

Avis de l'ANSM concernant la vaccination contre le virus Monkeypox

15 juin 2022

Dans le cadre de la flambée épidémique d'infections à virus Monkeypox (variole du singe), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été saisie par la Direction Générale de la Santé (DGS) le 9 juin 2022 afin de faire le point sur les données disponibles à ce jour pour les vaccins Imvanex et Jynneos en termes de bénéfices et de risques dans deux circonstances :

- la vaccination des personnes primo-vaccinées dans l'enfance avec un vaccin antivariolique de première génération par une dose de rappel ;
- la vaccination des mineurs.

L'ANSM a pris en considération l'avis n°2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du Collège de la Haute Autorité de Santé (HAS) relatif à la vaccination réactive contre la variole du singe (Monkeypox virus) pour les personnes adultes contacts à risque élevé de variole du singe tels que définis par Santé publique France.

L'ANSM rappelle que les deux vaccins Imvanex et Jynneos, dits de « troisième génération », sont produits par le laboratoire Bavarian Nordic (Danemark). Les données précliniques et cliniques disponibles dans les dossiers réglementaires, pour ce qui concerne les deux populations ciblées par la saisine, sont semblables : Imvanex est autorisé en Europe depuis le 31 juillet 2013 dans la prévention de la variole chez les adultes (≥ 18 ans) et Jynneos est autorisé aux Etats-Unis depuis le 24 septembre 2019 à la fois dans la prévention de la variole et de l'infection au virus Monkeypox chez les adultes (≥ 18 ans).

Dans la suite de cet avis, ces vaccins sont mentionnés sous l'acronyme MVA-BN.

Par ailleurs, la population pédiatrique a été définie pour cet avis comme comprenant les enfants jusqu'à 17 ans inclus selon la définition internationale (ICH E11).

Les conclusions de l'ANSM présentées ci-après se basent sur les données actuellement disponibles et pourront être revues à la lumière de futures connaissances scientifiques.

La vaccination des personnes primo-vaccinées dans l'enfance avec un vaccin antivariolique de première génération par une dose de rappel

Bien que limitées, **les données cliniques d'immunogénicité et de sécurité sont en faveur de l'intérêt d'une dose unique de rappel** par les vaccins MVA-BN chez les sujets ayant reçu une primo-vaccination avec un vaccin de première génération dans l'enfance.



Néanmoins à ce jour, les données sont toutefois insuffisantes pour statuer pleinement sur le rapport bénéfice/risque. L'acquisition de données supplémentaires lors d'études en vie réelle dans le cadre d'une vaccination réactive post-exposition est nécessaire. Ces études sont en projet au niveau national et en discussion pour être harmonisées à un niveau européen.

La vaccination chez les enfants

A ce jour, ni l'ANSM ni l'EMA ou la FDA ne disposent de données d'immunogénicité, d'efficacité et de sécurité de la part des laboratoires pharmaceutiques concernant l'administration du vaccin MVA-BN chez les sujets de moins de 18 ans dans le cadre d'une vaccination contre la variole ou d'une vaccination réactive post-exposition contre le virus Monkeypox.

Les données d'immunogénicité sont donc très limitées en population pédiatrique et ne permettent pas de statuer pleinement sur le rapport bénéfice/risque concernant l'administration de ce vaccin en population pédiatrique. L'acquisition de données dans le cadre d'études en vie réelle ou d'essais cliniques est nécessaire pour consolider les connaissances scientifiques. Ces études seront mises en place notamment dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique (PIP) adopté au niveau européen depuis 2013 et comprenant 4 études complémentaires entre elles. Ces études ont été initialement envisagées en cas de réémergence de la variole. Une modification de ce PIP doit être soumise par le laboratoire Bavarian Nordic auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) très prochainement afin de l'adapter à la flambée épidémique actuelle d'infections au virus Monkeypox et notamment dans le cadre d'une vaccination réactive post-exposition.

Cependant, **les données de sécurité** historiques obtenues avec les vaccins de première génération (le vaccin était utilisé à partir de 1 an) ainsi que les données de sécurité disponibles grâce à la « plateforme MVA » qui utilise ce vaccin comme vecteur pour l'immunisation contre d'autres pathogènes (virus Ebola, paludisme et tuberculose) **sont en faveur de l'utilisation du vaccin MVA-BN, après une évaluation au cas par cas pour chaque enfant, dans le cadre d'une vaccination réactive post-exposition.**

Le schéma vaccinal optimal dans le contexte de la flambée épidémique actuelle des infections à virus Monkeypox devra être discuté chez les enfants de 1 à 17 ans, voire éventuellement pour les enfants de moins de un an.

Enfin, l'ANSM a mobilisé le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) pour assurer une surveillance continue des effets indésirables liés à la vaccination par MVA-BN contre l'infection au virus Monkeypox. Une enquête de pharmacovigilance sera mise en place avec l'implication des CRPV de Nancy et de Rouen. Cette mobilisation permettra de surveiller en temps réel le profil de sécurité du vaccin dans la population vaccinée à partir des déclarations d'effets indésirables.

Les éléments qui assoient ces conclusions sont détaillés dans l'annexe ci-après.

Cet avis vient en appui des recommandations sur la stratégie vaccinale qui seront faites par ailleurs et qui ne font pas partie des missions de l'ANSM.

ANNEXE

Contexte et données mobilisées

L'intérêt d'une vaccination réactive chez des personnes contacts à risque d'exposition dans le contexte de la flambée épidémique actuelle des infections au virus Monkeypox

Des cas confirmés d'infections par le virus Monkeypox sans lien direct avec un voyage en Afrique Centrale ou de l'Ouest (zone endémique) ou avec des personnes de retour d'une zone endémique ont été signalés en Europe et à l'international. Cette **première flambée épidémique d'infections à virus Monkeypox dans l'espace européen** est survenue depuis le 16 mai 2022 dans l'espace EU/EEA suivant une alerte le 14 mai au Royaume-Uni.

En France, les premiers cas de variole du singe ont été confirmés dès le 20 mai 2022. A ce jour, en Europe, ces cas sont survenus principalement, mais pas uniquement, chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), sans lien direct avec des personnes de retour de zone endémique.

L'infection à Monkeypox est une zoonose virale considérée comme une maladie émergente. Cette maladie est habituellement transmise à l'Homme dans les zones forestières d'Afrique Centrale et de l'Ouest par des rongeurs sauvages ou des primates ; néanmoins, des transmissions interhumaines ont été décrites en Afrique Centrale, en particulier au sein du foyer familial ou en milieu de soin.

Le virus Monkeypox peut être transmis par contact direct avec les lésions cutanées ou les muqueuses d'une personne malade, ainsi que par les gouttelettes (salive, éternuements, postillons...). Il est également possible de se contaminer au contact de l'environnement du malade (litière, vêtements, vaisselle, linge de bain...).

L'infection par le virus Monkeypox n'est pas connue comme une infection sexuellement transmissible (IST), mais le contact direct avec une peau ou des muqueuses lésées durant un rapport sexuel facilite la transmission. Bien que les cas d'infections à virus Monkeypox soient cliniquement beaucoup moins sévères que celles par la variole (Smallpox virus), certains symptômes sont partagés et les virus sont suffisamment proches pour que **les vaccins contre la variole protègent contre les infections à virus Monkeypox**. Ceci explique que les infections au virus Monkeypox chez l'homme soient considérées comme une maladie émergente car les cas humains sont plus fréquents en zone endémique depuis l'arrêt de la vaccination contre la variole.

Aussi, suite à l'apparition de ces cas d'infections à virus Monkeypox, la Haute Autorité de santé (HAS) a été saisie afin de préciser la stratégie vaccinale à mettre en œuvre pour réduire la transmission interhumaine du virus. Dans son avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022¹, la HAS a recommandé la mise en œuvre d'une **stratégie vaccinale réactive en post-exposition avec les vaccins contre la variole de 3e génération Imvanex et Jynneos de la firme Bavarian Nordic** administrés idéalement dans les 4 jours après le contact à risque et au maximum 14 jours avec un schéma à deux doses (ou trois doses chez les sujets immunodéprimés), espacées de 28 jours, **pour les personnes adultes** contacts à risque élevé de variole du singe tels que définis par Santé publique France², incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle.

