

Une déclaration du comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Réponse rapide du CCNI - Orientations provisoires sur l'utilisation d'Imvamune^{MD} dans le contexte des éclosons de variole simienne au Canada

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP, AUX PARTENARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE.

— Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the title:

NACI Rapid Response: Interim Guidance on the Use of Imvamune[®] in the Context of Monkeypox Outbreaks in Canada

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Agence de la santé publique du Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télééc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : publications-publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2022

Date de publication : juin 2022

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : HP5-137/2022F-PDF

ISBN : 978-0-660-43909-9

Pub. : 220182

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) est un organisme consultatif externe qui fournit à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils indépendants, continus et à jour dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique liés aux questions de l'ASPC concernant l'immunisation.

En plus de la prise en compte du fardeau associé aux maladies et des caractéristiques vaccinales, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI de façon à lui permettre d'inclure l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations axées sur des données probantes. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre des décisions en temps opportun en ce qui a trait aux programmes de vaccination financés par les fonds publics à échelle provinciale et territoriale.

Les nouveaux facteurs que le CCNI devra examiner de façon systématique sont les suivants : économie, équité, éthique, acceptabilité et faisabilité. Les déclarations du CCNI ne nécessiteront pas toutes une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Même si l'étude systématique des facteurs liés aux programmes sera effectuée à l'aide d'outils fondés sur des données probantes afin de cerner les problèmes distincts susceptibles d'avoir une incidence sur la prise de décision pour l'élaboration des recommandations, seuls les problèmes distincts considérés comme étant propres au vaccin ou à la maladie pouvant être prévenue par un vaccin seront inclus.

La présente déclaration contient les conseils indépendants et les recommandations du CCNI, qui reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document aux fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin devraient également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait homologuer les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité potentielle lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les membres de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉAMBULE.....	2
CONTEXTE	5
OBJECTIF	6
MÉTHODOLOGIE.....	7
VACCIN	7
RECOMMANDATIONS.....	9
INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES.....	14
ABRÉVIATIONS	15
PRIORITÉS DE RECHERCHE	16
REMERCIEMENTS	17
ANNEXE A : DONNÉES CLINIQUES ET PRÉCLINIQUES SUR IMVAMUNE ^{MD}	18
RÉFÉRENCES	24

CONTEXTE

Le virus de la variole simienne appartient à la famille des *orthopoxvirus*, qui comprend également le virus de la variole, le virus de la vaccine, la variole bovine et d'autres poxvirus. Les virus de la variole simienne étant zoonotiques, l'infection peut se produire dans des contextes où il y a contact avec des espèces sauvages sensibles aux virus de la variole simienne. La transmission d'humain à humain du virus de la variole simienne se produit également parmi les contacts étroits entre des personnes infectées par le virus de la variole simienne. La variole simienne est endémique en Afrique centrale et occidentale, mais il y a eu des cas et des éclosions dans des pays non endémiques en raison de voyages internationaux ou de l'importation d'animaux infectés provenant de zones touchées. Il existe deux clades distincts du virus de la variole simienne: le clade du bassin du Congo (Afrique centrale) et le clade de l'Afrique de l'Ouest. Le clade du bassin du Congo a provoqué des maladies plus graves.

D'après les données historiques, la période d'incubation typique de la variole simienne est de 6 à 13 jours à partir de l'exposition, mais elle peut durer de 5 à 21 jours⁽¹⁾. La maladie est généralement autolimitative et se résorbe en 14 à 28 jours. Les symptômes comprennent la fièvre, les maux de tête, douleurs dorsales, myalgies, asthénie, lymphadénopathie et lésions/éruptions cutanées, qui ont généralement tendance à être plus concentrée sur le visage, les extrémités et les muqueuses buccales, mais peuvent également apparaître sur les parties génitales. Les lésions de l'éruption cutanée commencent par des macules, puis se transforment en papules, en vésicules, en pustules, avant de former des croûtes. La contagiosité du virus de la variole du singe peut durer jusqu'à 2-4 semaines, sur la base de preuves limitées du dépistage PCR de la variole du singe dans les voies respiratoires supérieures⁽²⁾. Les complications potentielles de la variole du singe comprennent les infections bactériennes secondaires, la pneumonie, la septicémie, l'encéphalite et la perte de vision due à l'inflammation de la cornée. Le virus de la variole simienne peut provoquer une maladie grave chez les jeunes enfants, les personnes immunodéprimées⁽³⁾ et les femmes enceintes. Les renseignements concernant la variole simienne chez les femmes enceintes sont rares, mais des cas de fausses couches et de mortinaissances au cours du premier trimestre ont été signalés⁽⁴⁾.

Dans l'épidémie actuelle de 2022 survenue dans plusieurs pays, les cas de variole simienne peuvent avoir une présentation atypique comprenant des lésions orales, génitales et (ou) anales avec ou sans fièvre, ou des symptômes systémiques. La transmission de personne à personne peut se faire par contact direct avec une personne infectée, y compris lors d'une activité sexuelle intime, ou par le partage d'objets contaminés. Le potentiel de transmission par voie respiratoire est inconnu à l'heure actuelle, mais peut également être possible.

L'épidémie de variole simienne survenue dans plusieurs pays en 2022 représente la première incidence de transmission communautaire à grande échelle dans un certain nombre de pays en dehors de certaines régions d'Afrique. La détection initiale, au début du mois de mai 2022, concernait un groupe familial de trois cas au Royaume-Uni, l'un d'entre eux ayant récemment voyagé dans une région endémique. Le 15 mai, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a été informée de quatre autres cas confirmés, non liés à des voyages, ce qui suggèrent une transmission communautaire plus étendue du virus. Depuis, d'autres cas ont été signalés au Royaume-Uni et à l'étranger, notamment au Canada. Au 6 juin, au moins 1 060 cas confirmés provenant de 30 pays et territoires non endémiques ont été signalés par des sources officielles et médiatiques, selon le suivi effectué par le Réseau mondial d'information en santé publique (RMISP). Dix pays ont signalé au moins 10 cas confirmés (Royaume-Uni [302], Espagne [210],

Portugal [166], Canada [81], Allemagne [80], France [51], Pays-Bas [40], États-Unis [31], Italie [20] et Belgique [17]).

En date du 7 juin 2022, 81 cas de variole simienne ont été confirmés au Canada (71 au Québec, 8 en Ontario et 1 en Alberta, et 1 en Colombie Britannique). Selon de l'information de source ouverte, les cas québécois sont principalement des hommes âgés de 30 à 55 ans qui se sont présentés dans des cliniques spécialisées dans les infections transmissibles sexuellement et par le sang dans la région de Montréal. On soupçonne que les infections ont été contractées à Montréal. Certains des personnes infectées ont signalé des liens avec des voyages en Belgique et au Mexique.

Les vaccins antivarioliques utilisés dans le cadre des programmes mondiaux d'éradication de la variole peuvent conférer une certaine protection contre la variole simienne⁽¹⁾. Toutefois, les programmes de vaccination mondiaux de la vaccination contre la variole ont pris fin en 1980 lorsque la variole a été déclarée éradiquée. L'arrêt de la vaccination antivariolique pour les voyages a été recommandé par l'OMS en 1980 et n'était plus exigé par aucun pays en 1982. Les Canadiens nés en 1972 ou après n'ont pas été systématiquement vaccinés contre la variole (sauf s'ils ont été vaccinés à d'autres fins, comme les voyages ou les risques liés au travail). Pour les personnes qui ont été précédemment vaccinés contre la variole (c'est-à-dire qui étaient admissibles au vaccin en 1980 ou avant) peut atteindre 85 % ⁽⁵⁾, mais la durabilité et la protection et le degré de protection contre la souche actuelle de la variole demeurent inconnues.

OBJECTIF

Dans le contexte de l'évolution rapide de l'épidémie de variole simienne dans plusieurs pays, cette réponse rapide a été entreprise pour fournir des conseils sur l'utilisation d'un vaccin contre l'*orthopoxvirus* (Imvamune^{MD}) ayant une efficacité potentielle contre la variole simienne. Imvamune^{MD} est stocké dans la Réserve stratégique nationale d'urgence du Canada aux fins de sécurité nationale en raison de son efficacité potentielle contre la variole, le virus qui cause la variole. En raison de l'épidémiologie unique et des considérations relatives à l'approvisionnement, la tâche prévue pour cette réponse rapide était **d'envisager l'utilisation d'Imvamune^{MD} pour la prophylaxie post-exposition et de résumer les preuves disponibles en faveur de l'utilisation d'Imvamune^{MD} dans ce contexte actuel spécifique.**

Sans rapport avec l'épidémie actuelle de variole simienne, il a également été demandé au CCNI d'envisager l'utilisation d'Imvamune^{MD} dans les laboratoires de recherche où sont étudiés des orthopoxvirus répliqués.

Le CCNI et l'ASPC continuent de surveiller l'évolution des données scientifiques en reconnaissant que la trajectoire de l'épidémie actuelle de variole simienne reste incertaine, que la situation évolue rapidement et qu'il pourrait y avoir des considérations supplémentaires dans les semaines à venir.

MÉTHODOLOGIE

Les 26 et 27 mai 2022, les données relatives à la variole du singe ont été discutées et examinées par le groupe de travail du CCNI sur les vaccins contre les maladies infectieuses à haut risque, avec la participation du Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique (GCESP), du Comité canadien sur l'immunisation (CCI) et du Groupe de travail sur la sécurité des vaccins (GTSV) du CCNI et deux groupes LGBTQ2S+ de l'Ontario et de la Colombie-Britannique. Le GT MIHR a examiné les données sur l'état actuel de l'épidémie de variole simienne, ainsi que des preuves supplémentaires incluses dans la littérature scientifique publiée et provenant des fabricants, concernant l'innocuité, l'immunogénicité et la protection offerte par Imvamune^{MD}. Le CCNI a approuvé ces recommandations du GT MIHR le 8 juin 2022.

VACCIN

Imvamune^{MD} (également appelé Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN), Jynneos^{MD}, Imvanex^{MD}) est un vaccin antivariolique de troisième génération fabriqué par Bavarian Nordic. L'utilisation d'Imvamune^{MD} a été initialement autorisée au Canada le 21 novembre 2013, dans le cadre des drogues nouvelles pour usage exceptionnel (DNUE), afin d'être utilisée par le gouvernement canadien dans une situation d'urgence pour l'immunisation active contre l'infection et la maladie variolique chez les personnes âgées de 18 ans et plus qui présentent une contre-indication aux vaccins antivarioliques de première ou de deuxième génération. Il a ensuite été approuvé le 5 novembre 2020 dans le cadre d'un supplément à l'UDNU pour l'immunisation active contre la variole, la variole simienne et les infections et maladies *orthopoxvirales* connexes chez les adultes âgés de 18 ans et plus déterminés comme présentant un risque élevé d'exposition⁽⁶⁾.

Imvamune^{MD} contient des traces résiduelles d'ADN et de protéines de cellules hôtes, de benzonase, de ciprofloxacine et de gentamicine. Aucun agent de conservation ni adjuvant n'est ajouté à la formulation. Le virus MVA est également en cours de développement en tant que plateforme de vaccin à vecteur contre d'autres virus, notamment la tuberculose, le virus respiratoire syncytial et le virus Ebola.

Imvamune^{MD} diffère des générations précédentes de vaccins antivarioliques, car il s'agit d'un virus vaccinal non répliquatif chez l'humain, ce qui signifie, d'après les études précliniques, qu'il n'est pas capable de produire d'autres copies de lui-même ⁽⁷⁾. Alors qu'Imvamune^{MD} est capable de se répliquer à des titres élevés dans des lignées cellulaires aviaires, comme les fibroblastes d'embryon de poulet, il est atténué et sa capacité de réplication est limitée dans les cellules humaines⁽⁸⁾.

Les données précliniques des vaccins antivarioliques de la génération précédente ont montré une diminution des réponses immunitaires lorsque le tecovirimat (TPOXX, un médicament antiviral de SIGA technologies) était administré en même temps que les vaccins antivarioliques de la génération précédente⁽⁹⁾. En raison des différences entre les vaccins antivarioliques de génération précédente et Imvamune^{MD}, on ne sait pas si les antiviraux pourraient avoir une incidence sur la protection offerte par Imvamune^{MD}.

Tableau 1. Utilisation et aperçu des principales caractéristiques d'IMVAMUNE^{MD} selon la monographie du produit

Marque et formulation du produit	<p style="text-align: center;">IMVAMUNE^{MD} Vaccin contre la variole et la variole simienne</p>
Type de vaccin	Virus modifié de la vaccine Ankara-Bavarian Nordic ^{MD} (vivant-atténué, non-réplicatif)
Date de l'autorisation au Canada	Date de l'approbation initiale : 21 novembre 2013 Date d'autorisation de la variole simienne comme indication élargie : 5 novembre 2020 Date de la dernière révision : 26 novembre 2021
Âges autorisés pour l'utilisation	Adultes âgés de 18 ans et plus
Dose et calendrier autorisés	Série primaire : Deux doses de 0,5 ml (0,5 x10 ⁸ Unités infectieuses), à 28 jours d'intervalle Dose de rappel (2 ans après la série primaire) : Une dose de 0,5 ml (0,5 x10 ⁸ U.Inf.)
Allergènes potentiels	Traces de résidus d'ADN et de protéines des cellules hôtes (œuf) ^a Trométhamine ^b (trométamol, Tris) Benzonase ^c Gentamicine et Ciprofloxacine ^d
Adjuvant/Agents de conservation	Le vaccin ne contient ni adjuvant ni agent de conservation
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients présentant une hypersensibilité à ce vaccin ou à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du contenant. • Les personnes présentant des réactions d'hypersensibilité après avoir reçu la première dose du vaccin ne doivent pas recevoir la seconde dose. • Comme pour les autres vaccins, la vaccination avec IMVAMUNE doit être différée chez les personnes présentant des affections fébriles aiguës si le vaccin est utilisé pour une prophylaxie (prévention) non urgente.
Entreposage	<ul style="list-style-type: none"> • Conservez au congélateur à -20 °C ± 5 °C ou à -50 °C ± 10 °C ou à -80 °C ± 10 °C. • Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou peut être conservé entre 2 °C et -8 °C pendant 2 semaines au maximum avant l'utilisation. • Une fois décongelé, le flacon ne doit pas être recongelé. • À conserver à l'abri de la lumière.

^a Au Canada, il existe plusieurs vaccins fabriqués par des procédés utilisant des œufs de poule ou leurs dérivés, tels que les cultures de cellules de poulet

^b La trométhamine (trométamol, Tris) peut très rarement provoquer des réactions allergiques et se trouve dans certains médicaments injectés pour faire des tests (produits de contraste) ainsi que dans d'autres médicaments pris par voie orale ou par injection, et dans certaines crèmes et lotions. Notez que cette liste n'est pas exhaustive.

^c La benzonase est utilisée pour la purification des vaccins viraux, des vecteurs viraux pour la thérapie vaccinale, cellulaire et génique, et des virus oncolytiques, l'élimination de l'ADN/ARN des protéines et autres produits biologiques; la réduction de la viscosité causée par les acides nucléiques; la préparation des échantillons en électrophorèse et en chromatographie et la prévention de l'agglutination cellulaire.

^d La gentamicine et la ciprofloxacine sont utilisées comme antibiotiques dans le traitement de certaines infections bactériennes.

Marque et formulation du produit	IMVAMUNE ^{MD} Vaccin contre la variole et la variole simienne
Manipulation	<ul style="list-style-type: none"> • Décongeler à température ambiante. Le médicament doit avoir l'apparence d'une suspension homogène de couleur laiteuse et pâle. • Afin d'assurer l'homogénéité du produit lors de la décongélation, il convient de faire tourner délicatement le flacon (sans le secouer) pendant au moins 30 secondes. • Le vaccin ne doit pas être utilisé si des particules étrangères sont visibles.
Reconstitution	Non
Voie d'administration	0,5 ml en injection sous-cutanée, quelque soit le site
Sélection des seringues et des aiguilles	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirer à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'injection suffisamment longue pour atteindre le fond du flacon. • Pour l'injection, l'aiguille doit être remplacée par une aiguille pour injection sous-cutanée

RECOMMANDATIONS

Veillez consulter le [tableau 2](#) pour une explication des recommandations du CCNI fortes par rapport aux recommandations discrétionnaires. Veillez consulter [l'annexe A](#) qui résume les données cliniques et précliniques d'Imvamune^{MD}.

Pour les personnes qui ne présentent pas de contre-indication au vaccin :

1. Recommandation du CCNI pour l'utilisation d'Imvamune^{MD} comme prophylaxie post-exposition (PPE) chez l'adulte :

Le CCNI recommande que la PPE utilisant une dose unique d'Imvamune[®] peut être proposée aux personnes ayant été exposées à un risque élevé* à un cas probable ou confirmé de variole simienne, ou dans un contexte de transmission. La PEP devrait être proposées dès que possible et dans les 4 jours suivant la dernière exposition et peut être envisagée jusqu'à 14 jours après la dernière exposition. La PPE ne doit pas être proposée aux personnes qui sont symptomatiques et qui répondent à la définition des cas suspecte, probable ou confirmée.

Après 28 jours, si une personne est considérée comme présentant un risque prévisible d'exposition, une deuxième dose peut être proposée. Une seconde dose ne doit pas être offerte aux personnes qui sont symptomatiques et qui, après évaluation médicale, répondent aux définitions de cas suspect, probable ou confirmé de variole simienne.

Pour les personnes ayant déjà reçu un vaccin antivariolique vivant répliatif de 1^{re} ou de la 2^e génération dans le passé et qui présentent un risque élevé d'exposition à un cas probable ou confirmé de variole simienne, une dose unique de PEP d'Imvamune^{MD} peut être proposée (c'est-à-dire comme dose de rappel).

Les avantages de la protection contre l'infection doivent être discutés avec un professionnel de la santé et évalués par rapport au risque potentiel de myocardite récurrente pour les personnes ayant des antécédents de myocardite/péricardite liés à

une dose antérieure de vaccin antivariolique vivant de 1ère et 2ème génération et/ou d'Imvamune^{MD} ; une approche de précaution est justifiée pour le moment jusqu'à ce que davantage d'informations soient disponibles

(Recommandation discrétionnaire du CCNI)

*Expositions à haut risque : à définir par l'Agence de santé publique du Canada.

Les personnes ayant été exposée à un risque élevé à des personnes infectées par la variole simienne peuvent tirer un bénéfice maximal de la PPE si elle est proposée très tôt après l'exposition à haut risque. Cependant, certaines expositions à haut risque peuvent se prolonger au-delà de 28 jours. Dans les situations où l'on s'attend à ce que les expositions à haut risque sont multiples (c.-à-d., au-delà d'un seul cas) et se poursuivent pendant plusieurs semaines, les personnes ayant reçu la PPE peuvent se voir proposer une deuxième dose 28 jours après la première.

2. Recommandation du CCNI concernant la prophylaxie pré-exposition (PPrE) pour les adultes présentant un risque élevé d'exposition professionnelle dans un laboratoire :

Le CCNI recommande que la PPrE d'Imvamune^{MD} puisse être proposée au personnel travaillant avec des orthopoxvirus réplicatifs présentant un risque pour la santé humaine (vaccin ou variole simienne) en laboratoire et présentant un risque élevé d'exposition professionnelle. Si Imvamune^{MD} est utilisé, deux doses doivent être administrées à au moins 28 jours d'intervalle. Une dose de rappel peut être proposée après 2 ans si le risque d'exposition se prolonge au-delà de cette période. Cette recommandation ne s'applique pas aux laboratoires de diagnostic clinique pour le moment, en raison du très faible risque de transmission.

Pour les personnes immunocompétentes ayant déjà reçu un vaccin antivariolique vivant réplicatif de la 1^{re} ou de la 2^e génération et présentant un risque élevé d'exposition professionnelle, une dose unique d'Imvamune^{MD} peut être proposée (c'est-à-dire comme dose de rappel), plutôt que la série de deux doses du vaccin primaire). Cette dose unique d'Imvamune^{MD} doit être administrée au moins deux ans après la dernière dose de vaccin antivariolique vivant réplicatif.

En consultation avec un médecin, le bénéfice de la protection contre l'infection doit être comparé au risque de myocardite récurrente pour les personnes ayant des antécédents de myocardite/péricardite liés à une dose antérieure de vaccin antivariolique vivant réplicatif de 1^{re} et de 2^e génération et (ou) d'Imvamune^{MD} ; une approche de précaution est justifiée pour le moment jusqu'à ce que de plus amples renseignements soient disponibles.

(Recommandation discrétionnaire du CCNI)

Les travailleurs de laboratoire peuvent être exposés à un risque accru d'exposition professionnelle à des *orthopoxvirus* réplicatifs lorsqu'ils travaillent dans un laboratoire de recherche. Les *orthopoxvirus* qui présentent un risque pour la santé humaine sont la vaccine et la variole simienne. Le virus de la variole (l'agent responsable de la variole) a été déclaré éradiqué en 1980. Les travailleurs de laboratoire manipulant des *orthopoxvirus* qui ne présentent pas de risque pour la santé humaine, y compris ceux qui ne provoquent des

maladies que chez les animaux ou les *orthopoxvirus* incapables de se répliquer (y compris le virus modifié de la vaccine Ankara) ne doivent pas se voir proposer de PPrE. De plus, les travailleurs de laboratoire qui travaillent en dehors d'un laboratoire de recherche, y compris les travailleurs de laboratoire de diagnostic ou de transport d'échantillons, et les personnes travaillant dans des établissements de soins de santé cliniques ne doivent pas se voir proposer la PPrE.

3. Recommandation du CCNI pour les populations spéciales :

Le CCNI recommande qu'Imvamune^{MD} puisse être proposé aux populations suivantes, si le vaccin est recommandé en fonction du risque d'exposition :

- **Les personnes immunodéprimées en raison d'une maladie ou d'un traitement**
- **Les personnes qui sont enceintes**
- **Les personnes qui allaitent**
- **Enfants et jeunes âgés de moins de 18 ans**
- **Personnes atteintes de dermatite atopique**

(Recommandation discrétionnaire du CCNI)

Les populations immunodéprimées (y compris les personnes vivant avec le VIH) peuvent particulièrement bénéficier de la vaccination, car elles risquent de subir des conséquences plus graves en cas d'infection, selon la nature et le degré de l'immunodépression. Bien que les données sur l'utilisation d'Imvamune^{MD} dans les populations immunodéprimées soient limitées, Imvamune^{MD} a été testé cliniquement chez des personnes vivant avec le VIH (CD4 \geq 100 cellules/ μ L) et des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (étudiés deux ans après la greffe) et l'innocuité était comparable à celle de témoins sains dans ces populations. Il existe globalement peu de données sur l'EV/immunogénicité ou la sécurité dans les populations immunodéprimées, mais l'immunosuppression augmente le risque de résultats négatifs dus à l'infection. Les vaccins vivants sont généralement contre-indiqués pour les populations immunodéprimées; cependant, Imvamune^{MD} peut être utilisé en toute sécurité dans ce groupe, car il est considéré comme un vaccin non réplicatif ⁽⁸⁾. Lors de l'utilisation d'Imvamune^{MD} en tant que PPrE chez les personnes immunodéprimées, 2 doses sont recommandées indépendamment des antécédents de vaccination antivariolique.

Si elles sont exposées à un risque d'infection, les populations enceintes peuvent bénéficier tout particulièrement de la vaccination, car elles risquent de subir des conséquences graves de la maladie. Imvamune^{MD} n'a jamais été testé chez les personnes enceintes. Bien que limitées, les études d'innocuité et de toxicité n'ont pas identifié de signaux d'innocuité préoccupants. Il n'y a pas de preuves de l'innocuité et de l'efficacité d'Imvamune^{MD} comme PPE ou PPrE dans ce groupe, bien qu'à l'heure actuelle, il n'y ait aucune raison de croire que la vaccination aurait un impact négatif sur la personne enceinte ou le fœtus. Les vaccins vivants sont généralement contre-indiqués pour les populations enceintes; cependant, Imvamune^{MD} peut être utilisé dans ce groupe, car il est considéré comme un vaccin non réplicatif. Les risques liés à l'infection par le virus de la variole simienne doivent être mis en balance avec l'absence de aux preuves de l'innocuité du vaccin.

Les populations allaitantes ne présentent pas un risque plus élevé de résultats négatifs dus à l'infection par la variole simienne. Il n'existe aucune étude sur Imvamune^{MD} au sein de cette

population. Il n'y a pas de preuves de l'innocuité et de l'efficacité d'Imvamune^{MD} comme PPE ou PPrE dans ce groupe, bien qu'à l'heure actuelle, il n'y ait aucune raison de croire que la vaccination aurait un impact négatif sur la personne qui allaite ou l'enfant. Il n'y a pas d'information sur l'excrétion des composants du vaccin ou des antigènes dans le lait maternel, mais cela est peu probable, car Imvamune est un vaccin non répliquatif.

Bien qu'Imvamune^{MD} ne soit pas autorisé pour les enfants, cette population peut présenter un risque plus élevé de conséquences graves de l'infection par la variole simienne et peut bénéficier de la vaccination. Les preuves indirectes des essais cliniques du vecteur MVA en tant que plateforme vaccinale à vecteur viral pour d'autres vaccins en cours de développement, notamment pour le VRS, la tuberculose et le virus Ebola, indiquent que sur près de 2000 personnes vaccinées, les composants d'Imvamune^{MD} sont bien tolérés chez les personnes vaccinées de moins de 18 ans. Il n'y a pas de preuves de l'innocuité et de l'efficacité d'Imvamune^{MD} comme PPE ou PPrE dans ce groupe.

Les personnes atteintes de dermatite atopique constituaient un groupe à risque avec des effets indésirables graves pour les générations précédentes de vaccins antivarioliques. D'après les essais cliniques limités d'Imvamune^{MD}, les ÉI sollicités étaient plus fréquents dans ce groupe, notamment la détérioration transitoire des symptômes de la dermatite atopique. Historiquement, les générations précédentes de vaccins contre l'orthopoxvirus comportaient un risque d'infection diffuse par le virus de la vaccine pour les personnes atteintes de dermatite atopique. Le vaccin Imvamune^{MD} a été développé pour surmonter ces effets indésirables grâce à l'utilisation d'un virus non répliquatif.

4. Recommandation du CCNI pour l'administration simultanée

Imvamune[®] administré comme PPE ou PPrE ne doit pas être retardé en raison de la réception récente d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19. Si le moment de la vaccination peut être planifié (c'est-à-dire avant l'emploi dans un laboratoire de recherche), le CCNI recommande qu'Imvamune^{MD} soit administré au moins 4 semaines après ou avant un vaccin ARNm contre la COVID-19.

Les vaccins contre l'*orthopoxvirus* de première génération et les vaccins à ARNm contre la COVID-19 présentent tous deux un risque potentiel d'effets indésirables cardiaques (myocardite). Le risque de myo- ou de péricardite avec la nouvelle génération de vaccins à virus atténués non répliquatifs Imvamune^{MD} est encore inconnu. Il serait prudent d'attendre une période d'au moins 4 semaines **avant** ou **après** l'administration du vaccin ARNm contre la COVID-19 afin d'éviter l'attribution erronée d'effets secondaires suivant l'immunisation à un vaccin particulier ou à l'autre. Cette période d'attente minimale suggérée entre les vaccins est pour l'instant une **mesure de précaution**. La protection contre l'exposition à la variole simienne doit être une priorité et le fait d'avoir reçu le vaccin ARNm ne doit pas retarder l'administration d'Imvamune^{MD} comme PPE ou PPrE si la protection est urgente.

Résumé des preuves et des considérations relatives au vaccin:

- De nombreux impondérables subsistent au sujet de l'épidémie du virus de la variole simienne, notamment les symptômes, les modes de transmission et les groupes à risque élevé de complications graves.

- Il n'existe que très peu de données sur lesquelles fonder des recommandations sur l'utilisation d'Imvamune^{MD} avant ou après l'exposition, quelle que soit la population.
- Les données sur l'utilisation du vaccin avant l'exposition sont limitées aux essais cliniques où l'on dispose de données sur l'innocuité l'immunogénicité et l'efficacité contre la vaccine.
 - Les données d'innocuité issues des essais cliniques n'identifient pas de signaux de sécurité préoccupants, mais ces données sont limitées et ne permettent pas de prévoir les événements très rares qui se produisent à un taux inférieur à 1/10 000.
 - Les données relatives aux effets indésirables cardiaques d'intérêt particulier sont disponibles à partir d'essais cliniques limités.
 - On dispose de peu de données immunologiques pour évaluer la durabilité des réponses immunitaires et la capacité d'Imvamune^{MD} à renforcer les réponses immunitaires antérieures contre les orthopoxvirus.
- Les données permettant d'informer sur l'utilisation post-exposition du vaccin sont limitées à des preuves indirectes provenant soit d'études précliniques sur des modèles animaux, soit de la vaccination antivariolique à l'époque précédant l'éradication.
- Les données concernant les populations qui risquent de subir des conséquences plus graves à la suite d'une infection par le virus de la variole simienne, ou qui pourraient être plus exposées aux effets indésirables de la vaccination, sont encore plus limitées.
 - De petits essais cliniques d'Imvamune^{MD} chez des personnes vivant avec le VIH et chez des personnes atteintes de dermatite atopique offrent des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité.
 - Imvamune^{MD} n'a jamais été testé chez les enfants (<18 ans), les femmes enceintes ou celles qui allaitent. Des données indirectes limitées pour ces groupes ont été utilisées pour formuler des recommandations.
- Le consentement éclairé lors de l'administration d'Imvamune^{MD} comme PPE ou PPrE doit inclure une discussion sur les données limitées disponibles sur l'infection et la maladie de la variole simienne ainsi que sur les données limitées disponibles concernant l'innocuité et l'efficacité d'Imvamune^{MD}.
- Le CCNI continue de suivre et d'évaluer les preuves à mesure qu'elles apparaissent et mettra à jour ses recommandations si nécessaire.

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Le CCNI continue de s'efforcer de formuler des recommandations éthiques, équitables et fondées sur des données probantes. Compte tenu de la rareté des données sur les avantages et les risques d'Imvamune^{MD} dans le contexte d'une épidémie de variole simienne, l'utilisation d'Imvamune^{MD} doit équilibrer les bénéfices et les risques de ce qui est connu et inconnu sur le vaccin et la maladie.

Il est important d'obtenir un consentement éclairé lorsque l'on propose le vaccin, et d'expliquer clairement aux personnes vaccinées potentielles les aspects inconnus (en plus de ce qui est connu) du vaccin, lors de la discussion des risques et des avantages potentiels. Ceci est particulièrement important pour les personnes identifiées par le CCNI comme des populations spéciales et pour toute utilisation non approuvée chez les personnes âgées de moins de 18 ans.

En outre, il existe une obligation éthique de procéder à un suivi étroit et à une surveillance de l'utilisation du vaccin, afin de recueillir des renseignements pour étayer la réponse à venir. Le consentement éclairé et la surveillance de l'innocuité après la mise en marché seront essentiels à la mise en œuvre éthique d'un programme de vaccination par Imvamune^{MD}, en particulier dans les populations pédiatriques de moins de 18 ans lorsque le vaccin est utilisé de façon non autorisée.

Il sera important de surveiller de près les personnes exposées au risque de la variole simienne et de justifier le moment où la vaccination est nécessaire. De plus, afin d'éviter la stigmatisation de populations spécifiques et d'augmenter potentiellement l'acceptabilité du vaccin, il faut se concentrer sur l'identification des facteurs de risque de transmission de la variole simienne (par exemple, la proximité du contact, les activités sexuelles, comportements spécifiques) chaque fois que cela est possible, plutôt que d'identifier les populations perçues comme étant à plus haut risque.

Compte tenu des preuves cliniques limitées sur l'utilisation d'Imvamune^{MD} comme PPE ou PPrE contre la variole simienne, on comprend de mieux en mieux la nécessité et les avantages de l'Imvamune^{MD} dans le contexte d'une épidémie de variole.

Certains comportements exposent les personnes à un risque accru d'exposition au virus de la variole simienne (par exemple, la proximité des contacts, les activités sexuelles, la présence d'un membre du ménage ou des comportements entraînant une exposition à des liquides organiques ou à des vecteurs passifs). Certaines populations courent un risque accru de contracter une forme grave de la variole simienne en raison de divers facteurs biologiques (par exemple, les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes, et les jeunes enfants) et sociaux qui peuvent se croiser. Les facteurs de risque de maladie grave et le risque d'exposition peuvent se chevaucher, ce qui augmente encore le risque. Toute combinaison de ces facteurs, ainsi que l'accès variable aux services de soins de santé, peut avoir des conséquences disproportionnées pour des populations spécifiques caractérisées par des taux accrus d'infection, de maladie et de maladie grave. La planification des programmes doit garantir un accès équitable aux renseignements et aux services de vaccination et réduire au minimum les différences d'acceptation et d'utilisation des vaccins en fonction du statut socio-économique et des autres déterminants socio-économiques de la santé qui peuvent se croiser.

ABRÉVIATIONS

ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CCI	Comité canadien sur l'immunisation
CCNI	Le Comité consultatif national de l'immunisation
DNUE	drogues nouvelles pour usage exceptionnel
GCESP	Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique
GTSV	Groupe de travail sur la sécurité des vaccins
LGBTQ2S+	Lesbiennes, gays, bisexuels, transgenres, queers ou en questionnement, et bispirituels
MVA-BN	Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PPE	Prophylaxie pré-exposition
PPrE	Prophylaxie post-exposition
RMISP	Réseau mondial d'information en santé publique
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

PRIORITÉS DE RECHERCHE

1. Étude plus approfondie de la protection offerte par le vaccin Imvamune^{MD} contre l'infection et la maladie de la variole simienne (dans des scénarios de PPrE et de PPE), y compris :
 - a. Comprendre quelles réponses immunitaires protègent contre les infections et les maladies et définir les seuils de protection;
 - b. Comprendre comment l'impact d'une infection ou d'une vaccination contre l'orthopoxvirus antérieure influence la protection offerte par Imvamune^{MD};
 - c. Preuves réelle sur l'efficacité vaccinale d'Imvamune^{MD} contre la variole simienne et dans le monde réel de l'utilisation d'une dose unique de PPrE et de PPE.
2. Des études supplémentaires pour mieux informer sur l'innocuité du vaccin Imvamune^{MD}, y compris les essais cliniques et la surveillance de l'innocuité après la mise sur le marché.
3. La sécurité dans des populations particulières, notamment les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants de moins de 18 ans et les personnes immunodéprimées doit également être évaluée par des essais cliniques ciblés.
4. Étude plus approfondie de l'épidémiologie de la maladie afin de mieux comprendre les modes de transmission, la présentation de la maladie et identifier les populations les plus à risque de maladie grave afin d'informer et d'optimiser les stratégies de prévention de la maladie.

Tableau 2. Force des recommandations du CCNI

Force de la recommandation du CCNI <i>d'après des facteurs ne se limitant pas à la force des données probantes (p. ex., besoin en matière de santé publique)</i>	FORTE	DISCRÉTIONNAIRE
Libellé	« <i>devrait/ne devrait pas être proposé</i> »	« <i>peut/ne peut pas être proposé</i> »
Justification	Les avantages connus/prévus l'emportent sur les inconvénients connus/prévus (« devrait »), OU Les inconvénients connus/prévus l'emportent sur les avantages connus/prévus (« ne devrait pas »)	Les avantages connus/prévus sont à peu près équivalents aux inconvénients connus/prévus, OU les données probantes n'indiquent pas avec certitude les avantages et les inconvénients
Implication	Une recommandation forte s'applique à la majeure partie des populations/personnes et doit être suivie, à moins qu'il n'existe une justification claire et convaincante d'utiliser une autre approche.	Une recommandation discrétionnaire peut être envisagée pour certaines populations/personnes dans certaines circonstances. D'autres approches peuvent être acceptables.

REMERCIEMENTS

La présente déclaration a été préparée par A. Killikelly, N. Brousseau, Plamondon, R. Krishnan, M.Y. Yeung, N. Forbes, R. Harrison, S. Deeks, M.C. Tunis, au nom du CCNI.

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes pour leur contribution : J. Cao, A. Coady, J. Courtemanche, S. Elliot, P. Gorton, M. Haavaldsrud, C. Irwin, C. Jensen, C. Mauviel, L. Murphy, M. Patel, R. Pless, G. Pulle, K. Rutledge-Taylor, M. Salvadori, E. Schillberg, R. Singaravelu, J. Strong, E. Tice, K. Wilkinson, E. Wong, R. Ximenes, J. Zafack, L. Zhao et M.C. Lamontagne

Membres du CCNI : S. Deeks (présidente), R. Harrison (vice-présidente), M. Andrew, J. Bettinger, N. Brousseau, H. Decaluwe, P. De Wals, E. Dubé, V. Dubey, K. Hildebrand, K. Klein, M. O'Driscoll, J. Papenburg, A. Pham-Huy, B. Sander et S. Wilson.

Représentants de liaison : L. Bill (Canadian Indigenous Nurses Association), L.M. Bucci (Association canadienne de santé publique), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), L. Dupuis (Association des infirmières et infirmiers du Canada), E. Adams (Association des médecins autochtones du Canada), J. Hui (Collège des médecins de famille du Canada), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), M. Naus (Comité canadien sur l'immunisation), A. Ung (Association des pharmaciens du Canada).

Représentants d'office : V. Beswick-Escanlar (Défense nationale et Forces armées canadiennes), J. Comeau (Association pour la microbiologie médicale l'infectiologie Canada), E. Henry (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses (CIMRI), ASPC), M. Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), C. Lourenco (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, Santé Canada), S. Ogunnaike-Cooke (CIMRI, ASPC), K. Robinson (Direction des produits de santé commercialisés, SC), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC), et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits, Services aux Autochtones Canada).

Groupe de travail du CCNI sur les vaccins contre les maladies infectieuses à haut risque

Membres : N. Brousseau (président), C.A. Buchan, Y.G. Bui, E. Castillo, R. Harrison, K. Hildebrand, M. Libman, M. Murti, V. Poliquin, A. Rao, C. Quach, et S. Wilson.

Participants de l'ASPC/SC : A. Coady, J. Cao, R. Farley, P. Gorton, C. Irwin, C. Jensen, A. Killikelly, R. Krishnan, T. Lee, M. Patel, M. Plamondon, R. Pless, G. Pulle, K. Rutledge-Taylor, R. Singaravelu, J. Strong, M.C. Tunis, K. Wilkinson, E. Wong, R. Ximenes, M.Y. Yeung et L. Zhao.

ANNEXE A : DONNÉES CLINIQUES ET PRÉCLINIQUES SUR IMVAMUNE^{MD}

Données pour la prophylaxie pré-exposition (PPrE)

Données d'innocuité d'Imvamune^{MD}

L'innocuité d'Imvamune^{MD} a été évaluée dans le contexte limité des essais cliniques et Imvamune^{MD} n'a pas été administré à l'échelle nécessaire pour prévoir les effets indésirables de faible fréquence. Dans les évaluations limitées de l'innocuité qui ont été réalisées, aucun signal préoccupant n'a été repéré pour Imvamune^{MD}.

- L'innocuité d'Imvamune^{MD} a été évaluée dans 20 essais cliniques terminés, au cours desquels environ 13 700 doses de vaccin ont été administrées à 7 414 sujets⁽¹¹⁾. Les effets indésirables locaux suivant l'immunisation (ESSI) étaient la douleur, l'érythème, l'induration et le gonflement. Les ESSI systémiques les plus fréquents étaient la fatigue, les céphalées, les myalgies et les nausées. La plupart des ESSI signalés étaient d'intensité légère à modérée et ont disparu dans les sept premiers jours suivant la vaccination.
- Des effets indésirables cardiaques d'intérêt particulier ont été signalés chez 1,4 % (91/6 640) des personnes vaccinées avec Imvamune^{MD}, 0,2 % (3/1 206) des personnes ayant reçu le placebo qui n'avaient jamais été vaccinées contre la variole et 2,1 % (16/762) des personnes vaccinées avec Imvamune^{MD} qui avaient déjà été vaccinées contre la variole⁽¹¹⁾. L'âge n'a probablement pas été ajusté entre les groupes vaccinés. Parmi les ESSI cardiaques signalés, 28 étaient des élévations asymptomatiques de la troponine-I après la vaccination, 6 cas ont été considérés comme ayant un lien de causalité avec la vaccination avec Imvamune^{MD} et comprenaient une tachycardie, une inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme, un électrocardiogramme anormal, une élévation du segment ST à l'électrocardiogramme, une onde T anormale à l'électrocardiogramme et des palpitations. **Aucun des 6 événements considérés comme liés au vaccin n'a été jugé grave.** Malgré une surveillance cardiaque étroite, aucun cas confirmé de myocardite, de péricardite, d'endocardite ou de tout autre type de maladie inflammatoire cardiaque (ou de syndromes associés) n'a été enregistré.

Immunogénicité clinique et preuve de protection indirecte par Imvamune^{MD}

Il n'existe pas de données indiquant l'efficacité ou l'efficience de la vaccination avec Imvamune^{MD} contre l'infection ou la maladie de la variole simienne dans le contexte de la PPrE ou de la PPE. Les données cliniques concernant la PPrE d'Imvamune^{MD} se limitent à l'immunogénicité clinique ou à la protection indirecte contre la vaccine (le virus utilisé pour les vaccins antivarioliques de 1^{re} et de 2^e génération). Il n'y a pas de seuil établi au-dessus duquel les réponses immunitaires aux *orthopoxvirus* sont considérées comme protectrices, de sorte que l'interprétation des réponses immunitaires plus fortes ou plus faibles reste floue. La protection clinique contre les symptômes de l'infection par la vaccine peut ne pas indiquer une protection contre la variole simienne.

- Dans une étude non-infériorité de phase 3, randomisée, ouverte, contrôlée par principe actif, 440 adultes n'ayant jamais été vaccinés contre la variole ont été répartis au hasard pour recevoir 2 doses d'Imvamune^{MD} à 4 semaines d'intervalle suivies d'une dose du vaccin antivariolique réplicatif de deuxième génération (pour observer l'effet d'Imvamune^{MD} sur la réaction cutanée du vaccin contre la vaccine) ou une dose du vaccin antivariolique réplicatif de deuxième génération seul.
 - Les réponses immunitaires à Imvamune^{MD} (liaison et neutralisation) étaient détectables dès la deuxième semaine. À la 6^e semaine suivant la 2^e dose, les réponses immunitaires ont atteint un pic égal ou supérieur aux réponses à la 1^{re} dose du vaccin réplicatif de la génération précédente.
 - Au moment du pic des titres, tous les participants du groupe Imvamune^{MD} avaient séroconverti et 97,3 % des participants du groupe de la génération précédente avaient séroconverti. À des moments précis où la génération précédente est historiquement considérée comme protectrice (semaines 2 et 4), les taux de séroconversion étaient similaires entre les deux groupes.
 - Une vaccination antérieure avec Imvamune^{MD} a empêché la formation d'une réaction cutanée majeure complète chez la majorité des participants (77,0 %) après la vaccination/infection avec la vaccine à la semaine 8 dans le groupe MVA, contre un taux de réaction cutanée majeure complète de 92,5 % dans le groupe ayant reçu la vaccine seulement. La surface maximale des lésions de la réaction cutanée majeure était significativement réduite (de 97,9 %) lorsque la vaccination contre la vaccine était précédée d'une vaccination avec Imvamune^{MD}.
- Dans les essais cliniques de phase 2 ^(11, 12), les réponses immunitaires après une ou deux doses d'Imvamune^{MD} ont diminué après 2 ans. Une ou deux doses d'Imvamune^{MD} ont permis de renforcer les réponses immunitaires déjà générées en 7 jours pour atteindre le niveau de celles obtenues après la série primaire de 2 doses.
- De petites études ont démontré qu'Imvamune^{MD} est capable de renforcer la mémoire immunologique préexistante des vaccins contre l'*orthopoxvirus* précédents.
 - Une petite étude portant sur 18 participants ayant reçu des vaccins antivarioliques réplicatifs de la génération précédente a montré qu'au départ, 22 % des anciens vaccinés présentaient des réponses immunitaires détectables aux antigènes orthopoxiques et qu'au 28^e jour après la vaccination avec imvamune^{MD}, 100 % des anciens vaccinés avaient séroconverti ⁽¹³⁾.
 - Une autre étude a porté sur 200 sujets ayant déjà été vaccinés. Au 14^e jour suivant l'administration d'une dose unique d'Imvamune^{MD}, 95,5 % des patients avaient séroconverti ⁽¹⁴⁾.
 - Dans une étude supplémentaire, les sujets ayant déjà reçu le vaccin ont reçu soit 1 (n=58) soit 2 doses (n=62) d'Imvamune^{MD}. Les taux de séroconversion des titres d'anticorps neutralisants deux semaines après la dernière dose étaient de 77,6 % et de 90,0 %, respectivement ⁽¹⁵⁾.

Données précliniques sur l'immunogénicité et l'efficacité d'Imvamune^{MD}

Compte tenu du peu de données cliniques disponibles pour démontrer l'efficacité de l'Imvamune^{MD} contre l'infection et la maladie de la variole simienne, les données précliniques concernant le MVA-BN (le virus non répliquatif des vaccins Imvamune^{MD}) peuvent nous éclairer. Les réponses immunitaires et la protection contre les maladies ont été démontrées sur différents modèles animaux, mais on ne sait toujours pas dans quelle mesure les résultats précliniques permettront de prédire les résultats chez l'humain.

- Dans des modèles murins, une dose unique de MVA-BN administrée avant l'exposition a induit une réponse immunitaire (taux d'anticorps et réponse des lymphocytes T) et une survie à une dose létale de la vaccine et de la variole de la souris comparables à celles obtenues par la vaccination avec des vaccins antivarioliques répliquatifs de la génération précédente. Ce phénomène a été observé aussi bien chez les animaux immunocompétents que chez les animaux immunodéprimés⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.
- Dans des modèles de primates non humains, l'efficacité de MVA-BN a été testée en comparaison avec la dose létale de la variole simienne. Dans toutes les études, 80 à 100 % des animaux vaccinés par MVA-BN ont survécu, contre 0 à 40 % des animaux témoins⁽²⁰⁻²²⁾.
- Des essais sur les animaux ont également été effectués sur des chiens de prairie à queue noire. La vaccination avec Imvamune^{MD} a protégé les animaux de la mort et a modifié la gravité de l'éruption cutanée⁽²³⁾.

Données pour la prophylaxie post-exposition (PPE)

Données d'innocuité d'Imvamune^{MD}

Il n'existe pas de données d'innocuité disponibles pour démontrer l'innocuité d'Imvamune^{MD} dans le contexte de PPE. Cependant, l'innocuité d'Imvamune^{MD} dans un contexte de PPE peut être déduite de l'étude dans un contexte de PPE. On ne sait pas comment une exposition antérieure à un *orthopoxvirus* pourrait nuire à l'innocuité d'Imvamune^{MD}.

Immunogénicité clinique et preuve de protection indirecte par Imvamune^{MD}

Il n'existe pas de données indiquant l'efficacité ou l'efficience de la vaccination avec Imvamune^{MD} contre l'infection ou la maladie de la variole simienne dans le contexte de la PPE ou de la PPE. Les données cliniques pour la PPE d'Imvamune^{MD} peuvent être déduites des tests cliniques de pré-exposition où des réponses immunologiques ont été détectées dans les 2 semaines suivant la vaccination⁽²⁴⁾. Le moment de la PPE pourrait être déduit des études sur les vaccins antivarioliques de première génération, mais on ne sait pas comment ces études sur la variole se rapportent directement à la protection contre la variole simienne avec Imvamune^{MD}.

- D'après une étude historique des vaccins antivarioliques de la génération précédente, l'efficacité médiane de la prévention de la variole par la vaccination entre 0 et 6 heures, entre 6 et 24 heures et entre 1 et 3 jours après l'exposition a été estimée à 93 %, à 90 % et à 80 % respectivement, et l'efficacité de la modification de la maladie chez les personnes atteintes a été estimée à 80 %, à 80 % et à 75 % respectivement⁽²⁵⁾.

Données précliniques sur l'immunogénicité et l'efficacité d'Imvamune^{MD}

Compte tenu du peu de données cliniques disponibles pour démontrer l'efficacité d'Imvamune^{MD} contre l'infection et la maladie de la variole simienne, les données précliniques concernant le MVA-BN (le virus non répliquatif des vaccins Imvamune^{MD}) peuvent nous éclairer. Les réponses immunitaires et la protection contre les maladies ont été démontrées sur différents modèles animaux, mais on ne sait toujours pas dans quelle mesure les résultats précliniques permettront de prédire les résultats chez l'humain.

- Dans des modèles murins, une dose unique post-exposition de MVA-BN a induit une réponse immunitaire (taux d'anticorps et réponse des lymphocytes T) et une survie à une dose létale de la vaccine et de la variole de la souris comparables à celles obtenues par la vaccination avec des vaccins antivarioliques répliquatifs. Ce phénomène a été observé aussi bien chez les animaux immunocompétents que chez les animaux immunodéprimés^(26, 27).
- Après une dose létale de variole simienne chez les chiens de prairie, la vaccination avec MVA-BN un jour après l'exposition a conféré un taux de survie de 80 % contre 25 % pour les animaux non vaccinés⁽²⁸⁾. La vaccination trois jours après l'exposition a conféré un taux de survie de 38 % avec MVA-BN.

Imvamune^{MD} dans des populations particulières

Les données sont encore plus limitées pour les populations qui risquent d'avoir des complications plus graves à la suite d'une infection par le virus de la variole simienne, ou qui sont plus exposées aux effets indésirables de la vaccination. De petits essais cliniques d'Imvamune^{MD} chez des personnes infectées par le VIH et chez des personnes atteintes de dermatite atopique offrent des données limitées sur l'innocuité et l'immunogénicité. Imvamune^{MD} n'a jamais été testé chez les enfants (<18 ans), les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent, bien que des données limitées puissent être disponibles à partir des tests de la plateforme vaccinale MVA pour d'autres virus. Des données indirectes limitées pour ces groupes ont été utilisées pour formuler des recommandations.

Personnes immunodéprimées :

- Les personnes immunodéprimées, y compris celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, constituent une population très hétérogène, dont certaines peuvent réagir différemment aux vaccins et nécessitent donc des considérations particulières en matière d'immunisation
- L'utilisation d'Imvamune^{MD} chez les patients immunodéprimés est étayée par des essais cliniques qui comprennent plus de 690 personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (CD4 \geq 100 cellules/ μ L).
 - L'essai non randomisé de phase 2 POX-MVA-011 a inclus 482 personnes vivant avec le VIH (taux de CD4+ de 200 à 750 cellules/ μ L) aux États-Unis⁽²⁹⁾.
 - L'essai non randomisé de phase 1/2 POX-MVA-010 a inclus 91 personnes vivant avec le VIH (taux de CD4+ \geq 350 cellules/mm³) aux États-Unis⁽³⁰⁾.
- Comparativement aux personnes non infectées par le VIH, les personnes séropositives peuvent présenter des réponses immunitaires plus faibles à une dose d'Imvamune^{MD} et une durabilité moindre des réponses immunitaires⁽³⁸⁾.
 - Cependant, un article a exploré 3 calendriers de doses et une double dose standard chez un petit nombre de sujets. L'essai randomisé de phase 2 POX-MVA-037 a inclus 87 personnes ayant des antécédents de SIDA (ayant un CD4

au nadir documenté de <200 cellules/μL à tout moment avant le dépistage) aux États-Unis⁽³¹⁾.

- Imvamune^{MD} a été bien toléré chez 20 personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques au moins deux ans avant le début de l'étude et n'ayant pas été exposées à un médicament immunosuppresseur pendant au moins 30 jours avant le début de l'étude, sans aucun événement indésirable grave. Une gêne locale auto-limitée était la réactogénicité la plus fréquente⁽³²⁾.
- Le profil d'innocuité d'Imvamune^{MD} chez les personnes immunodéprimées s'est avéré comparable à celui enregistré chez les personnes saines. Il n'y a eu aucun cas de vaccination progressive⁽³⁰⁾.

Personnes enceintes et allaitantes :

- L'innocuité et l'efficacité d'Imvamune^{MD} n'ont pas été formellement évaluées pendant la grossesse et il existe peu de données sur l'utilisation d'Imvamune^{MD} pendant la grossesse. Au cours du programme d'essais cliniques, 29 grossesses ont été signalées et aucun signal d'innocuité n'a été relevé. Aucune anomalie congénitale n'a été observée et les taux de complication étaient conformes aux taux de fond attendus⁽⁸⁾.
- Les études de toxicologie du développement et de la reproduction chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe de malformations ou de variations fœtales liées au vaccin, ni d'effets indésirables sur la fertilité des femelles ou le développement avant le sevrage^(6, 33, 34).
- Les données sur l'Imvamune^{MD} chez les femmes enceintes ou allaitantes sont très limitées, cependant, au moins un autre vaccin utilisant MVA comme vecteur est testé chez les femmes enceintes:
 - Essai de phase 3 du vaccin Ebola 2853 chez des femmes enceintes pour évaluer l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'un régime à 2 doses : un vaccin à vecteur viral adénovirus suivi d'un vaccin MVA-Filo. Aucune donnée n'est encore disponible pour cette étude⁽³⁵⁾.

Enfants (< 18 ans) :

- Bien qu'Imvamune^{MD} ne soit pas autorisé chez les enfants et n'ait pas été étudié chez eux, plusieurs études pédiatriques portant sur d'autres vaccins utilisant l'AMV comme vecteur (souvent à une dose considérablement plus élevée que celle utilisée dans Imvamune^{MD}) ont été entreprises avec un profil d'effets secondaires rassurant.
 - L'essai de phase 3 du vaccin contre le virus Ebola d'un vaccin à base de MVA contenant des antigènes du virus Ebola (MVA-BN-Filo) a inclus des enfants (âgés de 1 à 17 ans) de Sierra Leone. Au total, 432 enfants ont reçu le produit actif MVA-BN-Filo 1x10⁸ Inf.U. Il s'agit du double de la dose d'AVM par rapport à la monographie d'Imvamune^{MD}.
 - L'ÉI local sollicité le plus fréquemment était la douleur au point d'injection dans tous les groupes d'âge. Le pourcentage de participants ayant présenté au moins un événement systémique sollicité était de 4,9 à 15,4 % après MVA-BN-Filo, de 4,2 à 10,4 % après MenACWY et de 0 à 10,4 % après le placebo.
 - Les ÉI systémiques sollicités le plus fréquemment chez les enfants de 4 à 17 ans étaient les céphalées, la fatigue et les frissons, tandis que chez les enfants de 1 à 3 ans, il s'agissait d'une diminution de l'appétit, d'une baisse d'activité et d'une pyrexie.

- Le pourcentage de participants ayant présenté au moins un événement systémique sollicité était de 16,1 à 18,9 % après MVA-BN-Filo, de 25 à 31 % après le comparateur MenACWY et de 13 à 29 % après le placebo⁽³⁶⁾.
- L'essai contrôlé partiellement randomisé de phase 2 du vaccin contre la rougeole (MVA-mBN85B) a inclus 90 enfants en bonne santé âgés de 6 mois à 6 ans en Afrique du Sud. Les trois groupes de traitement étaient les suivants : demi-dose par rapport à Imvamune^{MD}, double dose par rapport à Imvamune^{MD} et contrôle avec Rouvax^(37, 38).
 - Il n'y a eu aucun événement indésirable grave. L'incidence était faible pour les ÉI locaux sollicités de grade 3 (après la 1^{re} vaccination : 13,3 % et 46,7 %, pour la dose faible et la dose normale, respectivement; après la 2^e vaccination : 11,1 % et 21,4 %, respectivement) et des ÉI généraux (après la 1^{re} vaccination : 13,3 % et 10 %, respectivement; après les 2^e vaccins : 7,4 % et 3,6 %, respectivement).
 - La réactogénicité locale de la dose normale était plus élevée que celle de la dose inférieure, ce qui suggère une dose-effet.

Les personnes atteintes de dermatite atopique :

- Des données sur l'innocuité et l'immunogénicité d'Imvamune^{MD} chez les personnes atteintes de dermatite atopique (DA) ou d'eczéma sont disponibles dans les essais cliniques de phase 1 ⁽³⁹⁾ et de phase 2 ⁽⁴⁰⁾. Dans l'ensemble, Imvamune^{MD} est bien toléré par les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, bien que la fréquence de la réactogénicité locale et systémique puisse être plus élevée chez ces personnes que chez les autres.
 - Dans une étude de phase 2 chez des adultes recevant 2 doses d'Imvamune^{MD} à 4 semaines d'intervalle, les ÉI sollicités (érythème, gonflement et ÉI systémiques) ont été plus fréquents chez les participants atteints de DA que chez ceux qui ne l'étaient pas (61,2 % contre 49,3 %, 52,2 % contre 40,8 % et 70,1 % contre 56,4 %, respectivement), la différence étant principalement attribuable à des événements de gravité légère à modérée.
 - Dans une étude de phase 1 chez des adultes recevant 2 doses d'Imvamune^{MD} à 4 semaines d'intervalle, 7 % des participants atteints de DA active ou ayant des antécédents de DA ont connu une détérioration transitoire des symptômes de la DA, mais aucune indication ou tendance n'a pu être détectée indiquant que la vaccination aggravait l'intensité de la DA.
 - Aucun décès, aucun cas d'eczéma vaccinal (EV) ou de myopéricardite n'a été observé.
 - Les réponses immunitaires (anticorps de liaison, anticorps neutralisants, taux de séroconversion et réponses des cellules T CD8) étaient comparables entre les personnes avec et sans DA.

RÉFÉRENCES

1. Variole simienne [Internet]. Genève (CH) : Organisation mondiale de la Santé; 19 mai 2022 [cité le 2 juin 2022]. Disponible à : <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/monkeypox>.
2. Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF et coll. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*. 24 mai 2022. doi 10.1016/S1473-3099(22)00228-6.
3. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, Asogun D, Yinka-Ogunleye A, Ihekweazu C et coll. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. Déc. 2019;33(4):1027,1043. doi: 10.1016/j.idc.2019.03.001..
4. Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T, Ahuka SM, Mulembakani P, Rimoin AW et coll. Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis*. 1^{er} oct. 2017;216(7):824,828. doi: 10.1093/infdis/jix260.
5. FINE PEM, JEZEK Z, GRAB B, DIXON H. The Transmission Potential of Monkeypox Virus in Human Populations. *Int J Epidemiol*. 01 sept 1988;17(3):643,650. <https://doi.org/10.1093/ije/17.3.643>.
6. Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments: IMVAMUNE® Vaccin antivariolique [Internet]. Copenhagen (DK) : Bavarian Nordic [mise à jour 26 nov. 2021; cité le 2 juin 2022]. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063755.PDF.
7. Verheust C, Goossens M, Pauwels K, Breyer D. Biosafety aspects of modified vaccinia virus Ankara (MVA)-based vectors used for gene therapy or vaccination. *Vaccine*. 30 mar 2012;30(16):2623,2632. doi:10.1016/j.vaccine.2012.02.016.
8. Volkmann A, Williamson AL, Weidenthaler H, Meyer TPH, Robertson JS, Excler JL et coll. The Brighton Collaboration standardized template for collection of key information for risk/benefit assessment of a Modified Vaccinia Ankara (MVA) vaccine platform. *Vaccine*. 21 mai 2021;39(22):3067,3080. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.050.
9. Russo AT, Berhanu A, Bigger CB, Prigge J, Silvera PM, Grosenbach DW et coll. Co-administration of tecovirimat and ACAM2000™ in non-human primates: Effect of tecovirimat treatment on ACAM2000 immunogenicity and efficacy versus lethal monkeypox virus challenge. *Vaccine*. 16 janvier 2020;38(3):644-54.
10. Monographie de produit incluant les renseignements pour les patients sur les médicaments: IMVAMUNE® Vaccin antivariolique [Internet]. Copenhagen (DK) : Bavarian Nordic [mise à jour 2 novembre 2020; cité le 2 juin 2022]. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00058622.PDF.

11. An Open-Label Phase II Study to Evaluate Immunogenicity and Safety of a Single IMVAMUNE Booster Vaccination Two Years After the Last IMVAMUNE Vaccination in Former POX-MVA-005 Vaccinees [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov [mis jour le 13 mars 2019; cité le 2 juin 2022]. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00686582?term=POX-MVA-023&draw=2&rank=1>.
12. An Open-Label Phase II Study to Evaluate Immunogenicity and Safety of a Single IMVAMUNE Booster Vaccination Two Years After the Last IMVAMUNE Vaccination in Former POX-MVA-005 Vaccinees [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov [mis jour le 13 mars 2019; cité le 2 juin 2022]. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00686582?term=pox-mva-005&draw=2&rank=1>.
13. Vollmar J, Arndtz N, Eckl KM, Thomsen T, Petzold B, Mateo L et coll. Safety and immunogenicity of IMVAMUNE, a promising candidate as a third generation smallpox vaccine. *Vaccine*. 15 mars 2006;24(12):2065,2070. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.11.022.
14. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study on Immunogenicity and Safety of MVA-BN (IMVAMUNE™) Smallpox Vaccine in Healthy Subjects [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov [mis à jour le 6 mars 2009; cité le 6 juin 2022]. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00316524?term=pox-mva-005&draw=2&rank=2>.
15. Greenberg RN, Hay CM, Stapleton JT, Marbury TC, Wagner E, Kreitmair E et coll. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Trial Investigating the Safety and Immunogenicity of Modified Vaccinia Ankara Smallpox Vaccine (MVA-BN®) in 56-80-Year-Old Subjects. *Plos one*. 21 juin 2016;11(6):e0157335. doi: 10.1371/journal.pone.0157335.
16. Meseda CA, Garcia AD, Kumar A, Mayer AE, Manischewitz J, King LR et coll. Enhanced immunogenicity and protective effect conferred by vaccination with combinations of modified vaccinia virus Ankara and licensed smallpox vaccine Dryvax in a mouse model. *Virology*. 1^{er} septembre 2005;339(2):164,175. doi: 10.1016/j.virol.2005.06.002.
17. Phelps AL, Gates AJ, Hillier M, Eastaugh L, Ulaeto DO. Comparative efficacy of modified vaccinia Ankara (MVA) as a potential replacement smallpox vaccine. *Vaccine*. 2 janvier 2007;25(1):34,42. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.07.022.
18. Volz A, Langenmayer M, Jany S, Kalinke U, Sutter G. Rapid expansion of CD8+ T cells in wild-type and type I interferon receptor-deficient mice correlates with protection after low-dose emergency immunization with modified vaccinia virus Ankara. *J Virol*. 19 août 2014;88(18):10946,10957. doi: 10.1128/JVI.00945-14.
19. Wyatt LS, Earl PL, Eller LA, Moss B. Highly attenuated smallpox vaccine protects mice with and without immune deficiencies against pathogenic vaccinia virus challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 30 mars 2004;101(13):4590,4595. doi: 10.1073/pnas.0401165101.
20. Earl PL, Americo JL, Wyatt LS, Eller LA, Whitbeck JC, Cohen GH et coll. Immunogenicity of a highly attenuated MVA smallpox vaccine and protection against monkeypox. *Nature*. 11 mars 2004;428(6979):182,185. doi: 10.1038/nature02331.

21. Hatch GJ, Graham VA, Bewley KR, Tree JA, Dennis M, Taylor I et coll. Assessment of the protective effect of Imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques. *J Virol.* 27 Juin 2013;87(14):7805,7815. doi: 10.1128/JVI.03481-12.
22. Stittelaar KJ, van Amerongen G, Kondova I, Kuiken T, van Lavieren RF, Pistor FH et coll. Modified vaccinia virus Ankara protects macaques against respiratory challenge with monkeypox virus. *J Virol.* Juin 2005;79(12):7845,7851. doi: 10.1128/JVI.79.12.7845-7851.2005.
23. Keckler MS, Carroll DS, Gallardo-Romero NF, Lash RR, Salzer JS, Weiss SL et coll. Establishment of the black-tailed prairie dog (*Cynomys ludovicianus*) as a novel animal model for comparing smallpox vaccines administered preexposure in both high- and low-dose monkeypox virus challenges. *J Virol.* Août 2011;85(15):7683,7698. doi: 10.1128/JVI.02174-10.
24. Pittman PR, Hahn M, Lee HS, Koca C, Samy N, Schmidt D et coll. Phase 3 Efficacy Trial of Modified Vaccinia Ankara as a Vaccine against Smallpox. *N Engl J Med.* 17 novembre 2019; 381(20):1897,1908. doi: 10.1056/NEJMoa1817307.
25. Massoudi MS, Barker L, Schwartz B. Effectiveness of postexposure vaccination for the prevention of smallpox: results of a delphi analysis. *J Infect Dis.* 16 septembre 2003;188(7):973,976. doi: 10.1086/378357.
26. Paran N, Suezter Y, Lustig S, Israely T, Schwantes A, Melamed S et coll. Postexposure immunization with modified vaccinia virus Ankara or conventional Lister vaccine provides solid protection in a murine model of human smallpox. *J Infect Dis.* 1^{er} janvier 2009;199(1):39,48. doi: 10.1086/595565.
27. Samuelsson C, Hausmann J, Lauterbach H, Schmidt M, Akira S, Wagner H et coll. Survival of lethal poxvirus infection in mice depends on TLR9, and therapeutic vaccination provides protection. *J Clin Invest.* 8 avril 2008;118(5):1776,1784. doi: 10.1172/JCI33940.
28. Keckler MS, Salzer JS, Patel N, Townsend MB, Nakazawa YJ, Doty JB et coll. IMVAMUNE(®) and ACAM2000(®) Provide Different Protection against Disease When Administered Postexposure in an Intranasal Monkeypox Challenge Prairie Dog Model. *Vaccines (Basel).* 20 juillet 2020;8(3):396. doi: 10.3390/vaccines8030396.
29. Overton ET, Stapleton J, Frank I, Hassler S, Goepfert PA, Barker D et coll. Safety and Immunogenicity of Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic Smallpox Vaccine in Vaccinia-Naive and Experienced Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals: An Open-Label, Controlled Clinical Phase II Trial. *Open Forum Infect Dis.* 5 mai 2015;2(2):ofv040. doi: 10.1093/ofid/ofv040.
30. Greenberg RN, Overton ET, Haas DW, Frank I, Goldman M, von Krempelhuber A et coll. Safety, immunogenicity, and surrogate markers of clinical efficacy for modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in HIV-infected subjects. *J Infect Dis.* 1^{er} mars 2013;207(5):749,758. doi: 10.1093/infdis/jjs753.
31. Overton ET, Lawrence SJ, Stapleton JT, Weidenthaler H, Schmidt D, Koenen B et coll. A randomized phase II trial to compare safety and immunogenicity of the MVA-BN smallpox

vaccine at various doses in adults with a history of AIDS. *Vaccine*. 4 mars 2020;38(11):2600,2607. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.01.058.

32. Walsh SR, Wilck MB, Dominguez DJ, Zablowsky E, Bajimaya S, Gagne LS et coll. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara in hematopoietic stem cell transplant recipients: a randomized, controlled trial. *J Infect Dis*. 15 juin 2013;207(12):1888,1897. doi: 10.1093/infdis/jit105.

33. Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incident [Internet]. London (UK): UK Health Security Agency [mis à jour le 1^{er} juin 2022; cité le 2 juin 2022]. Disponible à : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1080615/Recommendations-for-pre-and-post-exposure-vaccination-during-a-monkeypox-incident-1-june-2022.pdf.

34. JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Non- replicating) suspension for subcutaneous injection Initial U.S. Approval: 2019 [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration [mis à jour en juin 2021; cité le 2 juin 2022]. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/131078/download>.

35. A Study of a 2-dose Ebola Vaccine Regimen of Ad26.ZEBOV Followed by MVA-BN-Filo in Healthy Pregnant Women (INGABO) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov [mis à jour le 11 mai 2022; cité le 2 juin 2022]. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04556526?term=MVA+vaccine&age=1&phase=2&draw=2&rank=2>.

36. Afolabi MO, Ishola D, Manno D, Keshinro B, Bockstal V, Rogers B et coll. Safety and immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in children in Sierra Leone: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 22 janvier 2022(1):110,122. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00128-6.

37. Study to Evaluate Safety, Dose Response and Immunogenicity of the Measles Vaccine MVA mBN85B in Healthy Children Aged 6 Months to 6 Years [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov [mis à jour le 27 juillet 2012; cité le 2 juin 2022]. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00891007?term=NCT00891007&draw=2&rank=1>.

38. Lienert F. Personal communication. Request for Information about Ivamune PrEP/PEP. Bavarian Nordic. 24 mai 2022.

39. von Sonnenburg F, Perona P, Darsow U, Ring J, von Krempelhuber A, Vollmar J et coll. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in people with atopic dermatitis. *Vaccine*. 29 septembre 2014;32(43):5696,5702. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.08.022.

40. Greenberg RN, Hurley MY, Dinh DV, Mraz S, Vera JG, von Bredow D et coll. A Multicenter, Open-Label, Controlled Phase II Study to Evaluate Safety and Immunogenicity of MVA Smallpox Vaccine (IMVAMUNE) in 18-40 Year Old Subjects with Diagnosed Atopic Dermatitis. *PLoS One*. 6 octobre 2015;10(10):e0138348. doi: 10.1371/journal.pone.0138348.