



A destination des professionnels de santé

Vaccins Imvanex et Jynneos contre le virus mpox (Monkeypox) : note d'information et protocole d'utilisation

Version initiale : 26 mai 2022

Actualisation du 4 janvier 2023 : modification de la rubrique « Conditions de stockage et conservation » suite à une mise à jour des données de stabilité par le laboratoire Bavarian Nordic (variation d'AMM approuvée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) le 21/10/2022), clarification de l'historique de développement des vaccins, actualisation des recommandations sur les indications et adaptation de la nomenclature pour la nouvelle dénomination du virus Monkeypox par virus mpox.

Ce document destiné aux professionnels de santé présente les informations disponibles à ce jour sur les vaccins Imvanex et Jynneos notamment en termes d'efficacité et de sécurité. Il complète les informations partagées par la Direction générale de la santé¹.

Un document d'information sur ces vaccins, destiné aux personnes vaccinées, est également disponible et devra être remis à ces derniers par les vaccinateurs.

1. Introduction

Des cas confirmés d'infection par le virus mpox (*nouvelle nomenclature pour Monkeypox*) sans lien direct avec un voyage en Afrique centrale ou de l'Ouest (zone endémique) ou avec des personnes de retour de zone endémique ont été signalés en Europe et à l'international. En France, les premiers cas d'infections mpox ont été confirmés mi-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 mpox est une zoonose virale. Cette maladie est habituellement transmise à l'humain dans les zones forestières d'Afrique centrale et de l'Ouest par des rongeurs sauvages ou des primates, mais la transmission interhumaine a été décrite en Afrique centrale en particulier au sein du foyer familial ou en milieu de soins. Le virus mpox 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 mpox n'est pas

¹ Monkeypox : informations pour les professionnels de santé - Ministère de la Santé et de la Prévention (solidarites-sante.gouv.fr)

encore reconnue 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'infection par le mpox virus soient cliniquement moins sévères que ceux par la variole (virus Smallpox), certains symptômes sont partagés.

Recommandations vaccinales

Suite à l'apparition de ces cas d'infections mpox, 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 2022², la HAS a recommandé la mise en œuvre d'une stratégie vaccinale réactive en post-exposition avec les vaccins antivarioliques de 3^e génération Imvanex et Jynneos de la firme Bavarian Nordic. Ces vaccins doivent être administrés 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 personnes adultes contacts à risque d'exposition au virus mpox tels que définis par Santé publique France³, incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle. Cette indication a été complétée par une recommandation de vaccination préventive aux personnes les plus à risque d'exposition⁴ dans l'avis HAS n°2022.0039/AC/SESPEV du 7 juillet 2022.
- Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a également émis, le 24 mai 2022, un avis relatif à la conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection au virus mpox⁵. Cet avis a été actualisé le 8 juillet 2022⁶.
- Dans son avis n°2022.0037/AC/SESPEV du 16 juin 2022, la HAS a recommandé l'administration d'une seule dose des vaccins Imvanex et Jynneos chez les personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avec un vaccin de 1^{re} génération avant 1980 et répondant à la définition de contacts à risque, ainsi que la possibilité d'envisager la vaccination réactive des enfants contacts à risque pour protéger les enfants exposés et possiblement plus susceptibles de développer des formes sévères de la maladie, en particulier les plus fragiles et les immunodéprimés⁷.
- Par ailleurs, dans son avis n° 2022.0054/AC/SESPEV du 6 octobre 2022, la HAS a recommandé que la vaccination en préexposition par les vaccins de 3^e génération Imvanex et Jynneos puisse être proposée aux femmes partenaires occasionnelles ou partageant le même lieu de vie que des personnes à très haut risque d'exposition, incluant les HSH rapportant des partenaires sexuels multiples et les personnes trans rapportant des partenaires sexuels multiples, les personnes en situation de prostitution et les professionnels des lieux de consommation sexuelle, quel que soit le statut de ces lieux⁸.

² 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

³ https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/437302/file/def_cas_CAT_monkeypox_09092022.pdf


⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3351443/fr/monkeypox-une-vaccination-preventive-proposee-aux-personnes-les-plus-a-risque-d-exposition

⁵ [Conduite à tenir autour d'un cas suspect, probable ou confirmé d'infection à Monkeypox virus \(hcsp.fr\)](https://www.hcsp.fr/avis/Conduite-a-tenir-autour-d-un-cas-suspect-probable-ou-confirme-d-infection-a-Monkeypox-virus)

⁶ Mesures de prévention vis-à-vis de l'infection à Monkeypox virus (hcsp.fr)

⁷ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3345054/fr/avis-n2022-0037/ac/sespev-du-16-juin-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-des-primovaccines-et-des-populations-pediatriques-contre-le-virus-monkeypox

⁸ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3376041/fr/avis-n2022-0054/ac/sespev-du-6-octobre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-strategie-de-vaccination-contre-le-monkeypox



Enfin, le 23 juillet 2022, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a reconnu l'émergence de cette épidémie d'infections à virus mpox, dont l'épicentre est l'Europe, comme une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI).

2. Informations sur les vaccins Imvanex et Jynneos

L'utilisation de deux vaccins dits de « troisième génération » produits par la firme Bavarian Nordic est recommandée par la HAS dans le cadre de la stratégie vaccinale réactive en post-exposition et en préexposition pour les personnes les plus à risque d'exposition :

- le vaccin Imvanex a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne sous circonstances exceptionnelles le 31 juillet 2013 dans l'indication *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 sur les données cliniques d'un médicament, ce qui est le cas pour ce vaccin en raison de la rareté de la maladie. Des données complémentaires sur les bénéfices et les risques du vaccin seront analysées à partir d'études observationnelles menées chez les personnes qui reçoivent le vaccin et dans le cas d'une épidémie de la maladie. Par analogie avec l'AMM américaine de Jynneos (cf. infra), l'utilisation d'Imvanex dans la prévention spécifique contre l'infection au virus mpox a été autorisée en France par arrêté du ministère chargé de la santé le 25 mai 2022 (voir paragraphe 12) ; depuis, Imvanex a obtenu le 25 juillet 2022 une extension de l'AMM européenne dans l'indication : *immunisation active contre la variole (virus Smallpox), la variole du singe (virus mpox) et la maladie causée par le virus de la vaccine (virus Vaccinia) chez les adultes*⁹ ;

- le vaccin Jynneos a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 24 septembre 2019, à la fois dans la prévention de la variole et de la variole du singe (virus mpox). Des stocks de ce vaccin ont été importés en France et sont utilisés dans la prévention spécifique contre l'infection au virus mpox (voir paragraphe 12).

Ces 2 vaccins sont fabriqués par la firme Bavarian Nordic au Danemark et sont identiques en termes d'efficacité et de profil de tolérance.

Ces vaccins de troisième génération contiennent le virus vivant modifié atténué de la vaccine Ankara (*Modified Virus Ankara* de Bavarian Nordic ou MVA-BN). Ils présentent l'avantage d'être non répliquatifs (c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas se multiplier dans l'organisme humain), contrairement aux vaccins de première génération produits sur peau de moutons ou de veaux vivants (vaccin antivariolique lyophilisé de l'Institut Vaccinal du Dr Pourquier (le plus ancien) et vaccin antivariolique purifié et stabilisé liquide d'Aventis-Pasteur (actuellement Sanofi-Pasteur)) et de deuxième génération (vaccin antivariolique produit sur des cellules embryonnaires de poulet de Sanofi-Pasteur). Le vaccin Pourquier n'est plus utilisé en population générale depuis 1984, du fait de l'éradication de la variole. Les vaccins de Sanofi-Pasteur n'ont jamais été utilisés en France.

⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-imvanex-prevention-monkeypox-disease>

Présentation des vaccins

Les vaccins Imvanex et Jynneos se présentent sous la forme d'une suspension injectable de 0,5 ml et sont conditionnés en boîte de 20 flacons unidoses.

Composition

Une dose de 0,5 ml d'Imvanex ou de Jynneos contient le virus vivant modifié de la vaccine Ankara – Bavarian Nordic :

- au minimum 5×10^7 Unités infectantes (produit sur des cellules d'embryons de poulet)
- excipients : trométamol, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

Le trométamol (TRIS, 10 mM) rentre dans la composition de nombreux autres vaccins (Encepur, Nimenrix, Hexyon, M-M-RVAXPRO, Comirnaty etc.).

Ces deux vaccins contiennent des traces résiduelles de protéines de poulet, benzonase et gentamicine. Pour Imvanex, on peut retrouver également des traces de ciprofloxacine.

Schéma d'administration des vaccins Imvanex et Jynneos

Le schéma vaccinal de primovaccination comprend deux doses de 0,5 ml administrées par voie sous-cutanée (SC) avec un intervalle d'au moins 28 jours entre les deux doses.

Dans son avis n° 2022.0054/AC/SESPEV du 6 octobre 2022¹⁰, la HAS a confirmé la nécessité d'administrer la deuxième dose dans les meilleurs délais à partir de 28 jours, en fonction des possibilités logistiques, afin de garantir une protection optimale contre l'infection à virus mpox. En cas de tension d'approvisionnement, la HAS a recommandé de prioriser l'injection de la première dose au plus grand nombre et de différer l'administration de la seconde dose si la situation le nécessite.

Les personnes précédemment vaccinées contre la variole peuvent recevoir une dose unique de rappel d'Imvanex de 0,5 ml. Néanmoins, le délai d'administration après la primovaccination n'a pas été établi.

Voie intradermique


L'ANSM a émis le 25 août 2022 un avis concernant la mise en œuvre de la vaccination par voie intradermique (ID) en France avec les vaccins Imvanex et Jynneos contre l'infection par le virus mpox. Cet avis a été actualisé le 3 octobre 2022¹¹ et vient en appui des recommandations de la HAS relatives aux modalités d'organisation de la campagne de vaccination contre le virus mpox en situation de tension d'approvisionnement¹⁰.

Dans le cas d'approvisionnements limités en vaccins, la voie ID paraît une alternative possible. En effet, les données cliniques disponibles (*Frey et al, 2015*¹²) montrent que l'injection d'une dose de 0,1 ml du vaccin MVA-BN (Imvanex ou Jynneos) par voie ID est aussi immunogène qu'une dose de 0,5 ml par voie SC. Néanmoins, les données de sécurité indiquent une moins bonne tolérance au site d'injection (intensité plus élevée et persistance plus longue des symptômes tels que des rougeurs, un gonflement et des démangeaisons, etc.) en comparaison à la voie SC jusqu'à 6 mois post-injection chez plus d'un tiers des participants.

¹⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3376041/fr/avis-n2022-0054/ac/sespev-du-6-octobre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-strategie-de-vaccination-contre-le-monkeypox

¹¹ <https://ansm.sante.fr/actualites/monkeypox-avis-de-lansm-concernant-la-vaccination-par-voie-intradermique>

¹² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26143613/>



Il est préconisé d'utiliser cette voie seulement chez les personnes âgées de plus de 18 ans et de ne pas l'utiliser chez les femmes enceintes, ainsi que d'encadrer sa mise en place en s'assurant de réduire les risques de mésusage au moment de l'injection (professionnels de santé expérimentés ou si nécessaire ayant bénéficié d'une formation).

Conditions de stockage et conservation

Les lots FDP00007 et P00027 de vaccins Imvanex ont été livrés par Santé publique France (SpF) aux centres de vaccination depuis fin mai 2022.

Le lot P00027 bénéficie de modalités de conservation et date de péremption spécifiques qui sont détaillées ci-après.

Depuis le 11 août 2022, des lots de vaccins Jynneos sont livrés aux centres de vaccination.

Des instructions à jour sur les conditions de stockage et de conservation sont transmises régulièrement aux pharmacies à usage intérieur (= hospitalières) par Santé publique France.

Selon l'autorisation de mise sur le marché européenne en vigueur du vaccin Imvanex, qui s'applique également au vaccin Jynneos produit sur le même site de fabrication, les deux vaccins étant identiques, les vaccins Imvanex et Jynneos se conservent au congélateur à une température comprise entre $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ pendant 3 ans, à $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ pendant 5 ans ou à $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ pendant 9 ans.

Après décongélation, les vaccins peuvent être conservés à l'obscurité entre 2°C et 8°C pendant 2 mois au maximum avant l'utilisation, dans les limites de la durée de conservation autorisée.

Un flacon qui a été décongelé ne doit pas être recongelé.

Ces nouvelles conditions de conservation s'appliquent rétrospectivement aux lots déjà sur le marché sous réserve que les conditions de conservation autorisées aient été maintenues.

Date de péremption et modalités de conservation/stockage du lot P00027 du vaccin Imvanex

Dans le cadre de ses missions, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est notamment chargée de la sécurité d'emploi des vaccins disponibles en France. Des analyses sur les lots de vaccins Imvanex et destinés au marché national sont ainsi régulièrement réalisées par les laboratoires de contrôle de l'ANSM, indépendamment et en complément des analyses que le fabricant Bavarian Nordic est tenu de réaliser.

Santé publique France (SpF) est notamment chargée d'assurer l'acquisition et la distribution de certains produits et traitements pour le compte de l'Etat. Depuis plusieurs années, elle détient des stocks d'Imvanex issus du lot P00027 fabriqué en mars 2015 et dont la date de péremption était initialement le 31 mars 2017.

Compte tenu de nouvelles données de stabilité disponibles, incluant notamment le contrôle régulier de sa qualité, de sa stabilité et de son activité par le fabricant et par les laboratoires de contrôle de l'ANSM, la durée de conservation de ce lot a été prolongée à plusieurs reprises :

- La durée de conservation du vaccin Imvanex stocké à $-50^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$, telle que mentionnée dans l'autorisation de mise sur le marché européenne, est ainsi passée de 2 ans à 5 ans (soit une péremption portée pour le lot P00027 précité à mars 2020) ;
- Des analyses ont été réalisées à intervalles réguliers jusqu'en 2022. En mars 2022, les derniers contrôles réalisés dans les laboratoires de l'ANSM ont de nouveau confirmé la qualité et la stabilité du lot P00027 ;

- En juin 2022, le fabricant Bavarian Nordic a fourni de nouvelles données de stabilité ; celles-ci confirment la stabilité du produit après 9 ans de conservation à $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$. Comme cela existe pour d'autres médicaments, les études de stabilité réalisées par l'industriel se poursuivent et de nouvelles données pourraient conduire à faire évoluer à nouveau les conditions de conservation et stockage du vaccin.

Ainsi, compte tenu des résultats des analyses réalisées par les laboratoires de contrôle de l'ANSM et des données disponibles, le lot **P00027 (s'il a été conservé à $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$) peut être utilisé jusqu'au 31 mars 2024.**

Les boîtes de ces vaccins ont été réétiquetées par SpF avec la nouvelle date de péremption. Les centres de vaccination doivent ensuite réétiqueter les flacons avec la nouvelle date de péremption lors de l'entreposage des vaccins au réfrigérateur et à l'abri de la lumière à $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

À noter, les conditions de stockage et de transport du lot P00027 sont les suivantes :

- Le lot P00027 d'Imvanex ne doit en aucun cas être conservé à $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$
- Il peut être conservé en -50°C ou en $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ s'il a été livré en $-80^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$
- Il peut être transporté en $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$
- Lors de son entreposage en $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$, sa conservation est de 14 jours en $+5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$.

Fabricant

Bavarian Nordic A/S (Denmark)

3. Données précliniques

Les données d'efficacité vaccinale sont issues de données de challenges infectieux par le virus mpox chez les macaques *cynomolgus*.

Il a été montré que l'administration de 2 doses des vaccins Imvanex ou Jynneos (1×10^8 TCID₅₀) par voie SC à 28 jours d'intervalle chez 63 macaques, suivi d'une dose létale de virus mpox par voie IV (5×10^7 pfu/ml) ou intratrachéale (5×10^6 pfu) ou par aérosol (3×10^5 pfu), a permis un taux de survie des macaques entre 80-100 % comparativement au groupe contrôle (0-40 % de survie).

Les vaccins Imvanex et Jynneos ont bien induit une réponse immunitaire et une efficacité protectrice comparables à celles conférées par les vaccins antivarioliques de 1^{re} et 2^e générations et une protection contre la forme sévère de la maladie après une inoculation létale de virus mpox.

4. Données cliniques d'immunogénicité

Des essais cliniques ont été menés chez des sujets précédemment ou non précédemment vaccinés contre la variole. Ces essais ont inclus des sujets sains ou infectés par le VIH ainsi que des sujets présentant une dermatite atopique ayant reçu 2 doses d'Imvanex à 4 semaines d'intervalle. Les taux de séroconversion (TSC) étaient définis par une augmentation d'un facteur d'au moins deux des titres initiaux d'anticorps antivaccin.

L'analyse de la réponse immunitaire s'est basée sur les taux d'anticorps contre le virus de la vaccine ou le MVA. Il n'existe d'ailleurs pour le moment que des données limitées portant sur la réponse contre le virus mpox lui-même. Si une protection croisée contre l'ensemble des OPXV est effectivement attendue, les résultats d'immunogénicité avec des marqueurs indirects sont à interpréter dans ce contexte.

Chez les sujets non précédemment vaccinés contre la vaccine, les TSC déterminés par un test PRNT 14 jours après la 1^{re} dose d'Imvanex étaient compris entre 12,1% (IC 95% 5,4 ; 22,5) et 45,1% (IC 95% 37,7 ; 52,6) et compris entre 77,2% (IC 95% 66,4 ; 85,9) et 99,8% (IC 95% 99,5 ; 99,9) pour les sujets sains 2 semaines (J42) après la seconde dose (tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Taux de séroconversion déterminés par PRNT chez les sujets sains et les populations particulières non vaccinées précédemment contre la vaccine

TSC - PRNT			Jour 7/14 ¹	Jour 28 ¹	Jour 42 ¹
Étude	État de santé	n	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)	TSC % (IC à 95 %)
POX-MVA-005 ²	Sujets sains	183	45,1 (37,7-52,6)	56,7 (49,1-64,0)	89,2 (83,7-93,4)
POX-MVA-008 ³	Sujets sains	194	5,4 (2,6-9,8)	24,5 (18,6-31,2)	86,6 (81,0-91,1)
	Dermatite atopique	257	5,6 (3,1-9,3)	26,8 (21,4-32,7)	90,3 (86,0-93,6)
POX-MVA-009 ⁴	Sujets sains	66	12,1 (5,4-22,5)	10,6 (4,4-20,6)	82,5 (70,9-90,9)
POX-MVA-011 ²	Sujets sains	88	11,1 (5,2-20,0)	20,9 (12,9-31,0)	77,2 (66,4-85,9)
	VIH	351	15,7 (11,9-20,1)	22,5 (18,1-27,4)	60,3 (54,7-65,8)
POX-MVA-013 ²	Sujets sains	2 119 ⁶	Sans objet ⁵	Sans objet ⁵	99,8 (99,5-99,9)

¹ Le jour 7/14 correspond à 1 ou 2 semaine(s) après la première dose d'IMVANEX (analyse effectuée au jour 7 uniquement pour les études POX-MVA-008 et POX-MVA-011 ; première analyse après vaccination pour l'étude POX-MVA-005 réalisée au jour 14) ; le jour 28 correspond à 4 semaines après la première dose d'IMVANEX ; le jour 42 correspond à 2 semaines après la seconde dose d'IMVANEX ; TSC = taux de séroconversion ; PRNT = test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse; ELISA = test immuno-enzymatique utilisant le virus de la vaccine modifié comme antigène ² Analyse de l'Ensemble de la Population (FAS, Full Analysis Set) (pour l'étude POX-MVA-013 : analyse de l'immunogénicité) ; ³ Analyse per protocole (PP) ; ⁴ Taux de séropositivité ; ⁵ Aucun échantillon prélevé pour l'analyse de l'immunogénicité ; ⁶ groupes 1-3 combinés.

Chez les sujets précédemment immunisés contre la vaccine, les TSC déterminés par un test PRNT 14 jours après la 1^{re} dose ont rapidement augmenté entre 73,8% (IC 95% 60,9 ; 84,2) et 78,5% (IC95% 72,2 ; 84) (tableau 2 ci-dessous).

Tableau 2 : Taux de séroconversion déterminés par PRNT chez les sujets sains et les populations particulières précédemment immunisés contre la vaccine

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

¹ Le jour 0 correspond au jour de la vaccination avec IMVANEX ; le jour 7/14 correspond à 1 ou 2 semaine(s) après vaccination avec IMVANEX (première analyse après vaccination au jour 7 pour l'étude POX-MVA-011 et au jour 14 pour

¹ Le jour 0 correspond au jour de la vaccination avec IMVANEX ; le jour 7/14 correspond à 1 ou 2 semaine(s) après vaccination avec IMVANEX (première analyse après vaccination au jour 7 pour l'étude POX-MVA-011 et au jour 14 pour les études POX-MVA-005 et POX-MVA-024) ; le jour 28 correspond à 4 semaines après la vaccination avec IMVANEX ; TSC = taux de séroconversion ; ² Analyse de l'Ensemble de la Population (FAS) ; PRNT = test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse; ELISA = test immuno-enzymatique utilisant le virus de la vaccine modifié comme antigène.

Dose de rappel

Deux études cliniques ont montré que l'administration d'une dose de rappel chez des sujets ayant été précédemment immunisés contre la variole soit avec un vaccin de 1^{ère} génération (tel qu'utilisé jusqu'en 1984) administré longtemps auparavant, soit deux ans après une primovaccination avec 2 doses d'Imvanex, permettait d'induire une réponse mémoire avec production d'anticorps liants (IgG) et d'anticorps neutralisants, dès 7 jours après avoir reçu la dose de rappel Imvanex (tableau 3).

Tableau 3 : Taux de séroconversion déterminés par ELISA et PRNT après une dose de rappel

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

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

Il a été démontré dans le passé que la vaccination antivariolique avait une efficacité de 85% pour la prévention de l'infection à virus mpox¹³.

¹³ <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>

5. Données d'efficacité

Santé publique France a effectué un suivi des contacts à risque des cas probables et confirmés d'infection par le virus mpox en France entre le 19 mai et le 10 juillet 2022¹⁴. Parmi 495 personnes-contacts retenues pour analyser la proportion de sujets vaccinés, 57% ont bénéficié d'une vaccination en post-exposition avec un vaccin antivariolique de 3^e génération. La proportion chez les sujets-contacts partenaires sexuels était de 68%. Les délais médians entre le premier contact ou le dernier contact à risque et la vaccination étaient de 11,5 jours et 7 jours respectivement.

Les résultats ont montré que la vaccination en post-exposition a permis de réduire le risque d'infection secondaire chez les sujets-contacts, en particulier pour les partenaires sexuels chez qui ce risque était près de quatre fois plus élevé chez les non vaccinés par rapport aux vaccinés. L'efficacité de la vaccination en post-exposition en vie réelle a pu être estimée à 79,3% (IC95% : 51,9-92,1) pour l'ensemble des sujets-contacts et à 75,8% (IC95 % : 35,9-91,8) pour les partenaires sexuels.

6. Données de tolérance

La sécurité d'Imvanex a été évaluée dans le cadre de 20 essais cliniques au cours desquels 5 261 personnes non précédemment vaccinées ont reçu deux doses d'Imvanex à 4 semaines d'intervalle et 534 personnes précédemment vaccinées contre la variole et avec Imvanex ont reçu une dose de rappel.

La sécurité de Jynneos a été évaluée dans le cadre de 22 essais cliniques au cours desquels 7 093 personnes non précédemment vaccinées ont reçu au moins une dose de Jynneos et 766 personnes précédemment vaccinées contre la variole ont reçu une dose de rappel.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions au site d'injection et des réactions systémiques bien connues pour les vaccins, d'intensité légère à modérée et d'évolution favorable dans les sept jours ayant suivi la vaccination. A noter que les personnes atteintes de dermatite atopique ont développé davantage de symptômes locaux et généraux après la vaccination.

Effets indésirables d'intérêt particulier


Personnes atteintes de dermatite atopique

Lors d'un essai clinique non contrôlé contre placebo ayant comparé la sécurité d'Imvanex chez des personnes atteintes de dermatite atopique et chez des sujets sains, il a été observé que les personnes atteintes de dermatite atopique avaient présenté un érythème (61,2 %) et un gonflement (52,2 %) au site d'injection à une fréquence plus élevée que chez les sujets sains (49,3 % et 40,8 %, respectivement). Les symptômes généraux suivants ont été signalés plus fréquemment chez les personnes atteintes de dermatite atopique que chez les sujets sains : céphalées (33,1 % contre 24,8 %), myalgies (31,8 % contre 22,3 %), frissons (10,7 % contre 3,8 %), nausées (11,9 % contre 6,8 %) et fatigue (21,4 % contre 14,4 %).

Lors des essais cliniques menés avec Imvanex, 7% des personnes atteintes de dermatite atopique ont présenté une poussée ou une aggravation de leur affection.

La tolérance de Jynneos chez les sujets n'ayant jamais été vaccinés contre la variole et

¹⁴ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/monkeypox/documents/rapport-synthese/bilan-du-suivi-des-contacts-a-risque-des-cas-probables-et-confirmer-d-infection-par-le-virus-monkeypox-mai-juillet-2022>



présentant une dermatite atopique a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique multicentrique ouverte menée aux États-Unis et au Mexique qui comprenait 350 sujets atteints de dermatite atopique et 282 sujets sans dermatite atopique. Dans l'ensemble de l'étude, l'âge moyen des sujets était de 27 ans (extrême de 18-42 ans), et les sujets étaient à 59 % des femmes, 39,4 % étaient d'origine blanche/caucasienne, 10,9 % d'origine asiatique, 9 % d'origine noire/afro-américaine, 38,4 % d'origine d'ethnie hispanique/latino et 2,2 % d'une autre origine. Les compositions démographiques étaient similaires entre les sujets atteints et non atteints par une dermatite atopique. Chez les sujets atteints de dermatite atopique, des effets indésirables locaux et généraux ont été signalés à des fréquences similaires à celles des sujets sans dermatite atopique, à l'exception des rougeurs (61,2 % chez les sujets atteints de dermatite atopique contre 49,3 % sans dermatite atopique), des gonflements (52,2 % atteints de dermatite atopique contre 40,8 % sans dermatite atopique), des frissons (15,9 % atteints de dermatite atopique contre 7,8 % sans dermatite atopique) et des maux de tête (47,2 % atteints de dermatite atopique contre 34,8 % sans dermatite atopique).

Eruption cutanée

Imvanex peut provoquer des éruptions cutanées localisées ou plus étendues. Les éruptions cutanées après vaccination (cas observés chez 0,4 % des sujets) avec Imvanex ont tendance à survenir dans les premiers jours qui suivent la vaccination, sont d'intensité légère à modérée et disparaissent généralement sans séquelles.

Evènements cardiaques

L'évaluation des événements cardiaques d'intérêt particulier comprenait tous les signes ou symptômes cardiaques, les modifications de l'ECG jugées cliniquement significatives ou l'élévation de la troponine I au-dessus de 2 fois la limite supérieure de la normale. Dans les 22 études, les sujets ont été surveillés afin de rechercher des signes ou dsymptômes cardiaques pendant au moins 6 mois après la dernière vaccination.

Parmi les événements cardiaques d'intérêt particulier signalés, 6 cas (0,08 %) ont été considérés comme étant liés à la vaccination par Jynneos et comprenaient une tachycardie, une inversion de l'onde T de l'électrocardiogramme, un électrocardiogramme anormal, une élévation du segment ST à l'électrocardiogramme, une onde T anormale à l'électrocardiogramme et des palpitations.

Aucun de ces évènements cardiaques considérés comme ayant un lien de causalité avec la vaccination n'a été considéré comme grave.

7. Contre-indication

La vaccination avec les vaccins Imvanex et Jynneos ne doit pas être réalisée en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou aux résidus présents à l'état de traces (protéines de poulet, benzonase, gentamicine et ciprofloxacine).

8. Mises en garde et précautions d'emploi

- **Hypersensibilité** : l'apparition de signes précoces d'anaphylaxie ou de réactions anaphylactoïdes après la vaccination doit être étroitement surveillée.
- **Dermatite atopique** : les personnes atteintes de dermatite atopique ont développé davantage de symptômes locaux et généraux après la vaccination.
- **Maladie fébrile aiguë sévère (fièvre élevée)** : la vaccination doit être différée.
- **Ne pas administrer pas voie intravasculaire.**
- Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être induite chez toutes les personnes vaccinées. Une réponse immunitaire plus faible a été observée chez les patients infectés par le VIH.
- **Un intervalle d'au moins 28 jours entre les 2 doses doit être respecté.** L'administration de 2 doses d'Imvanex à 7 jours d'intervalle a induit une réponse immunitaire plus faible et une réactogénicité plus élevée que deux doses administrées à 28 jours d'intervalle.

9. Populations particulières

- **Population pédiatrique** : la sécurité et l'efficacité des vaccins Imvanex et Jynneos chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
- **Sujets de plus de 65 ans** : un faible nombre de sujets âgés entre 65 à 80 ans (n=42) ont reçu au moins une dose de Jynneos dans les essais cliniques (n=42), ne permettant pas de déterminer si la réponse immunitaire chez les sujets âgés est différente de celle des sujets jeunes.
- **Personnes immunodéprimées** : des données ont été obtenues chez des patients infectés par le VIH avec une numération des lymphocytes CD4 $\geq 100/\mu\text{l}$ et $\leq 750/\mu\text{l}$. Une réponse immunitaire plus faible a été observée chez les patients infectés par le VIH par rapport aux sujets sains. Aucune donnée n'est disponible concernant la réponse immunitaire vis-à-vis des vaccins Imvanex et Jynneos chez les autres personnes immunodéprimées.

Les personnes immunodéprimées ayant été précédemment vaccinées contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine doivent recevoir deux doses de rappel d'Imvanex ou Jynneos. La seconde dose de rappel doit être administrée au moins 28 jours après la première dose.

- **Femmes enceintes/allaitantes** : les données étant limitées chez les femmes enceintes ou allaitantes, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'Imvanex ou Jynneos au cours de la grossesse et de l'allaitement.
- **Impact sur la fertilité** : les études de reprotoxicité chez l'animal n'ont pas révélé d'impact sur la fertilité.

10. Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction avec d'autres vaccins ou médicaments n'a été réalisée. Par conséquent, l'administration concomitante d'Imvanex ou Jynneos et d'autres vaccins doit être évitée. L'administration concomitante d'Imvanex ou Jynneos et d'immunoglobulines, y compris le VIG (Vaccinia Immune Globulin, Laboratoire Emergent BioSolutions), n'a pas été étudiée et doit être évitée.



11. Dispositif de recueil et de suivi des effets indésirables

Un dispositif spécifique de recueil et de suivi renforcé des effets indésirables immédiats et retardés est mis en place par l'ANSM.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

12. Cadre de prescription

L'arrêté du 25 mai 2022¹⁵ pris en application de l'article L.3131-1 du code de la santé publique (CSP) par le ministère de la santé et de la prévention autorisant à titre dérogatoire l'utilisation des vaccins Imvanex et Jynneos *dans le traitement prophylactique contre la variole du singe des personnes contacts à risque d'une personne atteinte de l'infection ou des professionnels de santé en milieu de soins exposés au virus Monkeypox* a été abrogé et remplacé par celui du 9 juillet 2022 pour une utilisation en préexposition et en post-exposition.

¹⁵ [Arrêté du 9 juillet 2022 relatif à la vaccination contre le virus Monkeypox](#)