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340378/fr/avis-n2022-0034/sespev-du-20-mai-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-contre-la-variole-du-singe-monkeypox-virus

² [Monkeypox | Santé publique France \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr)



Ces vaccins ont été enregistrés en prévision d'une réémergence de la variole (officiellement éradiquée depuis 1980) ou d'une épidémie d'infections au virus Monkeypox, en particulier suite à la flambée épidémique aux Etats-Unis qui a eu lieu en 2003 :

- Le vaccin Imvanex a obtenu une Autorisation de Mise sur la Marché (AMM) Européenne sous circonstances exceptionnelles le 31 juillet 2013 dans l'indication de l'immunisation active contre la variole chez les adultes. Dans le cadre européen, ce type d'autorisation sous circonstances exceptionnelles est prévu lorsqu'il n'est pas possible d'obtenir des informations complètes au plan clinique concernant un médicament, ce qui est le cas pour ce vaccin en raison de la rareté de la maladie.

- Le vaccin Jynneos a obtenu une AMM aux Etats-Unis depuis le 24 septembre 2019 à la fois dans la prévention de la variole et de l'infection à Monkeypox.

Ces vaccins de troisième génération sont des vaccins vivants issus de la souche virale hautement atténuée, modified vaccinia Ankara virus de Bavarian Nordic (MVA-BN).

Ces deux vaccins ont été autorisés dans le cadre de la prise en charge des personnes contacts à risque d'une personne contaminée par le virus Monkeypox par arrêté³ en date du 25 mai 2022. Aucun de ces vaccins n'a été utilisé auparavant en France.

³ <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045830824>

Point sur la couverture vaccinale avec les vaccins contre la variole utilisés jusqu'à la fin de années 1970 et différences entre vaccins non réplicatifs de nouvelle génération et vaccins réplicatifs d'ancienne génération:

Les deux vaccins Imvanex et Jynneos présentent l'avantage d'être non réplicatifs (c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas se multiplier dans l'organisme humain), contrairement aux vaccins de 1^{ère} génération (Institut Vaccinal du Dr Pourquier) et de 2^{ème} génération (Sanofi Pasteur). Ces derniers ne sont d'ailleurs plus utilisés en population générale depuis 1984 pour le vaccin de première génération suite à la certification OMS de l'éradication de la variole en 1980. Le vaccin de seconde génération n'a jamais été utilisé pour des vaccinations en population générale car il était réservé en cas de réémergence de la variole.

On dispose de données historiques sur l'utilisation du vaccin de première génération y compris en population pédiatrique.

Ainsi, suite à un arrêt progressif de l'utilisation du vaccin contre la variole, on sait que **la couverture vaccinale au sein de la population française est hétérogène entre les différentes classes d'âge**. En effet, à partir de 1979, la primo-vaccination contre la variole a été totalement interrompue et pour les rappels à partir de 1984 en France. Dès lors, les personnes nées après 1979 n'ont théoriquement aucun anticorps contre le virus de la variole et par extension aucune protection contre le virus Monkeypox (variole du singe).

Selon les estimations de l'Institut National de Veille Sanitaire publiées en 2001 présentées ci-dessous, la couverture vaccinale réelle est estimée à 50% pour la population française née de 1972 à 1978, à 65% pour celle née de 1966 à 1971 et de 90% pour celle née avant 1966.

Ces données permettent de mieux appréhender la protection résiduelle hypothétique immunologique parmi ces classes de population contre le virus émergent de la variole du singe.

TABLEAU 4 : Estimation du statut vaccinal de la population française vis-à-vis de la variole

Année de naissance (âge)	Effectif	%	Couverture vaccinale théorique		Couverture vaccinale réelle estimée
			Primo-vaccination	Revaccination	
1979-2001 (0 à 22 ans)	17876731	29	0 %	0 %	0 %
1972-1978 (23 à 29 ans)	5838621	10	100 %	0 %	50 %
1966-1971 (30-34 ans)	4382967	7	100 %	100 %	65 %
Avant 1966 (35 ans et plus)	32718106	54	100 %	100 %	90 %

Source: Institut National de veille sanitaire, 2001 – Pour l'interprétation du tableau, bien prendre en compte que ces données datent de 2001.



Sur le plan de la **sécurité des vaccins de première génération** (vaccins vivants atténués, dérivé de souche Lister) qui étaient utilisés à partir de l'âge de 1 an, les effets indésirables graves (EIG) suivants étaient principalement liés au fait que le virus contenu dans le vaccin était répliatif :

- encéphalite et encéphalopathie post-vaccinales (1 mort par million de personnes vaccinées) ;
- eczema vaccinatum : une complication grave observée chez les personnes vaccinées ou chez les sujets contacts non vaccinés atteints, l'inflammation devenait intense au niveau des éruptions et s'étendait parfois à l'ensemble de la peau ;
- vaccine progressive (*vaccinia necrosum*) : une complication grave survenant notamment chez les personnes immunodéprimées (1 à 2 mort par million de personnes vaccinées) ;
- vaccine généralisée : plus fréquente que la vaccine progressive mais d'évolution généralement favorable ; inoculation accidentelle, de l'ordre de 1 pour 5000 vaccinés.

Ces effets indésirables graves ne sont pas attendus pour les vaccins de troisième génération qui sont issus d'une souche vaccinale différente (dérivé souche Ankara) et non répliatif.

Evaluation des bénéfices et des risques d'une dose de rappel par un vaccin de troisième génération chez des personnes primo-vaccinées dans l'enfance avec les vaccins contre la variole de première génération :

1 – Données disponibles issus des dossiers réglementaires :

Pour rappel, les études précliniques et cliniques sont similaires pour les données soumises par la firme Bavarian Nordic dans le cadre des dossiers d'AMM d'Imvanex (autorisé en Europe) et de Jynneos (autorisé aux USA). Il faut noter que ces vaccins sont enregistrés sous le nom d'Imvamune au Canada. Afin de faciliter la lecture, ces vaccins sont identifiés par l'acronyme MVA-BN dans ce document.

Des informations concernant l'immunogénicité de ces vaccins et leurs conditions d'utilisation sont disponibles pour les professionnels de santé du site de l'ANSM⁴.

S'agissant de cette population, il n'existe pas de données précliniques disponibles. Par contre, **quatre études cliniques ont inclus des sujets antérieurement primo-vaccinés avec un vaccin contre la variole de première génération afin d'évaluer la réponse mémoire et la sécurité d'une ou 2 doses de rappel avec les vaccins MVA-BN.**

Les données des 4 études (dont une est un suivi à 24 mois) décrites ci-dessous sont issues des rapports d'évaluation publiés de l'EMA (European Public Assessment Report (EPAR)) du 13 mai 2013 pour Imvanex⁵ et de la FDA (BLA, Clinical Review Memorandum) datant de septembre 2019 pour Jynneos⁶.

Tableau récapitulatif des effectifs des études cliniques POX-MVA-001, 005, 023 et 024 :

	Sujets vaccinés (au moins 1 dose de MVA-BN)	Sujets ayant reçu le placebo
POX-MVA-001	86	0
POX-MVA-005	564	181
POX-MVA-023	152	0
POX-MVA-024	120	0
Total	922	181

- **L'étude POX-MVA-001 est une étude de phase 1** monocentrique, menée en Allemagne **entre 2001 et 2002** chez des hommes âgés de 20 à 55 ans et conduite en 2 parties. La 1^{ère} partie était une étude d'escalade de dose composée de 4 groupes de participants (n=68) n'ayant jamais été vaccinés contre la variole (sujets naïfs) et ayant reçu 2 doses de MVA-à J0 et entre J28-J35 par voie sous-cutanée (groupe A (n=18) : dose 10⁶ TCID50, groupe B (n=16) : dose 10⁷ TCID50, **groupe C (n=16) : dose 10⁸ TCID50**) ou par voie intramusculaire (groupe D (n=18) : dose 10⁸ TCID50).

Dans la deuxième partie de l'étude, des participants (n=18, Groupe E) ayant déjà été **primo-vaccinés par un vaccin de première génération** contre la variole (délai non précisé mais probablement au moins 25 ans avant leur inclusion dans l'étude car arrêt de la vaccination en Allemagne en 1976) ont reçu **une seule dose en sous-cutané de MVA-BN (1x10⁸ TCID50) et ont été comparés aux**

⁴ <https://ansm.sante.fr/actualites/monkeypox-informations-sur-les-vaccins>

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imvanex-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁶ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jynneos>

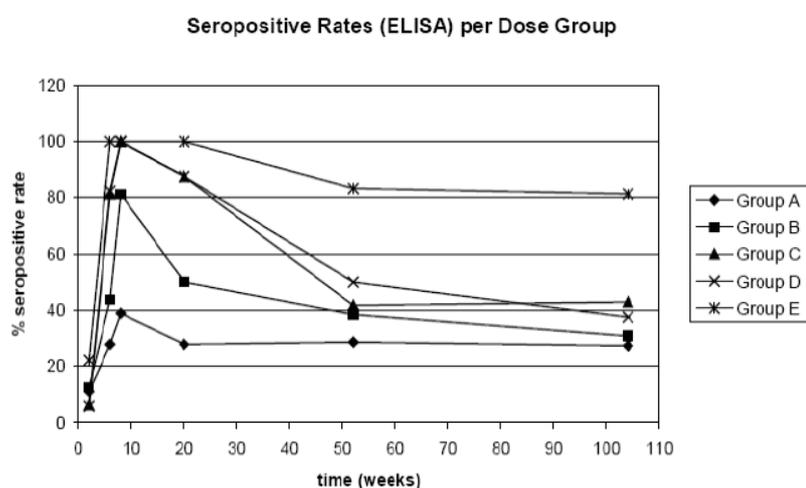
participants du Groupe C. Les réponses humorales (ELISA et PRNT) et cellulaires (ELISPOT) ont été évaluées à J28, J42 et J126 après administration de la 1^{ère} dose de vaccin MVA-BN.

