

---

## AVIS

---

### relatif à la révision du plan variole

21 décembre 2012

---

Le Directeur général de la santé a adressé le 15 avril 2011 au Haut Conseil de la santé publique une saisine relative à la révision des plans de lutte contre la variole.

Il est demandé au HCSP de mettre à jour les avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) du 5 novembre 2001 et du 16 novembre 2001 ainsi que l'avis du Comité technique des vaccinations du 30 janvier 2003 relatifs à la vaccination antivariolique, en émettant des recommandations sur :

- les éléments à prendre en compte pour déterminer l'opportunité d'une campagne de vaccination antivariolique, notamment en fonction du type de risque (individuel ou collectif) ;
- la priorisation des populations à vacciner et les objectifs de couverture vaccinale à atteindre pour limiter la propagation ou les effets d'une épidémie de variole ;
- les indications et contre-indications à la vaccination antivariolique en fonction de la situation épidémiologique.

L'argumentaire sur lequel s'appuient les recommandations émises par le HCSP est détaillé dans le rapport joint à cet avis.

#### Le HCSP a pris connaissance des éléments suivants

##### ➤ Evaluation de la menace

La menace « variole » occupe une place à part parmi l'ensemble des éventuelles actions bioterroristes.

Il s'agit d'une maladie infectieuse potentiellement très contagieuse, grave, pour laquelle il n'existait jusqu'à ce jour aucun traitement réellement efficace. La durée médiane de l'incubation est de deux semaines mais pourrait être raccourcie après agression par aérosol. L'installation brutale, associée à une fièvre élevée est suivie d'une éruption cutanée aboutissant à des pustules au 5<sup>e</sup> jour, qui disparaissent à la fin de la 2<sup>e</sup> semaine. Des complications hémorragiques, infectieuses et viscérales peuvent être létales. La mortalité induite par ce virus serait de 30 % à 50 % chez les personnes non vaccinées. Le risque de développer la maladie chez les sujets contacts varie en fonction du statut vaccinal : de 95 % chez les non-vaccinés à 12 % chez les anciens vaccinés (plus de 10 ans) et 4 % chez les sujets à jour de leur vaccination [1]. La variole a été éradiquée au niveau mondial à la fin des années 70 grâce à la vaccination généralisée. Néanmoins les vaccins utilisés, dits de 1<sup>ère</sup> génération, comportaient un risque non négligeable de complications. De ce fait la modification de la balance bénéfiques/risques a conduit à l'arrêt définitif des vaccinations en 1980 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Depuis, des stocks de virus de la variole sont conservés dans deux sites mondiaux sécurisés. La perte progressive de l'immunité vaccinale des populations nées depuis l'arrêt de la vaccination fait craindre des possibilités de dissémination, voire de militarisation, de ce virus résiduel dans le cadre du bioterrorisme.

***L'existence de vaccins anti-varioliques (VAV) de « première génération »***

Les vaccins anti-varioliques de 1<sup>ère</sup> génération étaient composés du virus vivant de la vaccine produit sur peau de moutons ou de veaux vivants. Le contenu des pustules vaccinales de ces animaux inoculé par scarification, induisait une pustule lors de la primo-vaccination traduisant la prise (*take*) suivie d'une cicatrice généralement définitive et associée de façon quasi systématique au développement d'une immunité protectrice. Le calendrier vaccinal prévoyait une primo-vaccination lors de la première année de vie, puis un rappel tous les dix ans et une vaccination systématique en cas d'épidémie. Les revaccinations étaient suivies d'une micro-vésicule qui disparaissait sans cicatrice, et d'une plus faible fréquence des effets secondaires, traduisant l'effet protecteur des réponses immunes mémoires générées lors de la primo-vaccination. Ces complications étaient :

- l'encéphalite et l'encéphalopathie post-vaccinale : rares, de l'ordre de cinq à plusieurs centaines par million de personnes vaccinées, mais graves, l'encéphalite étant mortelle dans 10 à 35 % des cas ;
- l'*eczema vaccinatum* : favorisé par un eczéma pré-existant ;
- la vaccine progressive (*vaccinia necrosum*) : essentiellement chez des sujets immunodéprimés, avec une mortalité de l'ordre de 50 % ;
- la vaccine généralisée : plus fréquente que la vaccine progressive, d'évolution généralement favorable ;
- l'inoculation accidentelle : de l'ordre de 60 pour 100 000 vaccinés, guérissant le plus souvent ;
- des complications cardiaques, essentiellement à type de myo-péricardites révélées par les campagnes intensives de revaccination menées aux Etats-Unis depuis 2001 avec un vaccin de 1<sup>ère</sup> génération.

La fréquence et la sévérité de ces complications ont légitimé un nombre important de contre-indications (CI) (Annexe) dont la prévalence a pu être ré-estimée, lors d'une enquête de l'Institut de veille sanitaire (InVS) réalisée en 2003, à 32 % des 1 064 adultes (50 % en tenant compte de leur entourage), dont une moitié de CI absolues, et 33 % des 580 enfants (61 % avec leur entourage) (données non publiées).

L'état immunitaire de la population générale vis-à-vis de la variole a été modifié de façon drastique avec l'arrêt progressif des vaccinations anti-varioliques. En France, la vaccination a été officiellement interrompue pour les enfants en 1979 et les rappels ont été stoppés en 1984. En 2002-2003, les évaluations de l'immunité résiduelle anti-variole tant aux Etats-Unis [2] qu'en Europe avaient montré la persistance d'une mémoire à longue durée de vie chez 72 % à 90 % [3] des sujets, selon les études, avec persistance d'un taux résiduel faible de cellules T mémoires et d'anticorps, à des titres vraisemblablement peu, voire non protecteurs. Seuls 20 à 30 % des individus âgés de plus de 25 ans disposaient encore d'une immunité protectrice post-vaccinale médiée par les anticorps et les lymphocytes T, celle-ci disparaissant chez les individus de plus de 45 ans, de façon indépendante du nombre de rappels [3].

C'est dans ce cadre qu'un plan variole avait été rédigé en 2006.

➤ **L'impact du plan variole 2006**

***Campagne 2004 de vaccination de l'Equipe nationale dédiée***

En mars 2003, le ministère chargé de la santé a mis en place un programme de préparation et de réponse à des attaques biologiques utilisant la variole, prévoyant notamment l'établissement d'une Equipe nationale d'urgence revaccinée contre la variole. Les sujets étaient des volontaires (des établissements de santé, services de secours, le service de santé des armées, des policiers, gendarmes et magistrats) ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-variolique dans le passé et ne présentant aucune contre-indication à la revaccination. La revaccination utilisait la souche vaccinale Lister (vaccin Pourquier) réévaluée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps, devenue ANSM). Une étude a identifié les paramètres démographiques, cliniques et immunologiques associés au succès de cette revaccination, chez

226 volontaires d'âge médian de 45 ans (min-max : 27-63 ans). Le succès de la vaccination était observé sur la prise dans 95,6 % des cas [4]. Les effets secondaires locaux étaient observés dans moins de 10 % des cas et les signes généraux dans moins de 15 % des cas (fièvre, fatigue, céphalées, myalgies, nausées, essentiellement). Aucune complication cardiaque n'a été rapportée [4]. Les réponses immunitaires à cette revaccination étaient caractérisées par la ré-ascension des titres d'anticorps et de cellules T anti-variole, témoignant, en l'absence de pustule (ou *take*) de l'immunogénicité de la revaccination [5]. Actuellement, cette Equipe nationale dédiée est constituée de 190 professionnels de santé (26 médecins, 35 IDE/AS, 8 techniciens de laboratoires et 1 manipulateur radio en Ile de France ; 45 professionnels de santé, médecins majoritairement, dans les 6 zones métropolitaines de défense et de sécurité ; 3 épidémiologistes ; 67 personnels du service de santé des armées ; 13 médecins et 1 infirmier de la sécurité civile, dont 80 à 90% sont encore en activité et 70 % dans les cinq prochaines années.

### ***Capacités diagnostiques***

Le diagnostic d'espèce, à partir des prélèvements bruts ou des produits de culture cellulaire, se fait aujourd'hui par des techniques moléculaires de PCR [6]. Le sérodiagnostic ne présente aucun intérêt du fait d'une immunogénicité croisée importante. Aujourd'hui, des kits sont produits par la pharmacie centrale des Armées et rendus disponibles auprès des laboratoires du réseau Biotox. Un Centre national de référence (CNR) Orthopox a par ailleurs été désigné en 2012 à l'Institut de recherche biomédicale des Armées (IRBA).

### ***Mise à disposition des stocks de vaccins anti-varioliques de 1<sup>ère</sup> génération disponibles en cas de pandémie de variole***

Le stock stratégique national des vaccins anti-varioliques de 1<sup>ère</sup> génération, constitué de la souche Lister, comprend, sur la base de la conformité des lots contrôlés en 2007 et en suivant la méthode de vaccination par aiguille bifurquée (soit 1µl/dose humaine) : **82 341 910 doses disponibles, constitué de 63 353 530 doses de vaccin Pourquier et de 18 988 380 doses de vaccin Sanofi Pasteur.**

Le rapport d'une nouvelle campagne de contrôle sera disponible fin 2012. Compte tenu de l'ancienneté de ces vaccins et du non-respect des bonnes pratiques de fabrication en vigueur actuellement, l'Agence nationale de sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé (ANSM) devrait suggérer un déclassement de tous les lots non conformes.

### ***Les immunoglobulines anti-vaccine***

L'Etat s'est doté d'un stock de 720 flacons d'un même lot d'Immunoglobulines anti-vaccine (Vig) du laboratoire Cangene, contenant plus de 50 000 unités d'anticorps anti-vaccine/flacon, utilisables à la posologie de 6000 U/kg dès apparition de graves complications de la vaccine. Ce stock permettrait de traiter 80-90 personnes.

### ***Les plasmas hyper-immuns spécifiques***

Dans le cadre de la vaccination de l'Equipe nationale dédiée, une collecte de plasma de volontaires vaccinés a été réalisée. La démarche de l'Afssaps en vue de l'utilisation de ce plasma et d'identifier les spécificités de ce plasma et d'une éventuelle inscription sur la liste des produits sanguins labiles n'a pas été menée à terme, notamment en raison de la constitution du stock d'immunoglobulines spécifiques commerciales. Si ces plasmas devaient être utilisés en complément des immunoglobulines spécifiques, cette utilisation devrait être anticipée sur le plan technique et réglementaire.

## **➤ Les nouveaux produits susceptibles d'être disponibles**

### ***Des vaccins***

Des vaccins de 2<sup>e</sup> génération produits à partir des souches vaccinales historiques adaptées en culture cellulaire, offrent une meilleure qualité microbiologique mais sont associés aux mêmes risques d'effets secondaires qu'un vaccin de 1<sup>ère</sup> génération.

Des vaccins anti-variole de 3<sup>e</sup> génération ont été développés à partir d'une souche atténuée répliquative [7]. Seul le vaccin de la firme Bavarian Nordic (MVA-BN<sup>®</sup>) est en phase avancée de

développement clinique, avec des résultats très encourageants. Il s'agit d'un vaccin vivant produit à partir d'une souche dérivée de la vaccine (*modified vaccinia Ankara [MVA]*) avec laquelle il est homologué à 97-99 %, ne se répliquant pas dans les cellules humaines, dans l'objectif d'éviter les effets secondaires graves associés aux virus vivants répliquatifs. Une dose de 0,5 ml contient  $10^8$  particules virales. Il ne comporte pas de sérum, de conservateur ou d'adjuvant.

Le schéma de vaccination proposé consiste en deux doses de 0,5 ml administrées à quatre semaines d'intervalle par voie sous-cutanée.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été déposée début 2012 à l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour ce vaccin et est en cours d'évaluation par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA.

### ***Des antiviraux actifs sur le virus de la variole***

Il n'existait pas jusqu'à présent de traitement antiviral actif sur le virus de la variole. Désormais, deux séries de molécules apparaissent prometteuses :

- Le cidofovir [8], inhibiteur de l'ADN polymérase virale dont l'efficacité a été démontrée sur les Orthopoxvirus dans des modèles animaux [9,10]. Le cidofovir intraveineux (Vistide®) possède une AMM depuis 1996 pour le traitement, par voie intraveineuse (IV), des rétinites à cytomégalovirus associées au sida, à la dose de 5mg/kg, associé au probénécide [11]. Cependant, la dose équivalente anti-variole entre l'homme et l'animal n'étant pas connue et en l'absence d'évaluation clinique d'une dose plus élevée, la dose de 5mg/kg resterait la seule utilisable. A noter que le cidofovir peut entraîner une insuffisance rénale chronique.
- Le tecovirimat (ST-246) est le premier antiviral réellement actif contre les orthopoxvirus [12], inhibant spécifiquement une protéine d'enveloppe indispensable à la transmission extra-cellulaire du virus [13]. Le tecovirimat a démontré son efficacité dans de nombreuses études animales impliquant quatre espèces, à titre prophylactique ou curatif. Les études animales fournies par la firme montrent un profil de tolérance satisfaisant, l'absence d'interférence dans l'immunisation et la réduction significative d'effets secondaires post-vaccinaux. Aux Etats-Unis, il a été utilisé en traitement de recours à quatre reprises (complications de la vaccination antivariolique, eczéma post-vaccinal).

### **En conséquence, le HCSP recommande la révision du plan variole 2006, en tenant compte :**

- du niveau de risque « variole » terroriste. Sans doute extrêmement faible, ce risque est difficile à apprécier. L'impossibilité d'estimer la probabilité d'occurrence d'une attaque bioterroriste utilisant le virus de la variole, rend difficile au stade actuel l'établissement de la balance bénéfices-risques des différentes options en termes de mobilisation de ressources ;
- des impératifs de notre société de préparation aux risques sanitaires, du principe de précaution, mais aussi des principes de réalité en termes de faisabilité et d'application des moyens et des contraintes financières ;
- de la baisse de l'immunité anti-variolique résiduelle des équipes nationales immunisées et de la population vaccinée vieillissante, et de l'absence totale d'immunité chez les moins de 35 ans, les rendant plus sensibles au virus de la variole mais aussi aux complications des vaccins de 1<sup>ère</sup> génération ;
- et surtout des progrès espérés des vaccins de 3<sup>e</sup> génération, mieux tolérés, et d'un traitement antiviral potentiellement actif, qui doivent modifier de façon importante les stratégies préconisées dans le Plan variole 2006.

Ainsi, compte tenu des risques d'évènements secondaires et de la fréquence des contre-indications liés aux vaccins de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>e</sup> génération, le Haut Conseil de la santé publique préconise une stratégie basée essentiellement sur les vaccins de 3<sup>e</sup> génération et les antiviraux dès lors que ceux-ci seront réglementairement utilisables.

## 1 - VACCINATIONS

Les vaccins de 3<sup>e</sup> génération seront privilégiés. Les populations suivantes seront à vacciner en priorité :

- Equipe nationale dédiée,
- sujets jeunes (nés après 1979) et
- sujets non préalablement vaccinés ou avec contre-indications, dans la mesure de disponibilité des stocks.

Les vaccins de 1<sup>ère</sup> génération devraient avoir des indications limitées :

- en cas d'impossibilité d'utiliser le vaccin de 3<sup>e</sup> génération : application du Plan variole 2006 avec amendements prévus en 2012, pour sujets déjà vaccinés (nés avant 1975) et sans contre-indications ;
- si le vaccin de 3<sup>e</sup> génération est utilisable : après épuisement du stock de vaccins de 3<sup>e</sup> génération, selon le Plan variole 2006 amendé en 2012.

Quoiqu'il en soit, l'incertitude quant à la disponibilité du vaccin de 3<sup>e</sup> génération nécessite le maintien et la réévaluation du stock de vaccins de 1<sup>ère</sup> génération. Les derniers contrôles d'activité ont été réalisés fin juin 2012 et les contrôles microbiologiques au dernier trimestre 2012 puis pourraient l'être tous les cinq ans. A noter également l'importance de la maintenance et du suivi du stock de matériel.

### *La reconstitution des Equipes nationales et zonales*

La reconstitution de l'Equipe nationale dédiée doit être envisagée, du fait du vieillissement de l'équipe constituée en 2003 et de la diminution de sa mémoire immunitaire. De plus, dans chacune des sept zones de défense, une équipe hospitalière dédiée devrait être localisée dans le ou les centres hospitaliers universitaires (CHU) et hôpitaux militaires référents, responsables de l'accueil des cas ou contacts et qui devront disposer de la capacité de confirmer par amplification génique (PCR) un diagnostic de variole (cf. plan variole 2006, paragraphe 3-3-2-2 CHU et hôpitaux militaires)<sup>1</sup>.

### ➤ En pratique et selon le niveau d'alerte, le HCSP recommande

#### ○ En cas de menace

##### • Niveau 0 : menace non spécifique (niveau actuel)

Doivent être vaccinés les personnels susceptibles de prendre directement en charge le ou les premiers cas de malades suspects, incluant les militaires et tel que défini dans le Plan national 2006 : Equipe nationale constituée de personnels des différentes zones de défense, selon la définition de l'Equipe nationale du Plan variole existant (cf. Plan variole 2006 paragraphe 3-3-1-2)<sup>1</sup>, incluant les membres encore actifs de l'actuelle Equipe nationale vaccinés en 2003-2006 :

- Cliniciens : infectiologues ou internistes (n=10), réanimateurs (n=10), pédiatres (5), ainsi que les infectiologues dans chacune des zones de défense métropole (hors Ile de France) et outre-mer ;
- Infirmiers (15), aides-soignants (15) ;
- Brancardiers (10) ;

<sup>1</sup> [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_variole\\_2006-2.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_variole_2006-2.pdf)

- Personnels de SMUR (10) et, le cas échéant, des ambulanciers privés travaillant avec le Samu (transport entre le domicile et l'hôpital) (10) ;
- Manipulateurs radio (10) ;
- Personnels de laboratoire (10) amenés à manipuler les prélèvements cutanéomuqueux des patients ;
- Epidémiologistes (5) ;
- Personnels administratifs représentant les autorités sanitaires (10) ;
- Sapeurs-pompiers ;
- Forces de l'ordre (policiers et gendarmes) ;
- Personnels du ministère de la justice.

L'approche du service de santé des Armées doit se calquer sur cette mesure.

La reconstitution de cette équipe nationale doit être envisagée dès que le vaccin de 3<sup>e</sup> génération est disponible et utilisable. En cas d'évaluation négative par l'EMA ou de non-disponibilité du produit, l'utilisation du vaccin de 1<sup>ère</sup> génération devra être envisagée en tenant compte des contre-indications et en s'adressant en priorité aux anciens membres encore en activité de cette Equipe nationale, du fait de leur revaccination en 2003, ou des volontaires de plus de 35 ans ayant reçu une vaccination anti-variolique, ce qui devrait leur conférer un niveau de protection contre les effets indésirables du vaccin de 1<sup>ère</sup> génération.

**Ainsi le nombre de personnes à vacciner en niveau 0 serait de 150 à 200, en priorisant le vaccin de 3<sup>e</sup> génération.**

- **Niveau 1 : menace avérée de variole (en l'absence de tout cas de variole)**

La vaccination doit être étendue si le niveau de la menace le justifie aux équipes dédiées zonales (Plan variole 2006)<sup>1</sup> : 100 à 150/zone, incluant :

- Equipes hospitalières et personnels de santé ;
- Intervenants de 1<sup>ère</sup> ligne en cas d'attentat revendiqué (cellule mobile d'intervention chimique et biologique, démineurs de la sécurité civile...) ;
- Responsables de l'enquête suivant avis des autorités compétentes : magistrats, police, gendarmes ;
- Pompes funèbres et autres exposés potentiels.

**Ainsi le nombre de personnes à vacciner en niveau 1 serait de 850-1 000 (intégrant celles vaccinées au niveau 0) en priorisant le vaccin de 3<sup>e</sup> génération.**

- o **En cas d'attaque**

- **Niveau 2 : Cas isolés à l'extérieur du territoire**

Le Plan variole 2006 préconise la vaccination de tous les *intervenants de 1<sup>ère</sup> ligne* dont le nombre avait été estimé à **2 millions**, stratégie à reconsidérer car ceci nécessiterait la commande de 4 millions de doses de vaccin de 3<sup>e</sup> génération.

Dans le contexte actuel de disponibilité dans un avenir proche des vaccins de 3<sup>e</sup> génération et des antiviraux, et du risque croissant d'effets secondaires liés au vaccin de 1<sup>ère</sup> génération, **le HCSP préconise le remplacement de la vaccination systématique de 2 millions d'intervenants de 1<sup>ère</sup> ligne au niveau 2 par :**

- l'augmentation de la taille des équipes dédiées zonales vaccinées à raison d'une équipe départementale associée à un CHU ou un CHR/CHG : soit environ 10 000 personnes (100/département) ;

- le renforcement immédiat des équipes de 1<sup>ère</sup> ligne par des personnels de santé appelés à vacciner ou à diagnostiquer et traiter : médecins généralistes, médecins de protection maternelle et infantile (PMI), médecins scolaires, médecins du travail, médecins militaires (soit environ 100 000 pour l'ensemble des départements).

Ainsi le nombre de personnes à vacciner en niveau 2 serait :

**100 000 + 10 000 = 110 000 en priorisant le vaccin de 3<sup>e</sup> génération.**

- **Niveau 3 : Cas confirmés isolés ou cas dispersés sur territoire national (ou en proximité géographique du territoire national)**

Il est proposé de vacciner :

- **Les équipes dédiées** : plusieurs situations sont considérées :
  - soit le niveau 2 révisé 2012 a été appliqué avec une vaccination de 100 000 intervenants de 1<sup>ère</sup> ligne et le HCSP :
    - préconise d'étendre la vaccination aux 2 millions d'intervenants de 1<sup>ère</sup> ligne, si le vaccin de 3<sup>e</sup> génération est disponible et réglementairement utilisable ;
    - considère que les risques de complications et le nombre de contre-indications liés aux vaccins de 1<sup>ère</sup> génération, en regard de la perte d'immunité de la population, rendraient difficile la vaccination de 2 millions d'intervenants de 1<sup>ère</sup> ligne selon le Plan variole 2006. La décision d'extension de la vaccination aux 2 millions d'intervenants de 1<sup>ère</sup> ligne par du vaccin de 1<sup>ère</sup> génération devrait alors être prise au niveau gouvernemental à l'issue d'une analyse bénéfice/risque qui devra être effectuée en fonction de la situation.
  - soit les niveaux 0 à 2 du plan 2006 ont été appliqués et 2 millions d'intervenants de 1<sup>ère</sup> ligne ont été vaccinés : la couverture des équipes est jugée satisfaisante.

- **Autour des cas**

Application du Plan variole 2006 de vaccination en anneau (ou vaccination post-exposition des contacts autour d'un cas). En tenant compte des caractéristiques de transmissibilité du virus et du risque de cas secondaires, on peut prévoir un maximum de 100 contacts/cas : soit **10 000 contacts** à vacciner, du fait du nombre limité de cas et du nombre limité de zones atteintes à ce niveau.

Les vaccinations sont réalisées soit par du vaccin de 3<sup>e</sup> génération disponible et réglementairement utilisable, soit à défaut par du vaccin de 1<sup>ère</sup> génération en tenant compte des contre-indications.

**Ainsi le nombre de personnes à vacciner avec du vaccin de 3<sup>e</sup> génération en niveau 3 serait de l'ordre de 10 000 (cas et contacts) ou de 2 010 000.**

- **Niveau 4 : survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français**

La stratégie préconisée est celle du Plan 2006 en préconisant toujours l'administration prioritaire du vaccin de 3<sup>e</sup> génération :

- **Vaccination de la totalité des intervenants de 1<sup>ère</sup> ligne** (2 millions) si ceux-ci n'ont pas été vaccinés en niveau 3.
- **Préparation à la vaccination généralisée des personnels** (à définir) :
  - soignants et professionnels de santé hospitaliers et libéraux ;
  - personnels de la sécurité civile et défense.
- **Vaccination généralisée éventuelle** au niveau d'une région ou du pays : pourrait être prise sur décision gouvernementale en fonction de l'extension de l'épidémie, la faisabilité et l'efficacité des autres stratégies de contrôle (dont la vaccination des

contacts). **Il faut souligner que cette décision diluerait les moyens disponibles et l'efficacité de la mesure.** De plus, la fréquence des contre-indications dans un contexte de disponibilité de moyens thérapeutiques amène à considérer plusieurs situations liées au niveau de contre-indications au vaccin de 1<sup>ère</sup> génération :

- Contre-indications absolues : ces personnes seront soumises à un traitement antiviral.
- Autres contre-indications : le choix de la stratégie est à définir en fonction de la disponibilité des stocks de 3<sup>e</sup> génération.

o **Calcul des doses de vaccins (hors vaccins susceptibles d'être acquis par les Armées)**

Au total, **le HCSP recommande un nombre de vaccinations et de doses vaccinales par du vaccin de 3<sup>e</sup> génération**, sur la base de 2 doses de vaccin :

- **Dans la situation actuelle (niveau 0) :** compte tenu des nouveaux traitements antiviraux prochainement disponibles, la vaccination des 2 millions d'intervenants de 1<sup>ère</sup> ligne n'est pas recommandée dans le contexte actuel. Par ailleurs, compte tenu du faible niveau de menace, le groupe ne recommande pas l'achat actuel de vaccin de 3<sup>e</sup> génération pour une vaccination généralisée :

- **Personnes à vacciner (niveaux 0+1+2)                    121 000**
- **Nombre de doses à acheter                                    250 000 doses**

(Pour mémoire les coûts estimés totaux seraient d'environ 3 750 000 € - si dose à 15€)

**Le HCSP recommande l'acquisition de ce nombre de doses, dès que le vaccin de 3<sup>e</sup> génération sera disponible et utilisable.**

- **En cas d'augmentation du niveau de la menace :** la décision de vaccination des 2 millions d'intervenants de 1<sup>ère</sup> ligne étant prise et le vaccin de 3<sup>e</sup> génération étant disponible et réglementairement utilisable :

- **Personnes à vacciner (niveaux 0+1+2+3)            2 010 000**
- **Nombre de doses à acheter                                4 020 000 doses**

(Pour mémoire les coûts seraient de 40 200 x 15 €, soit 60 millions €)

o **Rappel des risques liés à l'utilisation potentielle des vaccins de 1<sup>ère</sup> génération**

(cf. Annexe : Contre-indications à la vaccination antivariolique)

## 2 - TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

L'antiviral préconisé est le tecovirimat. A la mi-2012, le tecovirimat est reconnu par l'EMA sous le statut de médicament orphelin. Les indications chez l'homme en cas de variole seraient le traitement des cas, le traitement des sujets contacts, éventuellement le traitement pré-exposition, le traitement des complications post-vaccinales et en association ou alternative à la vaccination chez des patients à risque de complication. Pour parer à toute éventualité, la France devrait procéder à l'achat de ce traitement pour se constituer un stock en cas de besoin :

- **Cas :** le nombre de cas à traiter est estimé à **quelques centaines**.
- **Contacts :** le HCSP recommande de se limiter au traitement des contacts les plus fragiles (personnes immunodéprimées, femmes enceintes et enfants âgés de moins de 18 ans représentant environ 18 millions d'individus en France. En tenant compte des caractéristiques de transmissibilité du virus et du risque de cas secondaires conduisant à un nombre maximum de 100 contacts/cas, cela représente environ 30 sujets fragiles/cas. **Le nombre estimé de sujets contacts à traiter serait de 3 000.**
- **Complications des vaccins de 1<sup>ère</sup> génération :** dans l'hypothèse d'un nombre théorique de 15 millions de personnes vaccinées avec le vaccin de 1<sup>ère</sup> génération, le

traitement concernerait le nombre attendu de 1 500 complications post-vaccinales (soit 1 sur 10 000).

**Ainsi le nombre total préconisé est de 5 000 doses de tecovirimat** (pour mémoire, et à raison de 250 € le traitement, l'achat prévisionnel de 5 000 traitements et de leur stockage représenterait un coût estimé à environ 1 200 000 €).

### 3 - IMMUNOGLOBULINES SPECIFIQUES

Les 80 à 90 traitements par immunoglobulines spécifiques anti-variole (Cangene) disponibles seront à réserver aux premiers cas et aux premières complications de la vaccination.

### 4 - PLASMAS HYPER-IMMUNS SPECIFIQUES

La proposition est de vérifier les conditionnements et simultanément les stabilités, de préciser les conditions d'utilisation et d'AMM. Ces stocks devraient être utilisés à titre compassionnel, dans des conditions à définir.

**Cet avis devra être revu périodiquement en fonction des avancées des dossiers règlementaires des vaccins de 3<sup>e</sup> génération et de l'antiviral.**

#### Références

- [1] Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. Geneva: WHO; 1988, p 688.
- [2] Hammarlund, E., M.W. Lewis, S.G. Hansen, L.I. Strelow, J.A. Nelson, G.J. Sexton, J.M. Hanifin, and M.K. Slifka.. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination. Nat Med 2003; 9: 1131-37.
- [3] Combadiere B, Boissonnas A, Carcelain G, Lefranc E, Samri A, et al. Distinct time effects of vaccination on long-term proliferative and IFN-gamma-producing T cell memory to smallpox in humans. J Exp Med 2004; 199: 1585–93.
- [4] Bossi P, et al. Demographic and Clinical Factors Associated with Response to Smallpox Vaccine in Preimmunized Volunteers PLoS One December 2008; 3 (1)2: e408).
- [5] Puissant-Lubrano, et al. Control of vaccinia virus skin lesions by long-term-maintained IFN-gamma+TNF-alpha+ effector/memory CD4+ lymphocytes in humans. J Clin. Invest. 2010; 120(5) : 1636-44.
- [6] Kurth A, Achenbach J, Miller L, Mackay IM, Pauli G, Nitsche A. Orthopoxvirus detection in environmental specimens during suspected bioterror attacks: inhibitory influences of common household products. Appl Environ Microbiol. 2008 Jan;74(1):32-7.
- [7] Dimier J, Ferrier-Rembert A, Pradeau-Aubreton K, Hebben M, Spehner D, Favier AL, Gratier D, Garin D, Crance JM, Drillien R. (2011) Deletion of major nonessential genomic regions in the vaccinia virus Lister strain enhances attenuation without altering vaccine efficacy in mice. J Virol. 85(10):5016-26.
- [8] De Clercq E, Sakuma T, Baba M, Pauwels R, Balzarini J, Rosenberg I, et al. Antiviral activity of phosphonylmethoxyalkyl derivatives of purine and pyrimidines. Antiviral Res. 1987;8(5-6):261-72.
- [9] Baker RO, Bray M, Huggins JW. Potential antiviral therapeutics for smallpox, monkeypox and other orthopoxvirus infections. Antiviral Res. 2003;57(1-2):13-23.
- [10] Lalezari JP, B.D. K. Clinical experience with cidofovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997;14 (Suppl 1):27-31.
- [11] Lacy SA. Effect of oral probenecid coadministration on the chronic toxicity and pharmacokinetics of intravenous cidofovir in cynomolgus monkeys. Toxicol Sci. 1998;44(2):97-106.
- [12] Grosenbach DW, Jordan R, Hruby DE. Development of the small-molecule antiviral ST-246® as a smallpox therapeutic. Future Virol. 2011; 6(5): 653-71.
- [13] Chen Y, Honeychurch KM, Yang G, et al. Vaccinia virus p37 interacts with host proteins associated with LE-derived transport vesicle biogenesis. Virol J. 2009; 6: 44.
- [14] Jordan R, Leeds JM, Tyavanagimatts S, Hruby DE. Development of ST-246 for treatment of poxvirus infections. Viruses 2012 ; 2(11) : 2409-35.

*Le CTV a tenu séance le 13 décembre 2012 : 14 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

*La CSMT a tenu séance le 21 décembre 2012 : 12 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

Avis produit par la Commission Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 21 décembre 2012

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

ANNEXE - Contre-indications à la vaccination anti-variolique  
(annexe 15 du Plan variole 2006)

104

**ANNEXE 15 : CONTRE-INDICATIONS DES VACCINS**

Sujet « NON CONTACT , NON EXPOSE»	Sujet "CONTACT B" (risque faible d'exposition au virus)	Sujet "CONTACT A" (risque élevé d'exposition au virus)
<b>Affections cutanées</b>		
Dermatoses érythémato-squameuses disséminées (risque d'érythrodermie) : – eczéma en évolution / antécédent quelle que soit l'ancienneté – dermatite atopique en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté – psoriasis étendu en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté – toxidermie grave (maladie de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) / allergie connue à un des composants du vaccin (érythromycine, vert brillant, phénol) / antécédent de réaction allergique au vaccin antivariolique	Dermatoses érythémato-squameuses disséminées (risque d'érythrodermie) – eczéma en évolution/ antécédent de moins de un an – dermatite atopique en poussée / antécédent de moins de un an – psoriasis étendu en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté – toxidermie grave (maladie de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) / allergie connue à un des composants du vaccin / antécédent de réaction allergique au vaccin antivariolique	
Autres dermatoses potentiellement érythrodermiques en poussée/ antécédent quelle que soit l'ancienneté : Maladie de Darier, pityriasis rubra pilaire, pemphigus foliacé, lichen plan bulleux	Autres dermatoses potentiellement érythrodermiques en poussée/ antécédent de moins de un an: Maladie de Darier, pityriasis rubra pilaire, pemphigus foliacé, lichen plan bulleux	
Contre-indications temporaires de la vaccination = contre-indications retenues jusqu'à résolution de l'affection cutanée puis vaccination en dehors de la zone lésée : brûlures , impétigo, varicelle, zona, herpès , acné sévère (acné conglobata), pyodermite, psoriasis limité à quelques plaques, incision chirurgicale non cicatrisée, pathologie oculaire (conjonctive et cornée) entraînant des lésions prurigineuses ou une inflammation	Varicelle, zona	
<b>Affections malignes évolutives</b>		
Lymphome hodgkinien ou non, leucémie, toute affection maligne localisée ou généralisée, évolutive, traitée par chimiothérapie ou radiothérapie interrompue depuis moins de 2 mois. Antécédent de maladie de Hodgkin.	Lymphome hodgkinien ou non, leucémie, toute affection maligne localisée ou généralisée, évolutive, traitée par chimiothérapie ou radiothérapie interrompue depuis moins de 2 mois. Antécédent de maladie de Hodgkin. <i>Contre-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible</i> <sup>2</sup> .	Lymphome hodgkinien ou non, leucémie, toute affection maligne localisée ou généralisée, évolutive, traitée par chimiothérapie ou radiothérapie interrompue depuis moins de 2 mois. Antécédent de maladie de Hodgkin. <i>Contre-indication retenue sous réserve d'une surveillance stricte du sujet et mise en œuvre de toute thérapeutique disponible.</i> <sup>2,3</sup>
<b>Déficits immunitaires congénitaux ou acquis / maladies du système immunitaire</b>		
Sujets séropositifs pour le VIH / Patients atteints de SIDA	Sujets séropositifs pour le VIH / Patients atteints de SIDA Si CD4>300/mm <sup>3(1)</sup> , pas de contre-indication Si CD4 < 300 /mm <sup>3(1)</sup> : <i>Contre-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible</i> <sup>2</sup> . <i>Initiation ou réadaptation du traitement anti-rétroviral afin de restaurer plus rapidement l'état immunitaire.</i>	Sujets séropositifs pour le VIH / Patients atteints de SIDA Si CD4>300/mm <sup>3(1)</sup> , pas de contre-indication Si CD4 < 300 /mm <sup>3(1)</sup> ou non quantifié: <i>Contre-indication retenue sous réserve d'une surveillance stricte du sujet et mise en œuvre de toute thérapeutique disponible.</i> <sup>2,3</sup> <i>Initiation ou réadaptation du traitement anti-rétroviral afin de restaurer plus rapidement l'état immunitaire.</i>

<sup>1</sup> La numération des CD4 doit dater de moins d'un mois.

<sup>2</sup> Cette recommandation est amenée à évoluer compte tenu de la pauvreté des données de la littérature concernant la vaccination contre la variole des sujets immunodéprimés et dans l'attente de nouveaux vaccins non virulents et d'une évolution des thérapeutiques antivirales.

<sup>3</sup> Néanmoins, après avoir été informé des risques particuliers de la vaccination, le sujet présentant une immunodépression sévère, pourra être vacciné s'il le souhaite.

**ANNEXE 15 : CONTRE-INDICATIONS DES VACCINS**

Sujet « NON CONTACT , NON EXPOSE»	Sujet "CONTACT B" (risque faible d'exposition au virus)	Sujet "CONTACT A" (risque élevé d'exposition au virus)
<b>Affections cutanées</b>		
Dermatoses érythémato-squameuses disséminées (risque d'érythrodermie) : – eczéma en évolution / antécédent quelle que soit l'ancienneté – dermatite atopique en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté – psoriasis étendu en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté – toxidermie grave (maladie de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) / allergie connue à un des composants du vaccin (érythromycine, vert brillant, phénol) / antécédent de réaction allergique au vaccin antivariolique	Dermatoses érythémato-squameuses disséminées (risque d'érythrodermie) – eczéma en évolution/ antécédent de moins de un an – dermatite atopique en poussée / antécédent de moins de un an – psoriasis étendu en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté – toxidermie grave (maladie de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) / allergie connue à un des composants du vaccin / antécédent de réaction allergique au vaccin antivariolique	
Autres dermatoses potentiellement érythrodermiques en poussée/ antécédent quelle que soit l'ancienneté : Maladie de Darier, pityriasis rubra pilaire, pemphigus foliacé, lichen plan bulleux	Autres dermatoses potentiellement érythrodermiques en poussée/ antécédent de moins de un an: Maladie de Darier, pityriasis rubra pilaire, pemphigus foliacé, lichen plan bulleux	
Contre-indications temporaires de la vaccination = contre-indications retenues jusqu'à résolution de l'affection cutanée puis vaccination en dehors de la zone lésée : brûlures , impétigo, varicelle, zona, herpès , acné sévère (acné conglobata), pyodermite, psoriasis limité à quelques plaques, incision chirurgicale non cicatrisée, pathologie oculaire (conjonctive et cornée) entraînant des lésions prurigineuses ou une inflammation	Varicelle, zona	
<b>Affections malignes évolutives</b>		
Lymphome hodgkinien ou non, leucémie, toute affection maligne localisée ou généralisée, évolutive, traitée par chimiothérapie ou radiothérapie interrompue depuis moins de 2 mois. Antécédent de maladie de Hodgkin.	Lymphome hodgkinien ou non, leucémie, toute affection maligne localisée ou généralisée, évolutive, traitée par chimiothérapie ou radiothérapie interrompue depuis moins de 2 mois. Antécédent de maladie de Hodgkin. <i>Contre-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible</i> <sup>2</sup> .	Lymphome hodgkinien ou non, leucémie, toute affection maligne localisée ou généralisée, évolutive, traitée par chimiothérapie ou radiothérapie interrompue depuis moins de 2 mois. Antécédent de maladie de Hodgkin. <i>Contre-indication retenue sous réserve d'une surveillance stricte du sujet et mise en œuvre de toute thérapeutique disponible.</i> <sup>2,3</sup>
<b>Déficits immunitaires congénitaux ou acquis / maladies du système immunitaire</b>		
Sujets séropositifs pour le VIH / Patients atteints de SIDA	Sujets séropositifs pour le VIH / Patients atteints de SIDA Si CD4>300/mm <sup>3(1)</sup> , pas de contre-indication Si CD4 < 300 /mm <sup>3(1)</sup> : <i>Contre-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible</i> <sup>2</sup> . <i>Initiation ou réadaptation du traitement anti-rétroviral afin de restaurer plus rapidement l'état immunitaire.</i>	Sujets séropositifs pour le VIH / Patients atteints de SIDA Si CD4>300/mm <sup>3(1)</sup> , pas de contre-indication Si CD4 < 300 /mm <sup>3(1)</sup> ou non quantifié: <i>Contre-indication retenue sous réserve d'une surveillance stricte du sujet et mise en œuvre de toute thérapeutique disponible.</i> <sup>2,3</sup> <i>Initiation ou réadaptation du traitement anti-rétroviral afin de restaurer plus rapidement l'état immunitaire.</i>

<sup>1</sup> La numération des CD4 doit dater de moins d'un mois.<sup>2</sup> Cette recommandation est amenée à évoluer compte tenu de la pauvreté des données de la littérature concernant la vaccination contre la variole des sujets immunodéprimés et dans l'attente de nouveaux vaccins non virulents et d'une évolution des thérapeutiques antivirales.<sup>3</sup> Néanmoins, après avoir été informé des risques particuliers de la vaccination, le sujet présentant une immunodépression sévère, pourra être vacciné s'il le souhaite.