

## **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**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 6 octobre 2022,

Vu les articles L.3111-1 du code de la santé publique et L.161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;

Vu les saisines de la Direction générale de la santé (DGS) des 12 et 16 septembre 2022 ;

Vu l'avis de l'Agence nationale sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 25 août 2022 actualisé au 3 octobre 2022 concernant la mise en œuvre de la vaccination par voie intradermique en France avec les vaccins Imvanex et Jynneos contre l'infection par 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 le document intitulé « Réponses Rapides : Infection par le virus Monkeypox – Prise en charge en médecine de 1er recours » adopté par décision n°2022.0287/DC/SBP du collège de la Haute Autorité de santé du 1er septembre 2022 ;

### **ADOpte L'AVIS SUIVANT :**

Dans le contexte de la diffusion du virus Monkeypox (MPX), la HAS a été saisie par la Direction générale de la santé les 12 et 16 septembre 2022 afin d'actualiser son avis du 7 juillet 2022 susvisé et de préciser les modalités d'organisation de la campagne de vaccination contre le Monkeypox en particulier en situation de tension d'approvisionnement.

La HAS est interrogée sur les points suivants :

1. En situation de tension d'approvisionnement, la HAS a recommandé de prioriser l'injection de la première dose au plus grand nombre, l'administration de la seconde dose pouvant, si la situation le nécessite, être différée de plusieurs semaines. En parallèle, l'*European Medicines Agency* (EMA)<sup>1</sup> et l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM)<sup>2</sup> ont considéré que la voie intradermique (ID) pouvait être une alternative possible à la voie sous-cutanée (SC) dans le cas d'approvisionnements limités en vaccins. En conséquence, la DGS souhaite que la HAS actualise son avis du 7 juillet 2022, sur le schéma vaccinal complet (en termes d'opportunité et/ou de délai entre l'injection des doses) en tenant compte du contexte épidémiologique actuel au niveau national et international et évalue la pertinence de la mise en place de la vaccination intradermique, ainsi que les conditions de réalisation pour cette voie d'injection, notamment les professionnels de santé pouvant réaliser cet acte ;

---

<sup>1</sup> European Medicines Agency. EMA recommends approval of Imvanex for the prevention of monkeypox disease [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-imvanex-prevention-monkeypox-disease>

<sup>2</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. AVIS de l'ANSM concernant la mise en oeuvre de la vaccination par voie intradermique en France avec les vaccins Imvanex et Jynneos contre l'infection par le virus Monkeypox, 25 août 2022. Actualisé au 3 octobre 2022. Saint-Denis: ANSM; 2022.

2. Dans son avis du 7 juillet 2022<sup>3</sup>, outre la vaccination en post-exposition autour d'un cas confirmé, la HAS a recommandé de proposer la vaccination contre le Monkeypox en préexposition aux personnes les plus exposées au virus à savoir : i) les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) et les personnes trans rapportant des partenaires sexuels multiples, ii) les personnes en situation de prostitution ; iii) les professionnels des lieux de consommation sexuelle, quel que soit le statut de ces lieux. La DGS souhaite que la HAS évalue la pertinence de l'extension de la population cible aux femmes vivant avec un HSH ;
3. Dans ses réponses rapides sur l'infection par le virus Monkeypox susvisées, la HAS s'est prononcée sur différentes questions en lien avec la campagne de vaccination<sup>4</sup>. La DGS souhaite que la HAS précise ses recommandations concernant : i) l'opportunité de la vaccination après infection, ii) la nécessité ou non d'obtenir un consentement des parents pour la vaccination préventive des mineurs et, iii) l'articulation entre la vaccination contre le Monkeypox et la Covid-19.