En comparant les moyennes géométriques des titres (MGT) des anticorps neutralisants des groupes C et E, à J28, les MGT du groupe E (41.29 (IC95% 19,63-86,86) étaient environ 4 fois supérieures aux MGT du groupe C (9.76 (IC95% (3,39-28,132))), et les MGT du groupe E étaient également plus élevées que celles du groupe C à J42 et J126.

A J28, les participants du groupe E ont fait une séroconversion (SC) plus rapidement avec un taux de SC de 88,9% versus 56,2% dans le groupe C. A J126, le taux de SC était également supérieur dans le groupe E (72,2%) comparativement au groupe C (37,5%).

Le suivi à long terme de l'immunogénicité sur des durées d'un et deux ans post-vaccination a montré une légère diminution des taux de SC (ELISA, pas de données en PRNT) dans le groupe E (de 100% à 81,3%) comparativement au groupe C (de l'ordre de 40% à un an et 2 ans).

Figure indiquant le taux de séropositivité (ELISA) au cours du temps, issu du document EPAR (page 36) mentionné ci-avant :



Dans cette figure (les groupes C et E sont les deux groupes d'intérêt) :

- le groupe C a reçu 2 doses du vaccin de troisième génération
- le Groupe E a reçu 1 dose du vaccin de première génération dans l'enfance et une dose de rappel du vaccin de troisième génération.

Sur le plan de la sécurité des vaccins de troisième génération, cette étude de Phase 1 (86 sujets) indique que:

- Aucun décès n'a été signalé ;
- Durant cette étude, 41% des sujets des groupes A à D (sujets naïfs) ont rapporté un évènement indésirable général. Dans le groupe E (primo-vaccinés avec un vaccin de première génération), 50% des sujets ont rapporté un évènement indésirable général lié à la vaccination. Il a été rapporté : deux évènements légers de lymphadénopathie, un évènement léger de nausée, deux évènements légers de fièvre, un évènement modéré d'arthralgie, un évènement léger de douleurs musculaires, un évènement léger de maux de têtes et un évènement léger de bouffées de chaleurs. Tous ces évènements se sont résolus sans séquelle ;
- Dans ce même groupe E (n = 18), les évènements indésirables locaux ont été plus fréquemment rapportés que pour les groupes de sujets sans antécédents de vaccination contre la variole. Il a été rapporté 18 évènements (100%) de douleurs locales, 18 évènements (100%)

d'érythèmes, 18 évènements (100%) de gonflements, 4 évènements de prurit et 1 évènement d'induration. La grande majorité des évènements indésirables locaux se sont résolus dans les 3 jours après la vaccination, et aucun évènement n'a conduit à des séquelles.

En conclusion de cette étude de Phase 1, ces données ont montré qu'une dose de rappel avec le vaccin MVA-BN chez de sujets adultes jusqu'à 55 ans antérieurement vaccinés contre la variole probablement il y plus de 25 ans, a induit une réponse humorale et cellulaire plus forte et plus rapide que chez sujets naïfs ayant reçu une primovaccination avec 2 doses de vaccin de troisième génération.

Malgré une baisse de la réponse dans le temps, celle-ci est restée supérieure dans le groupe E par rapport au groupe C. Aucun signal de sécurité n'a été détecté au cours de cette étude pour le vaccin antivariolique MVA-BN chez les 18 sujets sains adultes jusqu'à 55 ans ayant déjà été vaccinés contre la variole. Il apparaît néanmoins que la réactogénicité a été plus importante chez les sujets ayant un antécédent de vaccination contre la variole que ceux sans antécédents.

Néanmoins, compte tenu du faible nombre de sujets adultes inclus dans chaque groupe et du fait que cette étude a été menée en 2001, ces premières données doivent être interprétées avec précaution, mais elles sont confirmées par 3 études suivantes.

- **L'Etude POX-MVA-005 (NCT00316524) est une étude de phase 2** monocentrique de non-infériorité partiellement randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo menée en Allemagne **en 2006-2007**, permettant de comparer l'immunogénicité et la sécurité d'une dose unique de MVA-BN (1×10^8 UI/mL) administrée chez des sujets (hommes et femmes) de **18-55 ans** ayant été vaccinés avec un vaccin de 1^{ère} génération contre la variole avant leur inclusion dans l'essai (**groupe 4, n=200**), à de 2 doses de vaccin MVA-BN administrées à 4 semaines (28-35 jours) d'intervalle (primovaccination) chez des sujets non précédemment vaccinés (sujets naïfs) (**groupe 1, n=183**). Il est estimé que la majorité des sujets du groupe 4 auraient reçu un vaccin de 1^{ère} génération contre la variole (dérivé de souche Lister) plus de 15 ans avant leur inclusion dans l'étude POX-MVA-005. Le tableau suivant résume la répartition des groupes de patients évalués :

Group		1. Vaccination	2. Vaccination
1	Subjects without history of smallpox vaccination	MVA-BN [®]	MVA-BN [®]
2		MVA-BN [®]	Placebo
3		Placebo	Placebo
4	Subjects with history of smallpox vaccination	MVA-BN [®]	-

A J14 et J28 après la dernière dose, les taux de SC (PRNT) des sujets du groupe 4 étaient supérieurs à ceux du groupe 1 avec respectivement 78,5% (72,2-84,0) et 69,8% (IC95% 63,0-76,1) des sujets du groupe 4 qui avaient fait une séroconversion versus 45,1% (IC95% 37,7-52,6) et 56,7% (IC95% 46,1-64,0) des sujets du groupe 1. A 7 mois post-dose de rappel (J210), le taux de séroconversion en PRNT du groupe 4 était similaire (63,8% (56,7-70,5)) à celui du groupe 1 (65,2% (IC95% 57,7-72,1) mesuré à 8 mois post-dose 2 dans le groupe 1.

Les MGT des anticorps neutralisants à J14, J28 et à 7 mois après la dose de MVA-BN dans le groupe 4 étaient significativement plus élevées (respectivement à 175,2, 144,3 et 106,5) que dans le groupe 1 (respectivement à 4,8, 7,5 et 7,2).

Sur le plan de la sécurité des vaccins de troisième génération, cette étude de Phase 2 indique que:

- Aucun décès n'a été signalé;
- Au total, 3 événements indésirables graves ont été signalés pendant la phase active de l'étude. Un EIG, une rupture du tendon du doigt, a été considérée comme non lié au vaccin de l'étude. Les deux autres EIG étaient une dépression nerveuse et une hémiparésie motrice transitoire, dont les deux sujets se sont complètement remis. Les deux événements ont été considérés comme peu susceptibles d'être liés au vaccin de l'étude.
- Au cours du suivi (période de 6 mois après la dernière vaccination), neuf EIG ont été signalés chez 9 sujets, dont un seul a été considéré comme possiblement lié au vaccin à l'étude : une sarcoïdose dans le groupe 1. Deux EIG ont été jugés comme peu susceptibles d'être liés au traitement à l'étude et consistaient en un carcinome du côlon (groupe 3) et une dépression (groupe 3). Six EIG ont été jugés non liés : amygdalectomie, grossesse, entérite à salmonelles, thyroïdectomie, fracture d'un membre inférieur et rupture d'un tendon.

De plus, un des objectifs de sécurité de cette étude était de comparer les quatre différents groupes de vaccination en ce qui concerne les modifications de l'électrocardiogramme (ECG) et les symptômes cardiaques. Tous les enregistrements ECG ont été considérés comme normaux ou représentant des variations normales selon l'évaluation de l'investigateur et/ou du cardiologue local. Aucun allongement significatif de l'intervalle QTc ni aucune modification des intervalles PR, QRS et/ou RR résultant de la vaccination n'ont été identifiés.

