

# Retour d'expérience sur la vaccination anti-monkeypox

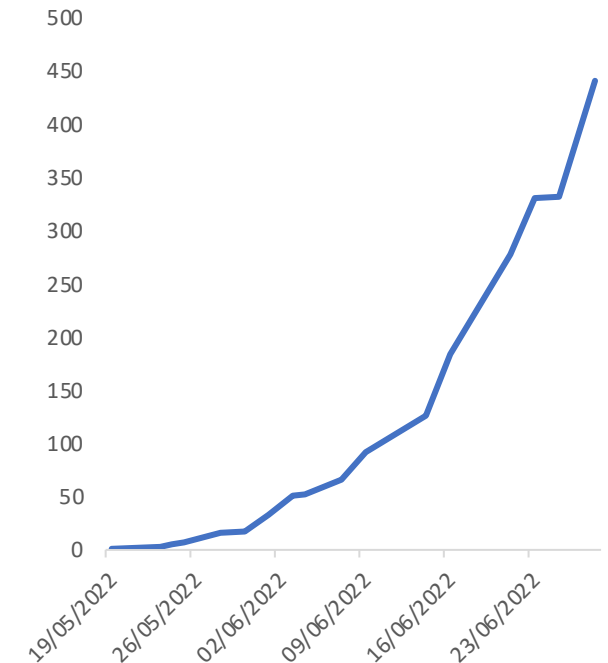
Journée du groupe vaccination et prévention

12/05/2023

**Dr. Liem Binh Luong Nguyen**

# Mpox (variole du singe) en mai 2022

- Maladie identifiée mais mal connue
  - Données de la littérature (Petersen, 2019, IDNA):
    - Incubation : 5 à 21 jours
    - Mortalité: 1 à 10%
  - Quelques cas d'importation
    - 2003 : 71 cas aux E-U (transmission zoonotique)
    - 2018-21 : 7 cas au R-U (3 cas de transmission : 1 soignant + 2 membres d'un foyer)
- ➔ Une maladie émergente peu connue avec potentiel épidémique important
- ➔ Un vaccin disponible à repositionner?



# Vaccination en pré-exposition (PrEP)

## Human monkeypox: secondary attack rates

Z. JEŽEK,<sup>1</sup> B. GRAB,<sup>1</sup> M. V. SZCZENIOWSKI,<sup>2</sup> K. M. PALUKU,<sup>2</sup> & M. MUTOMBO<sup>2</sup>

*Bulletin of the World Health Organization*, **66** (4): 465–470 (1988)

- Etude au Zaïre (RDC), entre 1981 et 1986
- Vaccination par ACAM-2000
- 338 cas de mpox
  - confirmés par ME, culture cellulaire + ELISA
- Enquête épidémiologique retrouvant 3686 contacts (10.9 contacts par cas)
- 69 cas secondaires → 3% de probabilité d'être infectée en cas de vaccination

Phase 3 Efficacy Trial of Modified Vaccinia Ankara  
as a Vaccine against Smallpox

Phillip R. Pittman, M.D., Matthew Hahn, M.D., HeeChoon S. Lee, M.D., Craig Koca, M.D., Nathaly Samy, M.D.,  
Darja Schmidt, Ph.D., Joachim Hornung, Heinz Weidenthaler, M.D., Christopher R. Heery, M.D.,  
Thomas P.H. Meyer, Ph.D., Günter Silbernagl, M.Sc., Jane MacLennan, B.Sc., and Paul Chaplin, Ph.D.

# Vaccin MVA-BN (Imvanex®)

- Etude de non-infériorité, randomisée contrôlée
- 440 participants : 2 doses MVA + ACAM2000 vs ACAM2000
- Critères de jugements principaux:
  - Immunogénicité
  - Sécurité

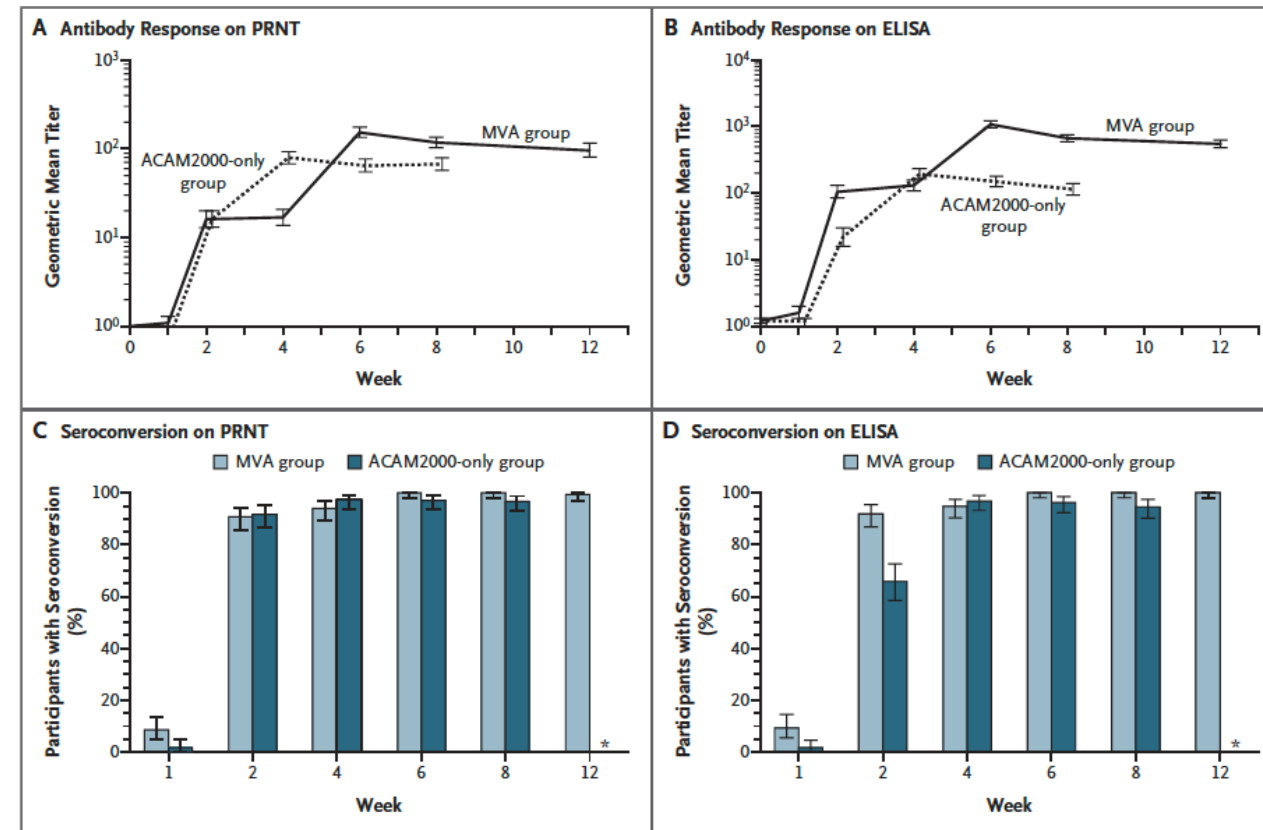


Figure 2. Antibody Responses and Seroconversion among Participants in the Per-Protocol Population for Immunogenicity.

# Utilisation en post-exposition (PEP)

- Délai:
  - Etude historique, sur la variole, par delphi (Massousi, 2003, JID)

|                       | 0–6 h | 6–24 h | 1–3 jours |
|-----------------------|-------|--------|-----------|
| Prévention            | 93%   | 90%    | 80%       |
| Modification clinique | 80%   | 80%    | 75%       |

- Challenge animal chez le chien de prairie (Keckler, 2020, Vaccines) : survie à 38% à J3, vs 25% dans le groupe contrôle.
- Utilisation de l'Imvanex<sup>®</sup> au RU (Adler, LID, 2019)
  - En 2018: 3 cas, 131/154 contacts vaccinés, 1 cas secondaire chez 1 soignant (à J6/7)
  - En 2019: 17/18 contacts vaccinés, pas de cas secondaire, pas d'EI.

**Avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre Monkeypox**

- ➔ Arguments immuno-virologiques pour le repositionnement, malgré le (très) faible niveau de preuve
- ➔ Comment mesurer l'efficacité vaccinale ?

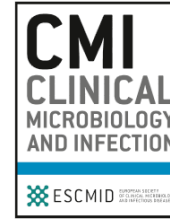




# Recommandations vaccinales (HAS-SPF)

| Date       | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20/05/2022 | Vaccination en post exposition (PEP) des adultes contacts à risque tels que définis par Santé Publique France                                                                                                                                                                                            |
| 07/07/2022 | Vaccination en Pré-exposition (PrEP) des adultes à très haut risque d'exposition : <ul style="list-style-type: none"><li>- HSH et personnes trans à partenaires sexuels multiples</li><li>- Personnes en situation de prostitution</li><li>- Professionnels des lieux de consommation sexuelle</li></ul> |
| 06/10/2022 | <ul style="list-style-type: none"><li>- Femmes partenaires occasionnelles ou partageant le même lieu de vie que des personnes à très haut risque d'exposition (cf avis de la HAS du 07/07/2022)</li></ul>                                                                                                |





## Letter to the Editor

Re: ‘clinical characteristics of ambulatory and hospitalised patients with monkeypox virus infection’ by Mailhe et al.

Yousra Kherabi <sup>1,2,\*</sup>, Liem Binh Luong Nguyen <sup>1,2</sup>, Frédéric Batteux <sup>3,4</sup>, Odile Launay <sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>) Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Centre d'Investigation Clinique, Paris, France

<sup>2</sup>) Inserm, CIC 1417; F-CRIN, I-REIVAC, Paris, France

<sup>3</sup>) Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital Hôtel-Dieu, Centre de Vaccination, Paris, France

<sup>4</sup>) Université Paris Cité, Paris, France

- 264 participants éligibles à la vaccination au centre de vaccination de l'hôtel Dieu
- 98,9 % d'hommes, 11,5% d'infectés par le VIH, 39,1% d'utilisateur de PreP
- Déjà bien vacciné contre VHA, VHB
- Information via média grand public
- Profil « forte confiance, littéracie faible »

# Vaccination COVID-19 vs Mpox

|               | <b>SARS-CoV-2</b>                                                                      | <b>Mpox</b>                                                                             |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Epidémiologie | Nouvelle maladie<br>Epidémie généralisée                                               | Maladie connue<br>Epidémie localisée                                                    |
| Vaccin        | Nouveau vaccin<br>Nouvelle technologie<br>Recommandation avec fort<br>niveau de preuve | Ancien vaccin<br>Ancienne technologie<br>Recommandation avec<br>faible niveau de preuve |
| Acceptabilité | moyenne                                                                                | élevée                                                                                  |

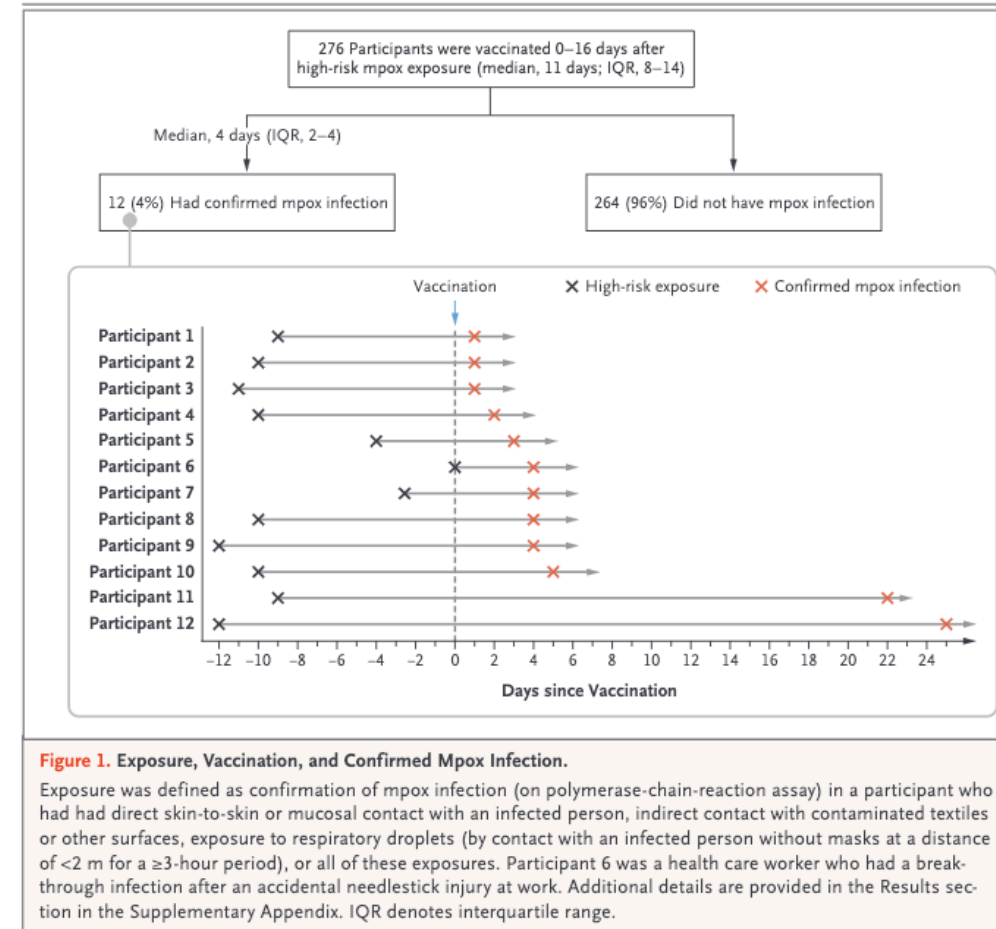
# Pré ou post exposition?

|                       | Pré-exposition | Post-exposition |
|-----------------------|----------------|-----------------|
| Incidence             | +              | ++              |
| Efficacité attendue   | +              | -               |
| Utilisation ressource | -              | +               |

- ➔ Quantifier ces différences ?
- ➔ Combien de doses?
- ➔ Quelle acceptabilité ?
- ➔ Quelle communication ?

# Premières données...

- Suivi de vaccinés en post-exposition
- Taux d'échec de 4%
- Probablement « optimiste »
  - Pas de suivi exhaustif
  - Personnes présentant des symptômes non prélevées
  - Potentiellement des formes moins symptomatiques
- Pas de groupe contrôle = pas d'efficacité vaccinale



# Comment mesurer l'efficacité MVA-BN sur mpox?

- Quelle efficacité ?
  - Clinique : nécessite d'avoir un groupe contrôle et un effectif important
  - Immunogénicité : pas de corrélat de protection et circuit labo
- Quel schéma d'étude?
  - Interventionnel (randomisation) → obstacle éthique et pratique
  - Observationnel
    - Risque de biais sans randomisation (modification des comportements)
    - Suivi de cohorte de personnes à haut risque → Peu d'éligible non vaccinés
    - Etudes de série temporelle (time series) → doxyvac
    - Cas/témoin → Choix du témoin ?
    - Données de surveillances → Données SPF, pas disponible immédiatement
- Course contre le temps

# Etudes Monkey Vax : Objectifs

- Objectif principal : Estimer le **taux d'échec de la vaccination MVA-BN administrée en PEP ou en PrEP** dans une population à risque élevé d'infection par le MPXV
- Critère de jugement principal : Incidence cumulée d'infections symptomatiques confirmées par un résultat PCR positif :
  - Dans les 28j après la 1re dose pour les personnes vaccinées en PEP
  - Entre 14j et 3 mois après la 1re dose pour les personnes vaccinées en PrEP



# Etudes Monkey Vax : Objectifs secondaires

- Comparaisons entre
  - PEP vs PrEP
  - éligible non vacciné et vacciné
  - En fonction du temps post vaccination
- Présentation clinique des échecs vaccinaux
- Réactogénicité
- Etudes de l'immunogénicité
  - Humorale (+ mémoire)
  - Cellulaire (+ mémoire)

# Critères de Sélection

| <u>Critères d'inclusion</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <u>Critères de non inclusion :</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Age <math>\geq</math> 18 ans</li><li>• Signature du consentement éclairé</li><li>• Être éligible à la vaccination mpox dans le cadre de :<ul style="list-style-type: none"><li>❖ <u>La vaccination <b>PEP</b></u> : Jusqu'à 28j après la 1<sup>re</sup> dose</li><li>❖ <u>La vaccination <b>PrEP</b></u> : Non vacciné</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Être sous tutelle ou sous curatelle</li><li>• Ne pas être pris en charge par la sécurité sociale (même si AME)</li><li>• Faire l'objet d'une mesure de protection de justice</li><li>• Présenter une contre-indication à la vaccination Monkeypox</li><li>• <b>Diagnostic de MPX</b></li><li>• Femmes enceintes ou allaitantes</li></ul> |

# Recherche vs Recommandation vs Epidémie

03/06/2022 : Soumission CPP

21/06/2022 : Avis favorable (après requalification RIPH-1)

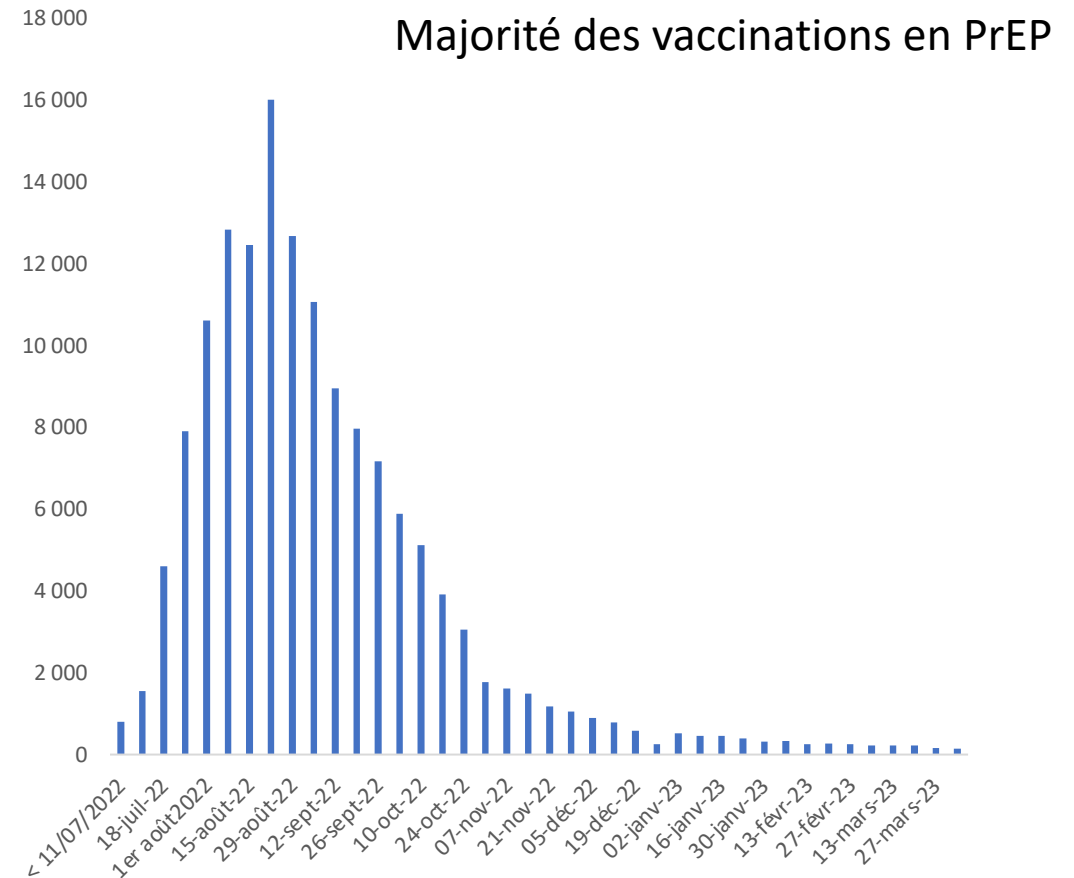
30/06/2022 : autorisation ANSM

07/07/2022 : recommandation de la vaccination en PrEP

27/07/2022 : Premier patient inclus

29/09/2022 : Amendement pour inclure les PrEP

07/10/2022 : lettre de l'ANSM sur la manipulation des agents MOT



Source : Ministère de la Santé et de la Prévention

# Tentative avortée d'extension européen

- Premiers contacts avec partenaires Belges, Irlandais, Portugais et Australien
- Intérêt : augmenter le nombre de sujets dans un contexte de stocks limités de vaccins dans les autres pays.
- Volonté scientifique +/- politique < Obstacles réglementaires et financiers

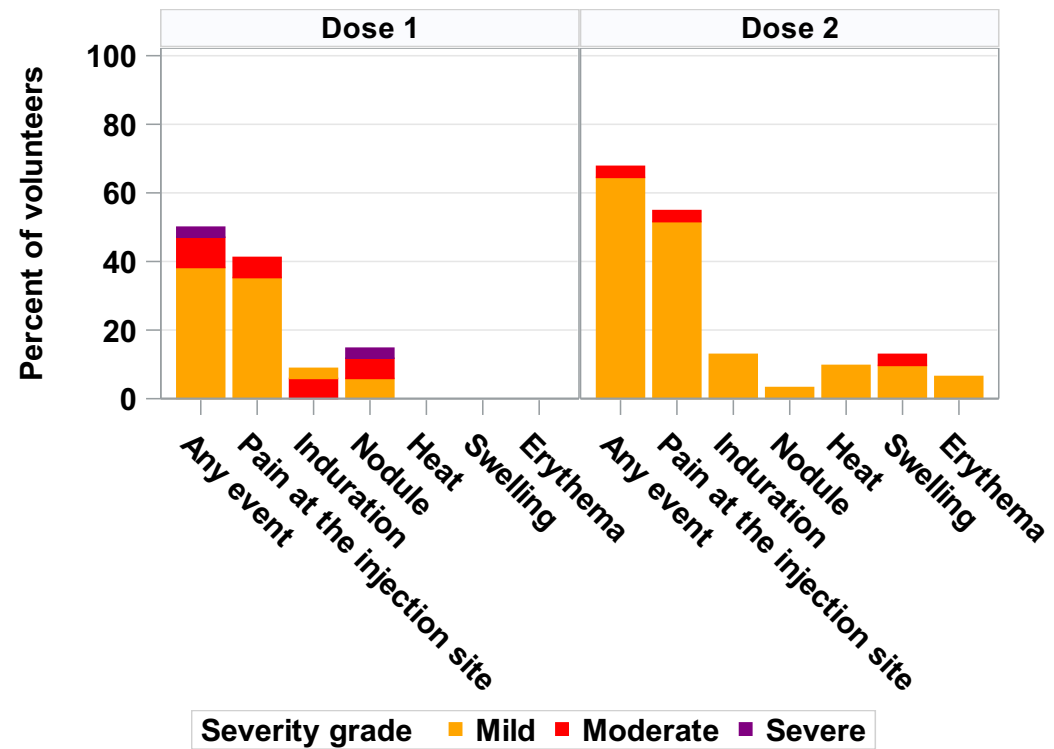
# Résultats intermédiaires

- Analyse au 31/01/2022 : 34 participants dont 7 inclus à la 1<sup>ère</sup> vaccination
- 94.1% d'hommes, age médian de 36,5 (IQR : 29-40), et 5 ≥ 45 year-old

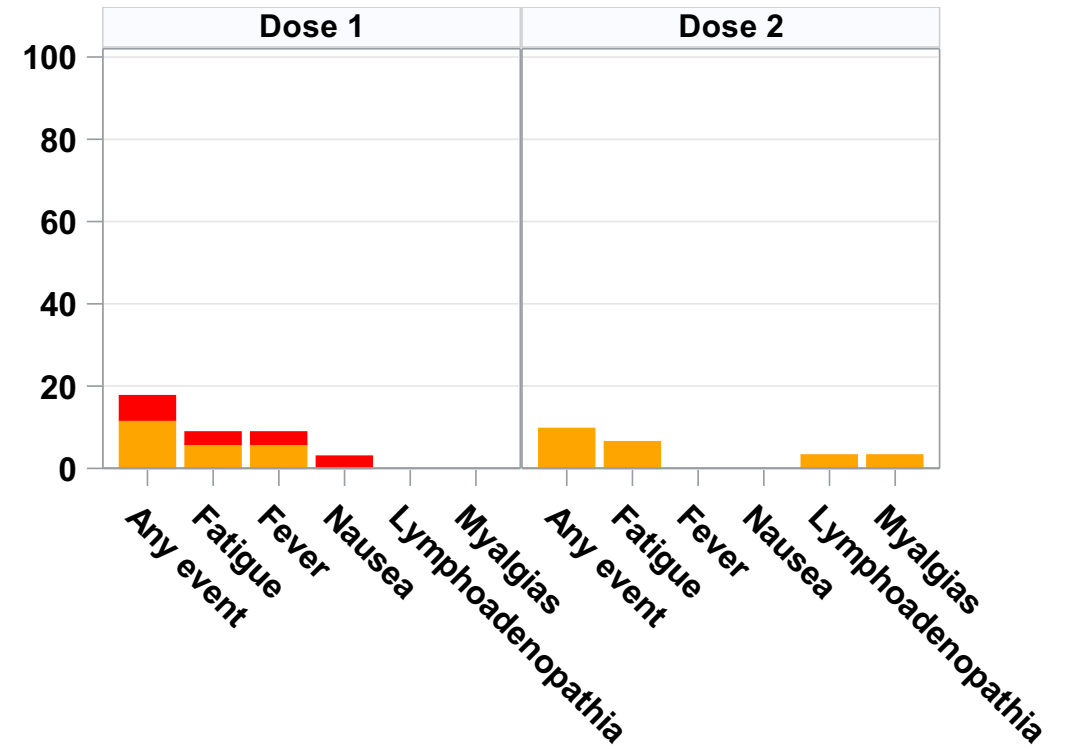
|                                                                 | N, %       |
|-----------------------------------------------------------------|------------|
| Nombre de cas index / participant                               |            |
| 1                                                               | 29 (85,3)  |
| 2                                                               | 5 (14,7)   |
| Délai entre 1 <sup>ère</sup> dose et exposition (Médiane (IQR)) | 9 (2 ; 12) |
| Nature de l'exposition à risque                                 |            |
| Même foyer                                                      | 7 (17,9)   |
| Partenaire sexuel                                               | 19 (48,7)  |
| Activité sportive                                               | 3 (7,7)    |
| Participation à un évènement festif en lieu fermé               | 4 (10,3)   |
| Voisin, ami, de la même famille                                 | 2 (5,1)    |
| Autre                                                           | 2 (5,1)    |
| NA                                                              | 2 (5,1)    |
| Ré-exposition après inclusion dans l'étude                      | 19 (55,9)  |

# Réactogénicité

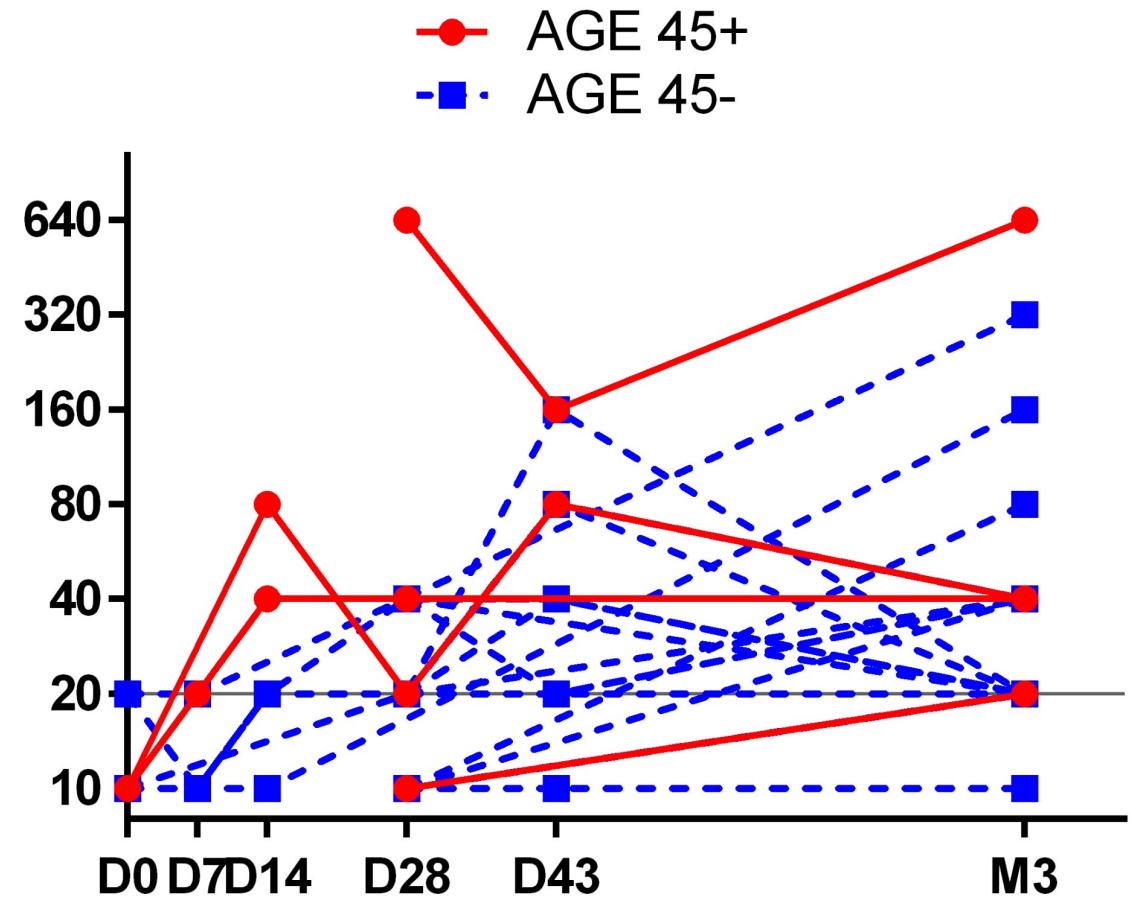
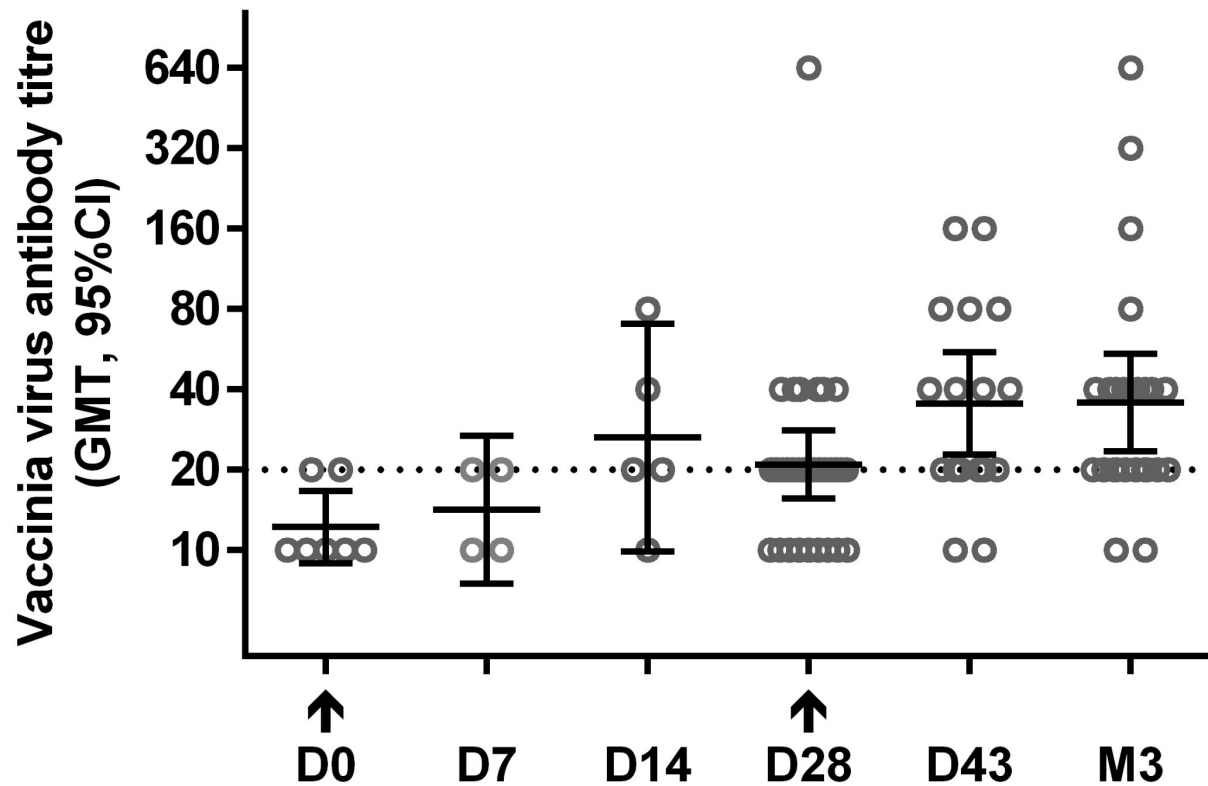
## Locale



## Systémique



# Immunogénicité



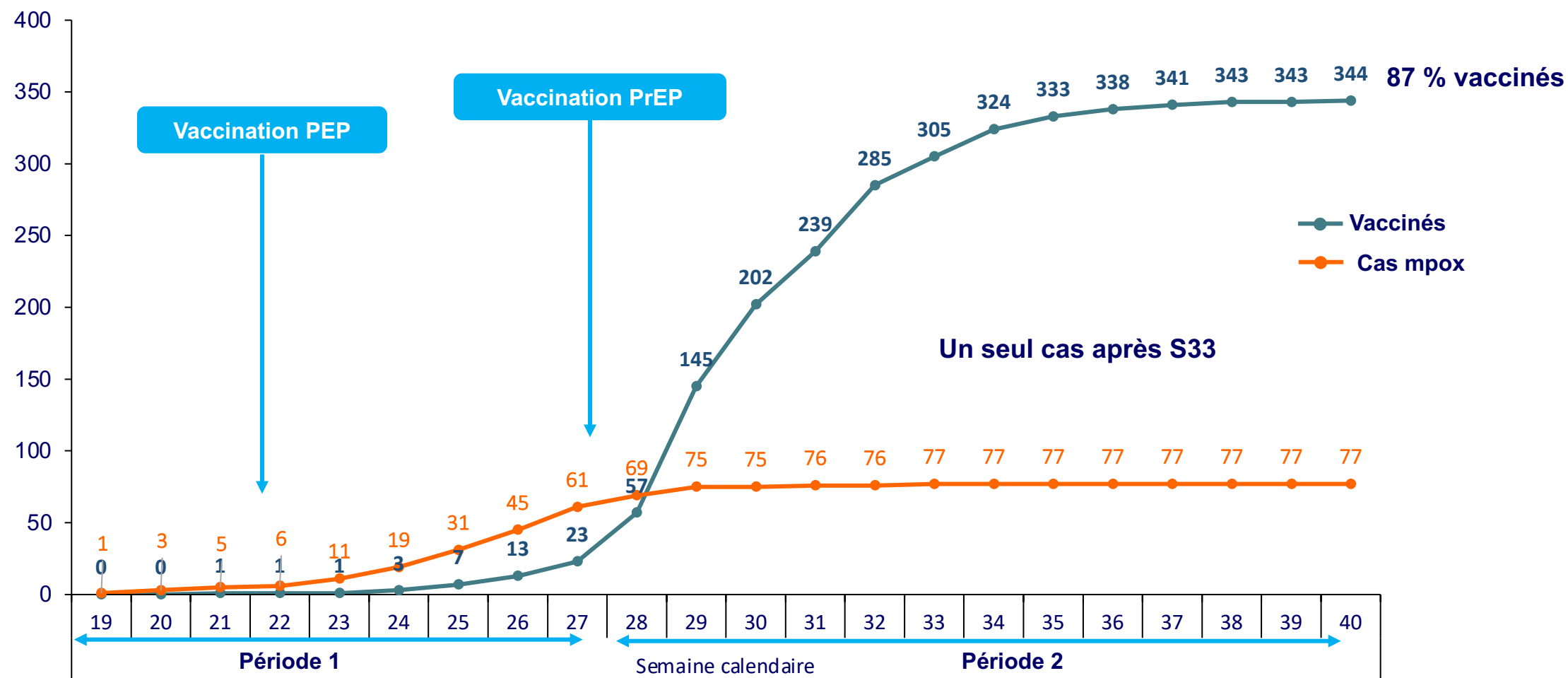
# Conclusion étude Monkey Vax

- Faible immunogénicité après 1 dose du vaccin MVA-BN
- Résultats différents des données des essais cliniques
  - Mais immunogénicité sur VACV
- Résultats similaires aux résultats précédemment publiés (Zaeck, Nature Med, 2022)
- Contraste avec les études retrouvant une efficacité de la PEP de 70 à 86% (Payne, 2022, MMWR ; Yael Wolff Sagy, 2023, Nature Med ; Bertran, 2023, LID, étude doxyvac)



# Essai ANRS 174 Doxyvac

Cas de mpox par semaine calendaire et déploiement de la vaccination



# Conclusion doxyvac

- Incidence globale élevée : 49,3 pour 1 000 p-m
- Les cas de mpox étaient plus jeunes, moins fréquemment vaccinés contre la variole dans l'enfance, avaient plus de partenaires sexuels et plus de pénétrations anales non protégées que les participants contrôles non infectés
- Réduction de l'incidence de 99,0 %, (IC 95 % : 96,5 - 99,7)
- Diminution significative de la proportion de participants déclarant > 10 partenaires sexuels dans les 3 derniers mois entre la période pré-épidémique et la période épidémique mpox, avec cependant un impact limité sur l'incidence de mpox dans cette population avec couverture vaccinale élevée (87 % des participants non-infectés)
- *Limites: biais temporels, population sélectionnées, design avant/après*

# Données Santé Publique France

- Enquête auprès des contacts à risques du 19/05/2022 au 10/07/2022 (suivi jusqu'au 30/07/2022)

Tableau 5 : Taux d'attaque et efficacité de la vaccination post-exposition pour prévenir l'infection secondaire par Monkeypox parmi les personnes-contacts (âgées de 15 ans et plus) des cas probables et confirmés d'infection par Monkeypox : analyse pour l'ensemble des contacts et restreinte aux partenaires sexuels

| Population d'étude            | Statut vaccinal VPE | Nb cas secondaires / Nb total de contacts | Taux d'attaque (IC 95 %) | Efficacité vaccinale non ajustée (IC 95 %) | Efficacité vaccinale ajustée (IC 95 %) |
|-------------------------------|---------------------|-------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|
| Ensemble des contacts (n=444) | Vaccinés            | 11 / 261                                  | 4,2 % (2,1 - 7,4 %)      | 70,3 % (41,5 - 85,9 %)                     | 79,3 % (51,9 - 92,1 %) a               |
|                               | Non vaccinés        | 26 / 183                                  | 14,2 % (9,5 - 20,1 %)    |                                            |                                        |
| Partenaires sexuels (n=127)   | Vaccinés            | 9 / 87                                    | 10,3 % (4,8 - 18,7 %)    | 74,1 (42,6 - 89,1 %)                       | 75,8% (35,9 - 91,8 %) b                |
|                               | Non vaccinés        | 16 / 40                                   | 40,0 % (24,9 - 56,7 %)   |                                            |                                        |

a Modèle ajusté sur l'âge, la région de résidence, et le type de lien entre le cas et la personne-contact

b Modèle ajusté sur l'âge et la région de résidence

➔ Biais d'attrition

MALADIES  
INFECTIEUSES

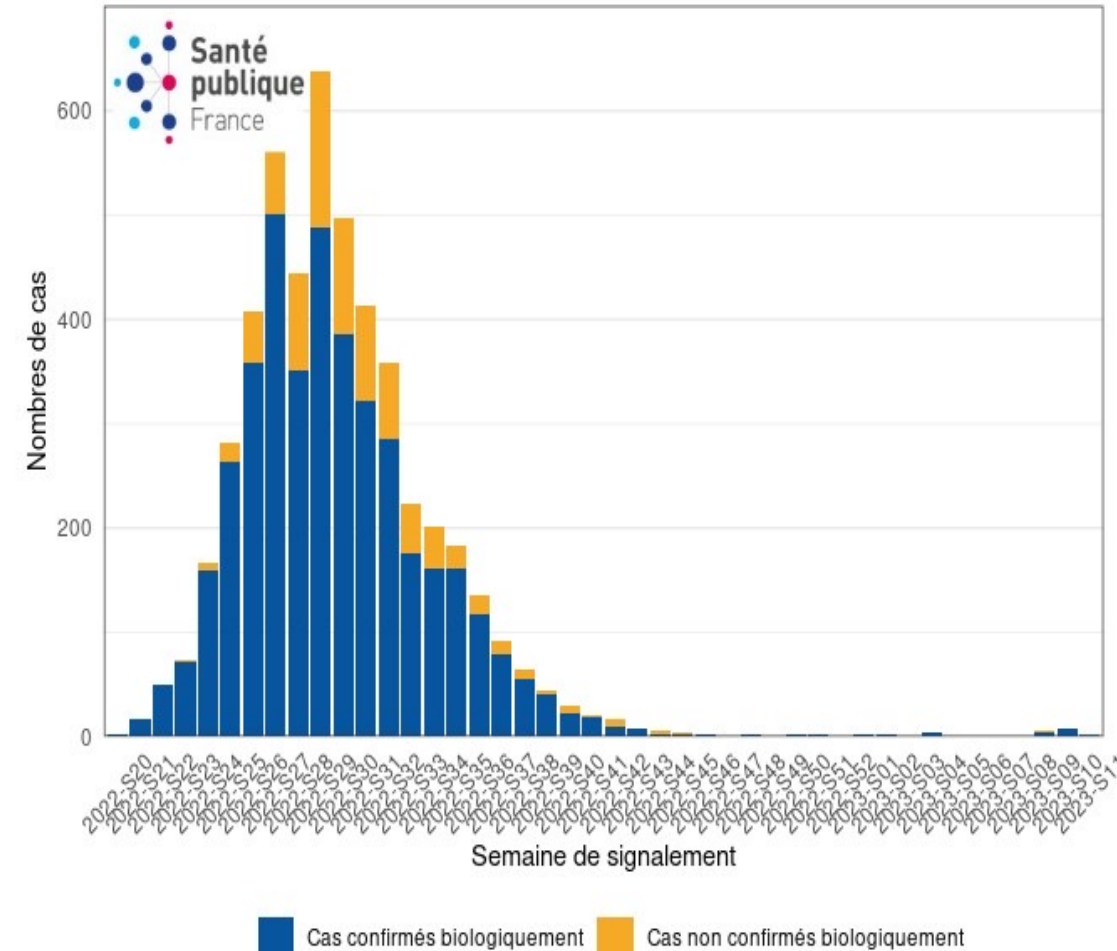
DÉCEMBRE 2022

DONNÉES DE SURVEILLANCE

**BILAN DU SUIVI DES CONTACTS  
À RISQUE DES CAS PROBABLES  
ET CONFIRMÉS D'INFECTION  
PAR LE VIRUS MONKEYPOX,  
MAI - JUILLET 2022**

# Mpox (variole du singe) en mai 2023

- Maladie mieux connue
  - Clinique (Mailhes, CMI, 2023 ; Mitja, LID, 2023)
  - Virologique (Alcami, PNAS, 2023)
  - Immunologique ?
- Baisse très rapide du nombre de cas
- Le poids de la vaccination reste incertain
  - Des données convergentes vers une efficacité de la vaccination
  - Changement comportement
  - Immunité de groupe à risque (Van Dijck, 2023, CID)
- Le virus circule toujours...



# Conclusion

- La politique vaccinale et la recherche ont bénéficié en partie de l'expérience SARS-CoV-2 :
  - Politique volontariste du repositionnement malgré le faible niveau de preuve, compte tenu de l'urgence sanitaire, mais **difficulté de communication**
- La recherche a été ralentie par :
  - La réglementation des essais cliniques (classification RIPH)
  - La nature MOT des prélèvements brouillant le circuit des prélèvements
  - Réactivité (initiale) des autorités réglementaires mais lenteur à la rentrée (Amendement incluant les PrEP, circuit des prélèvements)
- Se pose des questions essentielles de stratégies de recherche et leur financement
  - Rigueur méthodo vs pragmatisme
  - Quelle nature (épidémio vs immuno) de la recherche
  - Raffinement vs simplicité

# Remerciements

- Co-investigateurs :
  - Pr. Odile Launay (CIC Cochin Pasteur, IREIVAC)
  - Pr. Jade Ghosn (Hôpital Bichat, APHP)
- Analyses
  - C. Durier (Inserm SC-10, IREIVAC)
- Virologie
  - Pr X de Lamballerie (Université de Marseille)
- Immunologie
  - Pr E. Tartour (HEGP, APHP, IREIVAC)
  - Pr. M. Mahevas (APHP, IREIVAC)
- Coordination
  - Carla Tachot (CIC Cochin Pasteur)
  - Thalia Garcia Marquez (CIC Cochin Pasteur)
  - Amel Touati (CHU Saint Antoine, APHP)
  - Pr. T. Simon (CHU Saint Antoine, APHP)
  - DRCI AP-HP
- Les centres investigateurs
- Conseil Scientifique:
  - Pr. B. Autran (ANRS | MIE)
  - AS Barret (Santé Publique France)
  - Pr. C. Cazanave (CHU Bordeaux)
  - Pr. D. Levy Bruhl (Santé Publique France)
  - I. Parent (Santé Publique France)
  - Inmaculata Ortea Perez (ANRS | MIE)
  - Pr. Y. Yazdanpanah (ANRS | MIE)

*Questions?*

*Liem.luong@aphp.fr*