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- La situation épidémique en France et dans le monde, concernant Monkeypox. Au 5 octobre 2022, **70420**<sup>5</sup> cas dont 27 décès (incluant 13 décès survenus dans des pays où la maladie est endémique) ont été enregistrés dans le monde dont 24833 provenant de 44 pays européens<sup>6</sup>. **En France, au 4 octobre 2022**<sup>7</sup>, **4043 cas confirmés ont été rapportés, dont 2467 en Ile-de-France. Depuis début juillet** (à partir de la semaine 27), l'incidence de Monkeypox est en diminution progressive en France. En tenant compte de la date de début des signes, le nombre de cas recensés par semaine est passé de 352 cas en semaine 26, à 302 en semaine 27, à 127 cas en semaine 33 et 44 cas en semaine 39.
- Le fait qu'au 4 octobre 2022<sup>7</sup>, en France, 98 cas de plus de 15 ans (2,4 %) sont de sexe féminin. La proportion de cas féminins a augmenté sur les dernières semaines pour atteindre 13,6 % en semaine 36 ; elle se stabilise en semaine 37 à 10,1 % des cas confirmés déclarés et 9,1 % en semaine 38 et diminue en semaine 39 à 5,1 % (données non consolidées). Cependant le nombre de cas confirmés rapportés chez des femmes reste faible (maximum de 16 cas signalés en semaine 36), dans un contexte de diminution du nombre total de cas confirmés depuis plusieurs semaines.
- L'avis HAS n°2022.0039/AC/SESPEV du 7 juillet 2022<sup>8</sup> recommandant qu'une vaccination en préexposition par les vaccins de 3<sup>ème</sup> génération puisse être proposée aux personnes à très haut risque d'exposition.

---

<sup>3</sup> 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. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3351308/fr/avis-n2022-0039/ac/sespev-du-7-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-contre-le-virus-monkeypox-en-preexposition-des-personnes-a-haut-risque-d-exposition](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3351308/fr/avis-n2022-0039/ac/sespev-du-7-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-contre-le-virus-monkeypox-en-preexposition-des-personnes-a-haut-risque-d-exposition)

<sup>4</sup> Haute Autorité de Santé. Réponse Rapide : Infection par le virus Monkeypox – Prise en charge en médecine de 1er recours. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3361191/fr/reponses-rapides-infection-par-le-virus-monkeypox-prise-en-charge-en-medecine-de-1er-recours](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3361191/fr/reponses-rapides-infection-par-le-virus-monkeypox-prise-en-charge-en-medecine-de-1er-recours)

<sup>5</sup> Centers for Disease Control and Prevention. 2022 Monkeypox outbreak global map. Data as of 05 oct 2022 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2022. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>

<sup>6</sup> European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization Regional Office for Europe. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Monkeypox surveillance bulletin, 5 octobre 2022 [En ligne]. Geneva;Stockholm: WHO;ECDC; 2022. <https://monkeypoxreport.ecdc.europa.eu/>

<sup>7</sup> Santé publique France. Cas de variole du singe : point de situation au 4 octobre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/cas-de-variole-du-singe-point-de-situation-au-4-octobre-2022>

<sup>8</sup> 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. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3351308/fr/avis-n2022-0039/ac/sespev-du-7-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-contre-le-virus-monkeypox-en-preexposition-des-personnes-a-haut-risque-d-exposition](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3351308/fr/avis-n2022-0039/ac/sespev-du-7-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-contre-le-virus-monkeypox-en-preexposition-des-personnes-a-haut-risque-d-exposition)

- La définition des cas et des personnes contacts à risque selon Santé publique France (SpF)<sup>9</sup> identifiant comme personne-contact à risque toute personne ayant eu un contact physique direct non protégé avec la peau lésée ou les fluides biologiques d'un cas possible, probable ou confirmé symptomatique, quelles que soient les circonstances y compris rapport sexuel, ou un contact indirect par le **partage d'ustensiles de toilette ou le contact avec les textiles (vêtements, linge de bain, literie) ou de la vaisselle sale** utilisés par le cas probable ou confirmé symptomatique ou toute personne ayant eu un contact non protégé à moins de 2 mètres pendant 3 heures avec un cas probable ou confirmé symptomatique (ex. ami proche ou intime, partenaire sexuel habituel même en l'absence de rapports sexuels, **personnes partageant le même lieu de vie** sans lien intime...).
- La montée en puissance de la vaccination avec plus de 100 000 doses administrées au total et jusqu'à près de 16 000 doses administrées<sup>10</sup> en une semaine (semaine 34). Une diminution des doses administrées chaque semaine est observée en lien avec la diminution des cas recensés (un peu plus de 6000 doses administrées la semaine du 26 septembre) ;
- Dans la plupart des études, l'analyse de la réponse immunitaire se base sur les taux d'anticorps contre le virus de la vaccine ou le MVA (*Modified Virus Ankara*). Il n'existe pour le moment que des données limitées portant sur la réponse contre le virus Monkeypox lui-même. Si une protection croisée contre le Monkeypox est effectivement attendue, les résultats d'immunogénicité avec des marqueurs indirects sont à interpréter avec prudence pour le MPX.
- Les données relatives aux taux de séroconversion après administration d'Imvanex. Dans quatre essais cliniques<sup>11</sup> menés entre 2005 et 2010 incluant 531 sujets sains au total, les sujets ayant reçu une première dose d'Imvanex ont présenté des taux de séroconversion (définie par une augmentation d'un facteur d'au moins deux des titres initiaux d'anticorps antivaccine) entre 10,6% (IC95% 4,4-20,6) et 56,7% (IC95% 49,1-64,0) 28 jours après vaccination (tests PRNT). En comparaison, deux semaines après la deuxième dose d'Imvanex, les taux de séroconversion se situaient entre 77,2% (IC95% 66,4-85,9) et 89,2% (IC95% 83,7-93,4). **Malgré l'absence de corrélat de protection, ces études confirment que l'administration d'une seconde dose permet d'améliorer la réponse immune au vaccin.**
- **L'avis de la FDA estimant le délai optimal entre deux doses de 28 à 35 jours**<sup>12</sup> et précisant que si ce délai est dépassé, la seconde dose devra être administrée **dès que possible**. Il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma complet de vaccination en cas de délai prolongé entre deux doses, la deuxième dose conférant un effet « booster » quel que soit l'espacement entre les doses. La FDA déconseille ainsi de limiter la vaccination à une dose unique (hors cas des personnes vaccinées avant 1980), en particulier parce que cela pourrait faussement rassurer les personnes vaccinées sur leur protection contre le Monkeypox alors que le niveau réel de protection est inconnu et très probablement non optimal ;

<sup>9</sup> Santé publique France. Cas de Monkeypox en Europe, définitions et conduite à tenir, 8 septembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/maladies-a-declaration-obligatoire/definition-de-cas-cat-monkeypox>

<sup>10</sup> Ministère de la santé et de la prévention. Monkeypox : le point sur le virus [En ligne]. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/monkeypox/cas-groupes-d-infection-par-le-virus-monkeypox>

<sup>11</sup> 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/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_fr.pdf)

<sup>12</sup> Centers for Disease Control and Prevention. JYNNEOS vaccine. Updated september 28, 2022. Atlanta: CDC; 2022. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/interim-considerations/jynneos-vaccine.html>

- Les données concernant les infections après vaccination sont actuellement peu nombreuses. Une étude française<sup>13</sup> fait état de 12 cas d'infections (4%) non sévères après une vaccination réactive survenues chez 276 individus vaccinés. A noter que pour 10 d'entre eux, une infection est survenue moins de 5 jours après la vaccination soit avant le délai nécessaire (14 jours) pour atteindre le pic d'anticorps après une première dose. Pour les deux autres cas, le délai était de 22 et 25 jours soit après le délai d'efficacité optimale attendue de la première dose mais avant la réalisation de la deuxième dose. Il est également à noter que dans 75 % des cas, le vaccin avait été administré tardivement, plus de 8 jours après l'exposition, alors que le délai recommandé est de 4 jours. Dans la seconde étude<sup>14</sup>, menée aux Etats-Unis, parmi des hommes de 18 à 49 ans éligibles à la vaccination, 5% des infections sont survenues chez des personnes ayant reçu leur **première dose** depuis moins de 14 jours et 1,4% chez des personnes vaccinées à 1 dose depuis au moins 14 jours. Le risque d'être infecté était 14 fois (IC95% 5.0–41.0) supérieur chez les non vaccinés comparé aux hommes ayant reçu une dose de vaccin au moins 14 jours avant. Douze personnes infectées ont reçu un schéma complet de vaccination (2 doses) dont 2 depuis plus de 14 jours.
  
- Concernant le caractère immunisant de l'infection : la HAS rappelle que l'infection induit une réponse anticorps contre le MPX supérieure à celle obtenue après vaccination, que les réinfections à court terme semblent à l'heure actuelle exceptionnelles (un cas décrit aux Etats-Unis) ;
  
- Concernant l'administration par la voie intradermique (ID) :
  - L'administration intradermique (ID) consiste à injecter le vaccin superficiellement entre l'épiderme et les couches hypodermiques de la peau, généralement sur la face interne de l'avant-bras. Elle nécessite une technique d'injection et du matériel d'injection particuliers. Elle est actuellement utilisée pour la vaccination BCG et rabique.
  - L'injection ne doit pas être effectuée dans les zones avec infections cutanées, cicatrices, nodules, hématomes, inflammation, démangeaisons ou tatouées ou si le membre est paralysé ou affecté par un problème lymphatique. Les principaux risques de complications ou incidents avec cette voie d'administration sont : une injection en sous-cutanée (sous le derme) avec un volume moindre que celui efficace pour une administration en sous-cutanée (SC), un échec de l'injection et une douleur au point d'injection.
  - Les résultats d'une étude clinique de Frey *et al.* (2015)<sup>15</sup> incluant environ 500 adultes répartis en deux groupes, comparant l'immunogénicité et la réactogénicité d'un schéma en 2 doses de MVA-BN 1 x 108 TCID50 par voie SC à un schéma 2 doses à 2 x 107 TCID50 par voie ID (correspondant à 1/5ème de la dose par voie SC). Les résultats ont montré une réponse immunitaire similaire (non-infériorité) entre la voie SC et la voie ID mais avec une réactogénicité (rougeur, induration, gonflement, démangeaisons) plus importante de la voie ID, avec notamment une persistance de réactions locales jusqu'à 6 mois post-dose 1 chez plus d'un tiers des participants ;
  - Les résultats d'une étude clinique de Wilck *et al.* (2010)<sup>16</sup> en double-aveugle contre placebo incluant 72 adultes (60 ayant reçu le MVA-BN et 12 placebo) répartis en trois groupes avec voies d'administration différentes (sous-cutanée, intradermique, intramusculaire). Les résultats ont montré une réponse en anticorps neutralisants similaire lorsque le vaccin MVA-BN est administré

<sup>13</sup> Thy M, Peiffer-Smadja N, Mailhe M, Kramer L, Ferré VM, Houhou-Fidouh N, *et al.* Breakthrough infections after post-exposure vaccination against Monkeypox [preprint]. medRxiv 2022. <http://dx.doi.org/10.1101/2022.08.03.22278233>

<sup>14</sup> Payne AB, Ray LC, Kugeler KJ, Fothergill A, White EB, Canning M, *et al.* Incidence of Monkeypox among unvaccinated persons compared with persons receiving ≥1 JYNNEOS vaccine dose — 32 U.S. jurisdictions, July 31–September 3, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7140e3>

<sup>15</sup> Frey SE, Wald A, Edupuganti S, Jackson LA, Stapleton JT, El Sahly H, *et al.* Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. Vaccine 2015;33(39):5225-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.075>

<sup>16</sup> Wilck MB, Seaman MS, Baden LR, Walsh SR, Grandpre LE, Devoy C, *et al.* Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara (ACAM3000): effect of dose and route of administration. J Infect Dis 2010;201(9):1361-70. <http://dx.doi.org/10.1086/651561>

par voie ID et SC, et avec une dose de MVA-BN en ID jusqu'à 10 fois inférieure à celle de la dose SC. La réactogénicité locale est plus importante avec la voie ID (érythème, induration).

- Les avis d'autres pays et instances concernant la voie intradermique :
  - En contexte d'urgence de santé publique et afin d'augmenter le nombre de doses disponibles, une autorisation d'utilisation d'urgence a été octroyé le 9 août 2022 par la FDA aux Etats-Unis<sup>17</sup> pour permettre la voie d'administration intradermique (ID) avec un volume d'injection de 0,1 ml. L'administration par voie sous-cutanée (schéma standard) devrait être conservée pour les personnes de moins de 18 ans, les personnes avec antécédent de cicatrices chéloïde ou toute condition médicale nécessitant une administration sous-cutanée. La voie ID peut être considérée pour toute personne adulte éligible à la vaccination contre le MPX, y comprises les personnes primovaccinées contre la variole, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes présentant au moins 3 facteurs de risques cardiaques<sup>18</sup>, ou des problèmes dermatologiques ;
  - L'agence australienne<sup>19</sup> précise que la voie intradermique est recommandée uniquement en préexposition chez les personnes qui ne sont pas fortement immunodéprimées. La voie sous-cutanée est à privilégier pour la première dose de la vaccination en post-exposition. Si la première dose a été injectée par voie sous-cutanée, la seconde pourra l'être par voie ID, et inversement, les deux voies d'administration étant jugées interchangeables dans un schéma complet de vaccination ;
  - L'agence irlandaise<sup>20</sup> considère également que les deux voies d'administration sont interchangeables. Elle précise que les personnes immunodéprimées peuvent se faire vacciner par voie ID mais que la réponse immunitaire pourrait être moins importante que chez une personne immunocompétente. En outre, les données relatives à la voie ID étant établies sur une vaccination en deux doses, il est important que le schéma de vaccination soit complet (2 doses) ;
  - La voie intradermique est utilisée préférentiellement au Royaume-Uni<sup>21</sup> depuis septembre 2022 sauf chez les enfants, les personnes immunodéprimés ou avec cicatrice chéloïde qui peuvent bénéficier de l'injection par voie SC ;
  - Le conseil supérieur de la santé belge<sup>22</sup> soutient également, pour les personnes immunocompétentes, une injection en deux doses à 28 jours d'intervalle par voie ID ou une 2<sup>ème</sup> dose par voie ID pour les personnes ayant déjà reçu une première dose par voie SC depuis plus de 28 jours ;

<sup>17</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination administration considerations for specific populations. Updated september 28, 2022 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2022. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/interim-considerations/special-populations.html>

<sup>18</sup> L'avis du CDC précise que les études cliniques n'ont pas détecté de risque accru de myopéricardite chez les personnes recevant le vaccin MVA-BN (JYNNEOS). Cependant, les personnes atteintes d'une maladie cardiaque sous-jacente (par exemple, infarctus du myocarde antérieur, angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, ou d'autres affections cardiaques) ou d'au moins trois facteurs de risque cardiaque majeurs doivent être informées du risque théorique de myopéricardite après vaccination avec MVA-BN (JYNNEOS) ;

<sup>19</sup> Australian Technical Advisory Group on Immunisation. ATAGI clinical guidance on vaccination against monkeypox, 24 august 2022. Canberra: ATAGI; 2022. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/06/atagi-clinical-guidance-on-vaccination-against-monkeypox-atagi-clinical-guidance-on-vaccination-against-monkeypox.pdf>

<sup>20</sup> National Immunisation Advisory Committee. Recommendations for the use of Monkeypox Modified Vaccinia Ankara vaccines, IMVANEX or JYNNEOS, by the intradermal route, 22.08.2022. Dublin: NIAC; 2022. <https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2022/08/20220822-NIAC-Recommendations-re.-Use-of-Monkeypox-Modified-Vaccinia-Ankara-vaccines-Imvanex-or-Jynneos-by-the-intradermal-route.pdf>

<sup>21</sup> UK Health Security Agency. Intradermal monkeypox vaccination for eligible patients. Guidance. Updated 6 september 2022. London: UKHSA; 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/monkeypox-vaccination-resources/intradermal-monkeypox-vaccination-for-eligible-patients>

<sup>22</sup> Superior Health Council. Vaccination strategy against Monkeypox (revision). Brussels: SHC; 2022. [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/20220907\\_shc\\_9727\\_monkeypox\\_vaccination\\_revised\\_vweb.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20220907_shc_9727_monkeypox_vaccination_revised_vweb.pdf)

- Le 19 août 2022, l'*Emergency Task Force* (ETF) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a formulé l'avis<sup>23</sup> dans lequel elle s'est prononcée en faveur d'une possible injection des vaccins Imvanex/Jynneos par voie ID, après une revue des données de l'étude clinique de Frey *et al* (2015), sur laquelle s'était également appuyée la FDA. L'EMA a noté l'absence d'information disponible sur le nombre maximum de doses de 0,1 mL réalisables avec une dose de 0,5 mL et a recommandé d'utiliser des seringues à faible volume mort, afin d'optimiser le nombre de doses prélevées. L'EMA a également souligné les particularités de l'injection par voie ID et a recommandé que l'administration par voie ID soit pratiquée par des professionnels de la santé expérimentés dans les injections ID. Il n'existe pas d'informations sur les conditions de stockage (par exemple, le temps hors réfrigération) entre plusieurs utilisations pour soutenir la stabilité physico-chimique ou microbiologique. D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit devrait être utilisé immédiatement ;
- En France, l'avis<sup>24</sup> de l'ANSM du 25 août 2022 actualisé le 3 octobre dans laquelle l'agence estime que dans le cas d'approvisionnements en vaccins limités, une utilisation d'Imvanex et Jynneos par voie ID (0,1 mL) en première ou en seconde dose au lieu de la voie SC (0,5 mL) pouvait être une alternative possible. Néanmoins, le cas échéant, les conditions de réduction du mésusage au moment de l'injection devront être effectives, à savoir professionnels de santé expérimentés à la pratique de l'ID ou ayant bénéficié d'une formation à dessein. Compte-tenu de la moins bonne tolérance locale de la voie ID par rapport à la voie SC, et en fonction de l'objectif assigné d'épargne de doses, il pourrait être envisagé dans un premier temps de privilégier l'administration de la 2ème dose par voie ID aux personnes ayant reçu une première dose par voie SC et qui ont manifesté pas ou peu de symptômes au site d'injection. Si l'objectif d'épargne de doses doit être plus important, l'utilisation en première dose pourrait alors être envisagée. Dans tous les cas, l'ANSM préconise de privilégier la voie ID chez les personnes de plus de 18 ans et de ne pas l'utiliser chez les femmes enceintes. Concernant le dispositif d'injection, il est précisé dans cet avis que l'EMA recommande l'utilisation de seringues et/ou aiguilles à faible volume mort. Ce type de dispositif est détaillé par les CDC<sup>25</sup> et comprend l'utilisation de seringues à tuberculine avec aiguilles de 27 ou 26 gauges (code couleur gris ou marron<sup>26</sup> en Europe), de 6,35 mm à 12,7 mm à biseau court. Une vidéo courte (55 secondes) et une fiche à destination des professionnels de santé détaillent les étapes de l'administration intradermique sur le site des CDC. Les CDC rappellent également qu'une fois le flacon percé pour prélever une première dose, le vaccin doit être utilisé dans les 8 heures et conservé au réfrigérateur entre chaque prélèvement. Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,1 mL, le flacon et la solution résiduelle doivent être éliminés.

## **Conclusion :**

---

<sup>23</sup> European Medicines Agency. EMA's Emergency Task Force advises on intradermal use of Imvanex / Jynneos against monkeypox [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-emergency-task-force-advises-intradermal-use-imvanex-jynneos-against-monkeypox>

<sup>24</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. AVIS de l'ANSM concernant la mise en oeuvre de la vaccination par voie intradermique en France avec les vaccins Imvanex et Jynneos contre l'infection par le virus Monkeypox, 25 août 2022. Actualisé au 3 octobre 2022. Saint-Denis: ANSM; 2022.

<sup>25</sup> Centers for Disease Control and Prevention. JYNNEOS Smallpox and Monkeypox vaccine. Atlanta: CDC; 2022. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/files/interim-considerations/guidance-jynneos-prep-admin-alt-dosing.pdf>

<sup>26</sup> <https://www.euro-pharmat.com/fiches-de-bon-usage>

Dans la situation d'alerte sanitaire actuelle, marquée par un nombre de cas d'infection au MPX encore important mais en décroissance en Europe et notamment en France, par les faibles effectifs de femmes infectées par le Monkeypox (une augmentation des cas chez les femmes a été observée jusqu'en semaine 36), et par la situation de tension d'approvisionnement en vaccin Imvanex à l'échelle mondiale, la HAS actualise son précédent avis sur les points suivants :

La HAS 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 à Monkeypox. En cas de tension d'approvisionnement, la HAS rappelle sa recommandation de prioriser l'injection de la première dose au plus grand nombre et de différer l'administration de la seconde dose si la situation le nécessite.

Conformément à l'avis de l'ANSM, dans le cas d'approvisionnement limité en vaccins, la HAS estime que **la voie intradermique (ID) à la dose de 0,1 ml (contre 0,5 ml pour la voie sous-cutanée) peut être envisagée comme une alternative possible chez les adultes**. La HAS recommande d'utiliser la voie ID préférentiellement **en deuxième dose chez les personnes ayant reçu une première dose par voie sous-cutanée (SC) et n'ayant pas ou peu présenté de réaction au site d'injection**. Elle précise que **les deux voies d'administration sont interchangeables** pour finir le schéma de vaccination. **Pour les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes, les enfants et les personnes avec antécédents de cicatrice chéloïde, la HAS précise que seule la voie SC est recommandée**. En outre, en cohérence avec l'avis de l'ANSM, la HAS rappelle que l'administration par voie ID nécessite la mise à disposition de matériel d'injection spécifique (seringues à tuberculine avec aiguilles de 27 ou 26 gauges (code couleur gris ou marron en Europe), de 6,35 mm à 12,7 mm à biseau court) et devra être effectuée par des professionnels de santé expérimentés dans la technique d'injection intradermique ou ayant bénéficié d'une formation, afin de réduire le risque de mésusage au moment de l'injection. La HAS encourage l'acquisition de données supplémentaires d'efficacité et de sécurité lors d'études en vie réelle dans le cadre de l'utilisation de la voie ID ;

La HAS recommande que la vaccination en préexposition par les vaccins de 3<sup>ème</sup> génération MVA-BN (Imvanex et Jynneos) puisse être proposée aux femmes partenaires occasionnelles ou partageant le même lieu de vie que des personnes à très haut risque d'exposition incluant les HSH rapportant des partenaires sexuels multiples et les personnes trans rapportant des partenaires sexuels multiples, les personnes en situation de prostitution et les professionnels des lieux de consommation sexuelle, quel que soit le statut de ces lieux.

Par ailleurs, la HAS confirme ses recommandations formulées dans les réponses rapides sur l'infection par le virus Monkeypox du 5 septembre 2022 :

- 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 les personnes ayant contracté l'infection après une première dose (ou deuxième dose chez les sujets immunodéprimés) ;
- Concernant la vaccination des mineurs, la HAS précise qu'elle doit être envisagée au cas par cas (situations particulières) aux 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 suivants<sup>27</sup> du code de la santé publique, concernant l'information et le consentement des mineurs et des titulaires de l'autorité parentale.

---

<sup>27</sup> Section 1 : Principes généraux (Articles L1111-1 à L1111-9 du Code de la santé publique).

[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006185255/#LEGISCTA000006185255](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006185255/#LEGISCTA000006185255)

- Le vaccin de 3<sup>ème</sup> génération (Imvanex/ Jynneos) est un vaccin vivant atténué non replicatif. Il peut de ce fait être utilisé chez les personnes immunodéprimés. Il peut être coadministré avec tout autre vaccin du calendrier vaccinal, y compris les vaccins Covid-19. Si l'administration n'a pas été simultanée, aucun délai n'est à respecter entre ce vaccin et tout autre vaccin du calendrier vaccinal, à l'exception des autres vaccins vivants atténués viraux (ROR, varicelle, zona, fièvre jaune) pour lesquels un intervalle d'au moins 4 semaines doit être ménagé.

La HAS souligne l'importance de disposer prochainement de :

- Données en vie réelle complémentaires relatives à l'efficacité et à la tolérance du vaccin antivariolique de 3<sup>ème</sup> génération, administré en pré exposition et en post exposition au virus de Monkeypox, sur la prévention des formes graves et sur la transmission de la maladie dans les différents sous-groupes de population ;
- Données d'efficacité et de sécurité en vie réelle dans le cadre de l'utilisation de la voie ID.

Ainsi, afin d'améliorer les connaissances autour de la vaccination, la HAS encourage vivement les personnes qui le souhaitent à participer aux études en cours sur le Monkeypox. Plusieurs cohortes ont été mises en place<sup>28</sup> :

- Une cohorte existante de l'ANRS - Maladies infectieuses émergentes pour l'Europe (ANRS-MIE) chez les personnes sous PrEP qui intégrera les données de la vaccination contre le Monkeypox ;
- Une cohorte internationale **de personnes infectées par le Monkeypox (ANRS MOSAIC)**, en collaboration avec l'Université d'Oxford, les Hôpitaux Universitaires de Genève, et coordonnée par l'ANRS-MIE. Ce projet vise à mieux comprendre la maladie et évaluer l'impact de la prise en charge des patients infectés. Les premiers patients ont été inclus en France le 13 juillet 2022 ;
- Une nouvelle cohorte **de personnes contacts à risque d'infection Monkeypox (MONKEY VAX)** mise en place par l'ANRS-MIE et l'AP-HP qui permettra d'étudier l'efficacité de la vaccination post-exposition des vaccins de troisième génération et dont les premiers patients ont été inclus en France le 13 juillet 2022.

La HAS poursuit ses travaux de veille scientifique et adaptera ses avis en conséquence.

La HAS rappelle par ailleurs la nécessité de respecter les mesures de prévention de la transmission du virus Monkeypox en milieu hospitalier et au domicile, telles que préconisées par le HCSP dans son avis<sup>29</sup> du 8 juillet 2022 et la conduite à tenir telle que préconisée par Santé Publique France ([www.sexosafe.fr](http://www.sexosafe.fr)) pour se protéger contre la variole du singe, y compris pour les personnes vaccinées.

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

Fait le 6 octobre 2022.

Pour le collège :  
*La présidente de la Haute Autorité de santé,*  
P<sup>r</sup> Dominique LE GULUDEC  
*Signé*

<sup>28</sup> ANRS maladies infectieuses émergentes. La France poursuit son engagement dans la recherche pour lutter contre la variole simienne [En ligne]. Paris: ANRS; 2022. <https://www.anrs.fr/fr/presse/communiqués-de-presse/1128/la-france-poursuit-son-engagement-dans-la-recherche-pour-lutter>

<sup>29</sup> Haut conseil de la santé publique. Avis du 8 juillet 2022 relatif aux mesures de prévention vis-à-vis de l'infection à Monkeypox virus. Paris: HCSP; 2022. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1230>