En comparant le groupe 1 avec le groupe 3 (placebo), une fréquence nettement plus élevée de réactions locales au site d'injection a été observée dans le groupe 1, indiquant une relation avec MVA-BN. Les EI locaux très fréquents étaient la douleur, l'érythème, l'induration et le gonflement. Aucune relation claire avec MVA-BN n'a pu être déterminée pour les symptômes généraux, tels que la fatigue, les céphalées et les myalgies. Les maux de tête et les myalgies étaient les plus fréquents chez les sujets du groupe 4 (antécédent de vaccination).

Après la deuxième vaccination avec MVA-BN dans le groupe 1, l'érythème, le gonflement et l'induration locaux de grade 2 et de grade 3 ont eu tendance à être plus fréquents qu'après la première vaccination. Si l'on compare les sujets naïfs (groupes 1 et 2) et les sujets déjà vaccinés (groupe 4) après la première vaccination, les fréquences globales des symptômes locaux sollicités étaient similaires, mais la fréquence de l'érythème et de l'induration de grade 2 et de grade 3 avait tendance à augmenter dans le groupe 4. Après la première vaccination, l'œdème était globalement plus fréquent dans le groupe 4, par rapport aux groupes 1 et 2.

Après la deuxième injection (MVA-BN dans le groupe 1 et placebo dans le groupe 2), il n'y a pas eu de différences majeures dans les EI généraux sollicités entre les groupes 1 et 2.

Ainsi aucune anomalie cliniquement significative liée au traitement n'a été observée dans les résultats de laboratoire clinique, les signes vitaux et les examens physiques dans cette étude.

- **L'étude POX-MVA-023** (NCT00686582) d'extension en ouvert de l'étude POX-MVA-005, conduite entre **2008 et 2009** a permis de suivre jusqu'à 2 ans la réponse mémoire et la sécurité des sujets précédemment inclus dans les groupes 1 (n=92) et 4 (n=121). Deux ans après l'administration de la dose unique de MVA-BN chez les sujets du groupe 4 (antérieurement vaccinés contre la variole), le taux de séropositivité en PRNT était de 68.6% (IC95% 59,5-76,7) alors que dans le groupe 1 (sujets naïfs primovaccinés avec 2 doses de MVA-BN), seuls 5,4% (IC95% 1,8-12,2) des sujets étaient encore séropositifs 2 ans après la 2^{ème} dose de primovaccination Imvanex. Les MGT des anticorps neutralisants avaient néanmoins nettement diminué à 10,3 (IC95% 7,2-14,6) dans le groupe 4 versus 1,2 (IC95% 1,0-1,5) dans le groupe 1 (proche de la baseline).

Sur le plan de la sécurité des vaccins de troisième génération, cette étude d'extension de l'étude de Phase 2 indique que:

- Aucun décès n'a été rapporté;
- L'administration d'une vaccination de rappel de MVA-BN chez les sujets ayant reçu deux doses (Groupe 1) ou une dose (Groupe 2) a été bien tolérée ;
- Les symptômes au niveau du site d'administration et des symptômes généraux (la fatigue, la myalgie, les maux de tête, etc..) ont été observés. Ils étaient transitoires et d'intensité légère ou modérée ;
- Il n'y a pas eu de différences marquées dans les fréquences des EI dans le groupe 1 et 2 ;
- Les deux EI observés, concernent une gastro-entérite et une commotion cérébrale, ils ont été considérés comme non liées à la vaccination.

Les EI d'intérêt particulier étaient les palpitations (2,0 % des sujets) ainsi que des douleurs thoraciques musculo-squelettiques (0,7 %) et non cardiaques (0,7 %), qui ont toutes été considérées comme non liées au vaccin.

Aucune tendance d'impact clinique n'a été observée (signes vitaux et mesure de l'ECG).

En conclusion, les données des études POX-MVA-005 et POX-MVA-023 confirment les résultats préliminaires obtenus dans l'étude POX-MVA-001, à savoir l'induction d'une réponse mémoire rapide chez les participants adultes jusqu'à 55 ans ayant déjà été vaccinés avec un vaccin contre la variole de 1^{ère} génération (pour la majorité plus de 15 ans avant leur inclusion) comparativement à ceux ayant été primo-vaccinés avec 2 doses de MVA-BN. La cinétique des anticorps neutralisants était plus élevée dans le groupe 4 par rapport au groupe 1 mais comparativement à l'étude POX-MVA-001, la cinétique de décroissance des anticorps neutralisants (PRNT) a été plus rapide.

Les données de sécurité, y compris les résultats de la surveillance cardiaque, recueillies auprès des 745 sujets qui ont terminé l'étude Etude POX-MVA-005, confirment le profil de sécurité et de tolérance de MVA-BN et n'ont révélé aucun problème de sécurité particulier. Aucun signal de sécurité n'a été détecté au cours de l'étude Etude POX-MVA-023 ainsi que durant la période de suivi pour le vaccin MVA-BN.

- **L'Etude POX-MVA-024** (NCT00857493) est une étude de phase 2 randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo menée aux Etats Unis et Porto Rico **entre 2009 et 2010**, dont l'objectif principal était d'évaluer l'immunogénicité et la sécurité d'une dose ou de 2 doses de MVA-BN chez des sujets (hommes et femmes) âgés de **56 à 80 ans** ayant été vaccinés contre la variole au moins 10 ans avant leur inclusion dans l'étude. Les participants du **groupe 1 (n=61) ont reçu 2 doses** de MVA-BN espacées de 4 semaines et ceux **du groupe 2 (n=58) ont reçu une dose** de placebo suivie d'une dose de MVA-BN 4 semaines plus tard. Parmi les sujets inclus, **41% (n=42) étaient âgés de 65 ans et plus** et seulement **13 sujets avaient plus de 70 ans**.

Deux semaines après la fin du schéma vaccinal, 90% (IC95% = 79,5-96,2) des sujets ayant reçu 2 doses de MVA-BN (groupe 1) et 77,6% (IC95% 64,7-87,5) de ceux ayant reçu une seule dose MVA-BN (groupe 2) ont fait une séroconversion. Chez les sujets âgés de 56-70 ans, les taux de SC (PRNT) étaient de 95.2% dans le groupe 1 (2 doses MVA-BN) et 76.6% dans le groupe 2 (1 dose MVA-BN). Chez un nombre très limité de sujets âgés de 71-80 ans (8 dans le groupe 1 et 5 dans le groupe 2), les taux de SC étaient assez similaires après 2 doses (75%) et une seule dose (80%) mais le nombre de sujets est très faible. Deux semaines après la fin du schéma vaccinal, les MGT des anticorps neutralisants (PRNT) étaient respectivement de 229,6 et 129,6 chez les participants inclus dans les groupes 1 et 2.



Sur le plan de la sécurité des vaccins de troisième génération, cette nouvelle étude de Phase 2 avec un suivi des données de sécurité sur 6 mois indique que :

- Aucun décès n'a été rapporté;
- Durant l'étude, 2 événements indésirables graves ont été rapportés : 1 cas de douleur thoracique non cardiaque dans le groupe 1 et 1 cas de cancer de la prostate dans le groupe 2. Ces deux cas sont considérés comme non liés à la vaccination ;
- Cinq événements indésirables d'intérêt particulier ont également été rapportés dans le groupe 1 (1 cas de souffle cardiaque, 1 cas d'extrasystole supraventriculaire, 1 cas de bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, 1 cas de bloc de branche droite et 1 cas de bloc de branche gauche). Ils sont tous cliniquement non significatifs et considérés comme non liés à la vaccination.

Par ailleurs, l'incidence des événements indésirables locaux et généraux attendus et non attendus sont identiques dans les deux groupes après la deuxième injection, sans différences notables entre les « System Organ Classes » (SOCs).

Les effets indésirables observés sont résumés dans le tableau suivant :

Au cours du suivi de l'étude (suivi de 6 mois après la dernière injection), aucun décès n'a été rapporté. De plus, 2 événements indésirables graves ont été rapportés : un cas de cellulite dans le groupe 1 et un cas de cancer de la prostate dans le groupe 2. Ces deux cas sont considérés comme non liés à la vaccination. Par ailleurs, aucun événement indésirable d'intérêt particulier n'a été rapporté.

En conclusion, chez les sujets âgés de 56-80 ans primo-vaccinés (au moins 10 ans avant leur inclusion dans l'étude) ayant reçu 2 doses de MVA-BN comparativement à ceux n'ayant reçu qu'une seule dose, la réponse mémoire a été plus importante en termes de séroconversion et d'anticorps neutralisants. Chez les sujets âgés de plus de 65 ans (n=42 dont 13 âgés >70 ans), la même tendance a été observée. Cependant, dans le contexte d'une exposition réactive post-exposition chez des sujets primo-vaccinés, cette étude soutient l'intérêt d'une dose de rappel chez les personnes âgées.

Aucun signal de sécurité n'a été détecté au cours de cette étude ainsi que durant la période de suivi pour le vaccin MVA-BN chez les 120 sujets sains âgés de 56 à 80 ans ayant déjà été vacciné contre la variole.

2 – Données disponibles issues de la littérature scientifique relatives à l'immunogénicité résiduelle

Une recherche de la littérature a permis d'identifier plusieurs publications concernant la persistance d'une réponse immunitaire sur le long terme chez des sujets ayant été vaccinés contre la variole dans le passé. En effet, les essais cliniques des vaccins ne permettent pas de disposer des données sur l'immunogénicité au long cours que procurent les vaccins contre la variole.

Les études les plus informatives sont brièvement décrites ci-après.

- Une étude longitudinale de 2008 de Taub et al. (Immunity from smallpox vaccine persists for decades: A longitudinal study. *Am. J. Med*) a étudié l'immunogénicité résiduelle chez 209 sujets ayant été vaccinés contre la variole une fois ou plus dans le passé. Les résultats de cette étude montrent que la vaccination contre la variole a généré des anticorps neutralisants qui restent élevés durant toute la vie du patient.

L'administration de doses itératives ne permet d'atteindre que des niveaux légèrement plus élevés d'anticorps neutralisants comparativement à une dose unique.

Les titres d'IgG et des anticorps neutralisants contre la variole analysés dans cette étude sont représentés dans les deux figures suivantes :

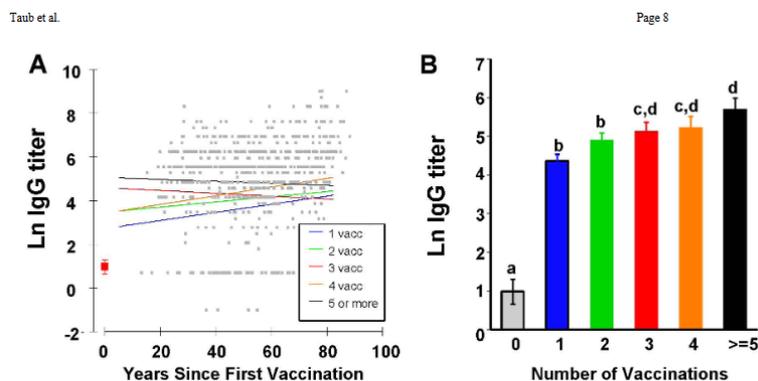


Figure 1. Antivaccinia IgG titers in participants vaccinated one or more times over an 88-year period. (A) Effect of time on vaccinia-specific IgG antibody responses for each group of singly or multiply vaccinated individuals using the banked serum of Baltimore Longitudinal Study of Aging subjects. Serum banked over a 45-year time period on 209 Baltimore Longitudinal Study of Aging study participants was examined using a vaccinia-specific IgG ELISA to determine the antibody titers in subjects vaccinated one or more times over individual follow-up times between 13 and 88 years. Several time points were examined to assess how titers actually changed over time. All serum assay results are represented by individual dots. The lines indicate the repeated measures linear-effects model projection by number of vaccines. The bar (\pm SEM) at time zero represents the mean titer of the 29 non-vaccinated subjects (B) Vaccinia-specific IgG titers were compared with the total number of vaccinations received. Serum samples obtained from unvaccinated volunteers (n = 29) demonstrated titers <1.4 (Ln 1.39). Bars show the average \pm SE of antibody by each group. Bars with different superscripts (a, b, c, d) are significantly different from each other, $P < .05$.

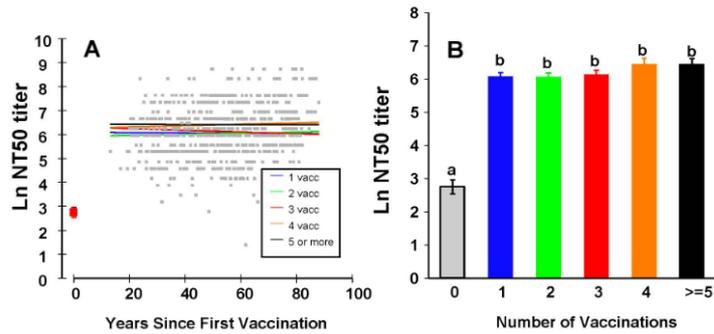


Figure 2.

Neutralizing antivaccinia titers in participants vaccinated one or more times over an 88-year period. (A) Effect of time on neutralizing antivaccinia titers for each group of singly or multiply vaccinated individuals using the banked serum of Baltimore Longitudinal Study of Aging subjects. Serum banked over a 45-year time period on Baltimore Longitudinal Study of Aging study participants was examined using a vaccinia-specific neutralization assay to determine the antibody titers in subjects vaccinated one or more times between over individual follow-up times between 13 and 88 years. For the majority of participants, several time points were examined to assess how titers may actually change over time. All serum assay results are represented by individual dots. The lines indicate the repeated measures linear-effects model projection by number of vaccines. The bar (\pm SEM) at time zero represents the mean titer of the 29 non-vaccinated subjects. (B) Neutralizing antivaccinia titers were compared with the total number of vaccinations received. The serum samples obtained from unvaccinated volunteers ($n = 29$) demonstrated titers <1.16 ($\text{Ln } 2.77$), with the majority of samples reproducibly measuring below $1:8$ ($\text{Ln } 2.08$). Bars show the average \pm SE of antibody production by each group. Bars with different superscripts (a, b) are significantly different, $P < .05$.

- Une seconde étude menée en Italie a étudié l'immunité résiduelle de la vaccination contre la variole sur n=642 échantillons de sérum de personnes âgées de 11 à 102 ans en 2005 ayant reçu ou non un vaccin contre la variole dans le passé. Dans leur étude⁷, *Putz et al*, montrent que les moyennes géométriques des titres des anticorps contre la variole (ciblant le virus mature intracellulaire (VACV) et l'enveloppe extracellulaire du virus (B5R)) se maintiennent dans les différentes tranches d'âge avec des titres globalement similaires dans la population entre 30 et 100 ans (voir figure 1 ci-dessous). Il est à noter que le groupe des 11-20 ans dans les schémas ci-dessous peut être considéré comme un groupe contrôle étant donné qu'il n'a jamais reçu de vaccination contre la variole.

Prevalence of antibodies to *Vaccinia virus* in Italians

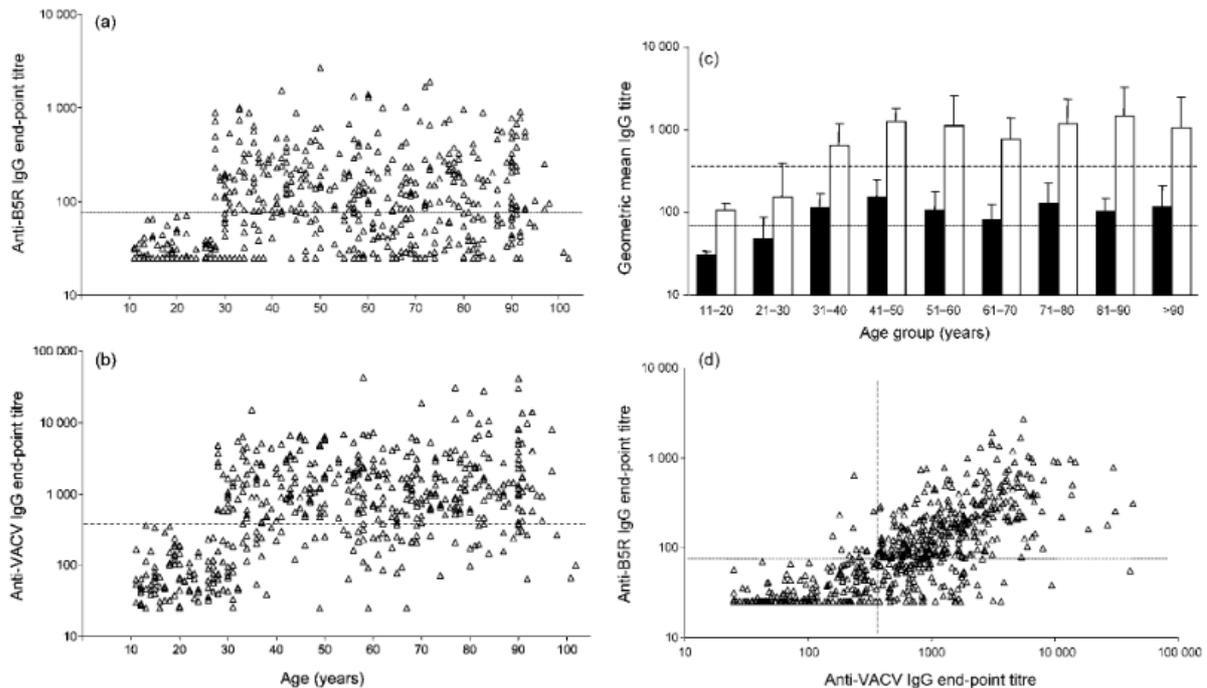


Fig. 1. (a, b) Ab titres (reciprocal of dilution) against B5R (a) or VACV (b) detected in Italian people of different ages in 2003. (c) Geometric mean Ab titres and 95 % CI against B5R (filled bars) and VACV (empty bars) obtained in different age groups of the Italian population in 2003. (d) Comparison of B5R- and VACV-specific Ab titres obtained for all analysed samples (n=642). Cut-off titres defining seropositivity are indicated for B5R (dotted line) and VACV (dashed line).

⁷ <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/ijgv/10.1099/vir.0.81265-0#tab2>

- Une troisième étude a utilisé une modélisation mathématique sur les données historiques d'épidémies de variole, afin de prédire la protection de la vaccination antivariolique. Eichner et al.⁸ ont ainsi pu montrer avec leur modélisation que 70 ans après une primovaccination, 77,6% des sujets pourraient être toujours protégés (95%IC : 66,6-85,4) contre la variole sévère ou mortelle. Deux exemples de ces modélisations sont présentés dans les figures ci-dessous :

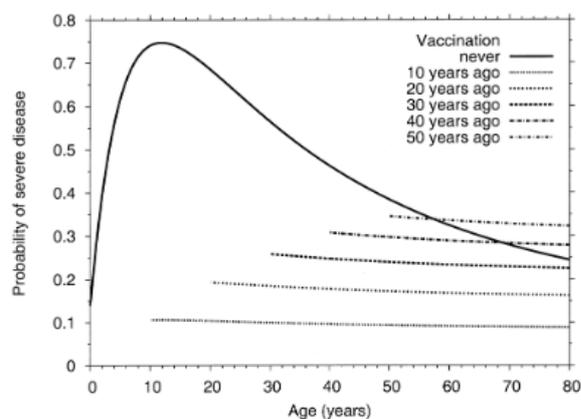


FIGURE 2. Predicted probability that a smallpox case will experience severe but nonfatal disease, by age and time since vaccination (dashed curves). Predictions are based on the parameter estimates given in table 4 for the 1902–1903 outbreak in Liverpool, United Kingdom (refer to the text and to appendix 2 for details).

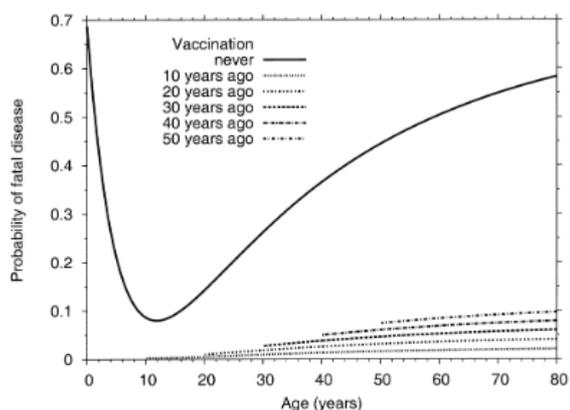


FIGURE 3. Predicted probability that a case will die from smallpox, by age and time since vaccination (dashed curves). Vaccinated cases are assumed to have received a single vaccination during infancy. Predictions are based on the parameter estimates in table 4 for the 1902–1903 outbreak in Liverpool, United Kingdom (refer to the text and to appendix 2 for details).

- Une quatrième étude concerne l'immunité humorale contre la variole de la population japonaise suite à l'arrêt de la vaccination contre la variole au Japon en 1976 par Hatakeyama S et al.⁹. a montré que parmi les sujets nés avant 1962, entre 1962 et 1968 et entre 1969 et 1975, 98,6%, 98,6% et 66,0 % d'entre eux avaient encore des IgG spécifiques antivarioliques (ELISA pour la densité optique à 405 nm (DO(405)) de > ou = 0,10).

Par ailleurs, environ 80% des sujets nés avant 1969 et 50% des sujets nés entre 1969 et 1975 ont également conservé des anticorps neutralisants contre la variole.

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14561660/>

⁹ <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/CDLI.12.4.520-524.2005>



En conclusion pour les personnes qui ont été primo-vaccinées par le vaccin contre la variole de la première génération :

Les données des études cliniques décrites ci-dessus sont concordantes et montrent qu'une dose de MVA-BN administrée à des sujets primo-vaccinés dans l'enfance avec un vaccin contre la variole de première génération induit une réponse mémoire plus robuste et plus rapide (en termes de taux de séroconversion et de MGT des anticorps neutralisants (PRNT) que chez des sujets naïfs ayant reçu une primovaccination avec 2 doses de MVA-BN.

Par ailleurs, les données de la littérature scientifique montrent que l'immunité contre la variole persiste des dizaines d'années après une primo vaccination dans l'enfance, y compris chez les personnes âgées.

Les données de sécurité des différentes études cliniques ne montrent pas de signal particulier avec le vaccin MVA-BN que ce soit chez les personnes déjà primo-vaccinées avec un vaccin contre la variole ou naïves. Les événements indésirables locaux rapportés sont de type réactions au site d'administration. Les événements indésirables généraux rapportés sont majoritairement de la fatigue, des maux de tête, des myalgies. Aucun décès n'a été rapporté dans ces différentes études.

Bien que limitées, les données cliniques d'immunogénicité et de sécurité sont en faveur de l'intérêt d'une dose unique de rappel par les vaccins MVA-BN chez les sujets ayant reçu une primo-vaccination avec un vaccin de première génération dans l'enfance.

Néanmoins à ce jour, les données sont toutefois insuffisantes pour statuer pleinement sur le rapport bénéfice/risque. L'acquisition de données supplémentaires lors d'études en vie réelle dans le cadre d'une vaccination réactive post-exposition est nécessaire. Ces études sont en projet au niveau national et en discussion pour être harmonisées à un niveau européen

Evaluation des bénéfices et des risques de la vaccination chez les sujets de moins de 18 ans

A ce jour, ni l'ANSM ni l'EMA ou la FDA ne disposent de données d'immunogénicité, d'efficacité et de sécurité de la part des laboratoires pharmaceutiques concernant l'administration du vaccin MVA-BN chez les sujets de moins de 18 ans dans le cadre d'une vaccination contre la variole ou d'une vaccination réactive post-exposition contre le virus Monkeypox.

Cependant, des données de sécurité sont disponibles via la plateforme MVA qui utilise le virus modifié de la vaccine souche Ankara (MVA) comme vecteur pour d'autres pathogènes que le virus de la variole (section 1). Des études précliniques sont également disponibles afin d'évaluer l'efficacité du vaccin dans le cadre de challenge par le virus du Monkey Pox.chez des primates non humains (section 2).

De plus, un plan d'investigation pédiatrique (PIP) de ces vaccins est disponible en Europe depuis 2013 comprenant 4 études complémentaires entre elles (section 3). Ces études ont été initialement envisagées en cas de réémergence de la variole. Une modification de ce PIP doit être soumise par le laboratoire Bavarian Nordic auprès de l'Agence européenne du médicament (EMA) très prochainement afin de l'adapter à la flambée épidémique actuelle d'infections au virus Monkeypox.

A noter qu'une recherche bibliographique dans les bases de données Embase et Medline n'a pas identifié d'articles concernant la vaccination des enfants avec les vaccins contre la variole de 3^{ème} génération MVA-BN (recherche faite le 10 juin 2022).

1 – Les données de sécurité provenant de la « plateforme MVA »

Des données sont indirectement disponibles car le virus modifié de la vaccine souche Ankara (MVA) sert de vecteur à des vaccins développés ou en cours de développement contre différentes pathologies pour la population pédiatrique (« plateforme MVA »). Aussi, des données de sécurité pédiatriques provenant notamment des essais cliniques ainsi que de la littérature scientifique, comme le souligne le rapport¹⁰ de « l'UK Health Security Agency », sont disponibles pour les vaccins développés ayant utilisé cette plateforme MVA. Il est à noter que les doses de MVA-BN administrées sont souvent plus élevées que celle utilisées dans le vaccin MVA-BN contre la variole.

Au total, 1980 enfants âgés de 10 semaines à 17 ans ont reçu un vaccin développé à partir de MVA-NB utilisé comme vecteur : ces données montrent un profil de sécurité favorable notamment avec des vaccins contre la tuberculose, le paludisme ou l'infection à virus Ebola mais il faut noter que ces enfants ont reçu une dose à l'exception de l'étude du candidat vaccin contre le paludisme :

- Une étude clinique de phase 2b contrôlée contre placebo a été menée aux Etats Unis chez 2797 nourrissons âgés de 5 à 6 mois afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un candidat vaccin (MVA85A) contre la tuberculose utilisant la plateforme MVA. 1399 nourrissons ont reçu une dose de MVA85A à la dose de 1×10^8 pfu par voie intradermique. Le vaccin MVA5A a été bien toléré¹¹.

- Dans une autre étude, 72 sur 108 enfants gambiens âgés de 10 semaines à 6 ans ont reçu une injection de vaccin MVA ME-TRAP contre le paludisme soit à la dose de 1×10^8 pfu ou à la dose 2×10^8 pfu (uniquement chez les 2-6 ans) dans le cadre d'une stratégie prime-boost avec le vaccin ChAd63 ME-TRAP avec un intervalle de 56 jours entre les 2 doses. Les 2 candidats vaccins ont bien été tolérés¹².

- Le vaccin MVA-BEA contre l'infection à virus Ebola, ayant une AMM EU depuis le 01/07/2020, contient la plateforme MVA-BN codant 3 glycoprotéines et 1 nucléoprotéine de 4 variants du virus Ebola. Une seule dose contient $0,7 \times 10^8$ pfu de MVA-BN. MVA-BEA est indiqué dans la prévention de l'infection au

¹⁰[Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incident](#)

¹¹ <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2813%2960177-4>

¹² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5010143/>

virus Ebola chez des sujets à partir de un an. Dans les études cliniques menées en EU, aux USA et en Afrique ayant inclus 509 enfants âgés de 1 à 17 ans, le MVA-BN a bien été toléré (sachant qu'une seule dose a été utilisée). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des effets rencontrés classiquement avec les vaccins tels que des réactions au site d'injection (douleur, prurit, gonflement, érythème), une fatigue, de la fièvre, des frissons des myalgies, arthralgie. Le profil de tolérance des enfants de 1-17 ans était comparable à celui des adultes¹³.

En conclusion, il est attendu que le profil de sécurité du vaccin MVA-BN contre la variole (Imvanex/Jynneos) soit comparable à celui des candidats vaccins contre la tuberculose, le paludisme ou de l'infection au virus Ebola utilisant la plateforme MVA, ce qui est en faveur de son utilisation chez les enfants avec les mêmes doses que chez l'adulte même s'il faut noter que la grande majorité des enfants inclus dans ces études n'ont reçu qu'une dose de MVA.

2 – Données précliniques disponibles

Un point a également été réalisé sur les données précliniques existantes dans les dossiers réglementaires mais qui présentent toutefois des limites dans le contexte d'une vaccination réactive post-exposition.

Pour rappel, sur le plan virologique, le MVA-BN est un vaccin vivant de troisième génération (sans capacité de réplication) modifié contre la vaccine d'Ankara, fabriqué par Bavarian Nordic. Le virus utilisé dans le vaccin est atténué par de multiples passages dans des cellules de fibroblastes d'embryon de poulet, entraînant une perte substantielle de son génome. De nombreux facteurs connus d'évasion immunitaire et de virulence ne sont pas codés. Le virus démontre alors une capacité de réplication très limitée et une faible neuropathogénicité dans les études humaines et animales, tout en conservant des propriétés immunogènes, y compris des réponses immunitaires protectrices démontrables contre une variété d'orthopoxvirus. MVA-BN est approuvé par l'Agence européenne du médicament (Imvanex) pour la prévention de la variole, et est approuvé par la FDA (Jynneos) pour la prévention de la variole et de la variole du singe aux États-Unis

Sur le plan de l'efficacité, MVA-BN a démontré une efficacité comparable, sinon supérieure, aux vaccins antivarioliques traditionnels dans des modèles murins et primates non humains.

Alors que les études d'efficacité du MVA-BN visaient à comprendre son efficacité protectrice contre la variole, de nombreuses études d'homologation ont été menées en utilisant le virus de la variole du singe. Dans un modèle de macaque, il a été démontré que 2 doses de MVA-BN induisent une protection à 100 % contre les effets létaux de la variole du singe en aérosol. Une étude distincte chez des macaques cynomolgus n'a démontré 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 Imvanex. Des études précliniques et des essais cliniques de phase I/II du MVA-BN ont suggéré que 2 doses de vaccin sont immunogènes générant des niveaux d'anticorps considérés comme protecteurs contre la variole et, par extrapolation, contre la variole du singe.

Néanmoins, il existe très peu de preuves indiquant si le vaccin peut prévenir ou modifier la maladie lorsqu'il est administré après l'exposition. Comme le cycle de vaccination actuellement recommandé comprend 2 doses, il est peu probable que la vaccination post-exposition prévienne complètement la survenue de la maladie, mais comme une réponse immunologique à la première dose peut être détectée au cours des 2 premières semaines, une vaccination rapide pourrait vraisemblablement modifier la gravité de la maladie pour les cas avec des périodes d'incubation plus longues.

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

Les études de challenge infectieux qui ont été réalisés sont les suivantes :

- Des études dose-réponse ont été réalisées pour étudier l'effet de la dose dans la génération de réponses immunitaires chez la souris, le primate non humain (NHP) et des sujets sains (voir ci-dessus pour les données cliniques). On retrouve dans toutes les espèces une corrélation significative et linéaire entre la dose de vaccin et le taux d'anticorps totaux et d'anticorps neutralisants. L'immunogénicité et l'efficacité protectrice d'Imvanex étaient comparables à celles des vaccins antivarioliques traditionnels.
- Les données montrent une relation linéaire claire et significative entre la dose de MVA-BN (allant de 1×10^6 à 1×10^8 TCID50) et la réponse immunitaire humorale (anticorps totaux et neutralisants mesurée par ELISA et PRNT). Les cellules T spécifiques de la vaccine productrices d'interféron gamma (IFN γ) ont été mesurées par ELISPOT dans des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) isolées aux jours 0 (pré-vaccination) et 56 de l'étude (c'est-à-dire quatre semaines après la vaccination de rappel).
- La dose la plus élevée (1×10^8 TCID50) a induit les réponses les plus fortes deux semaines après la vaccination de rappel. Cette dose a également induit une protection équivalente à celle d'ACAM2000™ (vaccin de seconde génération de Sanofi Pasteur) contre un challenge létale au MPXV administrée par voie i.v.. Semblable aux résultats chez la souris, il y avait également une corrélation forte et significative entre les titres des anticorps mesurés par ELISA et PRNT dans les NHP.

En résumé, 1×10^8 TCID50 de MVA-BN a été déterminé comme la dose de vaccination optimale dans les essais chez les NHP et tous les bras de la réponse immunitaire spécifique, c'est-à-dire les anticorps totaux spécifiques à la vaccine, les anticorps neutralisants et les réponses des lymphocytes T induits par cette dose optimale étaient équivalents à les réponses induites par les vaccins traditionnels.

Il ressort que les données sur l'immunogénicité à long terme dans une population pédiatrique sont limitées et essentiellement basées sur des données cliniques.

Données de génotoxicité :

Aucun test de génotoxicité et de cancérogénicité n'a été effectué pour les vaccins concernés.

Données de reprotoxicité :

Les études de fertilité (segment I) sont disponibles dans le dossier du vaccin Jynneos avec les résultats suivants : aucune malformation ou variation fœtale liée au vaccin, ni aucun effet indésirable sur la fertilité des femelles ou le développement avant sevrage n'ont été signalés dans ces études.

L'histopathologie dans les études de toxicité à doses répétées chez les rats et les lapins mâles et femelles a été considérée comme fournissant des informations suffisantes concernant la préservation de l'intégrité des organes reproducteurs.

Des études de développement embryo-fœtal (segment II) ont été réalisées chez le rat et le lapin et une étude de toxicité sur le développement péri- et post-natal (segment III) a été réalisée chez le rat.

Jusqu'à 1×10^8 TCID50, le vaccin n'a pas induit d'effet tératogène ni provoqué de toxicité intra-utérine chez les embryons. De plus, il n'a eu aucun effet sur les femelles en lactation ou sur leur progéniture en développement.

La vaccination a produit une réponse anticorps robuste et dose-dépendante chez les mères et a conféré une immunité passive à leurs portées.

Données des études de toxicité juvénile :

Il n'y a pas de données sur la toxicité juvénile dans le dossier de mise sur le marché de ces vaccins MVA-NB (AMM).

Données de toxicité :

L'innocuité et la toxicité ont été évaluées dans des études à doses répétées chez le rat et le lapin. Des études de développement embryon-fœtal (segment II) ont été réalisées chez le rat et le lapin, suivies d'une étude de toxicité sur le développement péri- et postnatal (segment III) chez le rat. La tolérance locale du nouveau candidat vaccin a été évaluée dans le cadre des études de toxicité à doses répétées.

Les paramètres hématologiques n'ont fourni aucune preuve d'effets immunotoxiques. Les injections répétées du vaccin n'ont induit aucune altération du poids ou de l'histologie du thymus, de la rate et/ou de la moelle osseuse. Toutes ces études montrent un bon profil de sécurité post vaccination jusqu'à quatre administrations par différentes voies (intramusculaire [i.m.] ou sous-cutanée [s.c.]) à des doses aussi élevées que $4,9 \times 10^8$ TDI50.

Le vaccin MVA-BN n'a provoqué aucune toxicité potentiellement mortelle et il n'y a eu aucun changement indésirable dans les signes cliniques observés, l'ophtalmologie, la chimie clinique, les analyses d'urine, le poids des organes ou l'évaluation histopathologique des tissus indiquant un organe cible direct lorsqu'il est administré à des rats et des lapins à des doses allant jusqu'à $4,9 \times 10^8$ TCID50 appliqué jusqu'à 4 fois sur une période de 42 jours. La dose de $4,9 \times 10^8$ TCID50 est d'environ 5 fois la dose à utiliser chez l'homme (c'est-à-dire 1×10^8 TCID50 pour un schéma de vaccination à deux doses et 20 à 200 fois la dose basée sur mg/kg). Ainsi, ces études offrent une marge de sécurité suffisante par rapport à la dose humaine.

En conclusion des données non cliniques, le vaccin MVA-BN s'est révélé bien toléré dans le cadre d'un vaste programme de toxicité mené chez le rat et le lapin, portant sur la toxicité à dose aiguë et répétée, la tolérance locale, ainsi que la toxicité pour la reproduction avec des études de segment II (développement embryon-fœtal) et de segment III (toxicité péri- et postnatale) pour les deux vaccins et du segment I (fertilité) pour le vaccin Jynneos. De plus, une étude de bio-distribution confirme la conclusion *in vitro* selon laquelle le vaccin MVA-BN est déficient en réplication (Suter et al., 2009¹⁴), puisqu'il n'est resté détectable que pendant les premiers jours suivant l'administration. L'ensemble de ces études montre un bon profil de sécurité jusqu'à quatre administrations par différentes voies (intramusculaire [i.m.] ou sous-cutanée [s.c.]) à des doses pouvant atteindre $4,9 \times 10^8$ TCID50.

De plus, l'efficacité et la bioéquivalence du vaccin MVA-BN par rapport aux vaccins contre la variole traditionnels ont été adéquatement démontrées dans des modèles de souris et de « Non human primates » (NHP). La toxicité du vaccin MVA-BN a été évaluée chez le rat et le lapin à des doses supérieures à celles utilisées en clinique dans le cadre d'une batterie complète d'études toxicologiques non cliniques conçues de façon appropriée et conformes aux BPL. Aucun résultat significatif n'a été rapporté qui soulèverait des inquiétudes quant à la sécurité de l'utilisation du vaccin antivariolique déficient en réplication du vaccin MVA-BN chez les sujets humains.

L'immunogénicité et l'efficacité protectrice du vaccin MVA-BN était comparable à celles des vaccins antivarioliques traditionnels, ce qui appuie l'efficacité clinique du vaccin MVA-BN chez les sujets humains.

Il a été démontré que les réponses en anticorps dosés par ELISA et PRNT sont le paramètre immunologique qui peut le mieux prédire la protection dans les modèles animaux et constitue le meilleur corrélat prédictif de l'efficacité clinique. Ces paramètres ont également été utilisés dans le passé pour soutenir l'homologation des vaccins antivarioliques traditionnels et offrent un moyen de mesurer l'efficacité dans un contexte clinique.

Source : Nonclinical Overview IMVANEX® (MVA-BN®) Procedure no.: EMEA/H/C/2596 ; D180 Joint response assessment report (EMEA/H/C/2596) and Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incident Updated 6 June 2022 v8.

¹⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539582/>

3 – Données cliniques prévues des vaccins MVA- BN contre la variole et l'infection à Monkeypox virus (variole du singe) dans le cadre du Plan d'investigation pédiatrique

Comme indiqué dans l'introduction de cette section, dans le plan d'investigation pédiatrique (PIP) soumis par le laboratoire Bavarian Nordic fin 2011 et avalisé par le PDCO (comité pédiatrique de l'EMA) début 2012 (001161-PIP02-11 Opinion MVA-BN Modified Vaccinia Ankara - Bavarian Nordic virus (smallpox)), une étude pédiatrique a été prévue en cas d'alerte avec le virus de la variole (POX-MVA-035).

Il est attendu que le laboratoire Bavarian Nordic soumette rapidement une modification de ce PIP (001161-PIP02-11) afin de l'adapter spécifiquement à la flambée épidémique actuelle des cas des infections à virus Monkeypox.

Cette étude pédiatrique initialement prévue était multicentrique, en ouvert, non contrôlée, visant à évaluer l'immunogénicité et la sécurité de l'administration par voie sous-cutanée de 2 doses à 4 semaines d'intervalle du vaccin MVA-BN (1×10^8 TCID₅₀) chez des nouveaux nés, des nourrissons et des enfants de la naissance à 12 ans. Il était prévu d'inclure au moins 342 sujets, répartis dans 4 groupes stratifiés par tranche d'âge (groupe 1 : 2 ans à < 12 ans (n=200) ; groupe 2 : 6 mois à < 2 ans (n=100) ; groupe 3 : 28 jours à < 6 mois (n=30) ; groupe 4 : de la naissance à < 28 jours (n=12)).

Cette étude a été autorisée le 15 juillet 2013 en Allemagne mais à ce jour n'a pas encore démarré. Le protocole est en cours d'adaptation en tenant compte des particularités épidémiologiques de la flambée épidémique des infections à Monkeypox actuelle.

Une autre étude prévue dans le PIP vise à évaluer la sécurité et l'immunogénicité d'une dose ou de 2 doses à 4 semaines d'intervalle du vaccin MVA-BN (1×10^8 TCID₅₀) chez des adolescents de 12 à 17 ans inclus, à ce stade par extrapolation des données issues des études cliniques menées chez les adultes ≥ 18 ans ainsi que des données précliniques.

De plus, deux études d'extrapolation complètent le PIP, et visent à évaluer l'immunogénicité et la sécurité suite à l'administration de deux doses en sous-cutanée, en clinique chez les enfants depuis la naissance à moins de 12 ans à 4 semaines d'intervalle et, en préclinique chez la souris, études juvéniles avec 2 doses à 4 semaines d'intervalle et chez les souris nouveau-nés à 4 semaines d'intervalle.

La réunion du PDCO du 10 juin 2022 au niveau européen a confirmé que le PIP préparé en 2013 sera adapté à la flambée épidémique des cas d'infections à virus Monkeypox ainsi que le protocole de l'essai POX-MVA-035, avec des essais pouvant inclure les adolescents. Par ailleurs, le PDCO a souligné l'importance de l'acquisition de données lors d'études en vie réelle dans le cadre d'une vaccination réactive post-exposition. Ces études sont en cours de préparation en France et en discussion pour être harmonisées au niveau européen.



En conclusion, les données d'immunogénicité sont très limitées en population pédiatrique.

A ce jour, elles sont donc insuffisantes pour statuer pleinement sur le rapport bénéfice/risque concernant l'administration de ce vaccin en population pédiatrique. L'acquisition de données lors d'études en vie réelle associées à un essai clinique est nécessaire pour consolider les connaissances scientifiques. Ces études seront définies dans le PIP en cours d'adaptation au niveau européen dans le cadre d'une vaccination réactive post-exposition.

Cependant, les données de sécurité historiques obtenues avec les vaccins de première génération (le vaccin était utilisé à partir de 1 an) ainsi que les données de sécurité obtenues grâce à la « plateforme MVA » qui utilise ce vaccin comme vecteur pour l'immunisation contre d'autres pathogènes (virus Ebola, paludisme et tuberculose) sont en faveur de l'utilisation du vaccin MVA-BN, après une évaluation au cas par cas pour chaque enfant, dans le cadre d'une vaccination réactive post-exposition.

Le schéma vaccinal optimal dans le contexte de la flambée épidémique actuelle des infections à virus Monkeypox devra être discuté chez les enfants de 1 à 17 ans, voire éventuellement pour les enfants de moins de un an.