoa1817307.

De petites études ont démontré que MVA-BN est capable de renforcer la mémoire immunologique préexistante des vaccins contre l'orthopoxvirus précédents.

- Une petite étude portant sur 18 participants ayant reçu des vaccins antivarioliques réplicatifs de la génération précédente a montré qu'au départ, 22 % des anciens vaccinés présentaient des réponses immunitaires détectables aux antigènes d'orthopoxvirus et qu'au 28^e jour après la vaccination avec MVA-BN, 100 % des anciens vaccinés avaient séroconverti⁷.
- Une autre étude incluant 200 personnes déjà préalablement vaccinées avec un vaccin de la génération précédente, objective une séroconversion dans 95,5% au 14^e jour suivant l'administration d'une dose unique de MVA-BN⁸
- Dans une étude supplémentaire, les sujets ayant déjà reçu un vaccin anti-variologique de 1^e ou 2^e génération ont reçu soit 1 ou 2 doses de MVA-BN. Les taux de séroconversion des titres d'anticorps neutralisants deux semaines après la dernière dose étaient respectivement de 77,6 % et de 90,0 %⁹.

B. Dose et voie d'administration : voie intradermique (ID)

L'administration intradermique de vaccins, permettant l'épargne d'antigènes, est approuvée pour plusieurs vaccins, notamment le BCG (vaccin contre la tuberculose), les vaccins contre la grippe et la rage.

Les résultats d'une étude clinique menée chez des personnes immunocompétentes¹⁰ ont montré que la dose la plus faible (0,1 ml) administrée par voie intradermique était immunologiquement non inférieure à la dose standard (0,5 ml). 191 sujets ont été aléatoirement sélectionnés pour recevoir deux doses intradermiques de MVA-BN (0,1 ml chacune), et 167 sujets ont été aléatoirement sélectionnés pour recevoir deux doses sous-cutanées (SC) de MVA-BN (0,5 ml chacune), les deux avec un intervalle de 4 semaines. Le développement de la réponse immunitaire à MVA-BN au fil du temps après l'administration sous-cutanée et intradermique était presque identique et les pics de titres d'anticorps n'étaient pas inférieurs à l'administration sous-cutanée.

Les réactions locales telles que l'érythème et l'induration au site d'injection ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe ID (99,5% contre 81,4% et 99,5% contre 69,5% respectivement). Les démangeaisons étaient également plus souvent signalées dans le groupe ID (89 % contre 48,5 % respectivement). Cependant, la douleur au site d'injection était moins souvent signalée (65,4 % et 91,0 % respectivement). Certaines de ces réactions locales ont persisté plus longtemps dans le groupe ID. Par exemple, dans le groupe SC, l'érythème au site d'injection a été rapporté comme résolu dans les 14 jours suivant la seconde dose de vaccin chez tous les individus, alors que dans le groupe ID 44% présentaient encore un érythème à la

⁷ Vollmar J, Arndtz N, Eckl KM, Thomsen T, Petzold B, Mateo L et coll. Safety and immunogenicity of IMVAMUNE, a promising candidate as a third generation smallpox vaccine. *Vaccine*. 15 mars 2006;24(12):2065,2070. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.11.022.

⁸ A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on Immunogenicity and Safety of MVA-BN (IMVAMUNE™) Smallpox Vaccine in Healthy Subjects. Phase 2 preliminary results *ClinicalTrials.gov* [update May 2006;: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00316524?term=pox-mva-005&draw=2&rank=2>.

⁹ Greenberg RN, Hay CM, Stapleton JT, Marbury TC, Wagner E, Kreitmair E et coll. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Trial Investigating the Safety and Immunogenicity of Modified Vaccinia Ankara Smallpox Vaccine (MVA-BN®) in 56-80-Year-Old Subjects. *Plos one*. 21 juin 2016;11(6):e0157335. doi: 10.1371/journal.pone.0157335.

¹⁰ Sharon E. Frey, Anna Wald, Srilatha Edupuganti, Lisa A. Jackson, et coll, Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects, *Vaccine*, Volume 33, Issue 39, 2015, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.075>.

fin de cette période. Au jour 180, plus d'un tiers des sujets du groupe ID présentaient toujours une induration ou un érythème minimal à l'examen. De plus, quelques patients du groupe ID ont développé de petits nodules ou une décoloration au niveau du site d'injection. Les réactions systémiques étaient généralement similaires dans les deux groupes.

Un érythème et une induration modérés/sévères sont apparus après n'importe quelle vaccination chez presque tous les sujets avec la voie ID, avec des taux plus élevés de réactions sévères après la deuxième dose (80 % contre 40 %) ¹¹.

L'étude a été réalisée chez des sujets sains, ceci implique qu'il existe des incertitudes sur l'efficacité en utilisant la voie ID avec une dose réduite par rapport au SC dans des groupes spécifiques tels que les personnes immunodéprimées ou les personnes atteintes du VIH.

Il est également important de noter que les données disponibles sur l'administration de la dose ID sont basées sur deux doses de vaccin, qui sont considérées comme essentielles pour obtenir une réponse vaccinale et maintenir la protection à long terme. Cela signifie que, sur la base des données actuelles, la dose fractionnée de ID conviendrait à la prophylaxie pré-exposition pour un schéma de 2 doses.

Conclusion :

Le Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses recommande :

- l'administration intradermique à la dose de 0,1 ml comme une option, pour la première et/ou la deuxième dose chez tout adulte immunocompétent âgé de 18 ans et plus. pendant les périodes de pénurie du vaccin MVA-BN au niveau national.

Il est essentiel de souligner l'importance d'une administration intradermique correcte pour garantir que les réponses immunitaires soient comparables à celles obtenues avec une dose SC standard. La vaccination intradermique doit être administrée par un personnel formé à cette technique.

- l'administration d'une dose unique en SC (0,5 ml) ou ID (0,1 ml) en cas de vaccination antérieure contre la variole par un vaccin vivant de 1e ou 2e génération (personnes nées avant 1977 ou ayant une cicatrice typique de vaccination au niveau du bras).

Imvanex®/Jynneos® est une suspension injectable qui contient le virus Modified Vaccinia Ankara avec environ 5×10^7 unités infectieuses par dose de 0,5 ml présentée dans un flacon à dose unique pour une administration sous-cutanée.

Il n'y a pas de présentation intradermique autorisée dans l'UE. Il n'y a pas d'informations sur le nombre maximal de doses de 0,1 ml pouvant être effectivement retirées de la présentation autorisée, ni d'informations sur l'intégrité du bouchon du flacon après des ponctions répétées puisqu'aucune étude de faisabilité n'a été menée à ce sujet. Cependant, l'utilisation de seringues à faible volume mort est recommandée pour maximiser le retrait des doses.

¹¹ 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;201:1361–70. doi:10.1086/651561 PMID:20350191

Ces recommandations ont été préparées par la Direction de la santé, discutées par les membres du CSMI, elles ont fait l'objet d'une validation électronique le 26 août 2022. Elles s'ajoutent aux recommandations du 25 juillet 2022. Elles sont susceptibles d'être amendées au fil de l'évolution des connaissances sur la forme actuelle de la maladie dans nos contrées et sur la protection conférée par la vaccination.