

AVIS

relatif aux mesures préventives par la vaccination contre le virus Ebola des personnes susceptibles d'être en contact avec des patients à risque de transmission

29 juin et 10 juillet 2018

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu de la part de la Direction générale de la santé (DGS) une saisine datée du 7 juin 2018 (cf. annexe 1) visant à définir les mesures préventives par la vaccination contre le virus Ebola (EBOV) pour les personnes susceptibles d'être en contact avec des patients à risque. Il s'agit de réaliser une analyse de la stratégie définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de proposer si besoin une adaptation pour la France.

Cette saisine s'inscrit dans le contexte des cas de maladie à virus Ebola (MVE) rapportés depuis mai 2018 par les autorités sanitaires de la République Démocratique du Congo (RDC) dans la province de l'Équateur, et prend en compte la disponibilité du vaccin rVSV-ZEBOV.

La saisine porte plus particulièrement sur la place de la prophylaxie vaccinale en pré- ou post-exposition pour les populations suivantes :

- les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de MVE sur le territoire national, notamment ceux qui seraient en contact direct avec le patient ;
- les professionnels se rendant dans la zone épidémique, en fonction du niveau d'exposition :
 - les personnels en contact avec des patients à risque de MVE ou un environnement contaminé ;
 - les épidémiologistes ;
 - les autres intervenants sans contact direct avec les patients ou leur environnement.

De plus, la saisine porte sur les indications en prophylaxie et en curatif des traitements identifiés par l'ANSM, antiviraux (favipiravir, remdesivir) et anticorps monoclonaux (ZMapp). Cette question sera traitée dans un second temps.

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail (GT) pluridisciplinaire *ad hoc* associant des experts membres ou non du HCSP, piloté par Christian Chidiac, président de la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » (Cs-MIME) avec Didier Lepelletier comme copilote, vice-président de la Commission spécialisée « Système de santé et sécurité des patients » (Cs-3SP).

Ce groupe a été constitué en lien avec la Commission technique des vaccinations de la Haute Autorité de santé (HAS) dont plusieurs membres ont participé aux travaux (cf. annexe 2).

LE HCSP A PRIS EN COMPTE LES ÉLÉMENTS SUIVANTS :

1. Contexte épidémiologique

Le virus Ebola appartient à la famille des *Filoviridae* qui comprend le virus Marburg et le virus Ebola. Il existe 5 espèces de virus Ebola : *Sudan ebolavirus* (SEBOV), *Bundibugyo ebolavirus* (BEBOV), *Tai Forest ebolavirus* (TEBOV), *Reston ebolavirus* (REBOV) et *Zaire ebolavirus* (ZEBOV). L'espèce ZEBOV est responsable des cas les plus sévères. L'incubation des fièvres hémorragiques virales est en général de 3 à 7 jours mais peut aller jusqu'à 21 jours pour l'infection à virus Ebola. La létalité est comprise entre 40 % et 90 %.

Epidémie actuelle en République Démocratique du Congo (RDC)

Le dernier point de situation de l'OMS en date du 17 juin 2018 fait état d'un total de 64 cas de MVE dus à l'espèce ZEBOV, dont 28 décès : 14 cas probables et 38 cas confirmés. Parmi les cas, 5 sont des professionnels de santé, dont 4 sont des cas confirmés et 2 sont décédés. A cette date, depuis le début de l'épidémie, 1706 contacts ont été identifiés. L'épidémie est localisée à ce stade dans la province d'Equateur au nord-ouest de RDC et 4 cas ont été diagnostiqués à Mbandaka sur le fleuve Congo, qui compte 1,2 million d'habitants et représente une étape importante du trafic fluvial.

Rappels concernant l'épidémie de 2013-2015

En Guinée, Sierra Leone et Libéria, l'OMS a déclaré le 9 juin 2016 la fin de l'épidémie de MVE qui a sévi pendant dix-huit mois entre 2013 et 2015. Cette épidémie a eu un impact effroyable, avec près de 30 000 cas et 11 310 décès dans ces trois pays. La réponse au niveau mondial a été coordonnée par l'OMS qui a notamment mis en place un groupe pluridisciplinaire pour permettre l'analyse des données épidémiques. En France, l'Institut Pasteur (au sein de l'IBEID, *Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases*) et l'Inserm (au sein de REACTing) ont contribué à l'analyse épidémiologique de cette épidémie d'ampleur sans précédent [1].

2. Aspects cliniques de la maladie : données provenant de l'épidémie de 2013-2015

Signes et symptômes

Dans la forme habituelle, la maladie débute brutalement par un syndrome pseudogrippal (fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées) et une profonde asthénie psychomotrice. En trois ou quatre jours apparaissent d'autres signes cliniques cutané-muqueux (conjonctivite, exanthème maculeux ou maculo-papuleux, dysphagie) et digestifs (diarrhée, vomissements). L'évolution initiale peut être continue avec une altération progressive de l'état général (asthénie croissante, perte de poids) et une fièvre persistante ou biphasique avec un intervalle libre de quelques jours au cours duquel l'état général s'améliore et la fièvre disparaît. Dans les formes létales, la seconde phase de la MVE est marquée par l'apparition de manifestations hémorragiques (principalement saignements aux points de ponction, gingivorragies, hématomène, melaena, selles sanglantes ; plus rarement épistaxis, hémoptysie, hémorragie génitale ou hématome) associées à des signes de défaillance multiviscérale.

Les signes respiratoires sont fréquents, favorisés par un remplissage vasculaire inadéquat et/ou des troubles de la perméabilité capillaire. La phase terminale comporte des signes neurologiques d'encéphalite (troubles de la conscience allant de l'obnubilation au coma, agitation, convulsions). La présence d'un hoquet d'origine neurologique est un signe pronostique péjoratif [1].

Des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques ont été observées chez les contacts des cas confirmés. En Sierra Leone, 2,6% des contacts asymptomatiques et 12% des contacts pauci-symptomatiques étaient séropositifs pour ZEBOV [2].

Signes biologiques

Les aspects biologiques décrits lors des épidémies antérieures ont été précisés en 2013-2015. La lymphopénie initiale (trois à cinq premiers jours) s'associe à une thrombopénie ; elle est suivie d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. L'anémie est inconstante, retrouvée dans

les formes hémorragiques. Les troubles de l'hémostase, d'intensité très variable, comprennent une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) dans les formes sévères. L'atteinte hépatique est habituelle (cytolyse portant sur les ALAT, cholestase) de même que l'hypoalbuminémie. La rhabdomyolyse (augmentation des ASAT, augmentation des créatines phosphokinases et de la bilirubine) est fréquente et parfois sévère, favorisant une insuffisance rénale d'origine mixte (hypovolémique et organique). Les troubles hydroélectrolytiques à type d'hypokaliémie, d'hyponatrémie, d'hypomagnésémie et d'hypocalcémie sont fréquents. Une acidose métabolique est présente dans les formes graves. Des tableaux de pancréatite biologique ont été rapportés [1].

Modalités de transmission et contagiosité

Le virus Ebola se transmet par contact avec le sang ou les fluides biologiques d'un patient symptomatique. Le virus Ebola étant pantropique, tous les fluides biologiques et excréta sont potentiellement infectieux, et notamment le sang, les selles, les vomissures, les urines, la sueur, le sperme, le liquide amniotique, les larmes, la salive et le lait maternel. Un contact muqueux d'un sujet sain avec l'un de ces fluides contaminés est à haut risque infectieux. La transmission par contact cutané est sans doute possible, probablement *via* des microlésions ou abrasions, mais peu documentée. Il convient néanmoins de considérer les contacts cutanés comme une voie de transmission du virus Ebola.

En revanche, la transmission par voie respiratoire à type d'aérosol n'est pas considérée comme à risque dans un contexte naturel, car jamais documentée au cours d'une épidémie. Dans un contexte nosocomial, le risque lié aux microgouttelettes ou aux aérosols générés au cours d'activités de soins chez un patient symptomatique doit cependant être pris en compte.

La charge virale des liquides biologiques d'un patient infecté par le virus Ebola est majeure ; elle peut atteindre 10^9 – 10^{10} PFU (Plaque Forming Unit) par gramme de selles diarrhéiques ou de vomissures [3] et 10^8 PFU par millilitre de sérum.

L'infectiosité du virus Ebola est mal connue, mais il semble que de petites quantités de virus (quelques PFU) seraient susceptibles de provoquer la maladie [4]. Dans le modèle macaque, la dose de 1 PFU est létale pour tous les animaux.

Le risque de contamination est d'autant plus important que le patient index est symptomatique, c'est-à-dire excréteur de virus dans l'ensemble des fluides corporels ; ce risque augmente de manière concomitante à l'aggravation des signes cliniques. Très faible en période d'incubation, il est majeur en fin de vie d'un patient confirmé de MVE [5]. Les fluides et matières organiques contaminés restent longtemps infectieux. Cela est dû à la fois à la protection qu'offre au virus la matrice organique dans laquelle il est présent, aux titres viraux très élevés des fluides biologiques et au faible inoculum nécessaire à la contamination. C'est la raison pour laquelle les cadavres sont extrêmement infectieux et le restent pendant une longue période. Ainsi, les rites funéraires sont à l'origine d'un grand nombre de contaminations lors des épidémies.

Au vu des risques encourus, une personne infectée par le virus Ebola et symptomatique doit être considérée comme hautement contagieuse, surtout si elle est excrétrice (vomissements, diarrhées, ...).

La contagiosité, strictement corrélée à la virémie, commence avec l'apparition des premiers symptômes (notamment de la fièvre) et augmente avec la progression de la maladie. Si le risque de transmission est relativement faible dans les heures qui suivent l'apparition des premiers signes, il devient majeur lorsque des signes plus spécifiques de fièvre hémorragique apparaissent.

La contagiosité par contact non sexuel disparaît avec la disparition des symptômes chez les survivants. Cependant, le virus peut persister dans les urines pendant plusieurs jours après la disparition de la virémie et des symptômes.

Il peut également persister de façon très prolongée dans certains compartiments immunologiquement privilégiés, comme l'humeur aqueuse [6] et le sperme : du matériel génétique a été détecté dans l'humeur aqueuse près de 100 jours après la maladie et dans le sperme de survivants jusqu'à 2 ans après l'infection. Quelques cas de transmission sexuelle ont

ainsi été observés au cours de l'épidémie d'Afrique de l'Ouest [7]. La transmission par le sperme peut survenir très longtemps après la maladie, un survivant ayant transmis le virus à sa partenaire 470 jours après le début des symptômes [8]. À noter que l'ARN du virus Ebola a été détecté durant une très longue période (près d'un an) dans le liquide cérébro-spinal et le lait [9].

Enfin, dans de rares cas, une réactivation virale peut survenir chez un survivant avec apparition de nouveaux signes cliniques plusieurs mois après la primo-infection [10, 11].

3. Risques pour les professionnels

3.1 Évaluation des risques chez les soignants exposés en zone épidémique

Selon l'OMS, au 10 juin 2016, la MVE survenue en Afrique de l'Ouest a été responsable de 28 616 cas (confirmés, probables ou suspectés), 11 310 décès avec un taux de létalité d'environ 40% [12]. Les personnels soignants et agents de première ligne ont payé un lourd tribut à chaque épidémie comme le montrent les chiffres de l'épidémie de Kikwit, RDC, en 1995, et celle de Kenema, Sierra Leone, en 2013-2015 [13].

Il s'agit en effet d'un groupe à haut risque, en particulier au début des épidémies, pouvant jouer un rôle important dans la transmission secondaire dans la communauté. Du 1^{er} janvier 2014 au 31 mars 2015, l'OMS a fait état de 815 cas répertoriés chez les soignants, soit 4% des MVE en Guinée, Sierra Leone et Libéria. Les infirmiers (IDE) sont souvent plus touchés que les médecins. La létalité est élevée (de l'ordre de 2/3).

L'incidence cumulée de MVE pour 1000 soignants est de 29,5 (IC 95% de 22,6-36,4) pour les médecins, 43,2 (37,5-49,9) pour les IDE et de 40,4 (26,2-54,6) pour les techniciens, versus 1,4 (1, 4-1,4) pour les non-soignants, soit un risque multiplié par un facteur de 30 à 40 [13].

Une gradation en trois niveaux de risque a été proposée lors de l'épidémie de 2013-2015 :

- **Risque élevé** : soignants des centres ou établissements de santé (ETS) et des centres de traitement Ebola (CTE) au contact des cas suspects ou confirmés (médecins, IDE, sages femmes, et aides-soignants), personnels impliqués dans la manipulation des cadavres et des enterrements sécurisés, personnels impliqués dans l'hygiène des CTE, personnes entrant dans le CTE ou la zone « rouge » ;
- **Risque modéré** : personnels des laboratoires mobiles, épidémiologistes et professionnels en sciences humaines et sociales ;
- **Risque faible, équivalent à celui de la population générale** : personnels administratifs, personnels des délégations institutionnelles, agents de sécurité, personnes en contact dans la vie quotidienne avec la population susceptible d'être infectée, sous réserve du respect des mesures de prévention (hygiène des mains, distanciation sociale, protection en cas d'exposition sexuelle, ...).

Cette gradation des risques est à moduler en fonction de l'importance de l'épidémie.

3.2 Évaluation des risques chez les soignants exposés en métropole dans les établissements de santé de référence (ESR)

Lors de l'épidémie de 2013-2015, 27 patients infectés ont été évacués et pris en charge en Europe ou aux États-Unis. Trois cas secondaires ont été confirmés dans des centres de référence en octobre 2014 : une infirmière en Espagne, contaminée lors de la manipulation du cadavre d'un homme décédé de MVE (virémie élevée) et deux IDE au Texas, impliquées dans la prise en charge d'un patient de retour de Sierra Leone dont le diagnostic a été méconnu lors de son passage à l'hôpital (décès secondaire du patient, virémie élevée). Les trois soignantes ont guéri.

L'évaluation des risques chez les personnes exposées en France au sein d'un ESR ou d'un autre établissement de santé a concerné :

- les soignants et personnels des ESR et les membres des équipes de transports (SAMU et brigade de sapeurs-pompiers de Paris : BSPP) transportant ou accueillant un cas possible ou confirmé de MVE,
- les soignants des établissements de santé non ESR accueillant un cas suspect de MVE.

Les risques sont atténués par le haut niveau des standards de soins, la formation, la disponibilité des équipements de protection individuels (EPI), le respect des mesures barrières, la perception du risque et l'état clinique du cas de MVE.

Le niveau de risque de transmission selon le type d'exposition a été défini par le HCSP dans deux avis publiés en 2014 [14, 15].

Le tableau suivant précise le niveau de risque de transmission du virus Ebola selon le type de contact avec un patient infecté [15]. Un autre tableau précisant les niveaux de risque de transmission du virus Ebola pour un personnel soignant en contact avec un patient atteint de MVE confirmée est présenté en annexe 3.

Tableau 1. – Niveaux de risque de transmission du virus Ebola selon le type de contact avec un patient infecté par le virus (Source ECDC, Rapid Risk Assessment, Outbreak of Ebola virus disease in West Africa, 1st August 2014).

Niveau de risque	Type de contact
Risque très faible	<p>Contact fortuit et bref sans équipement de protection individuel et sans notion de soins avec une personne fébrile, ambulatoire (valide) et capable de s'occuper d'elle-même.</p> <p>Exemple : sièges mitoyens dans les transports en commun (bus, métro), échanges de documents au bureau d'accueil à l'hôpital, etc.</p>
Risque faible	<p>Contact rapproché (moins d'un mètre), sans équipement de protection individuel, en milieu de soins ou en milieu communautaire, en face à face avec un patient fébrile mais valide.</p> <p>Exemple : examen clinique avec prise de température et mesure de la pression sanguine</p>
Risque élevé	<p>- Contact rapproché (moins d'un mètre) en face à face sans équipement de protection individuel avec un patient fébrile qui tousse ou vomit, saigne du nez ou présente de la diarrhée.</p> <p>Exemple : médecin de 1^{er} recours, IDE, secouriste, membre de la famille</p> <p>- Relations sexuelles non protégées avec un cas confirmé d'infection à virus Ebola, jusqu'à 3 mois après la guérison</p> <p>- Contact direct avec du matériel souillé par des fluides biologiques d'un cas d'infection à Ebola</p> <p>Exemple : technicien de laboratoire, personnel soignant, de nettoyage</p> <p>- Exposition transcutanée, accident d'exposition au sang (AES) ou exposition muqueuse au sang ou à un fluide corporel (y inclus des selles diarrhéiques ou des vomissures), à des tissus biologiques ou à des échantillons cliniques contaminés provenant d'un patient</p> <p>Exemple : personnel soignant, de laboratoire</p> <p>- Participation à des rites funéraires avec une exposition directe au corps du défunt sans équipement de protection individuel adapté</p> <p>- Contact direct avec des chauves-souris, des primates, des rongeurs, morts ou vivants, provenant de la zone affectée, ou de la viande de brousse</p>

En France, la catégorisation du niveau de risque des principaux personnels potentiellement exposés au virus Ebola peut être évaluée comme ci-dessous, compte-tenu des moyens de protection mis en place, du caractère excréteur ou non du patient, et en soulignant que le niveau de risque de telle ou telle catégorie professionnelle peut varier selon les organisations locales :

Risque élevé en France	<ul style="list-style-type: none"> - soignants (médecins, infirmiers, aides-soignants) des ESR des services de première ligne (maladies infectieuses et tropicales et réanimation) accueillant des cas possibles ou confirmés de MVE, - soignants (médecins, infirmiers, aides-soignants des établissements de santé accueillant un cas suspect et excréteur de MVE, présentant des saignements et/ou des vomissements et/ou des diarrhées (SAU en particulier) - équipes chirurgicales et sages-femmes impliquées dans la prise en charge d'un cas de MVE.
Risque modéré en France	<ul style="list-style-type: none"> - superviseurs des étapes d'habillage ou de déshabillage des soignants, - personnels du SAMU et de la BSPP, - personnels assurant le brancardage, - personnels des laboratoires, - personnels impliqués dans la manipulation des cadavres, - personnels de la radiologie - soignants (médecins, infirmiers, aides-soignants des établissements de santé accueillant un cas suspect de MVE mais non excréteur (ne présentant pas de saignements, ni de vomissements, ni de diarrhées)
Risque faible en France	<ul style="list-style-type: none"> - équipes d'hygiène, - personnels administratifs participant à l'accueil du patient, agents de sécurité - personnels des délégations institutionnelles,

4. Connaissances sur la vaccination et le vaccin

4.1 Position de l'OMS

En juin 2017 le *Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization* de l'OMS a défini une stratégie de vaccination sur le terrain [16]. Cette stratégie est mise en œuvre par les autorités congolaises depuis le 21 mai 2018.

Le SAGE a recommandé une stratégie de vaccination en anneau, telle que celle mise en œuvre dans l'essai de phase III en Guinée. Elle doit être adaptée aux conditions sociales et géographiques des zones touchées par la flambée épidémique et inclure les personnes à risque, notamment :

- i) les contacts des cas, et leurs propres contacts ;
- ii) les agents de santé et les agents de première ligne locaux et internationaux ;
- iii) les agents de santé et les agents de première ligne dans les zones où existe un risque de propagation de la flambée épidémique.

Pour l'épidémie en cours en RDC, l'OMS a mis à disposition plus de 4 000 doses de vaccins pour vacciner en anneau autour de patients atteints de MVE ainsi que pour les professionnels de santé exposés à un risque de contamination.

4.2 Données immunologiques : réponses immunitaires contre le virus Ebola

Après infection, le virus est rapidement pris en charge par les macrophages et les cellules dendritiques. Les macrophages sont activés et produisent une grande quantité de cytokines pro-

inflammatoires. L'évolution rapide de l'infection dans les modèles animaux et notamment dans les modèles simiens a mis en évidence l'importance de la réponse immunitaire innée dans le contrôle de l'infection. La forte production d'interférons (IFN) α , β et γ conduit à l'activation de centaines de gènes dits ISG (*IFN-stimulated genes*) qui participent au contrôle de la réplication virale [17]. Cet effet déterminant de la réponse immunitaire innée a bien été caractérisé dans le modèle murin, les souris déficientes en récepteur à l'IFN succombant rapidement à l'infection [18]. Si la réponse IFN permet de contrôler directement la réplication du virus, elle permet également d'orchestrer la réponse immunitaire adaptative. Ce rôle important de la réponse IFN a plusieurs conséquences dans le cadre du développement et de l'utilisation d'un vaccin anti-Ebola et notamment du vaccin rVSV-ZEBOV. En effet, ce vaccin induit lui-même une réponse interféron rapide et importante avec une production marquée de la protéine IP 10 (*interferon- γ -inducible protein 10*) [19]. La signature génique précoce post-vaccination associée à la protéine IP10 est corrélée à la production d'anticorps anti-glycoprotéine (GP) d'enveloppe [19]. Outre cette association entre réponse IFN et production d'anticorps, l'induction d'une réponse IFN importante pourrait rendre compte de l'effet bénéfique du vaccin en post-exposition précoce e, avant même qu'une réponse adaptative protectrice ait pu être mise en place. Les études *in vitro* ont montré que la cinétique de réplication du vaccin rVSV-ZEBOV est significativement plus rapide que celle du virus sauvage [20]. Les interférences avec la réplication du virus sauvage *via* la compétition pour le récepteur et/ou pour des ressources intracellulaires pourraient dès lors constituer un rationnel pour son utilisation en post-exposition.

L'infection par le virus Ebola est marquée par une forte apoptose des lymphocytes T qui a un effet délétère sur la réponse T spécifique [21]. On retient des études menées chez l'Homme et chez l'animal un schéma selon lequel une activation précoce des lymphocytes T caractérisée par la production d'IL2 et d'IFN γ suivie de l'induction d'une réponse T immunosuppressive (production d'IL10 et d'IL1RA) est associée à une évolution péjorative. Une étude menée chez 4 patients survivants a montré cependant l'existence d'une réponse lymphocytaire T importante [22]. Il s'agissait toutefois de patients pris en charge dans des conditions optimales de soins dans un centre médical aux États-Unis.

L'échec des stratégies d'immunothérapie passive a longtemps fait douter de l'importance des anticorps dans la réponse immunitaire anti-Ebola. Cependant les résultats récents montrent qu'il y a une forte corrélation entre la production d'anticorps spécifiques et la survie après infection et que cette réponse anticorps est importante notamment chez les patients asymptomatiques [21, 23]. Les résultats obtenus après vaccination avec le vaccin rVSV-ZEBOV semblent confirmer l'importance de la réponse anticorps (cf. plus loin) et mettent en évidence le rôle probable de la réponse T CD4+ dans la maturation de ceux-ci [24]. Si la réponse anticorps semble désormais reconnue, celle-ci reste à caractériser plus en détails et l'importance relative des effets neutralisants et de ceux médiés par le fragment Fc, *via* l'ADCC¹, reste imparfaitement connue [23].

Réponses immunitaires post-vaccinales (vaccin rVSV-ZEBOV)

Le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) a été choisi comme vecteur vaccinal pour de nombreuses raisons, notamment techniques. Si la séroprévalence des anticorps anti-VSV est faible, voire nulle, dans la population humaine, l'inoculation de ce vecteur viral sous forme non modifiée peut induire rapidement l'induction d'anticorps neutralisants anti-vecteur après une seule injection. Cela rend son utilisation ultérieure impossible, ce qui a conduit à le pseudotyper en lui faisant exprimer des protéines d'enveloppe issues des virus contre lesquels on souhaitait développer un vaccin (Ebola, Lassa, VIH, ...). Le vaccin rVSV-ZEBOV est un vaccin vivant atténué dont la composition est le VSV recombinant (11481 nt) déleté du gène codant la GP d'enveloppe du VSV et remplacé par le gène codant la GP d'enveloppe de la souche ZEBOV.

¹ Fc : fragment constant ; ADCC : antibody-dependent cellular cytotoxicity

Dans les modèles animaux les études initiales utilisant le vaccin rVSV-ZEBOV ont montré une protection de 100 % chez 4 macaques cynomolgus après une seule vaccination IM (1 mL) de 1×10^7 PFU/mL [25]. L'efficacité du vaccin dans ce modèle semble inférieure lorsqu'il est administré en post-exposition, seulement 50% des singes ayant été protégés lorsqu'ils ont reçu l'injection 30 minutes après l'exposition [26]. Cependant, une étude réalisée avec la souche issue de l'épidémie récente a montré qu'une vaccination effectuée jusqu'à 7 jours post-exposition pouvait s'avérer protectrice [27]. Des études ont également été menées dans les modèles murins et ont montré l'efficacité de ce vaccin. Tant dans les modèles simiens que dans les modèles murins, l'efficacité de la vaccination s'est avérée aussi bonne quelle que soit la voie d'administration (intranasale, orale ou intramusculaire) du vaccin [28, 29]. Il est à noter enfin que le vaccin rVSV-ZEBOV n'induit une protection efficace et reproductible que contre la souche Zaïre et qu'une protection hétérotypique nécessiterait probablement de recourir à des stratégies plus complexes [30].

Les études menées sur le modèle souris montrent que celles-ci développent des anticorps neutralisants et qu'il existe une corrélation entre le taux d'anticorps neutralisants et la protection [31]. L'importance relative des réponses T CD4+, T CD8+ et anticorps a été appréciée dans un modèle de primates non humains [32]. Dans cette étude, les animaux ont été déplétés dans les différentes sous-populations avant ou après vaccination. Les résultats indiquent que la réponse anticorps joue un rôle clef dans la protection et que si les lymphocytes T CD4+ sont importants dans la génération des anticorps (effet délétère de leur déletion en pré-vaccination), ils ne semblent pas avoir de rôle dans la protection induite par le vaccin (absence d'impact lorsqu'ils sont supprimés après infection).

En raison de l'urgence de santé publique de l'épidémie 2013-2015 en Afrique de l'Ouest, le vaccin rVSV-ZEBOV a été administré à plus de 16.000 personnes dans 8 essais cliniques de phase 1 et dans 7 essais cliniques de phases 2-3. D'autres études sont actuellement en cours.

Les résultats de l'étude dose-réponse de phase 1b montrent une bonne efficacité sur l'induction d'anticorps [33]. Cette étude a été menée en deux phases avec des doses de vaccin allant initialement de 3×10^3 jusqu'à 3×10^6 PFU/mL (cohorte de 256 sujets) puis de 3×10^6 /mL jusqu'à 1×10^8 PFU/mL (cohorte de 162 sujets). La réponse immunitaire était appréciée aux jours 7, 14, 28, 56, 84, 180 et 360 post-vaccination par la détection d'anticorps neutralisants en ELISA et par un test plus spécifique de neutralisation en plaque (PRNT60). La séroconversion était définie comme (i) la présence en ELISA d'un taux d'anticorps supérieur ou égal au 1/200 ou d'une augmentation du titre d'au moins 4 fois par rapport au titre pré-vaccinal et (ii) une augmentation du titre d'au moins 4 fois par rapport au titre de base pour le PRNT60. Toutes les doses vaccinales ont induit une forte réponse immunitaire. Cependant les résultats ont clairement montré une relation effet-dose en termes de séroconversion précoce (J14). La dose de 1×10^7 PFU, retenue pour les essais de phase 3, permettait d'obtenir à J28, en ELISA une GMT de 1624 (IC 95% de 1146-2302) avec un taux de séroconversion de 95.7% (IC 95% de 85.5-98.8) et une GMT de 250 (IC 95% de 176-355) avec un taux de séroconversion de 97.5% en PRNT60, les taux de séroconversion se maintenant avec les deux tests jusqu'à J360.

Les taux de séroconversion se sont avérés moins élevés dans l'essai de phase 2 qui a inclus 1500 volontaires et dans lequel l'efficacité du vaccin rVSV-ZEBOV a été comparée à celle du vaccin ChAD3-EboZ (vaccin recombinant dérivé d'un adénovirus de chimpanzé de type 3 codant la GP de ZEBOV) [34]. Un test ELISA a été réalisé à J7, M1, M6 et M12 chez l'ensemble des sujets. Des tests plus rapprochés (J3, J10 et J14) ont été effectués chez 24 sujets dans le cadre d'une étude de « shedding » du vaccin. Il est à noter que 3% des sujets inclus dans le groupe rVSV-ZEBOV avaient des anticorps anti-GP Ebola à l'entrée dans l'étude. La cinétique d'apparition des anticorps était la même que dans l'étude de phase 1. Les taux de séroconversion dans le groupe rVSV-ZEBOV ont été de 83,7% (80,4-87,1) à 1 mois, de 78,4 % (7,6-82,1) à 6 mois et de 79,5% (75,8-83,1) à 12 mois. Il est à noter que, comme pour l'essai de phase 1, l'âge médian se situait aux alentours de 30 ans et qu'il n'existait pas de différence de réponse entre les hommes et les femmes. Enfin, chez 78 sujets infectés par le VIH (charge virale et taux de CD4 non rapportés) inclus dans l'étude, le taux de séroconversion a été inférieur à celui des sujets

séronégatifs pour VIH, bien que le faible nombre de patients inclus ne permette pas de conclure quant à la significativité statistique de cette différence.

Les études conduites chez l'animal ont montré que le vaccin rVSV-ZEBOV était susceptible d'induire une réponse à long terme, les souris étant protégées jusqu'à 9 mois [28] et les cobayes jusqu'à 18 mois après vaccination [35]. Les essais de phases 1 et 2 menés chez l'Homme et décrits plus haut montrent que le taux d'anticorps se maintient au moins un an. Une étude publiée récemment a permis d'étudier la durabilité de cette réponse à plus long terme chez un sous-groupe de volontaires vaccinés en Suisse ; 81 sujets ont pu avoir un suivi prolongé de deux ans. Parmi ceux-ci, 44 qui avaient reçu des doses de 10 à 50×10^6 PFU et étaient tous séropositifs à 28 jours le sont restés à deux ans, alors que seuls 89% des 37 volontaires ayant reçu une dose plus faible ($0,3 \times 10^4$ PFU) sont restés séropositifs à deux ans.

La réponse lymphocytaire T post-vaccinale a pour l'instant été peu étudiée ; cependant, des travaux sont en cours afin de mieux comprendre son éventuel impact.

Au total, le vaccin rVSV-ZEBOV induit une réponse immunitaire protectrice précoce contre le virus Ebola souche Zaïre reposant sur la production d'anticorps neutralisants et peut-être également un effet sur l'immunité innée à la phase très précoce. Cette réponse est pour l'instant mal connue aux âges extrêmes de la vie – ce qui ne pose pas de problème si on envisage la vaccination de personnels soignants- mais également chez les sujets immunodéprimés et notamment ceux infectés par le VIH. Le rôle de la réponse T CD4+ sur la réponse anticorps induite par le vaccin dans un modèle de primates non humains [32] et le plus faible taux de séroconversion des sujets infectés par le VIH dans l'essai de phase 2 [34] incitent à étudier plus en détails la réponse immunitaire post-vaccinale des soignants infectés par le VIH souhaitant recevoir ce vaccin.

4.3 Données d'efficacité en population

Étude « Ebola ça suffit »

En 2015, une étude de phase 3 randomisée, sans insu, en cluster, menée en Guinée et en Sierra Leone, intitulée « Ebola ça suffit », a évalué l'efficacité du vaccin rVSV-ZEBOV en administration IM unique (2×10^7 PFU) dans le cadre de la stratégie en anneau [36]. Cette étude a été conduite en multi-partenariat (OMS, ministère de la santé guinéen, MSF, et autres partenaires internationaux).

Après confirmation d'un cas de MVE (cas index), un cluster correspond à tous les contacts et les contacts des contacts. Les contacts sont définis comme des individus qui ont vécu dans le même foyer que le malade ou ont reçu sa visite après l'apparition de symptômes de la maladie ou qui ont été en contact physique avec le corps, des liquides corporels ou du linge lui appartenant [37]. Les contacts de contacts sont définis comme les voisins, les membres de la famille proche et ceux de la famille élargie [37]

Dans cette étude, 98 clusters ont été inclus : 4539 contacts et contacts de contacts (51 clusters) ont été randomisés dans le groupe vaccination immédiate et 4557 contacts et contacts de contacts (47 clusters) ont été randomisés dans le groupe vaccination retardée (21 jours après randomisation), (cf. tableau 2 en annexe 4). L'objectif primaire était d'évaluer « l'efficacité » contre la MVE en comparant vaccination immédiate vs retardée, parmi les sujets éligibles à la vaccination. [38] (cf. figures en annexe 4). Au final, 2119 sujets ont été vaccinés immédiatement et 2041 ont été vaccinés 21 jours après la randomisation.

Pour cette étude comparant tous les vaccinés dans le groupe vaccination immédiate vs tous les éligibles dans le groupe vaccination retardée, aucun cas de MVE n'est survenu dans le groupe vaccination immédiate dans les 10 jours ou plus après la vaccination, alors que 16 cas (provenant de 7 clusters) sont survenus, dans le groupe vaccination retardée. L'efficacité vaccinale était de 100% (IC95% de 68,9-100), (cf. tableau 3 en annexe 4).

Après cette étude, à la suite de l'identification d'une nouvelle chaîne de transmission de virus Ebola en zone forestière en Guinée, en mars 2016, 4 anneaux de 1510 personnes ont été

vaccinés. Parmi ceux-ci, 303 étaient des enfants (6-17 ans) et 307 étaient des professionnels exposés. Aucun cas de MVE n'a été observé (données OMS).

Concernant les populations particulières, notamment les femmes enceintes et allaitantes, peu de données sont disponibles.

Chez les sujets infectés par le VIH, une sous-étude de phase 2 a été réalisée chez 22 personnes. En post-vaccination, 1 sujet a présenté un événement indésirable grave. Une autre étude de phase 2 incluant des sujets VIH+ est en cours au Canada, au Burkina Faso et au Sénégal.

Données en post-exposition

Peu de données sont disponibles sur la vaccination en post-exposition: 7 sujets ont reçu une dose en post-exposition et aucun n'a présenté de signes d'infection ou de MVE. Trois cas ont fait l'objet de publications : un cas à la suite d'un accident de laboratoire et deux expositions potentielles sur peau lésée à la suite d'une piqûre par une aiguille [39-41].

Le 1^{er} cas était une exposition accidentelle, dans un laboratoire de recherche en Allemagne, en 2009, suite à une piqûre avec une aiguille contenant du ZEBOV (1.4×10^8 copies/ml mesuré par RT-PCR après exposition). Dans les 48 heures après l'exposition, une dose de 5×10^7 pfu/ml de vaccin a été administrée. Le patient a été hospitalisé en isolement avec surveillance clinique et biologique pendant 21 jours. Une fièvre est survenue dans les 12h après la vaccination. Une faible virémie a été détectée par RT-PCR pour la nucléoprotéine du VSV et la GP vaccinale du virus Ebola, mais la recherche spécifique du gène L de ZEBOV (qui code la polymérase du virus Ebola) est restée négative, traduisant une faible virémie du rVSV et une absence de réplication de ZEBOV. La fièvre a disparu à la fin de la 3^{ème} journée et les tests PCR sont restés négatifs les jours suivants [40].

Le 2^{ème} cas ayant fait l'objet d'une publication était une exposition potentielle sur peau lésée, en 2014, dans un centre de soins au Sierra Leone. Le médecin s'est piqué avec une aiguille initialement plantée dans un flacon de perfusion, au moment où il l'a déposée dans le collecteur à aiguilles. Celle-ci a transpercé les deux gants et a causé un saignement du doigt. Même si les gants ne paraissaient pas souillés, ils avaient été en contact avec un malade hautement virémique. Dans les 48 heures après l'exposition, une dose $> 1 \times 10^8$ pfu/ml de vaccin a été administrée. Après rapatriement en urgence, le patient a présenté une fièvre dans les 12 heures après la vaccination, ainsi que des nausées, des myalgies, des arthralgies et des frissons qui ont disparu au cours des 3 à 5 jours suivants. Les résultats de RT-PCR ont été transitoirement positifs pour la nucléoprotéine du VSV et la GP vaccinale du virus Ebola, mais négatifs pour la protéine VP40 du virus Ebola sauvage. De plus, le sujet a développé des anticorps spécifiques vis-à-vis de la GP présente dans le vaccin et non de la protéine VP40 du virus sauvage [41].

Le 3^{ème} cas, survenu en 2014 au Libéria, concernait également un médecin avec exposition potentielle sur peau lésée. Celle-ci s'est piquée avec une aiguille non usagée ayant transpercé ses deux gants qui avaient été préalablement en contact avec la peau d'un malade à MVE confirmée. Après rapatriement en urgence, elle a reçu dans les 48 heures suivant l'exposition une dose supérieure à 1×10^8 pfu/ml de vaccin ; le lendemain de la vaccination, elle a présenté une fièvre qui a disparu dans les 24 heures. L'absence d'infection par le virus sauvage a été démontrée par la négativité d'un test PCR spécifique du gène L de ZEBOV. En revanche le test PCR dirigé contre la protéine vaccinale GP de ZEBOV est resté positif pendant 5 jours [39].

Données de tolérance

Les résultats de 8 essais cliniques de phase 1/1b, réalisés en Afrique, aux États-Unis et en Europe et de 7 autres essais de phase 2/3 encore en cours ont permis d'établir le profil de sécurité du vaccin rVSV-ZEBOV². Au cours de ces essais, environ 16.000 sujets ont été vaccinés avec une dose supérieure ou égale à 2×10^7 pfu.

² Cf. le site Internet : <https://clinicaltrials.gov/>.

Les données de sécurité rapportées dans les essais cliniques menés avec le vaccin rVSV-ZEBOV permettent de conclure à un profil de sécurité rassurant. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont transitoires, de courte durée, d'intensité légère à modérée, et dose-dépendants (augmentation de leur fréquence et de leur intensité avec la dose). Ces effets indésirables sont principalement locaux (survenue dans les 24 heures ; durée médiane de 2 jours) à type de douleur au point d'injection (moins fréquemment un gonflement ou un érythème au point d'injection) mais aussi systémiques à type de céphalées, fièvre, fatigue, arthralgies, myalgies, frissons, syndrome grippal et nausées (délai de survenue médian de 1 jour et durée médiane de 2 à 5 jours selon les effets indésirables).

Les effets indésirables du vaccin rVSV-ZBOV des 3 principales études sont détaillés ci-après.

- Dans une étude dose-réponse de phase 1b vs placebo, incluant 512 participants dont 418 vaccinés. [33], il a été rapporté une sensibilité locale (35,4%), des douleurs du bras (29,7%), une rougeur (1,9%), un gonflement (1,4%), et plus rarement des céphalées, une fatigue, des myalgies, de la fièvre, des frissons et des douleurs articulaires.
- Dans une étude de phase 2 contrôlée, randomisée évaluant la sécurité et l'efficacité de 2 vaccins contre placebo, incluant 1500 sujets (dont 1000 vaccinés et 500 dans le groupe témoin), un suivi sur 12 mois [34] a objectivé des céphalées (31,9% dans le groupe rVSV-ZEBOV vs 25,1% dans le groupe Chad3-EBO-Z), des réactions au point d'injection (30,9% vs 28,5%), des douleurs musculaires (26,9% vs 22,3%), de la fièvre (30,5% vs 23,9%) et une fatigue (15,4% vs 14%). Des douleurs articulaires (5%), des nausées et des éruptions cutanées (1,2%) ont été rapportées moins fréquemment.
- Dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert incluant 5837 vaccinés selon une stratégie en anneau [36], il a été observé des céphalées (25,4%), une fatigue (18,9%), des arthralgies (17,9%) et des douleurs musculaires (13,1%). Quarante-deux événements indésirables graves ont été rapportés dont 2 ont été reliés de façon probable au vaccin rVSV-ZEBOV (une réaction fébrile et une anaphylaxie) et 1 troisième de façon possible (syndrome grippal).

Une arthrite post-vaccination (touchant notamment plusieurs articulations), d'intensité légère à modérée et non dose-dépendante, a été rapportée chez moins de 5% des sujets vaccinés par rVSV-ZEBOV dans la majorité des études. L'arthrite était définie comme une diminution de la mobilité, une synovite ou un épanchement survenus entre J5 et J56 après la vaccination [33]. Le délai de survenue médian de l'arthrite était de 12 jours (0 à 23 jours) et sa durée médiane était de 8 jours (2 à 47 jours). Dans la majorité des cas, l'évolution a été favorable en quelques semaines. Cependant, chez quelques sujets, l'arthrite a persisté (jusqu'à 6 mois post-vaccination chez un sujet) ou a récidivé.

Dans une étude de phase 1b, des cas d'arthrite ont été rapportés chez 4,5% (19/418) des sujets vaccinés avec un délai de survenue médian de 12 jours (extrêmes de 0 à 23 jours) et une durée médiane de 8 jours (extrêmes de 2 à 47 jours) versus 3,2% dans le groupe placebo (délai de survenue médian de 15 jours et durée médiane de 47 jours). Parmi les 19 cas d'arthrite, 42,1% (8/19 sujets) concernaient 2 articulations, 36,8% (7/19) une seule articulation et 21,1% (4/19 sujets) 3 articulations ou plus. Tous les cas rapportés ont guéri spontanément [33] (cf. Tableau 1 en annexe 4).

Dans une étude de phase 1, d'escalade de dose, incluant 115 participants en Suisse, 22% des sujets (11/51) ont présenté des arthralgies, d'intensité généralement légère (pas d'antécédents d'arthrite), dans les 11 jours suivant la vaccination (extrêmes de 9 à 13 jours). Deux articulations étaient touchées en moyenne, avec gonflement et mise en évidence à l'échographie d'une ténosynovite ou d'une bursite touchant au moins une articulation. L'arthrite a été confirmée chez 9 des 11 sujets (le diagnostic reposait notamment sur l'imagerie). La durée médiane était de 8 jours (extrêmes de 4 à 87 jours) avec amélioration de la douleur au bout d'une semaine. A 6 mois post-vaccination, l'arthrite avait guéri chez 10/11 sujets. Un sujet a présenté une arthrite persistante à 6 mois post-vaccination avec œdème des articulations périphériques.

Par ailleurs, 3 des 11 sujets ayant développé une arthrite ont également présenté une légère éruption maculopapuleuse, principalement sur les membres, entre 7 et 15 jours post-vaccination et d'une durée de 7 à 15 jours. L'éruption était associée à quelques vésicules sur les doigts et les orteils. L'analyse histologique d'une papule a révélé un infiltrat dermique T-lymphocytaire. Les lésions vésiculaires étaient évocatrices d'une dermatite sub-épidermique avec des kératocytes nécrotiques contenant de nombreux antigènes VSV (réplication locale). Chez ces 3 sujets, le génome de rVSV a été identifié par RT-PCR jusqu'à J17 [42].

Une recherche des facteurs de risque d'arthrite a été réalisée dans une étude de phase 1 [42] et une étude de phase 3 (données non publiées). Dans l'étude de phase 1, les auteurs n'ont pas identifié d'association entre l'arthrite et l'âge, le sexe, des antécédents d'arthralgie ou la virémie [42]. Cependant, dans l'étude de phase 3 incluant 1193 participants, il a été montré une association entre des antécédents d'arthrite, le sexe féminin et le risque de développer une arthrite post-vaccination (données non publiées).

Par ailleurs, des manifestations cutanées (dermatite, éruptions maculaire, maculopapuleuse, purpurique, pétéchiale, vascularite cutanée, ...) et des événements muqueux (ulcères buccaux) d'intensité légère à modérée, de courte durée et non dose-dépendants ont été rapportés dans plusieurs études.

Dans une étude de phase 1b, ce type d'événement indésirable a été rapporté chez 5,7% des sujets vaccinés (8,5% à la dose de 2×10^7 pfu/ml) avec un délai de survenue médian de 9 jours [extrêmes de moins de 24 heures à 41 jours] et une durée médiane de 7 jours [extrêmes de 1 à 32 jours]. L'évaluation a été favorable dans tous les cas. Une éruption pétéchiale et 2 éruptions purpuriques prurigineuses (l'une généralisée et associée à une arthrite et l'autre localisée aux extrémités inférieures) d'évolution favorable ont été rapportées. Pour 2 sujets, la biopsie a mis en évidence une inflammation périvasculaire lymphohystiocytaire [33] (cf. tableau 1 en annexe 4).

Dans une étude de phase 1 randomisée versus placebo, 3 sujets ont présenté une légère éruption maculopapuleuse principalement sur les membres, associée à une arthrite, 7 à 15 jours post-vaccination. L'éruption était associée à quelques vésicules sur les doigts et les orteils. L'analyse histologique d'une papule a révélé un infiltrat dermique T-lymphocytaire. Les lésions vésiculaires étaient évocatrices d'une dermatite sub-épidermique avec des kératocytes nécrotiques contenant de nombreux antigènes VSV (réplication locale). Chez les 3 sujets, le génome de rVSV a été identifié par RT-PCR jusqu'à J17 [42].

5. Aspects éthiques

Les problèmes éthiques soulevés par la lutte contre le virus Ebola ont fait l'objet de diverses réflexions dont celles des panels d'experts réunis par l'OMS depuis 2014 (épidémie de 2013-2015).

Le HCSP réaffirme les principes éthiques émis par les experts OMS quant à "la transparence de tous les aspects des soins, le consentement éclairé, la liberté de choix, la confidentialité, le respect de la personne, la préservation de la dignité et l'implication de la communauté (cf. annexe 5, considérations éthiques sur le vaccin rVSV-ZEBOV et la vaccination des professionnels de santé recommandée par le HCSP).

6. Données des autres médicaments

Lors de l'épidémie Ebola de 2013-2015, plusieurs options thérapeutiques potentielles à différents stades de développement clinique et non clinique avaient été identifiées par l'OMS et avaient fait l'objet d'un article 5.3 au niveau européen (recommandations de l'EMA aux agences de santé nationales sur ces différentes options). Un rapport public de ces recommandations a été publié sur le site de l'EMA [43].

A cette époque, les options thérapeutiques suivantes avaient été étudiées :

- des antiviraux : favipiravir, brincidofovir, GS-5734, BCX4430, AVI-7537 et TKM-100802/130803 (TKM-Ebola) ;
- des anticorps monoclonaux : ZMapp (et ZMabs) ;
- des fragments d'immunoglobuline d'origine équine : Anti-Ebola F(ab')₂ ;
- un anticorps polyclonal purifié d'origine bovine : EBOTAb.

Depuis, plusieurs développements ont été arrêtés ou suspendus, ce qui est le cas notamment pour le brincidofovir, TKM-Ebola, AVI-7357 et Anti-Ebola F(ab')₂. Un autre produit à base d'anticorps monoclonaux (MIL77) a été également évoqué comme option thérapeutique possible par l'OMS mais peu d'informations sont disponibles sur ce produit de production chinoise. Par ailleurs, des incertitudes demeurent à ce jour sur la poursuite du développement de ZMabs et EBOTAb. Une publication de 2017 fait un état des lieux des différentes options thérapeutiques disponibles [44], sans mentionner ZMabs, EBOTAb et Anti-Ebola F(ab')₂.

Dans la note du 17 mai 2018 [45], l'OMS fournit des données résumées sur les traitements expérimentaux dont le développement est poursuivi (antiviraux GS-5734 et favipiravir ; anticorps monoclonaux ZMapp), et mentionne deux autres options thérapeutiques : il s'agit de l'anticorps monoclonal mAb 114 et d'un mélange de trois anticorps monoclonaux appelés REGN3470-3471-3479.

À ce jour, en fonction de l'état actuel des connaissances et d'après cette note de l'OMS, les 2 options thérapeutiques à favoriser en première intention seraient le Zmapp et le remdesivir.

À noter que les informations sont susceptibles d'évoluer, au regard des informations fournies par l'OMS ou par les firmes concernées.

LE HCSP TIENT COMPTE :

1. **Des éléments à prendre en considération pour définir une stratégie vaccinale chez les personnes déployées en zone épidémique.**

Les éléments en faveur d'une vaccination en zone épidémique :

- un risque réel, mais de niveau variable selon l'ampleur de l'épidémie, les fonctions exercées et les comportements individuels, y compris pour les personnels qui, par la nature de leurs missions, ne sont pas censés être en contact proche avec des personnes atteintes de MVE ;
- la létalité élevée de la MVE chez les soignants ;
- la disponibilité d'un vaccin ;
- la stratégie vaccinale soutenue par l'OMS (utilisation d'un vaccin en situation épidémique en usage compassionnel) ;
- le schéma vaccinal à une seule dose ;
- l'efficacité sur la souche Zaïre responsable de l'épidémie actuellement en cours en RDC ;
- l'obtention rapide d'une réponse immunitaire humorale satisfaisante (10-14 jours) ;
- la tolérance à court terme satisfaisante ;
- la durée de l'immunité humorale supérieure à 12 mois.

Les éléments nécessitant une réflexion :

- la réduction significative du risque d'infection par un strict respect des mesures de prévention appropriées (port des EPI, formation des personnels, ...) ;
- l'efficacité vaccinale limitée à la souche Ebola Zaïre ;
- un recul insuffisant sur les données de tolérance ;
- une immunogénicité à long terme non connue ;
- les effets indésirables connus : fièvre, arthralgies, éruptions cutanées ;
- les aspects éthiques et réglementaires (vaccin sans autorisation de mise sur le marché (AMM) à ce jour) ;
- la place du volontariat dans la vaccination, et l'acceptation des incertitudes concernant le vaccin ;
- les modalités de recueil et du suivi des événements indésirables immédiats et, s'ils existent, retardés.

Le moment optimal de la vaccination

Une vaccination en métropole avant le départ présente l'avantage :

- d'être réalisée en milieu sécurisé ;
- de permettre de différencier les potentiels effets indésirables liés au vaccin des événements de santé pouvant survenir à la suite d'un transfert dans un nouvel environnement géographique ;
- de permettre au sujet vacciné de bénéficier, en cas d'événement indésirable, des garanties octroyées par le gouvernement français ;
- de pouvoir observer un délai minimum de 10 jours et, si possible, de 15 jours avant le déploiement en zone épidémique, soit le délai nécessaire estimé à la mise en place de la réponse immunitaire.

Au total, la balance bénéfiques/risques d'une vaccination avant le départ pour les personnels à risque potentiel d'exposition, déployés en zone d'épidémie de MVE, est considérée comme favorable.

2. Des éléments à prendre en considération pour définir une stratégie vaccinale chez les personnels des ESR en France

Les éléments en faveur d'une vaccination en pré-exposition :

- la létalité élevée de la MVE observée chez les soignants ;
- la disponibilité d'un vaccin utilisé en situation épidémique avec le soutien de l'OMS (usage compassionnel) ;
- la tolérance à court terme satisfaisante ;
- le droit à être vacciné dès lors que le vaccin est disponible (éthique).

Les éléments nécessitant une réflexion pour une vaccination en France en pré-exposition :

- la probabilité jugée très faible de cas importés ou rapatriés (2 cas en France lors de l'épidémie 2013-2015) ;
- le risque très faible d'infection si les mesures de prévention appropriées (port des EPI, formation des personnels, ...) sont respectées ;
- l'efficacité vaccinale limitée à la souche Ebola Zaïre ;
- l'expérience encore limitée de cette vaccination chez l'Homme et notamment le recul insuffisant sur les données de tolérance ;
- les aspects éthiques et réglementaires (vaccin sans AMM à ce jour) ;
- les incertitudes sur l'immunogénicité à long terme ;
- l'acceptabilité hors épidémie ;
- la place du volontariat dans la vaccination, et l'acceptation des incertitudes concernant le vaccin ;
- les modalités de recueil et de suivi des événements indésirables immédiats et, s'ils existent, retardés
- l'existence de possibles alternatives, avec la mise à disposition de médicaments antiviraux et d'anticorps monoclonaux (d'expérience très limitée et sans AMM à ce jour).

Au total, la balance bénéfiques/risques pour les personnels en France est difficile à établir, en pré-exposition, la probabilité de cas importés ou rapatriés étant très faible.

LE HCSP PRECONISE :

1. Pour tous les professionnels se rendant dans la zone épidémique, en fonction du niveau d'exposition attendu après analyse avec les organisateurs des tâches futures :
 - en cas de risque professionnel élevé ou modéré : de recommander la vaccination, à réaliser en France, au minimum 10 jours et préférentiellement 15 jours avant le déploiement sur zone ;
 - en cas de risque professionnel faible : d'informer et de donner la possibilité d'être vaccinés après avoir évalué avec ces professionnels le risque (comportement personnel et de la population, fonctions exercées, taux d'attaque de l'infection, ...) auquel ils seront exposés, en fonction des possibilités d'anticipation du niveau de risque.

Ces recommandations sont à adapter selon l'intensité de l'épidémie et son niveau de maîtrise en population générale.

2. Pour les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de MVE en France (ESR), notamment ceux qui seraient en contact direct avec le patient ou leurs produits biologiques ;
 - de ne pas recourir à une vaccination à titre systématique mais de la rendre accessible aux personnes qui souhaiteraient être vaccinées ;
 - de mettre en place une vaccination réactive, si un cas était rapatrié dans un ESR ;
 - de vacciner immédiatement après un accident d'exposition un sujet n'ayant pas été vacciné (post-exposition) ;
 - d'organiser le système d'approvisionnement de vaccins garantissant la possibilité de vacciner les personnes dans un délai de 24 heures après que la décision de vaccination a été prise.

3. Que, dans tous les cas, outre les rappels sur les modes de transmission et la dangerosité du virus Ebola, la vaccination fasse l'objet :
 - d'une information claire et loyale sur le stade de développement du vaccin, l'efficacité vaccinale observée (niveau de protection et durée selon les connaissances actuelles), les possibles effets indésirables ;
 - de compléments d'informations sur la nécessité d'une observation stricte des mesures barrière indispensables à connaître et à maîtriser pour prévenir les contaminations, la vaccination ne dispensant pas de leur respect, et d'une déclaration de tout accident d'exposition ;
 - de la mise en place par l'ANSM d'un dispositif spécifique de recueil et de suivi renforcé des événements indésirables immédiats et retardés.

<p>Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.</p>

***Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.
L'avis a été présenté à la séance du 22 juin 2018 de la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » du Haut Conseil de la santé publique et a été voté par voie électronique le 29 juin 2018 : 13 membres qualifiés sur 18 ont participé au vote. Aucun conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votes pour, 0 vote contre, 1 abstention.***

Références bibliographiques

- [1]. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Epidémies Ebola : quels enseignements ? Actualité et dossier en santé publique (ADSP). Mars 2017 ; n°98, p 11-54.
- [2]. Glynn JR et al. Asymptomatic infection and unrecognised Ebola virus disease in Ebola-affected households in Sierra Leone: a cross-sectional study using a new non-invasive assay for antibodies to Ebola virus. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):645-653. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30111-1.
- [3]. Bray M, Davis K, Geisbert T, et al. A mouse model for evaluation of prophylaxis and therapy of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 1998; 178: 651-61 <http://jid.oxfordjournals.org/content/178/3/651.long>
- [4]. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA.* 1997; 278: 399-411
- [5]. Bausch DG et al. Assessment of the Risk of Ebola Virus Transmission from Bodily Fluids and Fomites. *J Infect Dis.* 2007; 196 Suppl2, S142-147
- [6]. Varkey JB et al. Persistence of Ebola Virus in Ocular Fluid during Convalescence. *N Engl J Med.* 2015; 372:2423-2427. DOI: 10.1056/NEJMoa1500306.
- [7]. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis relatif à la conduite à tenir concernant la transmission du virus Ebola après guérison clinique par les liquides biologiques et notamment par voie sexuelle. 18 novembre 2014.
- [8]. Diallo B. et al. Resurgence of Ebola Virus Disease in Guinea Linked to a Survivor With Virus Persistence in Seminal Fluid for More Than 500 Days. *Clin Infect Dis.* 2016 Nov 15; 63(10):1353-1356. Epub 2016 Sep 1.
- [9]. Vetter P et al. Ebola virus shedding and transmission : review of current evidence *J Infect Dis.* 2016; 214 Suppl3:S177-S184. Epub 2016 Jul 20.
- [10]. Jacobs M et al. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis : a case report *Lancet.* 2016 Jul 30; 388(10043):498-503. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30386-5.388:498
- [11]. Subtil F et al. Dynamics of Ebola RNA Persistence in Semen: A Report From the Postebogui Cohort in Guinea. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(12):1788-1790. doi: 10.1093/cid/cix210.
- [12]. OMS. Rapport de situation sur la maladie à virus Ebola (MVE). juin 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208876/ebolasitrep_2June2016_fre.pdf?sequence=1
- [13]. WHO. Health worker Ebola infections in Guinea, Liberia and Sierra Leone. Preliminary report. Geneva: World Health Organization; 2015 (WHO/EVD/SDS/REPORT/2015.1], <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/health-worker-infections/en/>
- [14]. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis relatif à la conduite à tenir concernant : l'identification et le suivi des personnes contacts d'un cas possible ou confirmé de maladie à virus Ebola ; les professionnels de santé exposés à un cas confirmé de MVE. 24 octobre 2014
- [15]. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Avis relatif à la prise en charge des personnels de santé en milieu de soins, victimes d'un AES/AEV, à partir d'un patient index cas confirmé de maladie à virus Ebola, 4 décembre 2014.
- [16]. OMS, SAGE. 2017. Relevé épidémiologique hebdomadaire. Réunion du groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination avril 2017 - conclusions et recommandation. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255611/1/WER9222.pdf>

- [17]. Schneider, W. M., Chevillotte, M. D. & Rice, C. M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32, 513–545
- [18]. Brannan, J. M. et al. Interferon alpha/beta receptor-deficient mice as a model for Ebola virus disease. *J. Infect. Dis.* 2015; 212 (Suppl. 2), S282–S294.
- [19]. Rechten A, et al Systems Vaccinology Identifies an Early Innate Immune Signature as a Correlate of Antibody Responses to the Ebola Vaccine rVSV-ZEBOV. *Cell Reports.* 2017; 20, 2251–2261.
- [20]. Cobleigh MA, Bradfield C, Liu Y, Mehta A, Robek MD. The immune response to a vesicular stomatitis virus vaccine vector is independent of particulate antigen secretion and protein turnover rate. *J Virology.* 2012; 86:4253-4261.
- [21]. Wauquier, N., Becquart, P., Padilla, C., Baize, S. & Leroy, E. M. Human fatal zaire ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2010; 4, e837.
- [22]. McElroy, A. K. et al. Human Ebola virus infection results in substantial immune activation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2015; 112, 4719–4724.
- [23]. Prescott JB et al. Immunobiology of Ebola and Lassa virus infections. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17, 195–207
- [24]. Leroy, E. M. et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet.* 2000 ; 355, 2210–2215.
- [25]. Jones SM et al. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nature Medicine.* 2005; 11:786-790.
- [26]. Feldmann H et al. Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathogens.* 2007; 3:e2. doi:10.1371/journal.ppat.0030002.
- [27]. Marzi A, et al. VSV-EBOV rapidly protects macaques against infection with the 2014/15 Ebola virus outbreak strain. *Science.* 2015; 349:739-42.
- [28]. Jones SM, Stroher U, Fernando L, Qiu X, Alimonti J, Melito P, et al. Assessment of a vesicular stomatitis virus-based vaccine by use of the mouse model of Ebola virus hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 2007; 196 Suppl 2:S404-12.
- [29]. Qiu X, et al. Mucosal immunization of cynomolgus macaques with the VSVDeltaG/ZEBOVGP vaccine stimulates strong ebola GP-specific immune responses. *PLoS One.* 2009; 4:e5547.
- [30]. Suder E et al. The vesicular stomatitis virus-based Ebola virus vaccine: from concept to clinical trials, *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2018; DOI: 10.1080/21645515.2018.1473698.
- [31]. Sullivan NJ, et al Correlates of protective immunity for Ebola vaccines: implications for regulatory approval by the animal rule. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:393e400.
- [32]. Marzi A et al Antibodies are necessary for rVSV/ZEBOV-GP-mediated protection against lethal Ebola virus challenge in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013; 110, 1893–1898
- [33]. Heppner, D Gray, Tracy L Kemp, Brian K Martin, William J Ramsey, Richard Nichols, Emily J Dasen, Charles J Link, et al. Safety and Immunogenicity of the RVSVDeltaG-ZEBOV-GP Ebola Virus Vaccine Candidate in Healthy Adults: A Phase 1b Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. *Lancet Infectious Diseases.* 2017; 17, n° 8: 854-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30313-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30313-4)

- [34]. Kennedy SB, Fatorma Bolay, Mark Kieh, Greg Grandits, Moses Badio, Ripley Ballou, Risa Eckes, et al. Phase 2 Placebo-Controlled Trial of Two Vaccines to Prevent Ebola in Liberia. *NEJM*. 2017; 377 n° 15: 1438-1447. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614067>
- [35]. Wong G, Audet J, Fernando L, Fausther-Bovendo H, Alimonti JB, Kobinger GP, et al. Immunization with vesicular stomatitis virus vaccine expressing the Ebola glycoprotein provides sustained long-term protection in rodents. *Vaccine*. 2014; 32:5722-9.
- [36]. Henao-Restrepo AM et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2017; 389, n°10068 : 505-518. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32621-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32621-6).
- [37]. OMS. Usage compassionnel d'un vaccin expérimental dans le cadre de la flambée de maladie à virus Ebola en République démocratique du Congo. Questions-Réponses. 24 mai 2018. <http://www.who.int/ebola/drc-2018/faq-vaccine/fr/>.
- [38]. British Medical Journal (BMJ). The Ring Vaccination Trial: A Novel Cluster Randomised Controlled Trial Design to Evaluate Vaccine Efficacy and Effectiveness during Outbreaks, with Special Reference to Ebola ». *BMJ*. 2015; 351: h3740. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3740>
- [39]. Cnops, L et al. Risk of Misinterpretation of Ebola Virus PCR Results After RSVV ZEBOV-GP Vaccination. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 60, no 11: 1725-1726. <https://doi.org/10.1093/cid/civ131>
- [40]. Günther, Stephan, et al. Management of Accidental Exposure to Ebola Virus in the Biosafety Level 4 Laboratory, Hamburg, Germany. *J Infect Dis*. 2011; 204, no suppl_3 : S785-90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir298>
- [41]. Lai Lilin, et al. Emergency Postexposure Vaccination With Vesicular Stomatitis Virus-Vectored Ebola Vaccine After Needlestick. *JAMA*. 2015; 313, no 12: 1249. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1995>
- [42]. Agnandji, S T., et al. Phase 1 Trials of RSVV Ebola Vaccine in Africa and Europe. *NEJM*. 2016; 374, n° 17: 1647-1660. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502924>.
- [43]. European Medicines Agency (EMA). Medicinal products under development for the treatment of Ebol. CHMP Assessment. 2016. EMA/204393/2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/03/WC500203202.pdf
- [44]. Bixler et al. Discovering Drugs for the treatment of Ebola Virus. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2017; 9: 299-317.
- [45]. WHO. Notes for the record: Consultation on Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions for Ebola Virus Disease (EVD). 17/05/2018.

ANNEXES

Annexe 1

Saisine de la Direction générale de la santé (DGS)

Annexe 2

Composition du groupe de travail et Auditions

Annexes 3

Tableau du niveau de risque de transmission du virus Ebola pour un personnel soignant selon le type d'exposition, avec un patient atteint de MVE confirmée

Annexe 4

Tableaux et figures de données sur la vaccination, ANSM

Annexe 5

Considérations éthiques sur le vaccin rVSV-ZEBOV et la vaccination des professionnels de santé recommandée par le HCSP

Annexe 1 – Saisine de la Direction générale de la santé



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Paris le – 7 JUIN 2018

Direction générale de la Santé

Sous-direction veille et sécurité sanitaire
Bureau des maladies infectieuses émergentes
et des vigilances

D-18-014512

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Président du
Haut Conseil de la santé publique
18, place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Prophylaxie vaccinale et traitement des patients contaminés par la maladie à virus Ebola

Depuis le début mai 2018, les autorités sanitaires de la République Démocratique du Congo (RDC) ont rapporté de nombreux cas de maladie à virus Ebola dans la province de l'Équateur (50 cas dont 25 décès au 30 mai 2018). La RDC, en lien avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de nombreux Etats, dont la France, est mobilisée pour lutter contre l'expansion de l'épidémie.

Le virus Ebola est responsable de fortes fièvres et d'hémorragies souvent mortelles chez l'homme. Il se transmet facilement entre humains par contact direct avec le sang ou autres liquides biologiques de personnes infectées, par les soins et certains rites mortuaires, ainsi que par contact avec des environnements contaminés par ces liquides.

En juin 2017, l'OMS a défini, via le *Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization*, une stratégie de vaccination. Le SAGE recommande une vaccination en anneaux, telle qu'elle a été mise en œuvre en Guinée en 2015, dans un essai clinique de phase III du vaccin rVSV-ZEBOV. Elle doit être adaptée aux conditions sociales et géographiques des zones touchées par la flambée épidémique et inclure les personnes à risque, notamment :

- i) les contacts des cas confirmés, et leurs propres contacts,
- ii) les agents de santé et les agents de première ligne locaux et internationaux dans les zones touchées
- iii) les agents de santé et les agents de première ligne dans les zones où existe un risque de propagation de la flambée épidémique.

Cette stratégie est mise en œuvre sur le terrain par les autorités locales depuis le 21 mai 2018. L'OMS a mis à disposition plus de 4 000 doses de vaccin pour vacciner en anneau autour de patients atteints de maladie à virus Ebola (MVE) ainsi que pour les professionnels de santé exposés à un risque de contamination.

Ainsi, au vu de l'avis de l'OMS et de la disponibilité du vaccin « rVSV-ZEBOV », je souhaite avoir votre avis afin de déterminer la place de la prophylaxie vaccinale en pré ou post-exposition pour les populations suivantes :

- les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de MVE sur le territoire national, notamment ceux qui seraient en contact direct avec le patient ;
- les professionnels se rendant dans la zone épidémique, en fonction du niveau d'exposition :
 - les personnels en contact avec des patients à risque de MVE ou un environnement contaminé ;
 - les épidémiologistes ;
 - les autres intervenants sans contact direct avec les patients ou leur environnement.

Je souhaite également disposer de votre avis sur les indications en prophylaxie et en curatif des traitements suivants identifiés par l'ANSM :

- des antiviraux : Favipiravir, Remdesivir
- des anticorps monoclonaux : ZMapp,

Pour élaborer votre avis sur les deux points ci-dessus, vous prendrez l'attache de l'ANSM, SPF et de la Commission technique des vaccinations de la Haute autorité de santé.

Je vous remercie de me faire part de l'avis du HCSP en urgence pour le 22 juin sur partie vaccination et le 13 juillet 2018 pour la partie traitement.

Mes services se tiennent à votre disposition pour toute question complémentaire.

Le Directeur Général de la Santé,
Professeur Jérôme SALOMON



Annexe 2 - Composition du groupe de travail (GT) et auditions

Sylvain Baize, CNR FHV

Thierry Blanchon, HCSP, CS MIME

Céline Chartier, ANSM

Christian Chidiac, HCSP, président du groupe de travail

Eric Delaporte, Université/CHU de Montpellier

Catherine Goujon, Institut Pasteur

Bruno Hoen, HCSP, CS MIME

Didier Lepelletier, HCSP, CS 3SP, vice-président du groupe de travail

Catherine Leport, COREB

Daniel Lévy-Bruhl, Santé publique France

François L'Hériteau, CPIAS Île-de-France

Audrey Merens-Gontier, Hôpital Bégin

Nathalie Morgensztejn, ANSM

Elisabeth Nicand, HCSP, CS MIME

Isabelle Parent du Chatelet, ANSM

Bruno Pozzetto, HCSP, CS MIME

Christophe Rapp, HCSP, CS MIME

Caroline Semaille, ANSM

Nicole Vernazza, HCSP, CS MIME

Patrick Zylberman, EHESP

Membres de la CTV de la HAS

Dominique Abiteboul, HAS,

Elisabeth Bouvet, HAS

Daniel Floret, HAS

Jean-Daniel Lelièvre, HAS

Jean-Nicolas Tournier, HAS

Personnes auditionnées ou ayant adressé une contribution

Françoise Saive, MSF Belgique

Yazdan Yazdanpanah, I3M

Secrétariat général du HCSP

Annette Colonnier, SG-HCSP

Ann Pariente-Khayat, SG-HCSP

Annexe 3 - Tableau du niveau de risque de transmission du virus Ebola pour un personnel soignant, selon le type d'exposition, avec un patient atteint de MVE confirmée. Source [14].

Type de contact	Niveau de risque	
	Présence de diarrhées et/ou vomissements et/ou hémorragies	
	NON	OUI
Contact rapproché (moins d'un mètre), sans équipement de protection individuel, en face à face avec un patient fébrile mais valide. Sans contact direct ni projection de fluide biologique.	Faible	Élevé
Contact direct sans protection avec du matériel souillé par des fluides biologiques d'un cas d'infection à Ebola	Élevé	Très élevé
Incidents cumulés lors de différentes phases de déshabillage déclaré par l'intéressé ou constaté par le binôme contrôle ou par le superviseur.	Faible	Très élevé
Exposition transcutanée, AES ou exposition muqueuse au sang ou à un fluide corporel (y inclus des selles diarrhéiques ou des vomissures), à des tissus biologiques ou à des échantillons cliniques contaminés provenant d'un patient	Maximal	Maximal

Annexe 4 - Tableaux de données sur la vaccination, ANSM

Tableau 1 : Arthrites (J5-J56) et manifestations cutanées (J0-J56) post-vaccination.

Source : Heppner DG et al. [33]

	3x10 ⁹ (n=64)	3x10 ⁹ (n=64)	3x10 ⁹ (n=64)	3x10 ⁹ (n=84)	9x10 ⁹ (n=47)	2x10 ⁹ (n=47)	1x10 ⁹ (n=48)	All vaccinees (n=418)	All placebo (n=94)
Post-vaccination arthritis, n (%)	4 (6.3%)	3 (4.7%)	3 (4.7%)	4 (4.8%)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	1 (2.1%)	19 (4.5%)	3 (3.2%)
Median onset, day (IQR, range)	11.5 (8.5-12.5; 6-13)	14.0 (10-17; 10-17)	8.0 (0-13; 0-13)	11.0 (9.5-13.5; 9-15)	17.0 (11-23; 11-23)	14.0 (12-16; 12-16)	12.0 (12-12; 12-12)	12.0 (10-14; 0-23)	15.0 (6-20; 6-20)
Median duration, days (IQR, range)	8.0 (7-11.5; 6-15)	9.0 (9-47; 9-47)	19.0 (3-30; 3-30)	8.5 (9.5-13.5; 3-19)	7.0 (2-12; 2-12)	6.5 (6-7; 6-7)	3.0 (3-3; 3-3)	8.0 (6-15; 2-47)	47.0 (37-339*; 37-339*)
Post-vaccination dermatitis, n (%)	4 (6.3%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	5 (6.0%)	3 (6.4%)	4 (8.5%)	4 (8.3%)	24 (5.7%)	3 (3.2%)
Median onset, day (IQR, range)	11.5 (10-12; 9-12)	12.5 (8-17; 8-17)	12.5 (11-14; 11-14)	9.0 (4-10; 0-15)	2.0 (0-23; 0-23)	19.0 (5-5-35; 2-41)	4.0 (2-6.5; 2-7)	9.0 (2-12; 0-41)	5.0 (3-53; 3-53)
Median duration, days (IQR, range)	5.8 (4.5-7; 4-7)	8.5 (8-9; 8-9)	8.0 (7-9; 7-9)	6.0 (4-8; 3-32)	3.0 (1-11; 1-11)	8.0 (5-5-11; 4-13)	7.0 (5-5-11; 5-14)	7.0 (4-9; 1-32)	33 (5-370*; 5-370*)
Post-vaccination arthritis and dermatitis, n (%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)	0	2 (2.4%)	0	1 (2.1%)	0	5 (1.2%)	0

For post-injection arthritis, post-hoc tests or Fisher's exact tests suggested significant association with increased age (p<0.0001), non-significant association with female sex (p=0.0778) and body-mass index (0.0963), and no association with race or ethnic origin. For post-vaccination dermatitis, post-hoc univariate analysis suggested possible associations with female sex (p=0.0724) and age (p=0.0876), but not with race or ethnic origin. *When not otherwise documented, the last study visit was imputed as the end date for an adverse event.

Table 2: Post-vaccination arthritis (day 5-56) and dermatitis (day 0-56) in the modified intention-to-treat population

Tableau 2 : Caractéristiques des clusters.

Source : Henao-Restrepo AN et al. [36]

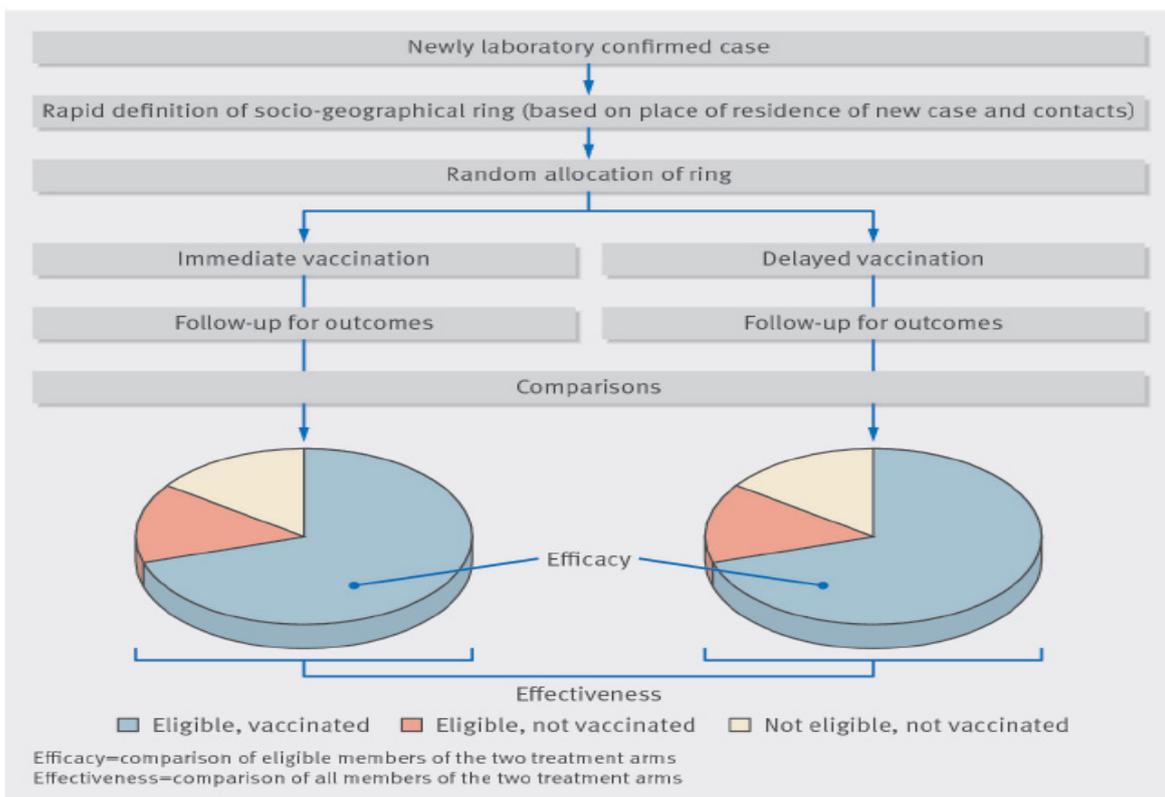
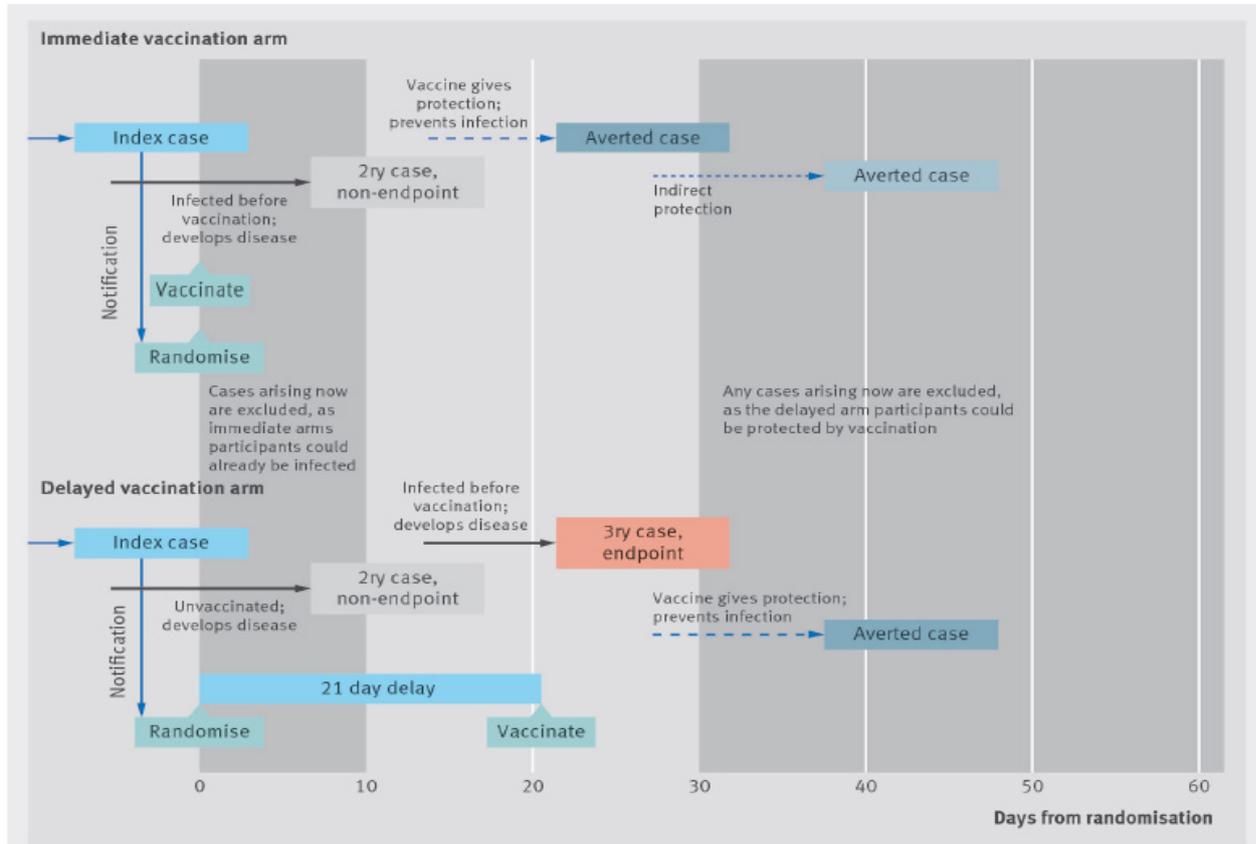
	Randomised		Not randomised	
	Assigned to immediate vaccination (51 clusters)	Assigned to delayed vaccination (47 clusters)	Assigned to immediate vaccination (19 clusters)	All clusters (117 clusters)
Index cases used to define clusters				
Age (years)	35 (18–43)	35 (27–50)	23 (13–42)	35 (20–47)
Women	27/51 (53%)	31/47 (66%)	12/19 (63%)	70/117 (60%)
Dead at time of randomisation	30/51 (59%)	32/47 (68%)	9/19 (47%)	71/117 (61%)
Time from onset of symptoms to admission to hospitalisation or isolation (days)	3·9 (2·9)	3·8 (2·6)	3·2 (2·4)	3·7 (2·7)
Time from onset of symptoms for index cases to randomisation of cluster (days)	9·7 (5·3)	11 (4·1)	..	10·3 (4·8)
Time from onset of symptoms for index cases to inclusion of cluster (days)	9·8 (5·1)	10·9 (4·1)	7·3 (3·7)	9·9 (4·6)
Characteristics of clusters				
Located in rural areas	39/51 (76%)	36/47 (77%)	9/19 (47%)	84/117 (72%)
Total number of people in cluster	80 (64–101)	81 (69–118)	105 (49–185)	83 (66–115)
Data are median (IQR), n/N (%), or mean (SD). ..=not applicable.				
Table 1: Baseline characteristics of clusters and index cases				

Tableau 3 : Effet de la vaccination sur le MVA dans différentes populations de l'étude

Source : Henao-Restrepo AN et al [36]

	All clusters*				Randomised clusters†			
	1	2	3	4	5	6	7	8
	All vaccinated in immediate (group A) vs all contacts and contacts of contacts in delayed plus all never-vaccinated in immediate or non-randomised (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible in delayed plus all eligible never-vaccinated in immediate (group B)	All contacts and contacts of contacts in immediate (group A) vs delayed (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible never vaccinated in immediate (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible and consented on day 0 visit in delayed (group B)	All vaccinated in immediate (group A) vs all eligible in delayed (group B)	All eligible in immediate (group A) vs all eligible delayed (group B)	All contacts and contacts of contacts in immediate (group A) vs all contacts and contacts of contacts in delayed (group B)
Group A								
Number of individuals (clusters)	3775 (70)	3775 (70)	7241 (70)	3775 (70)	2108 (51)	2108 (51)	3212 (51)	4513 (51)
Cases of Ebola virus disease (clusters affected)	0 (0)	0 (0)	12 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (4)	10 (5)
Attack rate	0%	0%	0.17%	0%	0%	0%	0.22%	0.22%
Group B								
Number of individuals (clusters)	7995 (116)	4507 (104)	4529 (47)	1432 (57)	1429 (46)	3075 (47)	3075 (47)	4529 (47)
Cases of Ebola virus disease (clusters affected)	34 (15)	23 (11)	22 (8)	7 (4)	10 (4)	16 (7)	16 (7)	22 (8)
Attack rate	0.43%	0.51%	0.49%	0.49%	0.7%	0.52%	0.52%	0.49%
Vaccine effect								
Vaccine efficacy/ effectiveness‡ (%; 95% CI)	100% (77.0 to 100.0)	100% (79.3 to 100.0)	70.1% (-4.9 to 91.5)	100% (-51.5 to 100.0)	100% (63.5 to 100.0)	100% (68.9 to 100.0)	64.6% (-46.5 to 91.4)	64.6% (-44.2 to 91.3)
p value§	0.0012	0.0033	0.2759	0.125	0.0471	0.0045	0.344	0.3761
*Randomly assigned and non-randomly assigned individuals who were allocated to immediate vaccination were combined. †Non-randomised immediate clusters are excluded from this analysis. ‡From fitting a β -binomial distribution to the cluster-level numerators and denominators and using an inverted likelihood ratio test to identify the lower bound for vaccine efficacy (columns 1, 2, 5, and 6); from a Cox proportional hazards model (column 3, 7, and 8); from signed test (two-sided): probability of observing endpoints in control groups among treatment-control mismatched pairs and under the null hypothesis that the vaccine has no efficacy (column 4). §From Fisher's exact test (two-sided), which is approximate for columns 1 and 2. From signed test (two-sided): probability of observing endpoints in control groups among treatment-control mismatched pairs and under the null hypothesis that the vaccine has no efficacy (column 4).								
Table 3: Effect of vaccine on cases of Ebola virus disease in different study populations								

Figures 1 et 2 : Efficacité en population (Ebola ça suffit). Source : The ring vaccination trial: a novel cluster randomized controlled trial design to evaluate vaccine efficacy and effectiveness during outbreaks, with special reference to Ebola (BMJ, 2015. [38])



Annexe 5 - Considérations éthiques sur le vaccin rVSV-ZEBOV et la vaccination des professionnels de santé recommandée par le HCSP

Depuis 2014, les problèmes éthiques soulevés par la lutte contre EBOV ont fait l'objet de diverses réflexions et notamment de la constitution de groupes d'experts [1,2] qui sont parvenus par consensus à la conclusion « *qu'il était conforme à l'éthique de proposer comme traitement ou prophylaxie potentielle des interventions qui n'ont pas encore fait leurs preuves et dont l'efficacité et les effets indésirables sont encore inconnus* ».

Concernant la vaccination contre le virus Ebola (EBOV), il faut toutefois noter que les doctrines ne sont pas fixées et que les pratiques peuvent différer selon les acteurs concernés (OMS, associations humanitaires, services de santé des armées...).

Il faut également rappeler que la vaccination des professionnels de santé contre le virus Ebola (EBOV) relève du domaine des vaccinations professionnelles [3, 4]. Les membres du HCSP sont conscients de la difficulté et des problèmes d'acceptabilité posés par une recommandation (sans obligation) graduée en fonction du niveau de risque estimé lors des actes professionnels.

L'existence d'un vaccin pose la question éthique du droit à être vacciné en contexte épidémique et des limites posées par le volontariat au sein d'un groupe professionnel qui, en France, montre des réticences à certaines vaccinations à l'instar de la population générale. En zone épidémique, la vaccination se heurte à tout un ensemble d'idées préconçues, de croyances, ou encore de fausses nouvelles [5]. L'accès à la vaccination doit néanmoins être garantie aux professionnels de santé locaux selon les mêmes modalités qu'aux professionnels des pays du Nord et inversement, selon le principe éthique de réciprocité.

La vaccination par le vaccin rVSV-ZEBOV pose en outre la question des effets indésirables potentiels à court et à long terme d'un traitement sans AMM, mais aussi des difficultés d'ordre psychosociologiques liées d'une part à la graduation des recommandations opérées au sein du personnel soignant et d'autre part à la question du volontariat, qui peuvent avoir un impact discriminant sur la cohésion des équipes soignantes.

Pour y pallier le HCSP réaffirme les principes éthiques émis par les experts OMS quant à « la transparence de tous les aspects des soins, le consentement éclairé, la liberté de choix, la confidentialité, le respect de la personne, la préservation de la dignité et l'implication de la communauté ». Le HCSP insiste sur la qualité et l'exhaustivité de l'information et sur la nécessité d'une formation à délivrer aux professionnels concernés par le vaccin rVSV-ZEBOV afin d'assurer au mieux un consentement éclairé des personnes vaccinées. Cette information doit aller de pair avec un souci permanent de discussion contradictoire afin d'assurer une bonne cohésion des équipes face à l'adversité [6]

Références

- [1]. OMS, *Comité d'éthique de l'OMS, 11 Août 2014, WHO/HIS/KER/GHE/14.1.* <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-ethical-review-summary/en/>
- [2]. Leport C., Coignard H., Diehl, J.-L., *Organisation de la réponse en France face à l'épidémie d'infection à virus Ebola en Afrique de l'Ouest – Réflexions éthiques sur l'information des patients, de leur entourage et des professionnels, Médecine et maladies infectieuses.* 2015 ; 45: 109-110.
- [3]. HCSP. Avis du 5 mars 2010 relatif à l'obligation de vaccination par le BCG des professionnels de santé.
- [4]. CSHPF. Avis du 30 septembre 2005 relatif à la vaccination par le vaccin contre la grippe humaine saisonnière des professionnels de la filière avicole.
- [5]. Epelboin A., *Veille anthropoépidémiologique francophone des épidémies émergentes : Ebola en RDC (avec la collaboration de R. Duda), 18 juin 2018 (UMR 7206 CNRS-MNHM, Musée de l'Homme).*
- [6]. Morel C. *Les décisions absurdes III*, Gallimard, 2018.

Avis produit par le Haut Conseil de la santé publique
Le 29 juin 2018
Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr