

Avis n° 2024.0058/AC/SESPEV du 29 août 2024 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la stratégie de vaccination contre le mpox

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 29 août 2024,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et suivants ;

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 3111-1 ;

Vu la saisine de la Direction générale de la santé du 16 août 2024 ;

Vu l'avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre Monkeypox ;

Vu l'avis n°2022.0037/AC/SESPEV du 16 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination des primovaccinés et des populations pédiatriques contre le virus Monkeypox ;

Vu l'avis n°2022.0039/AC/SESPEV du 7 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre le virus Monkeypox en préexposition des personnes à haut risque d'exposition ;

Vu l'avis n 2022.0054/AC/SESPEV du 6 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la stratégie de vaccination contre le Monkeypox ;

Vu la recommandation intitulée « Doctrine vaccinale de lutte contre les orthopoxvirus » validée par le collège de la Haute Autorité de santé le 8 décembre 2022 ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

Dans le contexte de maintien d'une circulation du clade II du mpox sur le territoire national depuis l'épidémie de 2022 et de l'épidémie en cours de mpox dans plusieurs pays africains, avec plusieurs clades circulants, dont le clade I, la Direction générale de la Santé (DGS) a saisi la HAS le vendredi 16 août 2024 afin qu'elle actualise ses recommandations vaccinales contre le mpox.

En particulier, la HAS est interrogée d'une part sur la stratégie vaccinale à mettre en œuvre et d'autre part sur le schéma de vaccination des **cibles de la vaccination préventive**.

La HAS devra également indiquer, dans le contexte décrit supra :

1. s'il y a lieu de **mettre en place une campagne de vaccination et/ou de rappel pour ces cibles**, plus précisément pour :
 - les personnes cibles n'ayant jamais été vaccinées ;
 - les personnes cibles ayant reçu une seule dose de vaccin ;
 - les personnes cibles avec un schéma complet de vaccination ;
 - les personnes ayant contracté le mpox entre 2022 et aujourd'hui ;
2. s'il est nécessaire d'actualiser les recommandations pour les mineurs entrant dans les cibles de la vaccination.

1. S'agissant de la stratégie vaccinale à mettre en œuvre, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- **Les caractéristiques cliniques et physiopathologiques de la mpox^{1,2,3} :**

- La mpox est une maladie provoquée par l'orthopoxvirus MPXV. Il s'agit d'une infection virale qui peut se transmettre d'une personne à l'autre, principalement par contact étroit, notamment lors de rapports sexuels, et parfois de l'environnement aux personnes par des objets et des surfaces qui ont été touchés par une personne atteinte de mpox. Dans les milieux où le virus de la mpox est présent chez certains animaux sauvages, il peut également être transmis des animaux infectés aux personnes qui sont en contact avec eux.
- La mpox peut se manifester par divers signes et symptômes, dont la gravité peut être variable (intensité des symptômes généraux, de l'éruption, de l'éventuelle atteinte viscérale). La mpox se manifeste habituellement par une éruption vésiculeuse cutanée et/ou muqueuse qui peut être précédée ou suivie de fièvre, de maux de tête, de douleurs musculaires, de douleurs dorsales, d'une asthénie et d'adénopathies. L'éruption peut ainsi toucher le visage, les paumes des mains, la plante des pieds, l'aine et les zones génitales et/ou anales. Sauf exception, les signes généraux disparaissent en moins de deux semaines, et les vésicules évoluent vers la crusting puis la guérison.
- Chez certaines personnes, la maladie peut être grave, et certaines complications peuvent entraîner le décès. **Les nouveau-nés, les enfants, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées, par exemple en raison d'une infection à VIH au stade sida, peuvent présenter une forme sévère de la maladie.** Selon les données disponibles, les taux de mortalité peuvent varier entre 0,1 % et 10 % en fonction de plusieurs facteurs, tels que l'accès aux soins de la population touchée, l'existence chez les cas de pathologies sous-jacentes affectant le système immunitaire, ou le clade du virus.
- Deux souches du virus MPXV ont été décrites jusqu'à présent : le clade I décrit depuis les années 1970 en Afrique centrale, et le clade II présent en Afrique de l'Ouest^{4,5,6}. Si les maladies induites par ces deux clades sont très proches, les infections par le clade I atteignent plus souvent les enfants et sont en général plus sévères. Le virus isolé lors l'épidémie de 2022, correspondant au clade IIb a atteint préférentiellement les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Le clade Ib a émergé en septembre 2023 dans la région Est de la République démocratique du Congo (RDC) où il est maintenant bien implanté et se propage aux pays limitrophes.
- **À ce jour, compte tenu de son émergence récente, des incertitudes subsistent sur les spécificités du clade Ib, que ce soit en termes de transmissibilité, de sévérité et de populations à risque. Bien que toutes les tranches d'âge soient représentées parmi les cas infectés, les données préliminaires montrent que les infections par le clade Ib concernent**

¹ Organisation mondiale de la santé. Mpox. Questions-réponses [En ligne]. Genève: OMS; 2024. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/mpox>

² Santé publique France. Mpox [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/mpox/la-maladie>

³ Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins contre la variole et la mpox (orthopoxvirus). Relevé Epidémiol Hebdo 2024;99(34):429–56.

⁴ Organisation mondiale de la santé. Le Directeur général déclare une urgence de santé publique de portée internationale pour la flambée de variole simienne (mpox). Communiqué de presse, 14 août 2024 [En ligne]. Genève: OMS; 2024. <https://www.who.int/fr/news/item/14-08-2024-who-director-general-declares-mpox-outbreak-a-public-health-emergency-of-international-concern>

⁵ Lelièvre JD. Vaccination contre le mpox : état des lieux et perspectives. Rev Fr Lab 2024;(565).

⁶ European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment for the EU/EEA of the mpox epidemic caused by monkeypox virus clade I in affected African countries, 16 august 2024. Stockholm: ECDC; 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/mpox-risk-assessment-monkeypox-virus-africa-august-2024.pdf>

principalement la population adulte, et que le virus s'est rapidement diffusé par contacts sexuels, notamment à travers les réseaux sexuels de travailleurs et de travailleuses du sexe, ce qui pourrait expliquer la prédominance à ce jour de manifestations cliniques au niveau des zones génitales et/ou anales. Peu de cas liés au clade Ib ont été décrits à ce jour chez les femmes enceintes et les enfants. Le taux de létalité, estimé à 0,7 % en RDC (22 décès parmi les 3 039 cas identifiés), pourrait être plus faible que celui du clade I historique.⁷

- **Le contexte épidémiologique actuel au niveau international, caractérisé par :**
 - **Le déclenchement le mercredi 14 août par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'une Urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) face à la circulation active du virus MPXV de clade I en Afrique⁸.** Au moins 12 pays africains, dont des nations auparavant épargnées comme le Burundi, le Kenya, le Rwanda et l'Ouganda, ont signalé des épidémies de MPXV de clade I. Au 13 août 2024, ces pays avaient confirmé 2 863 cas et 517 décès, principalement en RDC. Les cas suspects sur le continent ont dépassé les 17 000, une augmentation significative par rapport aux 7 146 cas de 2022 et aux 14 957 cas de 2023. Le nombre de doses de vaccins disponibles dans ces pays est limité.
 - **L'évaluation du risque pour la population européenne effectuée le vendredi 16 août par l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)⁹ en lien avec la recrudescence de cas de mpox causée par le clade I et afin de contenir une éventuelle épidémie sur le territoire européen :**
 - **Le risque d'infection par un virus MPXV de clade I pour la population européenne est considéré à ce jour comme très faible**, sauf pour les personnes en contacts rapprochés avec des cas possibles ou confirmés de mpox (exposition à un cas importé, personne se rendant dans les zones à risque et qui ont des contacts étroits avec les communautés touchées) pour lesquelles le risque est estimé élevé.
 - **La gravité attendue de la maladie est faible en Europe en population générale, et modérée chez les personnes immunodéprimées.**
 - **La survenue d'un seul cas d'infection par le clade Ib à ce jour en Europe**, en Suède, chez une personne ayant été infectée lors d'un séjour dans une région d'Afrique¹⁰.
 - La circulation importante en dehors du continent africain du clade II du virus MPXV, ayant conduit à la survenue, dans 111 pays différents, de plus de 87 000 cas et 140 décès entre mai 2022 et mai 2023¹¹. Depuis, **le virus du clade II continue de circuler à bas bruit hors d'Afrique, notamment en Europe, où le profil des cas et leur faible sévérité sont restés stables entre 2022 et 2024 : 98 % des cas de mpox sont des hommes et 39 % des cas concernent des personnes âgées de 31 à 40 ans, tandis que moins de 0,1 % des cas signalés concernent des enfants âgés de**

⁷ World Health Organization. Mpox (monkeypox), multicountry, 13 august 2024. Rapid risk assessment - Mpox. WHO Health Emergencies Programme. EMS Event ID 2022-E000137. Geneva: WHO; 2024

⁸ Organisation mondiale de la santé. Le Directeur général déclare une urgence de santé publique de portée internationale pour la flambée de variole simienne (mpox). Communiqué de presse, 14 août 2024 [En ligne]. Genève: OMS; 2024. <https://www.who.int/fr/news/item/14-08-2024-who-director-general-declares-mpox-outbreak-a-public-health-emergency-of-international-concern>

⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment for the EU/EEA of the mpox epidemic caused by monkeypox virus clade I in affected African countries, 16 august 2024. Stockholm: ECDC; 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/mpox-risk-assessment-monkeypox-virus-africa-august-2024.pdf>

¹⁰ Public Health Agency of Sweden. Information about the mpox disease. Updated: 22 august 2024 [En ligne]. Solna: PHAS; 2024. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/disease-information-about-mpox/>

¹¹ Organisation mondiale de la santé. L'OMS déclare que l'urgence de santé publique mpox est terminée, 11 mai 2023 [En ligne]. Genève: OMS; 2023. <https://news.un.org/fr/story/2023/05/1135062>

moins de 15 ans¹². Pour les 10 860 cas pour lesquels des données sur l'orientation sexuelle ont été communiquées, 95 % se sont identifiés comme des hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). Les cas signalés à ce jour dans la population européenne ont été pour la plupart bénins, avec 10 décès (10/18 183, létalité 0,1 %) sur l'ensemble des cas signalés et une faible proportion de cas hospitalisés (867/12 924, 7%). Les patients infectés à partir de juillet 2023 ont un profil proche de ceux infectés auparavant, mais sont plus jeunes (âge médian de 35 ans vs. 36 ans), plus souvent des hommes (98,7 % vs. 98,3 %) infectés lors de rapports sexuels (97,3 % vs. 94,7 %) et ayant été vaccinés depuis 2022 contre la mpox (44,6 % vs. 9,1 %), et moins souvent antérieurement vaccinés contre la variole (7,3 % vs. 14,7 %).¹³

- **Le contexte épidémiologique actuel en France, caractérisé, selon le bilan épidémiologique effectué par Santé publique France (SpF) au 20/08/2024, par la survenue depuis le début de l'année d'un total de 126 cas d'infection à virus mpox signalés via la déclaration obligatoire :**
 - o **À ce jour, seuls des virus MPXV de clade II ont été mis en évidence en France par le Centre national de référence et aucun virus de clade I n'a été détecté.**
 - o **Tous les cas concernaient des personnes adultes âgées entre 18 et 65 ans. Un seul concernait une femme.** Parmi les 120 cas pour lesquels l'information était disponible, 6 ont été hospitalisés, tous en raison de douleurs intenses, associées ou non à une pathologie concomitante ou à des complications. Aucun décès n'a été observé.
 - o La moitié des cas (n = 64 ; 51 %) ont déclaré ne pas savoir s'ils avaient eu un contact à risque avec un cas de mpox, dans les 3 semaines ayant précédé les premiers symptômes.
 - o Parmi les 110 cas dont le statut vaccinal antivariolique est connu à la fois dans l'enfance et depuis 2022, **60 n'avaient reçu aucune vaccination, 40 avaient été vaccinés depuis 2022, 7 avaient reçu un vaccin antivariolique avant 1984, et 3 avaient reçu un vaccin antivariolique avant 1984 et avaient bénéficié d'un rappel depuis 2022.**

- **La stratégie de vaccination élaborée par la HAS en 2022 dans le contexte de la survenue de cas de mpox sur le territoire national, qui prévoit la mise en œuvre, de façon complémentaire :**
 - o **D'une campagne vaccinale réactive en post-exposition pour les adultes ayant été exposés au MPXV, à savoir les personnes-contacts à risque** telles que définies par Santé publique France, incluant les professionnels de santé exposés sans mesure de protection individuelle. Dans l'idéal, une dose de vaccin doit être administrée dans les 4 jours et au maximum 14 jours après le contact à risque. La primovaccination doit ensuite être complétée pour atteindre un schéma à deux

¹² European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment for the EU/EEA of the mpox epidemic caused by monkeypox virus clade I in affected African countries, 16 august 2024. Stockholm: ECDC; 2024.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/mpox-risk-assessment-monkeypox-virus-africa-august-2024.pdf>

¹³ Vaughan AM, Afzal M, Nannapaneni P, Leroy M, Andrianou X, Pires J, *et al.* Continued circulation of mpox: an epidemiological and phylogenetic assessment, European Region, 2023 to 2024. Euro Surveill 2024;29(27):2400330. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2024.29.27.2400330>

doses (ou trois doses chez les sujets immunodéprimés), espacées d'au moins 28 jours (avec possibilité de différer la seconde dose si besoin).^{14,15,16,17}

o **D'une campagne vaccinale en pré-exposition pour les personnes à très haut risque d'exposition**^{18,19}, avec une priorisation des populations à vacciner comme suit :

- Les HSH rapportant des partenaires sexuels multiples ;
- Les personnes trans rapportant des partenaires sexuels multiples ;
- Les personnes en situation de prostitution ;
- Les professionnels des lieux de consommation sexuelle, quel que soit le statut de ces lieux ;
- Les femmes partenaires occasionnelles ou partageant le même lieu de vie que des personnes à très haut risque d'exposition susmentionnées ;

- **Les données disponibles sur le bilan de la campagne de vaccination contre le MPXV mise en place en France depuis juillet 2022 :**

o **Entre mai 2022 et août 2024, SpF estime qu'environ 155 000 doses du vaccin MVA-BN (IMVANEX ou JYNNEOS) ont été administrées en France**, dont 45 % en Île de France (estimations compilant les données des Agences régionales de santé (ARS) jusqu'au 11 septembre 2022 et celles de « Démat Social » à partir du 12 septembre 2022). La grande majorité des doses (environ 87 %) ont été administrées entre juillet et octobre 2022²⁰. **Malgré l'impossibilité de lier les doses injectées pour un même individu, SpF a estimé à partir des données des ARS et « Démat Social », qu'au moins 90 000 personnes ont reçu une première dose de vaccin, 64 000 une deuxième dose et 364 une troisième dose.** Au total, 96 % des premières doses ont été administrées chez des hommes et 0,7 % chez des personnes âgées de moins de 18 ans.

o À partir de l'enquête ERAS2023 portant sur 13 245 HSH vivant en France métropolitaine et ayant eu au moins deux partenaires au cours des six derniers mois, **SpF a estimé la couverture vaccinale pour au moins une dose à 39 % et à 35 % pour une vaccination complète selon les schémas recommandés par la HAS en 2022 incluant notamment une seule dose de vaccin chez les personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique dans l'enfance** (données non publiées). Les facteurs associés à la vaccination étaient le fait d'être âgés de plus de 25 ans, diplômés de l'enseignement supérieur, proches de la communauté gay et des services de santé (plus spécifiquement le fait d'être une personne vivant avec le VIH, ou d'utiliser la PrEP parmi les

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre Monkeypox. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340377/fr/avis-n2022-0034/sespev-du-20-mai-2022-du-college-de-la-has-relatif-a-la-vaccination-contre-monkeypox

¹⁵ Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0037/AC/SESPEV du 16 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination des primovaccinés et des populations pédiatriques contre le virus Monkeypox. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3345214/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

¹⁶ Haute Autorité de Santé. Doctrine vaccinale de lutte contre les orthopoxvirus. Recommandation vaccinale, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396565/fr/doctrine-vaccinale-de-lutte-contre-les-orthopoxvirus-recommandation

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Réponses Rapides : infection par le virus Monkeypox – Prise en charge en médecine de 1er recours, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3362816/fr/reponse-rapide-infection-par-le-virus-monkeypox-prise-en-charge-en-medecine-de-1er-recours

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0039/AC/SESPEV du 7 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre le virus Monkeypox en préexposition des personnes à haut risque d'exposition. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3351307/fr/avis-n2022-0039/ac/sespev-du-7-juillet-2022-du-college-de-la-has-relatif-a-la-vaccination-contre-le-virus-monkeypox-en-preexposition-des-personnes-a-haut-risque-d-exposition

¹⁹ Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0054/AC/SESPEV du 6 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la stratégie de vaccination contre le Monkeypox. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3376042/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

²⁰ Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Mpox : le point sur le virus, 2024. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/infections-sexuellement-transmissibles/cas-groupes-d-infection-par-le-virus-monkeypox>

autres répondants). **Pour rappel, la population d’HSH multipartenaires au cours des 6 derniers mois en France avait été estimée par SpF à environ 250 000 personnes²¹ et la population de personnes en situation de prostitution à environ 40 000 personnes.²²**

- **La mise en œuvre de la vaccination post-exposition a été confrontée à des difficultés opérationnelles, inhérentes au mode de transmission prédominant en 2022 (partenaires multiples, parfois anonymes) et au dispositif de *contact tracing*** (identification des cas et de leurs contacts puis planification et réalisation de la vaccination post-exposition), si bien que la plupart des vaccinations post-exposition effectuées dans les premiers mois de l’épidémie en 2022 ont été administrées après le délai recommandé de quatre jours après le contact à risque²³. En France les données montrent que les vaccinations post-exposition étaient majoritairement administrées au-delà de 4 jours, le délai médian entre le premier contact et la vaccination étant de 11,5 jours (et celui du dernier contact de 7 jours)²⁴.
- Les résultats de l’essai ANRS DOXYVAC dont l’objectif était d’évaluer l’incidence de l’infection à MPXV chez les participants avant (9 mai-10 juillet 2022) et après le lancement de la campagne de vaccination MVA-BN (à partir du 11 juillet 2022) en France, et d’étudier les effets respectifs de la vaccination et des comportements sexuels adoptés pendant la période épidémique sur l’évolution de l’incidence²⁵. Parmi les 472 participants, qui étaient tous des HSH sous prophylaxie préexposition (PrEP) contre le VIH et qui avaient tous des antécédents d’IST bactériennes, le taux d’incidence de mpox était élevé (49,3 pour 1 000 participants-mois entre le 9 mai et le 20 septembre 2022). **La mise en place de la vaccination a été rapide : 86 % (341/398) des participants éligibles avaient reçu au moins une dose de vaccin MVA-BN au 20 septembre 2022, témoignant d’une excellente acceptabilité de la vaccination dans la population de l’étude.** Les personnes ont également été particulièrement sensibles aux messages de prévention et aux recommandations, notamment celles qui, avec plus de dix partenaires sexuels au cours des trois derniers mois, sont les plus à risque. Leurs comportements sexuels ont ainsi significativement changé avant et après le 9 mai, conduisant à une diminution de la proportion de personnes ayant plus de 10 partenaires dans les 3 derniers mois (45 % contre 38 %). Une diminution significative du taux d’incidence de mpox a pu être constatée entre la période précédant la vaccination (67,4 pour 1 000-mois entre le 9 mai et le 10 juillet 2022) et celle suivant le lancement de la campagne de vaccination (24,4 pour 1 000-mois entre le 11 juillet et le 20 septembre 2022). **Cet essai a démontré que la mise en place rapide d’une vaccination par le MVA-BN chez les HSH sous PrEP, associée à la diminution des comportements sexuels à risque chez les personnes les plus exposées, a permis de réduire le risque d’infection par le MPXV avec une réduction de l’incidence estimée à 99 % entre les deux périodes.**

²¹ Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0039/AC/SESPEV du 7 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre le virus Monkeypox en préexposition des personnes à haut risque d’exposition.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3351307/fr/avis-n2022-0039/ac/sespev-du-7-juillet-2022-du-college-de-la-has-relatif-a-la-vaccination-contre-le-virus-monkeypox-en-preexposition-des-personnes-a-haut-risque-d-exposition

²² Mission interministérielle pour la protection des femmes contre les violences et la lutte contre la traite des êtres humains, Observatoire national des violences faites aux femmes. La prostitution en France. Lettre de l’Observatoire national des violences faites aux femmes 2024;(20).

²³ Haute Autorité de Santé. Doctrine vaccinale de lutte contre les orthopoxvirus. Recommandation vaccinale ; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396565/fr/doctrine-vaccinale-de-lutte-contre-les-orthopoxvirus-recommandation

²⁴ Santé publique France. Bilan du suivi des contacts à risque des cas probables et confirmés d’infection par le virus Monkeypox, mai - juillet 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/mpox/documents/rapport-synthese/bilan-du-suivi-des-contacts-a-risque-des-cas-probables-et-confirmes-d-infection-par-le-virus-monkeypox-mai-juillet-2022>

²⁵ Ghosh J, Assoumou L, Ouattara M, Rubenstein E, Pialoux G, Katlama C, *et al.* Impact of vaccination with third generation modified vaccinia Ankara and sexual behaviour on mpox incidence in men who have sex with men: analysis among participants of the ANRS-174 DOXYVAC trial. *Lancet Reg Health Europe* 2024;45:101020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101020>

- **Les données d'efficacité disponibles sur le vaccin antivariolique de troisième génération MVA-BN, en particulier :**
 - o **L'absence de données d'efficacité à ce jour contre le nouveau clade Ib, compte tenu de son émergence récente. Néanmoins, étant donné qu'il existe une forte immunité croisée entre les orthopoxvirus^{26,27}, il n'y a pas d'argument à ce stade suggérant que la protection conférée par un antécédent d'infection et/ou de vaccination soit sensiblement différente contre le nouveau clade Ib que contre les autres clades.** Des données cliniques montrent en effet qu'en Afrique centrale où sévit le clade I la protection conférée par la vaccination antivariolique dans l'enfance était > 80%²⁸. En outre, les données issues d'études d'infection expérimentale chez l'animal qui ont été versées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), notamment menées chez le PNH (macaques cynomolgus) avec MVA-BN, ont été réalisées avec le clade I et ont montré une réponse immunitaire protectrice.^{29,30,31}
 - o **Les données d'efficacité en vie réelle issues des études observationnelles (études de cohortes rétrospectives/prospectives, études cas-témoins) conduites depuis le début de l'épidémie mondiale de mpox en 2022 (clade IIb), chez des personnes éligibles à la vaccination (conformément aux recommandations nationales), en particulier :**
 - **Les résultats d'une revue systématique qui a montré l'efficacité vaccinale du vaccin MVA-BN au moins 14 jours après la vaccination, avec des estimations ajustées de l'efficacité vaccinale allant de 35 % (IC à 95%, -2 - 59) à 89 % (IC à 95%, 76 - 95) après une dose et de 66 % (IC à 95 %, 47 - 78) à 90 % (IC à 95%, 86 - 92) après deux doses³².** Conformément aux informations transmises par l'ANSM dans le cadre de la réponse à la saisine susvisée, les principaux résultats de cette revue systématique, conduite par le laboratoire Bavarian Nordic seront intégrés dans la nouvelle version du résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'IMVANEX (actuellement non publiée). **Dans cette revue, l'efficacité d'une dose de vaccination administrée en post-exposition dans les 14 jours après un contact à risque a été estimée dans deux études de cohorte respectivement à 89 % (IC à 95%, 76 - 95)³³ et 78 % (IC à 95 %, 50 - 91)³⁴.** Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec précaution car les auteurs ont mis en évidence un risque important de biais de temps immortel, inhérent aux études observationnelles conduites en post-exposition (étant donné que les personnes développant la maladie avant

²⁶ Ahmed SF, Sohail MS, Quadeer AA, McKay MR. Vaccinia-virus-based vaccines are expected to elicit highly cross-reactive immunity to the 2022 monkeypox virus. *Viruses* 2022;14(9):1960. <http://dx.doi.org/10.3390/v14091960>

²⁷ Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins contre la variole et la mpox (orthopoxvirus). *Relevé Epidémiol Hebdo* 2024;99(34):429-56.

²⁸ Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, Lloyd Smith JO, Kisalu NK, Kinkela TL, *et al.* Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(37):16262-7. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1005769107>

²⁹ Agence européenne des médicaments. IMVANEX suspension injectable. Vaccin antivariolique et anti-variole du singe (virus vivant modifié de la vaccine Ankara). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2013. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_fr.pdf

³⁰ Earl PL, Americo JL, Wyatt LS, Espenshade O, Bassler J, Gong K, *et al.* Rapid protection in a monkeypox model by a single injection of a replication-deficient vaccinia virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(31):10889-94. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0804985105>

³¹ Keckler MS, Salzer JS, Patel N, Townsend MB, Nakazawa YJ, Doty JB, *et al.* IMVAMUNE(®) and ACAM2000(®) provide different protection against disease when administered postexposure in an intranasal monkeypox challenge prairie dog model. *Vaccines* 2020;8(3):396. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8030396>

³² Mason LM, Betancur E, Riera-Montes M, Lienert F, Scheele S. MVA-BN vaccine effectiveness: a systematic review of real-world evidence in outbreak settings. *medRxiv* 2024:2024.04.25.24306078. <http://dx.doi.org/10.1101/2024.04.25.24306078>

³³ Montero Morales L, Barbas del Buey JF, Alonso García M, Cenamor Largo N, Nieto Juliá A, Vázquez Torres MC, *et al.* Post-exposure vaccine effectiveness and contact management in the mpox outbreak, Madrid, Spain, may to august 2022. *Euro Surveill* 2023;28(24):2200883. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2023.28.24.2200883>

³⁴ Rosen JB, Arciuolo RJ, Pathela P, Boyer CB, Baumgartner J, Latash J, *et al.* JYNNEOS™ effectiveness as post-exposure prophylaxis against mpox: challenges using real-world outbreak data. *Vaccine* 2024;42(3):548-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.12.066>

d'être vaccinées peuvent être incluses dans le groupe contrôle mais pas dans le groupe vaccin) et susceptible de conduire à une surestimation de l'efficacité.

- **Les résultats d'une méta-analyse récente conduite par Pischel et al. qui a permis d'estimer l'efficacité vaccinale en pré-exposition à 76 % (IC à 95 %, 64 - 88) après une dose et à 82 % (IC à 95 %, 72 - 92) après deux doses. Concernant la vaccination post-exposition, l'efficacité du vaccin a été estimée à 20 % (IC à 95 %, - 24 - 65)³⁵.** Les auteurs indiquent toutefois que la méthodologie volontairement conservatrice mise en œuvre dans cette méta-analyse, en particulier le fait de prendre en considération uniquement l'estimation la plus défavorable de l'efficacité dans chaque étude individuelle, a pu conduire à une sous-estimation de l'efficacité en post-exposition. **Ce résultat, suggérant une absence d'efficacité significative de la vaccination antivariolique en post-exposition, a également été observé récemment dans des études expérimentales chez l'animal (macaques cynomolgus)³⁶.** Même s'il nécessite d'être interprété avec précaution du fait des incertitudes dans les études prises en compte, ce résultat met en évidence que l'efficacité de la vaccination peut être fortement affectée par certains paramètres inhérents à la vaccination post-exposition tels que le délai d'incubation et le délai entre l'administration du vaccin et le contact à risque. En outre, l'efficacité contre les hospitalisations dans cette méta-analyse a été estimée à 67 % (IC à 95%, 55 – 78) et l'efficacité ne variait pas selon la voie d'administration (i.e. par voie sous-cutanée ou par voie intradermique).
- **L'absence d'argument à ce stade, et dans le contexte épidémique actuel, pour modifier les définitions des cas et des personnes-contacts à risque actualisées par Santé publique France en avril 2023³⁷.** En particulier, est considérée comme personne-contact à risque, toute personne ayant eu un contact non protégé sans notion de durée avec la peau lésée ou les fluides biologiques d'un cas probable ou confirmé symptomatique, quelles que soient les circonstances y compris rapport sexuel, actes de soin médical ou paramédical, ou ayant eu un contact physique indirect par le partage d'ustensiles de toilette, ou le contact avec des textiles (vêtements, linge de bain, literie) ou de la vaisselle sale utilisés par le cas probable ou confirmé symptomatique.
- **Les données concernant les populations particulières :**
 - o **Chez les mineurs :** Il faut rappeler que le vaccin MVA-BN n'a pas d'AMM chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans :
 - **Chez les adolescents :** le *National Institutes of Health* (NIH) mène actuellement un essai randomisé de phase 2, ouvert et multicentrique dont l'objectif est d'informer des stratégies de santé publique impliquant l'utilisation du vaccin MVA-BN contre le MPXV. Il s'agit d'une étude de non-infériorité chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (NCT05740982) et les résultats ont été soumis à l'EMA pour être intégrés au RCP. Une opinion pourrait être émise par le CHMP en septembre 2024. **Les principaux résultats accessibles sur le site du laboratoire suggèrent une réponse immunitaire non inférieure chez les adolescents par rapport aux adultes âgés de 18 à 50 ans ainsi qu'un profil de sécurité similaire³⁸.**

³⁵ Pischel L, Martini BA, Yu N, Cacesse D, Tracy M, Kharbanda K, et al. Vaccine effectiveness of 3rd generation mpox vaccines against mpox and disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2024;126053. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.06.021>

³⁶ Herate C, Ferrier-Rembert A, Relouzat F, Gallouët AS, Pascal Q, Letscher H, et al. Difference in the efficacy of the modified-vaccinia Ankara vaccine as pre-exposure and post exposure prophylaxis against sexual transmission of monkeypox virus clade IIb in non-human primates. *Research Square* 2024 [A paraître]

³⁷ Santé publique France, Ministère de la santé et de la prévention. Cas de Mpox en Europe, définitions et conduite à tenir, 20 avril 2023. Saint-Maurice: SPF; 2023. https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/437302/file/def_cas_CAT_mpx_20042023.pdf

³⁸ *Bavarian Nordic* (bavarian-nordic.com)

- **Chez les enfants** : il n'existe pas de données d'efficacité. Une étude d'immunogénicité est en cours chez des enfants âgés de 2 à 12 ans³⁹. Une étude observationnelle n'a rapporté aucun effet indésirable chez 45 enfants (médiane d'âge : 5 ans ; IQR : 5-9 ans) sept jours post-vaccination. Un dosage des anticorps a été effectué chez sept d'entre eux et montre une positivité anti-poxvirus⁴⁰.
- o **Chez les femmes enceintes et allaitantes** : les données restent également très limitées (moins de 300 grossesses documentées et pas de données sur l'excrétion de MVA-BN dans le lait maternel) et aucune étude n'est en cours.

2. Concernant les objectifs de la vaccination, la HAS retient un triple objectif :

- i. Diminuer le réservoir de personne non immunisée parmi la population la plus exposée afin de réduire le risque d'introduction et/ou de propagation du clade Ib en France.
- ii. Empêcher la transmission de ce clade Ib aux personnes fragiles autour des personnes cibles par la vaccination, et notamment les personnes immunodéprimées, les enfants, et les femmes enceintes susceptibles de faire des formes plus sévères.
- iii. Réduire voire éliminer la circulation du clade IIb en renforçant la protection des personnes cibles actuelles de la vaccination. Il est important de noter que la France fait partie des 13 pays de la zone Europe où il persiste une transmission du virus⁴¹, ce qui expose potentiellement à terme à l'évolution du virus vers des formes mieux adaptées à la transmission interhumaine. L'objectif d'élimination de la circulation des MPXV en Europe est celui de l'OMS-Europe⁴².

3. Concernant le schéma vaccinal, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- **Les données disponibles sur un seuil protecteur d'anticorps** : une étude a mis en évidence une corrélation significative entre l'efficacité du vaccin MVA-BN et les titres d'anticorps de liaison au virus de la vaccine, ce qui suggère que les taux d'anticorps pourraient être un corrélât de la protection bien que des études complémentaires soient nécessaires pour valider cette hypothèse⁴³. Cette étude rejoint des observations expérimentales chez le primate ayant montré une relation entre le taux d'anticorps neutralisants et la protection des animaux contre le MPXV^{44,45}. À ce jour, **il n'existe pas de seuil de protection établi entre le taux d'anticorps et la protection conférée par la vaccination.**

³⁹ [Open-label, Multicenter Immunogenicity and Safety Study of MVA-BN Vaccine in Children From 2 Years to Less Than 12 Years of Age Compared to Adults for the Prevention of Smallpox, Mpox, and Related Orthopoxvirus Infections \(veeva.com\)](https://www.veeva.com)

⁴⁰ Ladhani SN, Dowell AC, Jones S, Hicks B, Rowe C, Begum J, *et al.* Early evaluation of the safety, reactogenicity, and immune response after a single dose of modified vaccinia Ankara-Bavaria Nordic vaccine against mpox in children: a national outbreak response. *Lancet Infect Dis* 2023;23(9):1042-50. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00270-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00270-0)

⁴¹ Vaughan AM, Afzal M, Nannapaneni P, Leroy M, Andrianou X, Pires J, *et al.* Continued circulation of mpox: an epidemiological and phylogenetic assessment, European Region, 2023 to 2024. *Euro Surveill* 2024;29(27):2400330. <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2024.29.27.2400330>

⁴² World Health Organization European Region. Statement – Mpox: test for global equity and call for elimination in the European Region, 20 august 2024 [En ligne]. Geneva: WHO European Region; 2024. <https://www.who.int/europe/news/item/20-08-2024-statement---mpox--test-for-global-equity-and-call-for-elimination-in-the-european-region>

⁴³ Berry MT, Khan SR, Schlub TE, Notaras A, Kunasekaran M, Grulich AE, *et al.* Predicting vaccine effectiveness for mpox. *Nat Commun* 2024;15:3856. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-024-48180-w>

⁴⁴ Edghill-Smith Y, Golding H, Manischewitz J, King LR, Scott D, Bray M, *et al.* Smallpox vaccine-induced antibodies are necessary and sufficient for protection against monkeypox virus. *Nat Med* 2005;11(7):740-7. <https://dx.doi.org/10.1038/nm1261>

⁴⁵ Jacob-Dolan C, Ty D, Hope D, McMahan K, Liu J, Powers OC, *et al.* Comparison of the immunogenicity and protective efficacy of ACAM2000, MVA, and vectored subunit vaccines for Mpox in rhesus macaques. *Sci Transl Med* 2024;16(740):eadl4317. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.adl4317>

- **Les données cliniques disponibles sur la persistance des anticorps, avec un recul de 2 ans maximum :**
 - o Lors de l'étude POX-MVA-023⁴⁶ (étude nichée de l'essai PX-MVA-005), la persistance des taux d'anticorps des sujets naïfs primovaccinés avec 2 doses de MVA-BN (groupe a) et des sujets antérieurement vaccinés contre la variole et ne recevant qu'une dose de MVA-BN (groupe b) a été suivie pendant deux ans ; les données montrent que chez les sujets du groupe b, deux ans après l'administration de la dose unique de MVA-BN, le taux de séropositivité par *Plaque Reduction Neutralization Tests* (PRNT) était de 68,6 % (IC à 95% 59,5-76,7), alors que dans le groupe a seuls 5,4 % (IC à 95% 1,8-12,2) des sujets étaient encore séropositifs 2 ans après la 2ème dose de primovaccination. Les moyennes géométriques des titres (MGT) des anticorps neutralisants avaient néanmoins nettement diminué : 10,3 (IC à 95% 7,2-14,6) dans le groupe b et 1,2 (IC à 95% 1,0-1,5) dans le groupe a (proche de la baseline).
 - o Des travaux^{47,48} présentés à l'ECCMID (*European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*) en 2024 (non encore publiés dans une revue) montrent également **une baisse des anticorps entre 4 et 12 mois après la seconde dose de MVA-BN**. Les taux d'anticorps sont plus élevés chez les personnes ayant reçu le vaccin antivariolique durant l'enfance avant de recevoir une vaccination par le MVA-BN en 2022.
 - o Dans un essai d'immunogénicité de phase 2 conduit entre 2006 et 2009 et publié en 2023 par Ilchmann *et al.*⁴⁹, les résultats des analyses secondaires montrent **que le taux d'anticorps neutralisant anti-MPXV est revenu à son niveau initial deux ans après un schéma de primovaccination à une ou deux doses de MVA-BN chez des personnes non vaccinées antérieurement**. À ce jour, **il n'existe aucune donnée permettant de prédire si la cinétique d'apparition de la réponse anamnétique sera suffisante pour contrôler une éventuelle infection chez des personnes dont la primovaccination date de 2 ans**. L'administration à deux ans d'une dose supplémentaire du vaccin MVA-BN chez des participants ayant reçu une ou deux doses de MVA-BN (non antérieurement vaccinés contre la variole) a induit, comme attendu avec la plupart des vaccins, une réponse immunitaire plus importante que lors de la primovaccination chez les personnes ayant reçu 1 ou 2 doses de MVA-BN pour la primovaccination. La MGT a diminué dans les 6 mois suivant la dose de rappel **mais est restée supérieure au taux avant rappel et supérieure à la MGT mesurée 6 mois après la primovaccination à 1 ou 2 doses**. **Une dose de rappel 2 ans après la primovaccination par 1 ou 2 doses de MVA-BN a donc été en mesure de déclencher une réponse anamnétique en anticorps neutralisants**. **L'ampleur de la réponse était similaire** dans le groupe vacciné avec une dose : MGT de 80,7 (IC 95% 54,4-119,7) **et dans le groupe vacciné avec 2 doses** MGT 125,3 (IC à 95% 89,5-175,3). Il faut noter également qu'aucun problème concernant la sécurité du vaccin n'a été rapporté dans cette étude.
- **La mise en évidence d'une réponse anamnétique importante après une dose de rappel chez l'homme corrobore des résultats obtenus chez le primate avec un vaccin MVA administrée plusieurs années après un rappel.**⁵⁰

⁴⁶ Agence européenne des médicaments. IMVANEX suspension injectable. Vaccin antivariolique et anti-variole du singe (virus vivant modifié de la vaccine Ankara). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2013.

⁴⁷ Sondén K, Christ W, Mayola Danès N, Westergren V, Storgård E, Filén F, *et al.* Neutralizing antibodies to MPXV wane rapidly after intradermal vaccination with MVA-BN (Jynneos) [poster] 2024.

⁴⁸ Shamier MC, van Leeuwen LP, Verstrepen BE, Wijnans K, Ahkiyate N, Götz HM, *et al.* O0212 Mpox-specific antibodies wane within one year after MVA-BN vaccination [abstract] 2024.

⁴⁹ Ilchmann H, Samy N, Reichhardt D, Schmidt D, Powell JD, Meyer TP, *et al.* One- and two-dose vaccinations with modified vaccinia Ankara-Bavarian Nordic induce durable B-cell memory responses comparable to replicating smallpox vaccines. *J Infect Dis* 2023;227(10):1203-13. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiac455>

⁵⁰ Earl PL, Americo JL, Wyatt LS, Eller LA, Montefiori DC, Byrum R, *et al.* Recombinant modified vaccinia virus Ankara provides durable protection against disease caused by an immunodeficiency virus as well as long-term immunity to an orthopoxvirus in a non-human primate. *Virology* 2007;366(1):84-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2007.02.041>

- **Les données cliniques sur les échecs vaccinaux :**
 - o Une étude rétrospective conduite par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) aux Etats-Unis entre 2022 et 2024 sur près de 33 000 cas probables ou confirmés de mpox a rapporté 271 cas d'infections chez les personnes vaccinées avec deux doses. **Le délai médian de l'infection après la deuxième dose était de 266 jours (min-max : 14-621 jours ; IQR : 64– 420 jours). Compte-tenu de ces résultats, une dose additionnelle de vaccin n'a pas été recommandée en mai 2024 par les CDC⁵¹.**
 - o Dans une série de cas portant sur les échecs de la vaccination, sur 37 infections survenues dans 9 pays entre le 11 mai 2022 et le 30 juin 2023, **chez les 30 patients ayant été vaccinés à 2 doses, l'infection est survenue avec un délai médian de 219 jours (IQR : 153-254j)[11]**. Chez les 7 patients précédemment infectés par le MPXV, la réinfection est survenue après un délai médian de 112 jours suivant la première infection (IQR : 42-221)
 - o En l'absence d'analyse de l'immunologie post-vaccinale, il est actuellement difficile de déterminer si les échecs observés à distance d'une primovaccination par deux doses correspondent à des échecs de la primovaccination ou à une perte au cours du temps de l'efficacité vaccinale.
 - o Enfin, une publication récente⁵², a montré que lors de la recrudescence de faible niveau observée à partir de l'été 2023 en Europe, soit un an après la première flambée épidémique, 44,6 % des 1 432 personnes infectées avaient été vaccinées depuis 2022. Il est intéressant de noter que la majorité des échecs de vaccination en 2023 sont survenus chez des personnes n'ayant pas été vaccinées dans l'enfance pour la variole, facteur identifié pour augmenter la durée de persistance des anticorps dans les études d'immunogénicité.

- **Impact du rappel de vaccination antivariolique dans l'enfance sur la persistance de l'EV dans la population :** L'évaluation récente de l'efficacité résiduelle du vaccin variolique dans l'enfance calculée dans 4 pays européens⁵³ fait apparaître des différences selon l'existence d'un rappel à l'âge adulte (service militaire pour Espagne et France et pas de rappel pour Pays-Bas). Dans ces différents pays l'efficacité vaccinale en vie réelle contre le clade IIb est respectivement de 84 %, 70 % et 42 %.

- **Les données de sécurité d'une dose de rappel :** les données disponibles montrent une réactogénicité réduite après la deuxième dose par rapport à la première. Les données de pharmacovigilance nationale et européenne, ne montrent pas de signal de sécurité à la suite de l'administration de 1 ou 2 doses. Bien que les données soient limitées, il n'est pas attendu de réactogénicité accrue pour l'administration d'une 3^{ème} dose.

- **Les recommandations internationales :** aucune recommandation de dose de rappel au niveau populationnel n'a, à ce jour, été émise par d'autres pays. Cependant, si l'OMS⁵⁴ ne recommande pas à ce stade un rappel systématique aux personnes primovaccinées, elle précise que ce rappel peut néanmoins être administré selon une appréciation de la balance bénéfique/risque au niveau individuel. De plus, comme les CDC américain, l'OMS recommande un rappel tous les 2 à 5 ans pour les

⁵¹ Guagliardo SA, Kracalik I, Carter RJ, Braden C, Free R, Hamal M, *et al.* Monkeypox virus infections after 2 preexposure doses of JYNNEOS vaccine - United States, may 2022-may 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73(20):460-6.
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7320a3>

⁵² Vaughn Continued circulation of mpox- an epidemiological and phylogenetic assessment, European Region, 2023 to 2024
Eurosurveillance août 24

⁵³ Colombe S, Funke S, Koch A, Haverkate M, Monge S, Barret AS, *et al.* Effectiveness of historical smallpox vaccination against mpox clade II in men in Denmark, France, the Netherlands and Spain, 2022. *Euro Surveill* 2024;29(34):2400139.
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2024.29.34.2400139>

⁵⁴ Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins contre la variole et la mpox (orthopoxvirus). *Relevé Epidémiol Hebdo* 2024;99(34):429–56.

personnels de laboratoire qui présentent un risque élevé et continu d'exposition professionnelle à des orthopoxvirus virulents comme le virus de la variole ou le MPXV.^{55,56}

- **La stratégie de vaccination élaborée par la HAS en 2022 dans le contexte de la survenue de cas de mpox sur le territoire national qui prévoit que seul le vaccin de 3^{ème} génération (MVA-BN) est recommandé lors de la mise en œuvre de la stratégie vaccinale au vu de son profil de tolérance, meilleur que celui des vaccins de 1^{ère} et 2^{ème} génération tout en assurant une immunogénicité comparable^{57,58}. Ainsi :**
 - **Pour les personnes éligibles n'ayant jamais été vaccinées**, une primovaccination avec 2 doses espacées de 28 jours est recommandée. À noter que :
 - Pour les immunodéprimés, 3 doses sont recommandées pour la primovaccination.
 - Pour les mineurs, la HAS rappelle que la vaccination doit être envisagée au cas par cas (situations particulières) pour les mineurs entrant dans les cibles vaccinales (notamment ceux pris en charge dans les Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CEGIDD)), par les seuls spécialistes, après une évaluation stricte des bénéfices et des risques pour le mineur concerné, dans le cadre d'une décision médicale partagée, et dans les conditions fixées aux articles L.1111-2 et suivants⁵⁹ du code de la santé publique, concernant l'information et le consentement des mineurs et des titulaires de l'autorité parentale.
 - **Pour les personnes cibles ayant reçu une seule dose de vaccin :**
 - Pour les personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avec un vaccin de 1^{ère} génération avant 1980, une seule dose du vaccin MVA-BN est recommandée⁶⁰ (pour les immunodéprimés, un schéma à 3 doses de MVA-BN reste recommandé).
 - Par ailleurs, dans le cadre d'une primovaccination par MVA-BN, la HAS⁶¹ confirme 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. Aucun délai maximal entre les 2 doses n'est aujourd'hui défini.
 - **Pour les personnes ayant contracté la mpox**, la HAS rappelle que compte tenu de l'immunité naturelle conférée par l'infection, il n'y a pas d'indication à vacciner les personnes infectées ni à faire une deuxième dose de vaccin (troisième dose pour les sujets immunodéprimés) chez

⁵⁵ Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins contre la variole et la mpox (orthopoxvirus). Relevé Epidémiol Hebdo 2024;99(34):429–56.

⁵⁶ Advisory Committee on Immunization Practices, Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, Razeq JH, Isaacs SN, *et al.* Use of JYNNEOS (smallpox and monkeypox vaccine, live, nonreplicating) for preexposure vaccination of persons at risk for occupational exposure to orthopoxviruses: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71(22):734–42. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7122e1>

⁵⁷ Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0039/AC/SESPEV du 7 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre le virus Monkeypox en préexposition des personnes à haut risque d'exposition ; 2022.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3351307/fr/avis-n2022-0039/ac/sespev-du-7-juillet-2022-du-college-de-la-has-relatif-a-la-vaccination-contre-le-virus-monkeypox-en-preexposition-des-personnes-a-haut-risque-d-exposition

⁵⁸ Haute Autorité de Santé. Doctrine vaccinale de lutte contre les orthopoxvirus. Recommandation vaccinale ; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396565/fr/doctrine-vaccinale-de-lutte-contre-les-orthopoxvirus-recommandation

⁵⁹ Code de la santé publique Section 1 : Principes généraux (Articles L1111-1 à L1111-9) - Légifrance (legifrance.gouv.fr)

⁶⁰ Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0037/AC/SESPEV du 16 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination des primovaccinés et des populations pédiatriques contre le virus Monkeypox.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3345214/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

⁶¹ Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0054/AC/SESPEV du 6 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la stratégie de vaccination contre le Monkeypox. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3376042/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

les personnes ayant contracté l'infection après une première dose (ou deuxième dose chez les sujets immunodéprimés)⁶².

Conclusion

Au terme de son évaluation et de la position des experts interrogés, compte-tenu du contexte épidémiologique actuel, et dans un triple objectif de réduire voire d'éliminer la circulation résiduelle du clade IIb du virus MPXV, de prévenir l'émergence et la diffusion du clade Ib et de limiter les formes graves de la maladie dans les populations à risque sur le territoire national, la HAS recommande de mettre en œuvre deux types de campagnes de vaccination complémentaires : une campagne de vaccination en pré-exposition pour les personnes à haut risque d'exposition et une stratégie de vaccination réactive autour des cas.

Concernant la campagne de vaccination en préexposition, il apparaît au vu de la façon dont l'épidémie de 2022 s'est déroulée hors d'Europe et au vu de la façon dont elle s'accélère actuellement en République Démocratique du Congo que le mode de transmission par contact intime/sexuel reste celui qui a le plus de probabilité d'être observé hors d'Afrique avec le clade Ib. De ce fait, la HAS recommande que les personnes suivantes, du fait de leur haut risque d'exposition, soient éligibles à une vaccination avec le vaccin MVA-BN (IMVANEX ou JYNNEOS) :

- Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) rapportant des partenaires sexuels multiples et les personnes trans rapportant des partenaires sexuels multiples ;
- Les personnes en situation de prostitution ;
- Les professionnels des lieux de consommation sexuelle, quel que soit le statut de ces lieux ;
- Les partenaires ou les personnes partageant le même lieu de vie que celles à très haut risque d'exposition susmentionnées.

Pour la stratégie de vaccination réactive autour des cas (vaccination post-exposition), la HAS préconise que les personnes contacts à risque, telles que définies par Santé publique France, ainsi que les personnes immunodéprimées ayant eu un contact étroit avec une personne-contact à risque, soient également éligibles à la vaccination avec le vaccin MVA-BN (IMVANEX ou JYNNEOS). Pour rappel, cette vaccination réactive doit idéalement être administrée dans les 4 jours suivant le premier contact à risque, et au plus tard dans les 14 jours.

Concernant le schéma de vaccination pour les personnes éligibles à la vaccination, la HAS rappelle que la primovaccination avec le vaccin MVA-BN (IMVANEX ou JYNNEOS) repose sur l'administration de deux doses espacées au minimum de 28 jours, ou une dose unique pour les personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avec un vaccin de 1^{ère} génération avant 1980. Elle rappelle également que pour les personnes immunodéprimées, une troisième dose de vaccin, au minimum 28 jours après l'administration de la deuxième dose, est nécessaire pour compléter le schéma de primovaccination, quels que soient ses antécédents de vaccination antivariolique. La HAS souligne également que, compte tenu de l'immunité naturelle conférée par l'infection passée, il n'est pas recommandé de vacciner les personnes ayant contracté la mpox depuis 2022.

Concernant l'intérêt d'une dose de rappel, en l'absence de seuil de protection établi, des incertitudes demeurent sur la durée de protection du vaccin contre les infections et l'efficacité potentielle d'une dose de rappel. Cependant, des études rapportent une diminution importante des anticorps neutralisants dans les deux ans suivant une primovaccination à deux doses. Les données disponibles suggèrent qu'une dose de rappel est associée à une persistance des anticorps pour une durée plus longue que la primovaccination. Compte-tenu de la faible efficacité de la vaccination post-exposition, de l'absence d'élément pour craindre une

⁶² Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0054/AC/SESPEV du 6 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la stratégie de vaccination contre le Monkeypox. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3376042/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

moins bonne tolérance de la dose de rappel par le vaccin MVA-BN, **et dans l'objectif d'empêcher la diffusion du MPXV en France, et de renforcer l'immunité à long terme de la population contre les infections à MPXV pour mieux se préparer à de nouvelles flambées épidémiques, à ce jour imprévisibles**, la HAS recommande l'administration **d'une dose unique de rappel chez les personnes ayant déjà réalisé une primovaccination complète (à 1, 2 ou 3 dose(s) selon les cas)**. La dose de rappel doit être administrée à distance de la primovaccination soit, dans la situation actuelle, deux ans environ après la dernière dose. Cette recommandation de rappel à distance ne s'applique pas aux personnes ayant reçu une vaccination antivariolique dans l'enfance puis une dose unique de rappel par le MVA-BN depuis 2022, ni aux personnes ayant été infectées par le MPXV. Un tableau résumant les différents schémas vaccinaux en fonction des antécédents d'infection et de vaccination est présenté ci-dessous.

Concernant les femmes enceintes ou allaitantes, la HAS rappelle que, conformément à l'AMM du vaccin IMVANEX, et en raison des données limitées disponibles sur son utilisation chez la femme enceinte, il est préférable d'éviter l'utilisation d'IMVANEX pendant la grossesse. Son administration pendant la grossesse ou l'allaitement ne doit être envisagée que si les bénéfices potentiels sont supérieurs à tout risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Pour les personnes âgées de moins de 18 ans, la HAS rappelle également que la sécurité et l'efficacité du vaccin n'ont pas été évaluées, et que l'AMM du vaccin IMVANEX ne prévoit pas, à ce jour, la vaccination de cette population. Cependant, compte tenu des données disponibles, limitées mais rassurantes, sur l'utilisation du vaccin en population pédiatrique, et du risque accru de formes sévères chez les enfants, la HAS recommande que la vaccination soit envisagée au cas par cas (situations particulières) pour les mineurs entrant dans les cibles vaccinales (notamment ceux pris en charge dans les CEGIDD), par les seuls spécialistes, après une évaluation stricte des bénéfices et des risques pour le mineur concerné, dans le cadre d'une décision médicale partagée, et dans les conditions fixées aux articles L.1111-2 et suivants⁶³ du code de la santé publique, concernant l'information et le consentement des mineurs et des titulaires de l'autorité parentale.

La HAS rappelle également que la voie intradermique (injection de 20 % de la dose utilisée en sous-cutanée) peut être une alternative chez les adultes immunocompétents en cas de difficultés d'approvisionnement en vaccins.

La HAS rappelle que, en complément de la vaccination, le respect des mesures préventives a démontré son efficacité pour réduire la transmission. L'efficacité de la vaccination n'étant pas de 100 %, le respect de ces mesures reste absolument nécessaire, même pour les personnes vaccinées.

La HAS poursuit ses travaux de veille scientifique et ajustera ses recommandations vaccinales en fonction des nouvelles données épidémiologiques et cliniques. Elle souligne l'importance de disposer rapidement de :

- Données de suivi de l'épidémie, en particulier sur les caractéristiques du nouveau clade Ib (populations touchées, taux de complications, de létalité, modes de transmission, transmissibilité, etc.) ;
- Données relatives à la durée de la protection conférée par les vaccins, en fonction de la voie d'administration et du nombre de doses reçues ;
- Données relatives à l'efficacité de la vaccination post-exposition et sur le moment opportun pour l'administrer, sur l'efficacité des vaccins contre les différents clades (clade I et II), sur l'efficacité des schémas de vaccination hétérologues incluant le MVA-BN, ainsi que sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins dans les populations particulières.

⁶³ [Code de la santé publique Section 1 : Principes généraux \(Articles L1111-1 à L1111-9\) - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

Tableau résumé des différents schémas de vaccination à effectuer chez les personnes éligibles à la vaccination en fonction des antécédents d'infection et de vaccination

Personnes éligibles à la vaccination	Schéma de vaccination à effectuer			
	Immunocompétentes		Immunodéprimées	
	Vaccinées dans l'enfance (avant 1980) ^a	Non vaccinées dans l'enfance (avant 1980)	Vaccinées dans l'enfance (avant 1980) ^a	Non vaccinées dans l'enfance (avant 1980)
N'ayant jamais été vaccinées avec un vaccin MVA-BN	1 dose de rappel	2 doses	3 doses	3 doses
Ayant reçu une seule dose de vaccin de MVA-BN	Aucun	1 dose	2 doses	2 doses
Avec un schéma complet de vaccination de MVA-BN	Aucun	1 dose de rappel ^b	1 dose de rappel ^b	1 dose de rappel ^b
Ayant contracté le mpox entre 2022 et aujourd'hui	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun

^a Une dose de rappel est recommandée pour les personnes ayant bénéficié d'une vaccination antivariolique avant 1980 ; ^b La dose de rappel doit être administrée à distance de la primovaccination soit, dans la situation actuelle, deux ans environ après la dernière dose.

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

Fait le 29 août 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé