World Health Organization
Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

23 AUGUST 2024, 99th YEAR / 23 AOÛT 2024, 99e ANNÉE
No 34, **2024**, **99**, 429–456
http://www.who.int/wer

Contents

429 Smallpox and mpox (orthopoxviruses) vaccine position paper

Sommaire

429 Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins contre la variole et la mpox (orthopoxvirus)

Smallpox and mpox (orthopoxviruses) vaccine position paper

Introduction

In accordance with its mandate to provide normative guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale vaccination programmes.

The position papers are intended for use by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, health professionals, researchers, the scientific media and the general public.

Recommendations on the use of smallpox and mpox vaccines were issued by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization at its meetings in September 2023 and March 2024 and endorsed by WHO thereafter. Evidence presented at these meetings as well as SAGE's conflict of interest assessment can be accessed at https://www.who.int/news-room/events/detail/2024/03/11/default-calendar/sage_meeting_march_2024

Following the meetings, the vaccine position paper was developed by the WHO SAGE Secretariat with input from WHO staff at HQ and regional level. The paper summarizes essential background information on smallpox, mpox and vaccination and concludes with the current WHO position on the use of smallpox and

Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins contre la variole et la mpox (orthopoxvirus)

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle fournisse aux États Membres des orientations à caractère normatif en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes de synthèse portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle.

Les notes de synthèse sont destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur les vaccins, les fabricants de vaccins, les professionnels de la santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

Des recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la variole et la mpox (variole simienne) ont été émises par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS lors de ses réunions de septembre 2023 et mars 2024, puis approuvées par l'OMS. Les éléments présentés lors de ces réunions, ainsi que l'évaluation des conflits d'intérêts du SAGE, peuvent être consultés à l'adresse https://www.who.int/news-room/events/detail/2024/03/11/default-calendar/sage_meeting_march_2024.

À l'issue de ces réunions, le Secrétariat du SAGE a élaboré la présente note de synthèse, avec la contribution de membres du personnel de l'OMS travaillant au Siège et dans les Régions. Cette note résume les informations essentielles sur la variole, la mpox et les vaccins associés et présente en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utili-

mpox vaccines worldwide. The paper is reviewed by a large group of external subject-matter experts and end users before finalization. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and Evidence-to-recommendation tables are published alongside the position paper. The methods followed by SAGE and the processes for preparation of vaccine position papers are described on the WHO website.

This position paper is concerned with vaccines and vaccination against mpox and smallpox. Since the publication of the 2014 meeting report on smallpox vaccines, and the 2022 interim guidance on mpox vaccines and immunization, there have been reported changes in the epidemiology of mpox, particularly in endemic settings, and new evidence has emerged regarding effectiveness, safety and public health benefits of vaccines. This document replaces the 2022 interim guidance on mpox vaccination and the 2014 meeting report on smallpox vaccines and smallpox vaccination. It contains off-label recommendations.

Background

Epidemiology

Smallpox

Smallpox is an infectious disease caused by the variola virus of the *Orthopoxvirus* genus. Variola virus is transmitted from person to person via inhalation of contaminated droplets and particles during close contact with symptomatic persons, skin contact, or through contaminated clothing or bedding. Notably, variola virus does not infect animals and lacks an animal reservoir. Smallpox was fatal in up to 30% of cases (*Variola major*) and caused millions of deaths each year before it was eradicated. Smallpox is estimated to have killed up to 300 million people in the 20th century, and many survivors were left with disfiguring scars or were blind.[1, 2] In 1967, WHO launched an intensified programme to eradicate smallpox. Global widespread immunization and surveillance were conducted for several years. The last known naturally transmitted case occurred in Somalia in 1977, and in 1980 WHO declared smallpox eradicated.[1]

Mpox

Mpox is an infectious disease caused by the monkeypox virus (MPXV) of the *Orthopoxvirus* genus. MPXV is a DNA virus comprising 2 clades – Clade I (formerly known as Congo Basin clade) and Clade II (formerly known as West African clade), which further divides into subclades IIa

[1] Henderson DA. The eradication of smallpox--an overview of the past, present, and future. Vaccine. 2011;29 (Suppl 4):D7–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.06.080.

[2] Fenner F et al. Smallpox and its eradication. Geneva: World H—ealth Organization; 1988

sation de ces vaccins à l'échelle mondiale. Avant leur mise en forme définitive, les notes de synthèse sont examinées par un large groupe d'experts externes et d'utilisateurs finaux. Les résultats de l'évaluation GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) et les tableaux des données à l'appui des recommandations sont publiés en même temps que la note de synthèse. Les méthodes appliquées par le SAGE et la procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins sont décrites sur le site Web de l'OMS.

La présente note de synthèse porte sur les vaccins et la vaccination contre la variole et la mpox (variole simienne). Depuis la publication du rapport de réunion de 2014 sur les vaccins contre la variole et des orientations provisoires de 2022 sur les vaccins et la vaccination contre la mpox, des changements ont été constatés dans l'épidémiologie de la mpox, en particulier dans les zones d'endémie, et de nouvelles données sont devenues disponibles concernant l'efficacité des vaccins, leur innocuité et leurs avantages pour la santé publique. Le présent document remplace les orientations provisoires publiées en 2022 sur la vaccination contre la mpox et le rapport de la réunion de 2014 sur les vaccins et la vaccination contre la variole. Il contient des recommandations sur l'utilisation hors indication de ces vaccins.

Contexte

Épidémiologie

Variole

La variole est une maladie infectieuse causée par le virus variolique, du genre *Orthopoxvirus*. Le virus de la variole se transmet d'une personne à l'autre par inhalation de gouttelettes et de particules contaminées lors d'un contact étroit avec une personne symptomatique, par contact cutané ou par l'intermédiaire de vêtements ou de linge contaminés. Il est à noter que le virus de la variole n'infecte pas les animaux et n'a pas de réservoir animal. Avant son éradication, la variole était mortelle dans près de 30% des cas (*Variola major*) et était responsable de millions de décès chaque année. On estime que près de 300 millions de personnes sont mortes de la variole au XX^{e} siècle, et de nombreuses personnes ayant survécu à la maladie ont gardé des cicatrices défigurantes ou sont devenues aveugles.[1, 2] En 1967, l'OMS a lancé un programme intensif d'éradication de la variole, avec des efforts de vaccination et de surveillance de grande ampleur déployés pendant plusieurs années dans le monde entier. Le dernier cas connu résultant d'une transmission naturelle s'est produit en Somalie en 1977 et, en 1980, l'OMS a déclaré la variole éradiquée.[1]

Mpox (variole simienne)

La mpox est une maladie infectieuse causée par l'orthopoxvirus simien (ou virus monkeypox, MPXV), du genre *Orthopoxvirus*. Le MPXV est un virus à ADN dont il existe 2 clades: le clade I (anciennement connu sous le nom de clade du bassin du Congo); et le clade II (anciennement appelé clade de l'Afrique

[1] Henderson DA. The eradication of smallpox--an overview of the past, present, and future. Vaccine. 2011;29 (Suppl 4):D7–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.06.080.

[2] Fenner F et al. Smallpox and its eradication. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 1988

and IIb.[3, 4] In 2024, a new subclade of Clade I, known as Clade Ib, was identified in the African region.

MPXV can be transmitted through contact with infected animals (bites, scratches, animal body fluids or consumption of insufficiently processed animal meat) or through human-to-human contact. It is thought that small forest-dwelling rodents may serve as carriers of the disease, but efforts to identify the animal reservoir of MPXV remain inconclusive. Human-to-human transmission generally requires direct skin-to-skin contact or prolonged close contact, such as being face-to-face in close proximity or indirect contact with materials (fomites) such as contaminated sharps or bed linen. Such exposures can occur in a range of settings, including in the household, in a health-care setting or through sexual contact.

Since 1970, cases of mpox have been reported across several countries in the African region where the disease is endemic. Mpox has been exported occasionally from these countries to other regions of the world. For instance, an outbreak of mpox occurred in the United States of America in 2003 linked to the co-housing of prairie dogs with infected imported small mammals.[5] In May 2022, several countries without endemic mpox began reporting cases. These cases occurred in persons with no recent history of travel to endemic areas and without links to imported animals.[6] As the outbreak grew, it was declared a public health emergency of international concern (PHEIC) by WHO on 23 July 2022. Over subsequent months and into 2023, the global outbreak subsided significantly and on 10 May 2023 the PHEIC was lifted. The global outbreak of mpox, driven by Clade IIb MPXV, primarily spread through sexual contact and mostly affected adult gay, bisexual and other men who have sex with men.[6] However, due to the emergence of the new Clade Ib and a resurgence of cases in the African region, a PHEIC was once again declared on 14 August 2024.

Globally, from January 2022 through to the end of April 2024, WHO received reports of over 97 000 laboratory-confirmed cases of mpox and 186 associated deaths. These confirmed cases were reported from 117 countries/territories/areas in all 6 WHO regions.[7] Among globally reported cases with available data on gender, 96.4% (83 895 of 87 036) were male, with a median age of 34 years. Of the mpox cases with known HIV status (around 40% of total cases), 52.1% (18 335 of 35 316) were people living with HIV.[7] The number of confirmed

de l'Ouest), lequel se divise à son tour en un sous-clade IIa et un sous-clade IIb.[3, 4] En 2024, un nouveau sous-clade du clade I, appelé clade Ib, a été identifié dans la Région africaine.

Le MPXV peut se transmettre par contact avec des animaux infectés (morsures, griffures, contact avec les liquides biologiques d'animaux ou consommation de viande insuffisamment traitée), ainsi que par contact interhumain. On pense que la maladie est véhiculée par de petits rongeurs forestiers, mais les efforts visant à identifier le réservoir animal du MPXV restent non concluants. La transmission interhumaine se fait généralement par un contact direct de peau à peau ou un contact étroit prolongé, comme un face-à-face rapproché, ou par un contact indirect avec des objets contaminés (vecteurs passifs), tels que du linge de lit ou des objets tranchants contaminés. Ces expositions peuvent avoir lieu dans différents contextes, y compris au sein du foyer, dans un établissement de santé ou lors de contacts sexuels.

Des cas de mpox sont signalés depuis 1970 dans plusieurs pays de la Région africaine où la maladie est endémique. Occasionnellement, la mpox a été exportée de ces pays vers d'autres régions du monde. Par exemple, en 2003, les États-Unis d'Amérique ont enregistré une flambée épidémique de mpox due à la mise en cohabitation de chiens de prairie avec des petits mammifères importés qui étaient infectés.[5] En mai 2022, plusieurs pays dans lesquels la mpox n'était pas endémique ont commencé à signaler des cas parmi des personnes qui n'avaient pas fait de voyage récent dans des zones d'endémie et qui ne présentaient pas de lien avec des animaux importés.[6] L'épidémie a pris de l'ampleur et, le 23 juillet 2022, l'OMS a déclaré qu'elle constituait une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI). Au cours des mois suivants et au début de 2023, l'épidémie a sensiblement reculé à l'échelle mondiale et l'USPPI a été levée le 10 mai 2023. Cette épidémie mondiale de mpox, imputable au MPXV de clade IIb, s'est principalement propagée par contact sexuel et a surtout touché des hommes gays, bisexuels et d'autres hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes.[6] Cependant, suite à l'émergence du nouveau clade Ib et à une résurgence des cas dans la Région africaine, une USPPI a de nouveau été déclarée le 14 août 2024.

Entre janvier 2022 et fin avril 2024, plus de 97 000 cas de mpox confirmés en laboratoire et 186 décès associés ont été notifiés à l'OMS par 117 pays, territoires ou zones répartis dans les 6 Régions de l'OMS.[7] Parmi les cas signalés au niveau mondial dont le sexe était connu, 96,4% (83 895 sur 87 036) étaient de sexe masculin, avec un âge médian de 34 ans. Parmi les cas de mpox dont le statut sérologique pour le VIH était connu (soit environ 40% des cas), 52,1% (18 335 sur 35 316) étaient des personnes vivant avec le VIH.[7] Le nombre de cas confirmés a culminé en août 2022, puis a accusé une baisse substantielle

[3] Monkeypox: experts give virus variants new names (News release, 12 August 2022). Geneva: World Health Organization (https://www.who.int/news/item/12-08-2022-monkeypox--experts-give-virus-variants-new-names, accessed July 2024).

[4] Breman JG et al. Human monkeypox, 1970–79. Bull World Health Organ. 1980;58:165–82.

[5] Guarner J et al. Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs. Emerg Infect Dis. 2004;10:426–31.

[6] Laurenson-Schafer H et al. Description of the first global outbreak of mpox: an analysis of global surveillance data. Lancet Glob Health. 2023;11:e1012–23.

[7] Mpox: detailed case data. Geneva: World Health Organization; 2024 (https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/#3_Detailed_case_data, accessed July 2024).

[3] Monkeypox: experts give virus variants new names (News release, 12 August 2022). Genève: Organisation mondiale de la Santé (https://www.who.int/news/item/12-08-2022-monkeypox--experts-give-virus-variants-new-names, consulté en juillet 2024).

[4] Breman JG et al. Human monkeypox, 1970–79. Bull World Health Organ. 1980;58:165–82.

[5] Guarner J et al. Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs. Emerg Infect Dis. 2004;10:426–31.

[6] Laurenson-Schafer H et al. Description of the first global outbreak of mpox: an analysis of global surveillance data. Lancet Glob Health. 2023;11:e1012–23.

[7] Mpox: detailed case data. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2024 (https://worldhealthorg.shinyapps.io/mpx_global/#3_Detailed_case_data, consulté en juillet 2024).

cases reached a peak in August 2022, followed by a substantial decline through 2023 and low-level transmission which persists in several countries. However, in certain settings in central Africa where the disease is endemic, the number of reported cases has continued to rise. In addition, in May 2024, an outbreak of mpox due to Clade IIb MPXV emerged in South Africa, leading to severe illness and high mortality in persons with immune suppression.[7]

From January 2022 to 31 December 2023, among the globally reported cases, there were 2133 laboratory-confirmed cases of mpox reported in West and Central Africa and 22 deaths among confirmed cases. Approximately half of these reported cases with detailed data available involved women or occurred in infants and children under the age of 18 years. In addition to these confirmed cases and deaths, from January 2022 to the end of March 2024, the Democratic Republic of the Congo (DRC) reported 25 166 suspected cases which met clinical case definitions of mpox in the African Region, with 1202 deaths among these suspected cases. This constitutes a large increase compared to the number of suspected cases and deaths reported in the DRC in previous years. Moreover, other countries in the African region have also started reporting cases.

In endemic areas of the DRC, approximately 70% of reported suspected mpox cases and 85% of deaths in 2023 occurred among children under 15 years of age. Among these, around 8% of suspected cases and 12% of deaths were in infants under 12 months of age. Current data show that infants under 12 months with mpox have a mortality rate 4 times higher than that of adults.[7] However, the evidence continues to evolve.

While the global mpox outbreak has been associated with Clade IIb MPXV, outbreaks in African countries have been driven historically by Clade II and Clade I, with Clade I being more virulent than Clade II.[8] In 2023, alongside the reported increase of mpox cases in endemic areas, transmission through sexual contact of the more virulent Clade I MPXV was documented for the first time in the DRC and has since been reported in other countries in the region. At that time, outbreaks involving Clade Ib MPXV were predominantly characterized by heterosexual transmission linked to commercial sex work, as well as small clusters of cases among men who have sex with men.[9]

Impact of immunization on disease epidemiology

Smallpox

In 1967, WHO initiated an intensified plan to eradicate smallpox. Extensive immunization campaigns and surveillance efforts were carried out over several years.[1] Different immunization strategies were deployed. These included routine immunization in virtually every country

jusqu'en 2023, laissant place à une faible transmission qui persiste dans plusieurs pays. Cependant, dans certaines zones d'Afrique centrale où la maladie est endémique, le nombre de cas signalés a continué d'augmenter. En outre, en mai 2024, une flambée épidémique de mpox due au MPXV de clade IIb est apparue en Afrique du Sud, entraînant des formes graves de la maladie et une mortalité élevée chez les personnes immunodéprimées.[7]

Parmi les cas signalés à l'échelle mondiale entre janvier 2022 et le 31 décembre 2023, 2133 cas confirmés en laboratoire, dont 22 mortels, étaient survenus en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale. Environ la moitié des cas pour lesquels on disposait de données détaillées concernaient des femmes, des nourrissons ou des enfants de moins de 18 ans. Outre ces cas confirmés et ces décès, de janvier 2022 à fin mars 2024, la République démocratique du Congo (RDC) a notifié 25 166 cas suspects répondant aux définitions de cas cliniques de mpox dans la Région africaine, ainsi que 1202 décès parmi ces cas suspects. Cela représente une forte augmentation par rapport au nombre de cas suspects et de décès signalés en RDC au cours des années précédentes. En outre, d'autres pays de la Région africaine ont également commencé à signaler des cas.

Dans les zones d'endémie de la RDC, environ 70% des cas suspects de mpox signalés et 85% des décès survenus en 2023 concernaient des enfants de moins de 15 ans. Parmi ces enfants, les nourrissons de moins de 12 mois représentaient environ 8% des cas suspects et 12% des décès. Les données actuelles indiquent que le taux de mortalité des nourrissons de moins de 12 mois atteints de mpox est 4 fois supérieur à celui des adultes.[7] Cependant, les données ne cessent d'évoluer.

L'épidémie de mpox survenue à l'échelle mondiale était associée au MPXV de clade IIb, mais historiquement, les flambées observées dans les pays africains étaient dues à la fois au clade II et au clade I, ce dernier étant le plus virulent des deux.[8] En 2023, parallèlement à l'augmentation des cas de mpox dans les zones d'endémie, la transmission par contact sexuel du MPXV de clade I, plus virulent, a été documentée pour la première fois en RDC et a depuis été observée dans d'autres pays de la Région. À cette période, les flambées dues au MPXV de clade Ib étaient principalement caractérisées par une transmission hétérosexuelle liée au travail du sexe, ainsi que par de petits groupes de cas chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.[9]

Impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la maladie

Variole

En 1967, l'OMS a lancé un plan intensif d'éradication de la variole. Des campagnes de vaccination et des efforts de surveillance de grande ampleur ont été mis en œuvre pendant plusieurs années.[1] Différentes stratégies de vaccination ont été déployées, notamment: vaccination systématique dans prati-

[8] Americo J et al. Virulence differences of mpox virus clades I, IIa, and IIb.1 in a small animal model. Proc Natl Acad Sci. 2023;120(8):e2220415120.

[9] Multi-country outbreak of mpox. External situation report #22, 31 December 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-mpox--external-situation-report-31---22-december-2023, accessed July 2024).

[8] Americo J et al. Virulence differences of mpox virus clades I, IIa, and IIb.1 in a small animal model. Proc Natl Acad Sci. 2023;120(8):e2220415120.

[9] Multi-country outbreak of mpox. External situation report #22, 31 December 2023. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2023 (https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-mpox--external-situation-report-31---22-december-2023, consulté en juillet 2024).

try in the world with the earliest programme beginning as early as 1803, mass vaccination campaigns, and targeted vaccination for outbreak response in the final stages of the WHO smallpox eradication programme. In 1980, WHO officially declared smallpox eradicated, leading to the cessation of smallpox vaccination. Subsequently, a global vaccine emergency reserve was created, comprising vaccine doses, mainly 1st and 2nd generation vaccines, held by WHO,[10] supplemented with pledged doses from donating countries. Variola virus collections are still held by 2 high-security WHO Collaborating Centres, at the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA, and at the Federal Budgetary Research Institution – State Research Center of Virology and Biotechnology (VECTOR), Russian Federation, for research purposes, including the development of diagnostics, vaccines and therapeutics.

Mpox

The increase in mpox incidence in humans in recent years has been temporally associated with declining population immunity to orthopoxviruses after cessation of worldwide smallpox vaccination.[11] Surveillance data from the DRC indicated that among individuals born before 1980, people vaccinated against smallpox with first-generation vaccinia-based smallpox vaccines had a 5.2-fold lower risk of mpox than those unvaccinated (0.78 versus 4.05 per 10 000), which represented a pre-exposure vaccine effectiveness against mpox of 80.7% (95% CI: 68.2–88.4%).[11] Another surveillance study among 338 subjects in the same country suggested that Dryvax, a first-generation vaccinia-based smallpox vaccine, was 85% effective against mpox.[12] These studies provided early evidence that smallpox vaccination also provided cross-protection against mpox.

Modelling during the global mpox outbreak in the United States found that initial declines in mpox cases were likely to be caused by behavioural changes. However, vaccination averted more cases overall and expedited the resolution of the outbreak.[13]

Pathogen

Smallpox is an infectious disease caused by the *Variola virus*, while mpox is caused by MPXV. Both viruses are double-stranded DNA viruses and are members of the family *Poxviridae*, genus *Orthopoxvirus*. Other orthopoxviruses include cowpox virus and vaccinia virus.

quement tous les pays du monde, le programme le plus ancien remontant à 1803; campagnes de vaccination de masse; et vaccination ciblée de riposte aux flambées épidémiques dans les dernières phases du programme d'éradication. En 1980, l'OMS a officiellement déclaré que la variole était éradiquée, ce qui a conduit à l'arrêt de la vaccination antivariolique. Par la suite, une réserve mondiale d'urgence de vaccins a été créée, constituée de doses détenues par l'OMS, principalement de vaccins de 1re et de 2e générations,[10] complétées par des doses promises par les pays donateurs. Des collections de virus varioliques sont conservées par 2 centres collaborateurs de haute sécurité de l'OMS, aux Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis d'Amérique et à l'Institut de recherche budgétaire fédéral du Centre étatique de recherche en virologie et en biotechnologie (VECTOR) de la Fédération de Russie, à des fins de recherche, notamment pour la mise au point de produits de diagnostic, de vaccins et de traitements.

Mpox

Il existe un lien temporel entre l'augmentation de l'incidence de la mpox chez l'être humain au cours des dernières années et la baisse de l'immunité de la population contre les orthopoxvirus suite à l'arrêt de la vaccination antivariolique au niveau mondial.[11] Les données de surveillance recueillies en RDC ont montré que parmi les personnes nées avant 1980, celles qui avaient été vaccinées contre la variole avec des vaccins de première génération contenant le virus de la vaccine présentaient un risque 5,2 fois plus faible de contracter la mpox que les personnes non vaccinées (0,78 contre 4,05 pour 10 000), ce qui signifie que l'efficacité préexposition de ces vaccins contre la mpox est de 80,7% (IC à 95% = [68,2;88,4]).[11] Une autre étude de surveillance menée auprès de 338 sujets, également en RDC, a indiqué que le Dryvax, un vaccin antivariolique de première génération à base de virus de la vaccine, avait une efficacité de 85% contre la mpox.[12] Ces études ont apporté les premières preuves que la vaccination antivariolique offrait également une protection croisée contre la mpox.

Des études de modélisation réalisées aux États-Unis d'Amérique pendant l'épidémie mondiale de mpox ont indiqué que la baisse initiale du nombre de cas de mpox était probablement attribuable à des changements de comportement. Cependant, la vaccination a globalement permis d'éviter un plus grand nombre de cas et a accéléré la résolution de l'épidémie.[13]

Agent pathogène

La variole est une maladie infectieuse causée par le virus *Variola*, tandis que la mpox est due au virus MPXV. Ces virus sont tous deux des virus à ADN double brin et appartiennent à la famille des *Poxviridae*, du genre *Orthopoxvirus*. Il existe d'autres orthopoxvirus, dont le virus de la variole bovine (cowpox) et le virus de la vaccine.

[10] Operational framework for the deployment of the WHO smallpox vaccine emergency stockpile in response to a smallpox event. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-IHM-2017-14, accessed July 2024).

[11] Rimoin AW et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:16262–7.

[12] Jezek Z et al. Human monkeypox: secondary attack rates. Bull World Health Organ. 1988;66:465–70.

[13] Clay PA et al. Modelling the impact of vaccination and sexual behaviour adaptations on mpox cases in the USA during the 2022 outbreak. Sex Transm Infect. 2024;100:70–6.

[10] Operational framework for the deployment of the WHO smallpox vaccine emergency stockpile in response to a smallpox event. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2017 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-IHM-2017-14, consulté en juillet 2024).

[11] Rimoin AW et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:16262–7.

[12] Jezek Z et al. Human monkeypox: secondary attack rates. Bull World Health Organ. 1988;66:465–70.

[13] Clay PA et al. Modelling the impact of vaccination and sexual behaviour adaptations on mpox cases in the USA during the 2022 outbreak. Sex Transm Infect. 2024;100:70–6.

Disease

Smallpox

Smallpox has an incubation period of 7–17 days and becomes infectious only once a fever develops. Most commonly, the incubation period following respiratory exposure is 12 days. Early symptoms of smallpox include high fever, fatigue, headache, severe back pain and – less often – abdominal pain and vomiting. Some 2–3 days later a characteristic rash appears marked by raised bumps containing a transparent liquid. Subsequently, these bumps fill with pus before forming a crust which eventually dries and falls off. All lesions are typically at the same stage of development. The rash begins on the face and hands, then spreads to the rest of the body. Lesions also develop in the mucous membranes of the nose and mouth. Persons with smallpox remain infectious until the last scabs fall off. Smallpox is fatal in up to 30% of cases (*Variola major*). Among survivors, 65–80% are marked with scars known as pockmarks, most prominently on the face. Other complications may include blindness, encephalitis and secondary bacterial infections. Two principal forms of smallpox were clinically differentiated during outbreaks due to the virus strains known as *Variola major* and *Variola minor*. *Variola major* epidemics resulted in high case fatality, whereas *Variola minor* caused a much milder form with case fatality of approximately 1%. Rarely, 2 other types of fatal disease forms occurred – namely, haemorrhagic and malignant smallpox.

Mpox

Mpox has an incubation period that ranges from 2 to 21 days, although some people can acquire infection without developing symptoms. The initial phase of clinical illness typically lasts 1–5 days and is marked by symptoms such as fever, headache, back pain, muscle aches, lack of energy and lymphadenopathy, which is a characteristic sign of the disease. Subsequently, a second phase ensues, typically within 1–3 days after the fever subsides, characterized by the onset of a rash. Typically, the rash presents in sequential stages: macules, papules, vesicles and pustules followed by umbilication before eventually forming crusts and desquamating over a period of 2–3 weeks.[14] However, mpox can also present with less severe illness, fewer or less widely disseminated lesions, the appearance of lesions before symptoms, or appearance of lesions in different stages of development. Such atypical features have been observed in the global mpox outbreak which began in 2022, with some cases showing a rash appearing either before or concurrently with other symptoms. Moreover, during the global Clade IIb outbreak, the initial lesions more often localized on the genitals and mucous membranes, such as the mouth. In addition, new clinical complica-

[14] Clinical management and infection prevention and control for monkeypox: Interim rapid response guidance. Geneva: World Health Organization; 2022 (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1).

Maladie

Variole

La variole a une période d'incubation de 7 à 17 jours et ne devient infectieuse qu'après l'apparition d'une fièvre. Le plus souvent, la période d'incubation suivant une exposition respiratoire est de 12 jours. Les premiers symptômes de la variole comprennent une forte fièvre, une fatigue, des maux de tête, des douleurs dorsales intenses et, plus rarement, des douleurs abdominales et des vomissements. Environ 2 à 3 jours plus tard, une éruption cutanée caractéristique apparaît, sous forme de vésicules contenant un liquide transparent. Ces vésicules se remplissent ensuite de pus, se transformant en pustules, avant de former une croûte qui finit par sécher et tomber. Toutes les lésions se trouvent généralement au même stade de développement. L'éruption cutanée apparaît d'abord sur le visage et sur les mains, puis s'étend au reste du corps. Des lésions se développent également au niveau des muqueuses du nez et de la bouche. Les personnes atteintes de variole restent contagieuses jusqu'à ce que les dernières croûtes soient tombées. La variole est mortelle dans près de 30% des cas (*Variola major*). Parmi les personnes ayant survécu à la maladie, 65–80% gardent des cicatrices caractéristiques («peau grêlée»), surtout sur le visage. La cécité, l'encéphalite et les infections bactériennes secondaires sont d'autres complications possibles. Deux formes principales de la variole, dues à des souches virales dénommées *Variola major* et *Variola minor*, ont été cliniquement identifiées lors des épidémies de la maladie. Les épidémies dues à *Variola major* se caractérisaient par un taux de létalité élevé, tandis que la maladie causée par *Variola minor* était nettement plus bénigne, avec un taux de létalité d'environ 1%. Dans de rares cas, 2 autres formes mortelles de la maladie étaient observées: la variole hémorragique et la variole maligne.

Mpox

La période d'incubation de la mpox varie de 2 à 21 jours, bien que certaines personnes puissent contracter l'infection sans développer de symptômes. La phase clinique initiale dure habituellement 1 à 5 jours et se caractérise par les symptômes suivants: fièvre, céphalées, douleurs dorsales, douleurs musculaires, manque d'énergie et lymphadénopathie, qui est un signe distinctif de cette maladie. Survient ensuite une seconde phase, généralement dans les 1 à 3 jours qui suivent la disparition de la fièvre, caractérisée par l'apparition d'une éruption cutanée. En général, cette éruption évolue en plusieurs stades consécutifs: macules, papules, vésicules, pustules, ombilication, puis formation de croûtes et desquamation sur une période de 2–3 semaines.[14] Toutefois, la mpox peut également se manifester par une maladie moins sévère, des lésions moins nombreuses ou moins étendues, l'apparition de lésions avant les symptômes, ou l'apparition de lésions à différents stades de l'évolution de la maladie. Des tableaux cliniques atypiques de ce genre ont été observés dans le cadre de l'épidémie mondiale de mpox qui a débuté en 2022, certains cas ayant présenté une éruption avant les autres symptômes ou en même temps que ces derniers. En outre, lors de cette épidémie mondiale due au clade IIb, les lésions initiales étaient plus souvent localisées sur les organes génitaux et sur les muqueuses, notamment celles de la bouche.

[14] Prise en charge clinique, prévention et maîtrise de l'orthopoxvirose simienne (variole du singe). Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2022 (https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/360839/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1-fre.pdf).

tions, such as severe proctitis related to sexual transmission have been observed. Persons with mpox may be infectious from the onset of any symptom until all scabs have fallen off. There is limited information which suggests that pre-symptomatic transmission may also occur, particularly in the context of contact with mucosal lesions.

Mpox Clade IIb is usually self-limiting and most people recover within a few weeks. However, mpox due to Clade I MPXV may more often lead to more severe disease and death. Regardless of the mpox clade, the risk of severe disease and complications – such as secondary infection, sepsis, pneumonia and encephalitis – may also be increased in immunocompromised persons (e.g. persons with untreated or uncontrolled advanced HIV infection), young children and pregnant women.[15–17] Reported deaths during the global Clade IIb mpox outbreak have been documented in persons with advanced HIV or other severe immunocompromised conditions, including in the 2024 mpox outbreak in South Africa.[18]

Diagnosis

Smallpox

During the smallpox eradication campaign, WHO produced training materials to help health workers recognize smallpox and distinguish it from other diseases such as chickenpox. Smallpox is a notifiable disease. The laboratory criteria for diagnosis are a polymerase chain reaction (PCR) identification of variola virus DNA in a clinical specimen or isolation of variola virus from a clinical specimen with variola PCR confirmation.[19] It should be noted that generic orthopoxvirus PCR and negative stain electron microscopy identification of a poxvirus in a clinical specimen are suggestive of an orthopoxvirus infection but not diagnostic for smallpox.

Mpox

Detection of viral DNA by PCR is the preferred laboratory test for mpox. The best diagnostic specimens are taken directly from lesion material (skin, fluid or crusts) collected by vigorous swabbing. In the absence of lesions, testing can be done with oropharyngeal or, depending on clinical presentation and exposure, rectal swabs. However, while a positive result of an oropharyngeal or rectal sample is indicative of mpox, a negative result does not rule out MPXV infection. Testing of

De nouvelles complications cliniques, telles qu'une rectite sévère associée à une transmission sexuelle, ont aussi été observées. Les personnes atteintes de mpox peuvent être contagieuses dès l'apparition d'un symptôme quelconque et jusqu'à ce que toutes les croûtes soient tombées. Des données limitées laissent penser qu'une transmission présymptomatique est également possible, en particulier en cas de contact avec des lésions des muqueuses.

En général, la mpox due au virus du clade IIb est spontanément résolutive et la plupart des malades se rétablissent en quelques semaines. En revanche, le virus du clade I est plus susceptible de provoquer une forme grave ou mortelle de la maladie. Quel que soit le clade, le risque de maladie grave et de complications – telles que les infections secondaires, le sepsis, la pneumonie et l'encéphalite – peut également être plus important chez les personnes immunodéprimées (par exemple, les personnes présentant une infection à VIH avancée non traitée ou non contrôlée), les jeunes enfants et les femmes enceintes.[15-17] Au cours de l'épidémie mondiale de mpox due au clade IIb, des décès ont été signalés chez des personnes atteintes d'une infection à VIH à un stade avancé ou d'autres immunodéficiences sévères, y compris lors de la flambée de mpox qui a touché l'Afrique du Sud en 2024.[18]

Diagnostic

Variole

Dans le cadre de la campagne d'éradication de la variole, l'OMS a élaboré des supports de formation destinés à aider les agents de santé à reconnaître la variole et à la distinguer d'autres maladies telles que la varicelle. La variole est une maladie à déclaration obligatoire. Les critères utilisés pour le diagnostic en laboratoire de la variole sont soit la détection par PCR (amplification en chaîne par polymérase) de l'ADN du virus variolique dans un échantillon clinique, soit l'isolement du virus variolique à partir d'un échantillon clinique, suivi d'une confirmation par PCR.[19] Il convient de noter que la détection d'un poxvirus dans un échantillon clinique par un test PCR générique des orthopoxvirus et par microscopie électronique avec coloration négative suggère une infection à orthopoxvirus, mais ne constitue pas un diagnostic de variole.

Mpox

La détection de l'ADN viral par PCR est le test de laboratoire à privilégier pour la mpox. Les échantillons optimaux pour le diagnostic sont ceux qui proviennent directement des lésions (peau, liquide ou croûtes), prélevés par un écouvillonnage vigoureux. En l'absence de lésions, les tests peuvent être effectués à partir d'écouvillons oropharyngés ou, si le tableau clinique et le type d'exposition le justifient, à partir d'écouvillons rectaux. Cependant, bien qu'un résultat positif obtenu à partir d'un échantillon oropharyngé ou rectal soit révélateur

[15] Petersen E et al. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. Infect Dis Clin North Am. 2019;33:1027–43.

[16] Ogoina D et al. The 2017 human monkeypox outbreak in Nigeria – Report of outbreak experience and response in the Niger Delta University Teaching Hospital, Bayelsa State, Nigeria. PLoS One. 2019;14:e0214229.

[17] Yinka-Ogunleye A et al. Monkeypox risk and mortality associated with HIV Infection: a national case control study in Nigeria. BMJ Glob Health. 2023;30:e013126.

[18] Mitjà O et al. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. Lancet. 2023;401:939–49.

[19] Diagnosis & Evaluation | Smallpox | CDC

[15] Petersen E et al. Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. Infect Dis Clin North Am. 2019;33:1027–43.

[16] Ogoina D et al. The 2017 human monkeypox outbreak in Nigeria – Report of outbreak experience and response in the Niger Delta University Teaching Hospital, Bayelsa State, Nigeria. PLoS One. 2019;14:e0214229.

[17] Yinka-Ogunleye A et al. Monkeypox risk and mortality associated with HIV Infection: a national case control study in Nigeria. BMJ Glob Health. 2023;30:e013126.

[18] Mitjà O et al. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. Lancet. 2023;401:939–49.

[19] Diagnosis & Evaluation | Smallpox | CDC

blood is not recommended. Antibody detection methods may be used for retrospective case classification but not for diagnosis. During the global outbreak, mpox became a notifiable disease in many countries – a designation now recommended by WHO for all countries.

Treatment

Smallpox

Treatment primarily consisted of supportive care, which included managing symptoms such as fever and pain, treatment of skin and eye lesions, and prevention of complications such as secondary bacterial infections. Tecovirimat, an antiviral medication effective against orthopoxviruses, acting through inhibition of the viral protein VP37 (F13L gene) required for the spreading of viral infection, was developed as a treatment for smallpox after the disease was eradicated. In July 2018, tecovirimat was approved for use in the United States for the treatment of smallpox.[20] In 2022, prior to the global mpox outbreak, the European Medicines Agency also approved the use of tecovirimat for the treatment of smallpox and mpox.[21] Brincidofovir is another antiviral developed for the treatment of smallpox and was approved for use by the United States Food and Drug Administration (FDA) in 2021.

Mpox

Patients with severe mpox should be actively screened for HIV because of the strong association with severe mpox. Establishing antiretroviral therapy in persons diagnosed with HIV requires attention to pharmacological interactions but should be started as soon as clinically reasonable to ensure longer-term immune reconstitution and to maximize the linkage to care. Antivirals, such as tecovirimat and brincidofovir, originally developed to treat smallpox, have been used to treat severe mpox as emergency measures. Randomized controlled trials of tecovirimat are underway to determine its effectiveness for treatment of mpox. Symptomatic measures are primarily supportive care and analgesics to relieve pain and fever and to prevent complications and co-infection with other pathogens.

Acquired immunity and correlates of protection

Smallpox

Persons who survived smallpox were thought in most cases to maintain lifelong protection against the disease. Milder forms of smallpox following prior infection or

d'une infection par le MPXV, un résultat négatif ne permet pas d'exclure cette possibilité. Les tests sanguins ne sont pas recommandés. Les tests de détection des anticorps peuvent être utilisés à des fins de classification rétrospective des cas, mais pas pour le diagnostic. Au cours de l'épidémie mondiale, la mpox est devenue une maladie à déclaration obligatoire dans de nombreux pays et l'OMS recommande désormais que ce soit le cas pour tous les pays.

Traitement

Variole

Avant l'éradication de la variole, le traitement reposait principalement sur des soins de soutien, qui consistaient notamment à gérer les symptômes tels que la fièvre et la douleur, à soigner les lésions cutanées et oculaires et à prévenir les complications telles que les infections bactériennes secondaires. Le técovirimat, un médicament antiviral efficace contre les orthopoxvirus qui inhibe la protéine virale VP37 (gène F13L) nécessaire à la propagation de l'infection virale, a été mis au point en tant que traitement de la variole après l'éradication de la maladie. En juillet 2018, le técovirimat a été approuvé aux États-Unis pour le traitement de la variole.[20] En 2022, avant la survenue de l'épidémie mondiale de mpox, l'Agence européenne des médicaments a également approuvé le técovirimat pour le traitement de la variole et de la mpox.[21] Le brincidofovir est un autre antiviral mis au point pour le traitement de la variole, qui a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en 2021.

Mpox

Les patients présentant une mpox sévère doivent faire l'objet d'un dépistage actif du VIH, compte tenu de la forte association existant entre l'infection à VIH et les formes sévères de mpox. Chez les personnes diagnostiquées positives au VIH, la mise en place d'un traitement antirétroviral nécessite de prêter attention aux interactions pharmacologiques, mais doit débuter dès que cela est cliniquement raisonnable pour permettre une restauration immunitaire à long terme et maximiser la mise en relation avec les services de soins. Certains antiviraux destinés à l'origine au traitement de la variole, comme le técovirimat et le brincidofovir, ont été utilisés pour traiter les formes sévères de mpox à titre de mesure d'urgence. Des essais contrôlés randomisés sont en cours pour évaluer l'efficacité du técovirimat contre la mpox. Le traitement symptomatique repose principalement sur des soins de soutien et sur l'administration d'analgésiques pour soulager la douleur et la fièvre et pour prévenir les complications et la co-infection par d'autres agents pathogènes.

Immunité acquise et corrélats de la protection

Variole

Il a traditionnellement été admis que la plupart des personnes ayant survécu à la variole conservent une protection à vie. Des cas plus bénins de variole ont été observés chez certaines

[20] FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox (News release, 13 July 2018). Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration (https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-indication-treatment-smallpox, accessed July 2024).

[21] Tecovirimat SIGA. Amsterdfam: European Medicines Agency (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga#overview, accessed July 2024).

[20] FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox (News release, 13 July 2018). Silver Spring (MD): US Food and Drug Administration (https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-indication-treatment-smallpox, consulté en juillet 2024).

[21] Tecovirimat SIGA. Amsterdfam: European Medicines Agency (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga#overview, consulté en juillet 2024).

vaccination have been documented.[2] No generally agreed test for the level of humoral or cellular immunity proven to protect against smallpox was ever established during the eradication era. However, according to older data, protection against smallpox during endemic circulation was associated with neutralizing antibody titres of 1:32.[22] In this study, persons with vaccinia virus neutralizing antibody titres below 1:32 were more susceptible to smallpox infection (3 of 15, or 20% of contacts infected) compared to those with antibody titers of ≥1:32 (0 of 127 or less than 1% of contacts infected).

A vaccine-related localized cutaneous reaction – known as a vaccine "take" – was recognized as a clinical correlate of protection against smallpox when utilizing replicating or minimally-replicating smallpox vaccines administered with a bifurcated needle.

Mpox

The role of MPXV neutralizing antibodies for protection against disease and transmissibility is currently unclear and no specific correlate of protection against MPXV infection has been identified. However, one study found a significant correlation between the effectiveness of the third-generation mpox vaccine, Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN), and vaccinia-binding antibody titres, suggesting that antibody levels may be a correlate of protection.[23]

During the global mpox outbreak, cases were observed in persons with a recently documented infection. A global case series documented 8 persons who experienced reinfection with mpox, of which 3 were HIV positive. Those who had acquired immunity after their initial infection had a shorter disease course with less mucosal involvement during reinfection compared to their initial infection regardless of HIV status. While acquired immunity does not seem to offer complete protection against Clade IIb mpox reinfection, this small series suggests that both the duration and severity of disease may be reduced by prior infection.[24] Acquired immunity may differ according to the exposure route and the clade, although there is no good data on such differences.

Vaccines

Currently available smallpox and mpox vaccines are all based on live vaccinia virus, an orthopoxvirus. Smallpox vaccines that were produced and successfully used during the smallpox eradication programme of the 1950s to the 1970s are called first-generation vaccines. The first-generation vaccines widely employed strains

[22] Mack TM et al. A prospective study of serum antibody and protection against smallpox. Am J Trop Med Hyg. 1972;21:214–8.

[23] Berry MT et al. Predicting vaccine effectiveness for mpox. Nat Commun. 2024;15:3856.

[24] Hazra A et al. Mpox in people with past infection or a complete vaccination course: a global case series. Lancet Infect Dis. 2024;24:57–64.

personnes qui avaient précédemment été infectées ou vaccinées.[2] À l'époque de l'éradication, aucun test généralement reconnu n'a été établi pour déterminer le niveau d'immunité humorale ou cellulaire conférant une protection avérée contre la variole. Cependant, des données plus anciennes indiquent qu'en présence d'une circulation endémique, la protection contre la variole était associée à des titres d'anticorps neutralisants de 1:32.[22] Dans l'étude concernée, les personnes dont les titres d'anticorps neutralisants contre le virus de la vaccine étaient inférieurs à 1:32 étaient plus sensibles à l'infection variolique (3 contacts sur 15 ont été infectés, soit 20%) que les sujets ayant des titres d'anticorps ≥1:32 (0 contact infecté sur 127, soit moins de 1%).

Une réaction cutanée locale liée à la vaccination – connue sous le nom de «prise vaccinale» – était reconnue comme un corrélat clinique de la protection contre la variole après l'administration de vaccins antivarioliques réplicatifs ou à capacité de réplication minimale à l'aide d'une aiguille bifurquée.

Mpox

Le rôle joué par les anticorps neutralisants dirigés contre le MPXV dans la protection contre la maladie et la transmissibilité n'est actuellement pas clairement défini et aucun corrélat spécifique de la protection contre l'infection à MPXV n'a été identifié. Toutefois, une étude a mis en évidence une corrélation significative entre l'efficacité du vaccin de troisième génération contre la mpox, le MVA-BN (Modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic), et les titres d'anticorps de liaison au virus de la vaccine, ce qui suggère que les taux d'anticorps pourraient être un corrélat de la protection.[23]

Au cours de l'épidémie mondiale de mpox, des cas ont été observés chez des personnes qui avaient déjà été récemment infectées. Dans une étude de série de cas menée à l'échelle mondiale, 8 cas de réinfection par le MPXV ont été recensés; parmi les personnes concernées, 3 étaient positives pour le VIH. Chez les personnes qui avaient acquis une immunité après la première infection, la réinfection a donné lieu à une maladie de plus courte durée avec une atteinte moindre des muqueuses que lors de l'infection initiale, indépendamment du statut sérologique pour le VIH. Bien que l'immunité acquise ne semble pas offrir une protection complète contre la réinfection par le MPXV du clade IIb, cette petite série de cas semble indiquer que la durée et la gravité de la maladie peuvent être réduites en cas d'infection antérieure.[24] Il est possible que l'immunité acquise varie en fonction de la voie d'exposition et du clade, mais on ne dispose pas de données fiables sur ces différences.

Vaccins

Les vaccins actuellement disponibles contre la variole et la mpox sont tous préparés à partir d'un virus de la vaccine vivant (orthopoxvirus). Les vaccins antivarioliques qui ont été produits et utilisés avec succès dans le cadre du programme d'éradication de la variole entre les années 1950 et 1970 sont appelés vaccins de première génération. Ces vaccins de première géné-

[22] Mack TM et al. A prospective study of serum antibody and protection against smallpox. Am J Trop Med Hyg. 1972;21:214–8.

[23] Berry MT et al. Predicting vaccine effectiveness for mpox. Nat Commun. 2024;15:3856.

[24] Hazra A et al. Mpox in people with past infection or a complete vaccination course: a global case series. Lancet Infect Dis. 2024;24:57–64.

– such as the New York City Board of Health (NYCBH) and Lister strains among others – which were cultivated on the skins of animals.

Second-generation smallpox vaccines (such as ACAM2000) use the same vaccinia virus vaccine strains as those employed for manufacture of first-generation vaccines. However, the second-generation vaccines are produced in tissue culture cells from isolated virus plaques, are free of adventitious agents and can be further attenuated. First- and second-generation vaccines are replication-competent.

The term "third-generation" refers to more attenuated vaccinia vaccine strains developed by further passage in cell culture or animals to enhance safety. These vaccines were developed towards or after the end of the smallpox eradication phase. They include the vaccinia strain LC16m8 (a minimally replicating vaccine developed in Japan from the Lister strain with a mutation in the B5R gene) and the vaccinia strain known as MVA-BN (a non-replicating vaccine with some 30kb deleted from the viral genome).

Also developed is a fourth-generation vaccine known as VacΔ6 or OrthopoxVac. This relies on modification of the vaccinia virus genome through targeted deletion of genetic material responsible for encoding virulence proteins. In addition, other vaccines are under development – e.g. lipid encapsulated mRNA-based vaccines against diseases caused by orthopoxviruses such as mpox and smallpox.

Licensed vaccine products

MVA-BN was approved in 2013 for the prevention of smallpox in Canada and the European Union (EU) in persons 18 years of age and older. In 2019, MVA-BN was approved for the prevention of smallpox and mpox in adults in the United States. In the same year, Canada extended the indication of MVA-BN to mpox. On 22 July 2022, the EU approved the indication of MVA-BN for the prevention of mpox in adults. MVA-BN is not licensed for persons under 18 years of age. However, in 2022, the United States granted emergency use authorization for the use of MVA-BN in persons under 18 years of age.

In Japan, LC16m8 was licensed in 1975 for smallpox without age restriction and the indication was extended for the prevention of mpox in August 2022.

ACAM2000 is approved by the FDA for immunization against smallpox and is made available for use against mpox under an Expanded Access Investigational New Drug protocol.

Administration, manufacturer's stipulated schedule and storage

MVA-BN

According to the manufacturer, MVA-BN is administered as a 2-dose subcutaneous injection – 0.5 mL dose containing $1x10^8$ PFU (plaque forming units) – given

ration étaient principalement préparés à partir de souches – comme les souches NYCBH (New York City Board of Health) ou Lister, entre autres – qui étaient cultivées sur des peaux d'animaux.

Les vaccins antivarioliques de deuxième génération (comme ACAM2000) utilisent les mêmes souches de virus de la vaccine que les vaccins de première génération, mais sont produits dans des cellules de culture tissulaire à partir de plaques virales isolées, sont exempts d'agents adventices et peuvent être soumis à une atténuation supplémentaire. Les vaccins de première et de deuxième génération sont des vaccins à vecteur réplicatif.

Les vaccins dits de troisième génération contiennent des souches de virus de la vaccine plus atténuées, résultant de passages supplémentaires dans des cultures cellulaires ou animales, pour en améliorer la sécurité. Ces vaccins ont été mis au point vers la fin de la phase d'éradication de la variole ou après. Il s'agit notamment du vaccin contenant la souche LC16m8 (vaccin à capacité de réplication minimale développé au Japon à partir de la souche Lister avec une mutation du gène B5R) et du vaccin connu sous le nom de MVA-BN (vaccin à vecteur non réplicatif résultant de la délétion d'environ 30 kilobases du génome viral).

Un vaccin de quatrième génération, appelé VacΔ6 ou OrthopoxVac, a également été mis au point, s'appuyant sur la modification du génome du virus de la vaccine par la délétion ciblée du matériel génétique codant pour les protéines de virulence. En outre, d'autres vaccins sont en cours de développement contre les orthopoxviroses telles que la mpox et la variole, notamment des vaccins à base d'ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.

Produits vaccinaux homologués

En 2013, le vaccin MVA-BN a été approuvé au Canada et dans l'Union européenne (UE) pour la prévention de la variole chez les personnes âgées de 18 ans et plus. En 2019, il a été approuvé aux États-Unis d'Amérique pour la prévention de la variole et de la mpox chez l'adulte. La même année, le Canada a étendu l'indication du MVA-BN à la mpox. Le 22 juillet 2022, l'UE a approuvé l'indication du MVA-BN pour la prévention de la mpox chez l'adulte. Le MVA-BN n'est pas homologué pour les personnes âgées de moins de 18 ans. Cependant, en 2022, les États-Unis ont émis une autorisation d'utilisation d'urgence du MVA-BN chez les personnes de moins de 18 ans.

Au Japon, le vaccin LC16m8 a été homologué en 1975 contre la variole sans restriction d'âge; en août 2022, cette indication a été étendue à la prévention de la mpox.

Le vaccin ACAM2000 a été approuvé par la FDA pour la vaccination contre la variole et est actuellement mis à disposition pour une utilisation contre la mpox au titre d'un protocole d'accès élargi pour les nouveaux médicaments expérimentaux.

Administration, conditions de stockage et schémas de vaccination prescrits par le fabricant

MVA-BN

Selon les indications du fabricant, le MVA-BN doit être administré en injection sous-cutanée en 2 doses – dose de 0,5 ml contenant $1x10^8$ UFP (unités formant plages) – administrées à

4 weeks apart. During the global mpox outbreak, MVA-BN was also administered intradermally (0.1mL dose) in a few jurisdictions as a dose-sparing option. MVA-BN should be stored frozen at -15 to -25°C or -45 to -55°C or -75 to -85°C. The shelf- life depends on the storage temperature. After thawing, the vaccine should be used immediately or, if previously stored at -15°C to -25°C, the vaccine can be stored at 2°C to 8°C in the dark for up to 4 weeks prior to use. Once the vaccine has been thawed it cannot be refrozen.[25]

LC16m8

LC16m8 should be administered as a single dose using the scarification method with a bifurcated needle. LC16m8 is a freeze-dried vaccine, packaged in multi-dose vials and should be stored at a temperature between -35°C and -20°C for long-term storage. It can be stored at 5°C for 2 years and 37°C for up to 4 weeks. The vaccine should be stored away from sunlight as the vaccine is weakened by sunlight and is rapidly inactivated. Before vaccination, the vaccine should be dissolved in 0.5mL diluent. After mixing the vaccine with the diluent, each vial contains more than 250 doses of 0.0017–0.0029 mL of the vaccine solution extracted by the bifurcated needle.[26] After reconstitution, LC16m8 may be stored in a refrigerator (2–6°C) for 1 month or at room temperature conditions (23–27°C) for 24 hours.

ACAM2000

ACAM2000 should be administered as a single dose using the scarification method with a bifurcated needle. ACAM2000 should be stored in a freezer with an average temperature of -5°C to -25°C. ACAM2000 is reconstituted by the addition of 0.3 mL of diluent to the vial containing lyophilized vaccine. The vaccine vial should be removed from cold storage and brought to room temperature before reconstitution. After reconstitution, ACAM2000 vaccine may be administered within 6–8 hours if kept at room temperature. Unused, reconstituted ACAM2000 vaccine may be stored in a refrigerator (2–8°C) for up to 30 days, after which it should be discarded as biohazardous material. After reconstitution of the lyophilized preparation, each vial contains approximately 100 doses of 0.0025 mL of live vaccinia virus containing 2.5–12.5x10^5 PFU per dose.[27]

Immunogenicity, efficacy, effectiveness and impact of smallpox/mpox vaccines

Smallpox

The impact of smallpox vaccines was demonstrated by early non-randomized clinical and epidemiological studies and the successful use of successive vaccine formulations over almost 2 centuries culminating in the global eradication of smallpox. Historically, information on post-exposure vaccine effectiveness derives from

[25] Source: https://www.fda.gov/media/131078/download

[26] Vaccination procedure guideline. See: Vaccination_Procedure_Guideline_for_Lc16.pdf (ncgm.go.jp).

[27] ACAM2000 Product Insert (fda.gov).

4 semaines d'intervalle. Lors de l'épidémie mondiale de mpox, le MVA-BN a également été administré par voie intradermique (dose de 0,1 ml) dans quelques pays à des fins d'économie de doses. Le MVA-BN doit être conservé congelé à une température comprise entre -15°C et -25°C, ou entre -45°C et -55°C, ou entre -75°C et -85°C. La durée de conservation dépend de la température de stockage. Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou, s'il a préalablement été conservé entre -15°C et -25°C, il peut être conservé entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière jusqu'à 4 semaines avant d'être utilisé. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.[25]

LC16m8

Le vaccin LC16m8 doit être administré en une seule dose, par scarification à l'aide d'une aiguille bifurquée. Le LC16m8 est un vaccin lyophilisé et conditionné en flacons multidoses qui doit être conservé à une température comprise entre -35°C et -20°C pour un stockage de longue durée. Il peut être conservé à 5°C pendant 2 ans et à 37°C pendant 4 semaines maximum. Il doit être conservé à l'abri de la lumière du soleil, car il est affaibli et rapidement inactivé par cette dernière. Avant son utilisation, le vaccin doit être dissous dans 0,5 ml de diluant. Après mélange du vaccin avec le diluant, chaque flacon contient plus de 250 doses de 0,0017–0,0029 ml de solution vaccinale à prélever au moyen de l'aiguille bifurquée.[26] Après reconstitution, le LC16m8 peut être conservé au réfrigérateur (2–6°C) pendant 1 mois ou à température ambiante (23–27°C) pendant 24 heures.

ACAM2000

Le vaccin ACAM2000 doit être administré en une seule dose, par scarification à l'aide d'une aiguille bifurquée. Il doit être conservé au congélateur à une température moyenne comprise entre -5°C et -25°C. Il est reconstitué par l'ajout de 0,3 ml de diluant dans le flacon contenant le vaccin lyophilisé. Le flacon doit être retiré du congélateur et porté à température ambiante avant la reconstitution. Après reconstitution, le vaccin ACAM2000 peut être administré dans les 6–8 heures suivantes s'il est conservé à température ambiante. Un flacon de vaccin ACAM2000 reconstitué et non utilisé peut être conservé au réfrigérateur (2–8 °C) pendant 30 jours maximum, après quoi il doit être éliminé selon la procédure applicable aux matières présentant un danger biologique. Après reconstitution de la préparation lyophilisée, chaque flacon contient environ 100 doses de 0,0025 ml de virus de la vaccine vivant contenant 2,5–12,5x105 UFP par dose.[27]

Immunogénicité, efficacité potentielle et réelle et impact des vaccins contre la variole/mpox

Variole

L'impact des vaccins antivarioliques a été démontré par les études épidémiologiques et cliniques non randomisées réalisées au début de leur développement, ainsi que par le succès des formulations vaccinales successives utilisées pendant près de 2 siècles, qui ont abouti à l'éradication mondiale de la variole. Historiquement, les informations sur l'efficacité de la vaccina-

[25] Source: https://www.fda.gov/media/131078/download

[26] Vaccination procedure guideline. See: Vaccination_Procedure_Guideline_for_Lc16.pdf (ncgm.go.jp).

[27] ACAM2000 Product Insert (fda.gov).

data on secondary attack rates among vaccinated and unvaccinated family contacts of smallpox cases.[2] One study from rural districts in Pakistan comprised 464 contacts, 54 of whom were vaccinated after smallpox exposure while 412 contacts either did not receive vaccination after exposure or were vaccinated more than 1 week after exposure.[28] The study showed that 1.9% (n=1/52) of the contacts vaccinated within 7 days of exposure developed smallpox compared with 22% (n=90/512) of the contacts not vaccinated after exposure. Additionally, historical data from the United Kingdom found that vaccination with first-generation smallpox vaccines within 3–4 days after smallpox exposure protects against disease and/or death.[29]

While MVA-BN, LC16m8 and ACAM2000 were developed for use against smallpox, these vaccines are further discussed in the mpox section below.

Mpox

MVA-BN

While MVA-BN efficacy studies in animals were aimed at understanding its protective efficacy against smallpox, licensing studies were conducted using challenge with MPXV. In one study, 3 groups of macaques were vaccinated with 1 dose of ACAM2000, 1 dose of MVA-BN or 2 doses of MVA-BN. After aerosol challenge with a lethal dose of MPXV at 28 days following the last vaccine dose, vaccine efficacy against death compared to an unvaccinated control group was 100% for the ACAM2000 and 2-dose MVA-BN groups, and 67% for the 1-dose MVA-BN group.[30]

During the global mpox outbreak, several observational studies were published on the real-world vaccine effectiveness of MVA-BN. No randomized controlled trials assessing vaccine efficacy were conducted during this period. A systematic review[31] estimated vaccine effectiveness (VE) for a single subcutaneously-administered dose of MVA-BN at 76% (95%CI 64–88%) across 12 studies.[32–44] Similarly, the VE of 2 doses was estimated at 82% (95%CI 72–92%) on the basis of findings from

tion postexposition proviennent des données sur les taux d'attaque secondaire parmi les contacts familiaux, vaccinés ou non, de personnes atteintes de variole.[2] Une étude a été menée dans des districts ruraux du Pakistan auprès de 464 contacts, dont 54 avaient été vaccinés après leur exposition à la variole et 412 n'avaient pas été vaccinés après l'exposition ou l'avaient été plus d'une semaine après l'exposition.[28] Cette étude a montré que 1,9% (n=1/52) des contacts vaccinés dans les 7 jours suivant l'exposition ont contracté la variole, contre 22% (n=90/512) des contacts qui n'avaient pas été vaccinés après l'exposition. En outre, des données historiques recueillies au Royaume-Uni ont montré que l'administration d'un vaccin antivariolique de première génération dans les 3–4 jours suivant l'exposition à la variole confère une protection contre la maladie et/ou la mort.[29]

Bien que les vaccins MVA-BN, LC16m8 et ACAM2000 aient été mis au point pour prévenir la variole, ils sont abordés plus en détail dans la section ci-dessous consacrée à la mpox.

Mpox

MVA-BN

Les études d'efficacité du MVA-BN menées chez l'animal visaient à déterminer son efficacité contre la variole, mais les études d'homologation comportaient une inoculation d'épreuve par le MPXV. Dans une étude, 3 groupes de macaques ont été vaccinés, recevant soit 1 dose de vaccin ACAM2000, soit 1 dose de MVA-BN, soit 2 doses de MVA-BN. Après une inoculation d'épreuve par aérosol avec une dose létale de MPXV 28 jours après la dernière dose de vaccin, l'efficacité vaccinale, en termes de prévention des décès, était de 100% pour le groupe ayant reçu le vaccin ACAM2000 et celui ayant reçu 2 doses de MVA-BN, et de 67% pour le groupe ayant reçu 1 dose de MVA-BN, par rapport à un groupe témoin non vacciné.[30]

Pendant l'épidémie mondiale de mpox, plusieurs études d'observation ont été publiées sur l'efficacité du vaccin MVA-BN en conditions réelles. Aucun essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité potentielle du vaccin n'a été mené au cours de cette période. Dans une revue systématique[31] portant sur 12 études,[32-44] l'efficacité en conditions réelles d'une dose unique de MVA-BN administrée par voie sous-cutanée a été estimée à 76% (IC à 95% = [64;88]). De même, l'efficacité de 2 doses a été estimée à 82% (IC à 95% = [72;92]) sur la base

[28] Heiner GG et al. A study of intrafamilial transmission of smallpox. Am J Epidemiol. 1971;94:316–26.

[29] Mortimer PP. Can postexposure vaccination against smallpox succeed? Clin Infect Dis. 2003;36:622–9.

[30] Hatch GJ et al. Assessment of the protective effect of Imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques. J Virol. 2013;87:7805–15

[31] Pischel L et al. Vaccine effectiveness of 3rd generation mpox vaccines against mpox and disease severity: a systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2024. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.06.021.

[32] Bertran M et al. Effectiveness of one dose of MVA–BN smallpox vaccine against mpox in England using the case-coverage method: an observational study. Lancet Infect Dis. 2023;23:828–35.

[33] Fontán-Vela M et al. Effectiveness of modified Vaccinia Ankara-Bavaria Nordic Vaccination in a population at high risk of mpox: a Spanish cohort study. Clin Infect Dis. 2023:ciad645.

[34] Hens M et al. Characteristics of confirmed mpox cases among clinical suspects: a prospective single-centre study in Belgium during the 2022 outbreak. NMNI. 2023;52:101093.

[35] Blommaert A et al. Cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination in pregnant women, health care workers and persons with underlying illnesses in Belgium. Vaccine. 2014;32:6075–83.

[28] Heiner GG et al. A study of intrafamilial transmission of smallpox. Am J Epidemiol. 1971;94:316–26.

[29] Mortimer PP. Can postexposure vaccination against smallpox succeed? Clin Infect Dis. 2003;36:622–9.

[30] Hatch GJ et al. Assessment of the protective effect of Imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques. J Virol. 2013;87:7805–15

[31] Pischel L et al. Vaccine effectiveness of 3rd generation mpox vaccines against mpox and disease severity: a systematic review and meta-analysis. Vaccine. 2024. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.06.021.

[32] Bertran M et al. Effectiveness of one dose of MVA–BN smallpox vaccine against mpox in England using the case-coverage method: an observational study. Lancet Infect Dis. 2023;23:828–35.

[33] Fontán-Vela M et al. Effectiveness of modified Vaccinia Ankara-Bavaria Nordic Vaccination in a population at high risk of mpox: a Spanish cohort study. Clin Infect Dis. 2023:ciad645.

[34] Hens M et al. Characteristics of confirmed mpox cases among clinical suspects: a prospective single-centre study in Belgium during the 2022 outbreak. NMNI. 2023;52:101093.

[35] Blommaert A et al. Cost-effectiveness of seasonal influenza vaccination in pregnant women, health care workers and persons with underlying illnesses in Belgium. Vaccine. 2014;32:6075–83.

6 studies.[36, 37, 39, 41, 44, 45] In contrast, lower VE estimates were reported when MVA-BN was used as post-exposure vaccination in the context of sexual transmission. Post-exposure VE was estimated at 20% (95% CI -24% to 65%), as reported by 7 studies.[31] Additionally, one study reported a VE of 80% for fractional dosing of one-fifth of a standard dose with intradermal administration.[46] All these recent VE estimates pertain to the global outbreak linked to the Clade IIb MPXV genetic lineage. As such, the published studies on VE concerned the use of MVA-BN among gay, bisexual or other men who have sex with men, aged between 18 and 49 years from North America and Europe with a relatively short follow-up after vaccination. It is anticipated that MVA-BN and other vaccinia-based vaccines will also demonstrate effectiveness against Clade I MPXV due to the cross-protection afforded between orthopoxviruses. This is supported by available evidence from VE data for first-generation vaccinia-based vaccine collected in the DRC during enhanced surveillance for smallpox and mpox in the 1980s.[11, 12]

MVA-BN, as a non-replicating vaccine administered subcutaneously, does not induce a "take". Consequently, the absence of a "take" prevents assessment of effectiveness using this method in MVA-BN vaccinees. However, across 8 different studies involving a cumulative total of 1222 participants, the proportion of MVA-BN vaccinees that reached seroconversion consistently exceeded 98%.

LC16m8

There are no studies that report directly on the vaccine effectiveness of LC16m8 for smallpox because the vaccine was developed after the last cases occurred in

des résultats de 6 études.[36, 37, 39, 41, 44, 45] En revanche, des estimations plus faibles de l'efficacité vaccinale ont été rapportées lorsque le MVA-BN était administré à des fins de vaccination postexposition dans le cadre d'une transmission sexuelle. L'efficacité de la vaccination postexposition a été estimée à 20% (IC à 95% = [-24;65]) sur la base des résultats de 7 études.[31] En outre, une étude a fait état d'une efficacité de 80% pour une dose fractionnée correspondant à un cinquième de la dose standard, administrée par voie intradermique.[46] Toutes ces estimations récentes de l'efficacité vaccinale se rapportent à l'épidémie mondiale de mpox due au MPXV de clade IIb. Par conséquent, les études d'efficacité publiées concernaient l'utilisation du MVA-BN chez les hommes gays, bisexuels et autres hommes qui ont des rapports sexuels avec des hommes, âgés de 18 à 49 ans et vivant en Amérique du Nord et en Europe, avec un suivi relativement court après la vaccination. On s'attend à ce que le MVA-BN et les autres vaccins à base de virus de la vaccine soient également efficaces contre le MPXV de clade I en raison de la protection croisée conférée contre les différents orthopoxvirus. Cette hypothèse est étayée par les données disponibles sur l'efficacité des vaccins de première génération à base de virus de la vaccine, qui ont été recueillies en RDC dans le cadre de la surveillance renforcée de la variole et de la mpox dans les années 1980.[11, 12]

Étant donné que le MVA-BN est un vaccin non réplicatif administré par voie sous-cutanée, il n'induit pas de «prise vaccinale», de sorte que l'efficacité vaccinale ne peut pas être évaluée sur la base de la prise vaccinale chez les personnes ayant reçu le MVA-BN. Cependant, dans 8 études différentes incluant au total 1222 participants, le taux de séroconversion des personnes vaccinées par le MVA-BN était systématiquement supérieur à 98%.

LC16m8

Aucune étude ne renseigne directement sur l'efficacité du vaccin LC16m8 en conditions réelles contre la variole, car ce vaccin a été mis au point après les derniers cas survenus au Japon. Des

[36] Dalton AF et al. Estimated effectiveness of JYNNEOS vaccine in preventing mpox: a multijurisdictional case-control study — United States, August 19, 2022–March 31, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023;72:553–8.

[37] Rosenberg ES et al. Effectiveness of JYNNEOS vaccine against diagnosed mpox Infection — New York, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023;72:559–63.

[38] Payne AB et al. Reduced risk for mpox after receipt of 1 or 2 doses of JYNNEOS vaccine compared with risk among unvaccinated persons — 43 U.S. Jurisdictions, July 31–October 1, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71:1560–4.

[39] Payne AB et al. Incidence of monkeypox among unvaccinated persons compared with persons receiving ≥1 JYNNEOS vaccine dose — 32 U.S. Jurisdictions, July 31–September 3, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71:1278–1282

[40] Wolff Sagy Y et al. Real-world effectiveness of a single dose of mpox vaccine in males. Nat Med. 2023;29:748–52. doi: 10.1038/s41591-023-02229-3.

[41] Ramchandani MS et al. Effectiveness of the modified Vaccinia Ankara vaccine against mpox in men who have sex with men: a retrospective cohort analysis, Seattle, Washington. Open Forum Infectious Diseases. 2023;10:ofad528.

[42] Brousseau N et al. Single-dose effectiveness of mpox vaccine in Quebec, Canada: Test-negative design with and without adjustment for self-reported exposure risk. Clin Infect Dis. 2024;78(2):461–9.

[43] Impact of vaccination on mpox incidence in MSM on prep in the ANRS 174 doxyvac trial.2023. (www.croiconference.org/abstract/impact-of-vaccination-on-mpox-incidence-in-msm-on-prep-in-the-anrs-174-doxyvac-trial/

[44] Deputy NP et al. Vaccine effectiveness of JYNNEOS against mpox disease in the United States. NEJM. 2023;388:2434–43. doi: 10.1056/NEJMoa2215201.

[45] Agustí C et al. Self-sampling monkeypox virus testing in high-risk populations, asymptomatic or with unrecognized Mpox, in Spain. Nat Commun. 2023;14:5998.

[46] Dalton AF et al. Estimated effectiveness of JYNNEOS vaccine in preventing Mpox: a multijurisdictional case-control study – United States, August 19, 2022–March 31, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023;72:553–8.

[36] Dalton AF et al. Estimated effectiveness of JYNNEOS vaccine in preventing mpox: a multijurisdictional case-control study — United States, August 19, 2022–March 31, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023;72:553–8.

[37] Rosenberg ES et al. Effectiveness of JYNNEOS vaccine against diagnosed mpox Infection — New York, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023;72:559–63.

[38] Payne AB et al. Reduced risk for mpox after receipt of 1 or 2 doses of JYNNEOS vaccine compared with risk among unvaccinated persons — 43 USJurisdictions, July 31–October 1, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71:1560–4.

[39] Payne AB et al. Incidence of monkeypox among unvaccinated persons compared with persons receiving ≥1 JYNNEOS vaccine dose — 32 USJurisdictions, July 31–September 3, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71:1278–1282.

[40] Wolff Sagy Y et al. Real-world effectiveness of a single dose of mpox vaccine in males. Nat Med. 2023;29:748–52. doi: 10.1038/s41591-023-02229-3.

[41] Ramchandani MS et al. Effectiveness of the modified Vaccinia Ankara vaccine against mpox in men who have sex with men: a retrospective cohort analysis, Seattle, Washington. Open Forum Infectious Diseases. 2023;10:ofad528.

[42] Brousseau N et al. Single-dose effectiveness of mpox vaccine in Quebec, Canada: Test-negative design with and without adjustment for self-reported exposure risk. Clin Infect Dis. 2024;78(2):461–9.

[43] Impact of vaccination on mpox incidence in MSM on prep in the ANRS 174 doxyvac trial.2023. (www.croiconference.org/abstract/impact-of-vaccination-on-mpox-incidence-in-msm-on-prep-in-the-anrs-174-doxyvac-trial/

[44] Deputy NP et al. Vaccine effectiveness of JYNNEOS against mpox disease in the United States. NEJM. 2023;388:2434–43. doi: 10.1056/NEJMoa2215201.

[45] Agustí C et al. Self-sampling monkeypox virus testing in high-risk populations, asymptomatic or with unrecognized Mpox, in Spain. Nat Commun. 2023;14:5998.

[46] Dalton AF et al. Estimated effectiveness of JYNNEOS vaccine in preventing Mpox: a multijurisdictional case-control study – United States, August 19, 2022–March 31, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023;72:553–8.

Japan. Studies for mpox vaccine effectiveness are still underway. The clinical effectiveness of LC16m8 against smallpox and mpox is inferred from indirect evidence. Protective efficacy was evaluated in various studies using animal models. Data from these studies have shown that mice, rabbits and monkeys were protected against lethal challenges with MPXV when immunized with LC16m8.[47]

In addition, 4 studies report on LC16m8 take rates and the proportion of adult vaccinees reaching seroconversion. The proportion of vaccinees with a take following vaccination with a bifurcated needle ranged from 90% to 100% between 6 and 14 days following the immunization of 3614 individuals. The proportion of LC16m8 vaccinees that reached seroconversion ranged from 60% in previously vaccinated participants to 100% in vaccinia-naïve participants at 30 days from vaccination in 381 vaccinees.[48–51]

ACAM2000

There are no published clinical studies that evaluate the clinical effectiveness of vaccination with ACAM2000 against mpox. Efficacy data from animal challenge studies with a lethal dose of MPXV found that vaccine efficacy against death compared to an unvaccinated control group was 100% for the ACAM2000 group.[30]

Clinical studies conducted in healthy vaccinia-naïve adults aged 18–29 years confirmed that vaccination with ACAM2000 results in high take rates of nearly 100%.[47] The proportion of ACAM2000 vaccinees that reached seroconversion ranged from 76% in previously vaccinated participants to 97% in vaccinia-naïve participants across 4 studies involving a total of 317 vaccinees.[52–55]

Duration of protection

Smallpox

Historically, after successful vaccination with first-generation vaccines, the duration of protection against smallpox was thought to last for a minimum of 3 years, with a likelihood of some level of protection persisting for 10 years or even longer.[2]

[47] Summary report on first, second and third generation smallpox vaccines. Geneva: World Health Organization; 2013.

[48] Nishiyama Y et al. Freeze-dried live attenuated smallpox vaccine prepared in cell culture "LC16-KAKETSUKEN": post-marketing surveillance study on safety and efficacy compliant with Good Clinical Practice. Vaccine. 2015;33:6120–7.

[49] Saito T et al. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. JAMA. 2009;301:1025–33

[50] Kennedy JS et al. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. J Infect Dis. 2011;204:1395–402

[51] Morino E et al. Mpox neutralizing antibody response to LC16m8 vaccine in healthy adults. NEJM Evid. 2024;3:EVIDoa2300290.

[52] Artenstein AW et al. A novel, cell culture-derived smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. Vaccine. 2005;23:3301–9.

[53] Frey SE et al. Comparison of the safety and immunogenicity of ACAM1000, ACAM2000 and Dryvax in healthy vaccinia-naive adults. Vaccine. 2009;27:1637–44.

[54] Monath TP et al. Possible autoimmune reactions following smallpox vaccination: the biologic false positive test for syphilis. Vaccine. 2009;27:1645–50. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.

[55] Pittman PR et al. Phase 3 efficacy trial of modified Vaccinia Ankara as a vaccine against smallpox. N Engl J Med. 2019;381:1897–908

études visant à déterminer son efficacité contre la mpox sont encore en cours. Des données indirectes permettent de tirer des conclusions sur l'efficacité clinique du LC16m8 contre la variole et la mpox. Son efficacité protectrice a été évaluée dans diverses études utilisant des modèles animaux. Les données issues de ces études ont montré que les souris, les lapins et les singes étaient protégés contre une inoculation d'épreuve avec une dose létale de MPXV lorsqu'ils avaient été vaccinés par le LC16m8.[47]

En outre, 4 études fournissent des données sur le taux d'apparition d'une prise vaccinale et le taux de séroconversion chez l'adulte après la vaccination par le LC16m8. Sur 3614 personnes vaccinées au moyen d'une aiguille bifurquée, 90% à 100% présentaient une prise vaccinale entre 6 et 14 jours après l'administration du vaccin. Le pourcentage de personnes présentant une séroconversion 30 jours après la vaccination par le LC16m8 variait entre 60% (participants précédemment vaccinés) et 100% (participants naïfs vis-à-vis du virus de la vaccine), sur 381 sujets vaccinés.[48-51]

ACAM2000

Aucune étude clinique publiée ne traite de l'efficacité clinique du vaccin ACAM2000 contre la mpox. Les données issues d'études d'inoculation d'épreuve par une dose létale de MPXV chez l'animal ont montré que l'efficacité du vaccin, en termes de prévention des décès, était de 100% pour le groupe ayant reçu le vaccin ACAM2000, par rapport à un groupe témoin non vacciné.[30]

Des études cliniques menées chez des adultes en bonne santé âgés de 18–29 ans et naïfs vis-à-vis du virus de la vaccine ont confirmé que les taux d'apparition d'une prise vaccinale après la vaccination par l'ACAM2000 étaient élevés, atteignant presque 100%.[47] Dans 4 études incluant au total 317 personnes vaccinées par l'ACAM2000, le taux de séroconversion variait entre 76% (chez les participants précédemment vaccinés) et 97% (chez les participants naïfs vis-à-vis du virus de la vaccine).[52-55]

Durée de la protection

Variole

Il a traditionnellement été admis que les vaccins de première génération conféraient une protection d'au moins 3 ans contre la variole et qu'un certain degré de protection persistait vraisemblablement pendant 10 ans ou même plus.[2]

[47] Summary report on first, second and third generation smallpox vaccines. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2013.

[48] Nishiyama Y et al. Freeze-dried live attenuated smallpox vaccine prepared in cell culture «LC16-KAKETSUKEN»: post-marketing surveillance study on safety and efficacy compliant with Good Clinical Practice. Vaccin. 2015;33:6120–7.

[49] Saito T et al. Clinical and immunological response to attenuated tissue-cultured smallpox vaccine LC16m8. JAMA. 2009;301:1025–33

[50] Kennedy JS et al. Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. J Infect Dis. 2011;204:1395–402

[51] Morino E et al. Mpox neutralizing antibody response to LC16m8 vaccine in healthy adults. NEJM Evid. 2024;3:EVIDoa2300290.

[52] Artenstein AW et al. A novel, cell culture-derived smallpox vaccine in vaccinia-naive adults. Vaccin. 2005;23:3301–9.

[53] Frey SE et al. Comparison of the safety and immunogenicity of ACAM1000, ACAM2000 and Dryvax in healthy vaccinia-naive adults. Vaccin. 2009;27:1637–44.

[54] Monath TP et al. Possible autoimmune reactions following smallpox vaccination: the biologic false positive test for syphilis. Vaccine. 2009;27:1645–50. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.

[55] Pittman PR et al. Phase 3 efficacy trial of modified Vaccinia Ankara as a vaccine against smallpox. N Engl J Med. 2019;381:1897–908

Evidence supporting the enduring immunological memory generated by traditional smallpox vaccination is provided by a study analysing antibody response and geometric mean titres (GMTs) in previously-vaccinated individuals. The study found that, after receiving 1 or 2 doses of MVA-BN, healthy individuals who had not been exposed to vaccinia virus showed average neutralizing antibody levels of 6 and 45, respectively. In contrast, those who had previous exposure to vaccinia virus exhibited an average neutralizing antibody response of 175 2 weeks after receiving a single dose of MVA-BN as a booster immunization. The GMTs in both vaccinia-naïve groups were lower 2 years after the initial vaccination with MVA-BN compared to the baseline GMTs of subjects with previous exposure to vaccinia virus and who had received their last smallpox vaccination over 10 years before. Moreover, neutralizing antibody titres observed 2 years after booster vaccination in persons with prior exposure to vaccinia virus were higher than those observed in vaccinia-naïve persons who had received either 1 or 2 doses of MVA-BN.[56]

Mpox

A definitive correlate of protection against MPXV infection has not yet been established. Thus the significance of orthopoxvirus and MPXV neutralizing antibodies in providing protection against disease and transmission remains uncertain. However, one study found a significant correlation between MVA-BN effectiveness and vaccinia-binding antibody titres, suggesting that antibody levels may be a correlate of protection.[23] Using these orthopoxvirus antibody responses, a study investigated the duration of serological responses to 2 doses of MVA-BN vaccine in a cohort of 999 health-care workers from the DRC in a region that is endemic for mpox. The findings reveal that MVA-BN elicits a strong orthopoxvirus-specific antibody response in participants that peaks around 2 weeks after the second dose is administered, and that total orthopoxvirus-specific IgG titres and neutralizing antibody titres decline from their peak and return close to baseline levels by the 2-year mark.[57]

Breakthrough infections have been documented after vaccination. A global case study from 9 countries described 29 individuals who experienced mpox infections subsequent to completing 2 appropriately spaced injections of MVA-BN vaccine. Infections post-vaccination were, however, characterized by few lesions, little mucosal disease and minimal analgesia requirements.[24]

The duration of immunity of ACAM2000 and LC16m8 against mpox has not been studied.

Une étude analysant la réponse en anticorps et la moyenne géométrique des titres (MGT) chez les personnes précédemment vaccinées fournit des données attestant de la mémoire immunologique durable générée par la vaccination antivariolique traditionnelle. Cette étude a montré qu'après l'administration de 1 ou 2 doses de MVA-BN, les personnes en bonne santé qui n'avaient pas été précédemment exposées au virus de la vaccine présentaient des taux moyens d'anticorps neutralisants de 6 et de 45, respectivement. En revanche, chez les personnes précédemment exposées au virus de la vaccine, la réponse moyenne en anticorps neutralisants était de 175 au bout de 2 semaines après l'administration d'une dose unique de MVA-BN à titre de vaccination de rappel. Deux ans après la vaccination initiale par le MVA-BN, les MGT des deux groupes naïfs vis-à-vis de la vaccine étaient plus faibles que les MGT de base des sujets qui avaient été précédemment exposés au virus de la vaccine et avaient reçu leur dernière dose de vaccin antivariolique plus de 10 ans auparavant. De plus, les titres d'anticorps neutralisants observés 2 ans après la vaccination de rappel chez les personnes précédemment exposées au virus de la vaccine étaient plus élevés que ceux enregistrés chez les personnes naïves vis-à-vis du virus de la vaccine qui avaient reçu 1 ou 2 doses de MVA-BN.[56]

Mpox

Aucun corrélat définitif de la protection contre l'infection à MPXV n'a encore été établi. Ainsi, on ne sait pas exactement dans quelle mesure les anticorps neutralisants dirigés contre les orthopoxvirus et le MPXV protègent contre la maladie et la transmission. Toutefois, une étude a mis en évidence une corrélation significative entre l'efficacité du MVA-BN et les titres d'anticorps de liaison au virus de la vaccine, ce qui indique que les taux d'anticorps pourraient constituer un corrélat de la protection.[23] Sur la base de ces réponses en anticorps contre les orthopoxvirus, une étude a examiné la durée de la réponse sérologique obtenue après l'administration de 2 doses de vaccin MVA-BN dans une cohorte de 999 agents de santé de la RDC, dans une région d'endémie de la mpox. Les résultats montrent que chez les participants, le MVA-BN avait induit une forte réponse en anticorps spécifiques contre les orthopoxvirus, avec un pic environ 2 semaines après l'administration de la deuxième dose, et que les titres totaux d'IgG et d'anticorps neutralisants spécifiques des orthopoxvirus déclinaient après ce pic pour revenir à des niveaux proches de leurs valeurs de base au bout de 2 ans.[57]

Des cas d'infections survenues malgré la vaccination ont été observés. Une étude de cas menée dans 9 pays a recensé 29 personnes ayant contracté la mpox après avoir reçu 2 doses correctement espacées du vaccin MVA-BN. Ces infections post-vaccinales étaient toutefois caractérisées par un nombre réduit de lésions, une faible atteinte des muqueuses et un besoin minime d'analgésie.[24]

La durée de l'immunité induite par les vaccins ACAM2000 et LC16m8 contre la mpox n'a pas été étudiée.

[56] Ilchmann H et al. One- and two-dose vaccinations with modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic induce durable B-cell memory responses comparable to replicating smallpox vaccines. J Infect Dis. 2023;227:1203–13.

[57] Priyamvada L et al. Serological responses to the MVA-based JYNNEOS monkeypox vaccine in a cohort of participants from the Democratic Republic of Congo. Vaccine. 2022;40:7321–7.

[56] Ilchmann H et al. One- and two-dose vaccinations with modified Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic induce durable B-cell memory responses comparable to replicating smallpox vaccines. J Infect Dis. 2023;227:1203–13.

[57] Priyamvada L et al. Serological responses to the MVA-based JYNNEOS monkeypox vaccine in a cohort of participants from the Democratic Republic of Congo. Vaccin. 2022;40:7321–7.

Vaccine safety

Local and systemic side-effects of vaccination using current licensed vaccines are generally mild. However, during the eradication phase of smallpox, rare but serious complications were documented following vaccination with first-generation, replicating vaccines. These complications included generalized vaccinia, eczema vaccinatum, progressive vaccinia (vaccinia necrosum), post-vaccinial encephalitis (PvE) and death.[47] A review examining serious adverse events during the eradication campaign revealed that, following primary vaccination with the NYCBH strain vaccines, the risk of PvE and death from PvE was highest among infants under 1 year of age, with an estimated 6.8 cases of PvE and 3 deaths per million vaccinations, respectively. The risk was considerably lower for primary vaccinees aged 1 year and older, ranging between 1.8 and 3.3 cases of PvE per million vaccinations, with fatalities ranging from 0 to 1.2 per million vaccinations.[47] Another serious adverse event following smallpox vaccination to consider is myopericarditis. During the smallpox eradication campaign, myopericarditis was rarely diagnosed and therefore not reported. However, with the re-introduction of Dryvax, a first-generation replicating smallpox vaccine used in 2002 to vaccinate military personnel, health-care workers and first responders, instances of myopericarditis emerged among the vaccinees.[58] Consequently, with the introduction of second and third generation smallpox vaccines, designed to be safer by using contemporary vaccine manufacturing techniques, special attention was given to monitoring myopericarditis as an adverse event.

MVA-BN

Eight studies reported on adverse events following vaccination with MVA-BN, indicating both local and systemic adverse events occurring frequently among vaccinees. However, serious adverse events were not reported following MVA-BN immunization across 22 studies involving a total of 17 420 participants. An observational study identified 4 cases of myocarditis among 839 178 MVA-BN vaccine doses administered to individuals registered in national vaccine safety surveillance programmes.[59] This corresponds to an incidence rate of 4.77 (95% CI, 1.3–12.2) cases per million doses, within a 30-day window following each dose.

LC16m8

Three studies reported on the safety of LC16m8 in adult vaccinees. Common local adverse events such as erythema, induration and lymphadenopathy were frequently reported. Two studies involving a total of 3346 participants reported on cardiac events and found no myopericarditis among LC16m8 vaccine recipients.[50, 51] Additionally, 1 case of autoinoculation was reported

Sécurité des vaccins

Les effets secondaires locaux et systémiques des vaccins actuellement homologués sont généralement bénins. Cependant, pendant la période d'éradication de la variole, des complications rares mais graves ont été observées après l'administration de vaccins réplicatifs de première génération, notamment: vaccine généralisée, eczéma vaccinal, vaccine progressive (vaccinia necrosum), encéphalite postvaccinale (EPV) et décès.[47] Une revue portant sur les événements indésirables graves survenus au cours de la campagne d'éradication a montré qu'après la primovaccination avec des vaccins contenant la souche NYCBH, le groupe présentant le risque le plus élevé d'EPV et de décès dus à une EPV était celui des nourrissons de moins de 1 an, avec des taux estimés de 6,8 cas d'EPV et de 3 décès par million de vaccinations. Ce risque était nettement plus faible chez les primovaccinés âgés de 1 an et plus, avec des taux variant entre 1,8 cas et 3,3 cas d'EPV par million de vaccinations et entre 0 et 1,2 décès par million de vaccinations.[47] La myopéricardite est un autre événement indésirable grave potentiel à prendre en compte après la vaccination antivariolique. Pendant la campagne d'éradication de la variole, la myopéricardite était rarement diagnostiquée et n'était donc pas signalée. Cependant, lors de la réintroduction du Dryvax, un vaccin antivariolique réplicatif de première génération utilisé en 2002 pour vacciner certains militaires, agents de santé et premiers intervenants, des cas de myopéricardite ont été observés parmi les personnes vaccinées.[58] Par conséquent, lors de l'introduction des vaccins antivarioliques de deuxième et troisième générations, conçus pour être plus sûrs grâce à l'utilisation de techniques modernes de fabrication des vaccins, une attention particulière a été portée à la surveillance de la myopéricardite en tant qu'événement indésirable.

MVA-BN

Huit études rendant compte des événements indésirables consécutifs à la vaccination par le MVA-BN ont fait état d'événements locaux et systémiques fréquents chez les personnes vaccinées. Cependant, dans 22 études incluant au total 17 420 participants, aucun événement indésirable grave n'a été signalé après l'administration du MVA-BN. Dans une étude d'observation, 4 cas de myocardite ont été recensés sur 839 178 doses de MVA-BN administrées à des personnes enregistrées dans des programmes nationaux de surveillance de l'innocuité des vaccins.[59] Cela correspond à une incidence de 4,77 cas par million de doses (IC à 95% = [1,3;12,2]), dans une fenêtre de 30 jours suivant chaque dose.

LC16m8

Trois études fournissant des données sur l'innocuité du LC16m8 chez l'adulte ont fait état de la survenue fréquente d'événements indésirables locaux courants tels qu'un érythème, une induration ou une lymphadénopathie. Deux études, regroupant au total 3346 participants, ont rendu compte des événements cardiaques et n'ont révélé aucun cas de myopéricardite chez les personnes ayant reçu le LC16m8.[50, 51] En outre, dans des études

[58] Eckart RE et al. Incidence and follow-up of inflammatory cardiac complications after smallpox vaccination. J Am Coll Cardiol. 2004;44:201–5.

[59] Duffy J et al. Safety monitoring of JYNNEOS vaccine during the 2022 Mpox outbreak – United States, May 22–October 21, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71:1555–9.

[58] Eckart RE et al. Incidence and follow-up of inflammatory cardiac complications after smallpox vaccination. J Am Coll Cardiol. 2004;44:201–5.

[59] Duffy J et al. Safety monitoring of JYNNEOS vaccine during the 2022 Mpox outbreak – United States, May 22–October 21, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71:1555–9.

with no other serious adverse events among 3488 participants after LC16m8 immunization.[49–51]

ACAM2000

Information regarding the safety of ACAM2000 has been chiefly derived from clinical trial experience and observational studies that included military personnel and health workers. Local and systemic adverse events were frequently reported in 6 studies involving 862 369 vaccinees.[53–55, 60–62] In addition, 187 cases of myocarditis were reported among 900 253 vaccinees across 5 studies, yielding an overall incidence of 20.1 cases of myopericarditis per 100 000 ACAM2000 vaccinees (95% CI: 17–23). Compared to an expected background myopericarditis rate of 2.2 cases per 100 000 among non-vaccinated military personnel, the incidence rate of 20.1 cases per 100 000 among ACAM2000 vaccinees is considerable higher than the expected background rate. Additionally, in studies involving over 840 000 persons vaccinated with ACAM2000, 6 cases of generalized vaccinia, 5 cases of autoinoculation and 2 deaths that were reported were considered to be related to vaccination.

Interchangeability

While MVA-BN was originally developed to be administered in a heterologous schedule with a second-generation vaccine in order to improve vaccine safety, the interchangeability of different smallpox/mpox vaccines has not been studied.

Alternative schedules and routes of administration

According to the manufacturer, MVA-BN is administered as a 2-dose subcutaneous injection (0.5mL dose) given 4 weeks apart. However, during the global mpox outbreak MVA-BN was also administered intradermally (0.1mL dose) as a dose-sparing option. The intradermal use of MVA-BN was supported by a clinical study published in 2015. This study compared intradermal and subcutaneous administration of MVA-BN and concluded that the intradermal group was non-inferior to the subcutaneous group.[63] Additionally, a study published in 2023 estimated the vaccine effectiveness of 2 doses of MVA-BN administered intradermally to be 80.3% (95% CI 22.9–95).[46] A systematic review estimated the vaccine effectiveness for a single subcutaneously administered dose of MVA-BN at 76% (95%CI 64–88%).[31] Another study, based on immunogenicity data, found that delaying the second dose of MVA-BN vaccination provides durable protection and may be an option

portant sur 3488 participants, 1 cas d'auto-inoculation a été signalé sans autre événement indésirable grave après la vaccination par le LC16m8.[49-51]

ACAM2000

Les informations relatives à l'innocuité du vaccin ACAM2000 proviennent principalement d'essais cliniques et d'études d'observation menées auprès de personnels militaires et d'agents de santé. Six études portant sur 862 369 personnes vaccinées ont fait état d'événements indésirables locaux et systémiques fréquents.[53-55, 60-62] En outre, 187 cas de myopéricardite ont été signalés parmi les 900 253 sujets vaccinés de 5 études, ce qui représente une incidence globale de 20,1 cas de myopéricardite pour 100 000 personnes vaccinées par l'ACAM2000 (IC à 95% = [17;23]). Ce taux est largement supérieur au taux de fond attendu pour la myopéricardite, qui est de 2,2 cas pour 100 000 personnes non vaccinées parmi le personnel militaire. De plus, dans des études portant sur plus de 840 000 personnes vaccinées par l'ACAM2000, 6 cas de vaccine généralisée, 5 cas d'auto-inoculation et 2 décès ont été considérés comme liés à la vaccination.

Interchangeabilité

Bien que le MVA-BN ait été conçu à l'origine pour être administré selon un schéma hétérologue avec un vaccin de deuxième génération afin d'améliorer la sécurité de la vaccination, l'interchangeabilité des différents vaccins contre la variole/mpox n'a pas été étudiée.

Autres schémas vaccinaux et voies d'administration

Selon les indications du fabricant, le MVA-BN doit être administré en injection sous-cutanée en 2 doses (dose de 0,5 ml) espacées de 4 semaines. Cependant, lors de l'épidémie mondiale de mpox, le MVA-BN a également été administré par voie intradermique (doses de 0,1 ml) à des fins d'économie de doses. L'utilisation intradermique du MVA-BN est étayée par une étude clinique publiée en 2015. Cette étude, qui comparait les voies d'administration intradermique et sous-cutanée du MVA-BN, a conclu à la non-infériorité de l'administration intradermique par rapport à l'administration sous-cutanée.[63] En outre, dans une étude publiée en 2023, l'efficacité de 2 doses de MVA-BN administrées par voie intradermique a été estimée à 80,3% (IC à 95% = [22,9;95]).[46] Dans une revue systématique, l'efficacité d'une dose unique de MVA-BN administrée par voie sous-cutanée a été estimée à 76% (IC à 95% = [64-88]).[31] Une autre étude se fondant sur les données d'immunogénicité a montré que l'administration différée de la deuxième dose de vaccin MVA-BN offre une protection durable et est une option qui peut être envi-

[60] Faix DJ et al. Prospective safety surveillance study of ACAM2000 smallpox vaccine in deploying military personnel. Vaccine. 2020;38:7323–30.

[61] McNeil MM et al. Ischemic cardiac events and other adverse events following ACAM2000(®) smallpox vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System. Vaccine. 2014;32:4758–65.

[62] Decker MD et al. Enhanced safety surveillance study of ACAM2000 smallpox vaccine among US military service members. Vaccine. 2021;39:5541—7.

[63] Frey SE et al. Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. Vaccine. 2015;33:5225–34.

[60] Faix DJ et al. Prospective safety surveillance study of ACAM2000 smallpox vaccine in deploying military personnel. Vaccine. 2020;38:7323–30.

[61] McNeil MM et al. Ischemic cardiac events and other adverse events following ACAM2000(®) smallpox vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System. Vaccine. 2014;32:4758–65.

[62] Decker MD et al. Enhanced safety surveillance study of ACAM2000 smallpox vaccine among US military service members. Vaccine. 2021;39:5541—7.

[63] Frey SE et al. Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects. Vaccine. 2015;33:5225–34.

during an outbreak with limited vaccine availability.[23] However, the longevity of MVA-BN protection is not yet fully characterized and may vary depending on the number of doses or route of administration.

Coadministration

Coadministration of smallpox/mpox vaccines with other vaccines has not been studied.

Special populations

MVA-BN in infants, children and adolescents

MVA-BN is not licensed for use in children under the age of 18 years. However, a few studies have included children and adolescents. One observational study examined 72 individuals aged under 18 years (ranging from 4 months to 17 years) who received at least 1 dose of MVA-BN. Mild adverse events occurred in 10 vaccinees after the first dose (out of 57) and in 5 vaccinees after the second dose (out of 24). No serious adverse events were reported. Another study evaluated the safety of a single dose of MVA-BN administered to children undergoing post-exposure vaccination. In 2022, a total of 87 children were administered a single dose of MVA-BN, and subsequent questionnaires were completed by 45 participants. The median age of participants was 5 years (IQR 5-9). No serious adverse events or cases of mpox were reported following vaccination. Among the surveyed group, 18 children (40%) experienced local reactions such as pain and swelling at the injection site, while 24% reported systemic symptoms, either independently or in conjunction with local reactions. Seven of the surveyed children provided blood samples, and it was found that a single dose of MVA-BN induced antibody and cellular immune responses up to 15 weeks after vaccination in these children. Furthermore, a passive surveillance study reported that 1003 persons under the age of 18 years received MVA-BN with no serious adverse events observed.

While MVA-BN has not been specifically studied in clinical trials in children, the same non-replicating MVA viral vector is used as a platform for other vaccines that include MVA-filo (Mvabea™) against Ebola virus disease (EVD). The EVD vaccine is approved by the EU for adults and children aged 1 year and older. Data from 5 published studies on MVA-BN as a viral vector platform for the prevention of EVD, with a total population of 52 229 children, support the favourable safety profile of the product.

LC16m8 in infants, children and adolescents

Vaccine effectiveness of LC16m8 has not been studied in children. However, a large study was conducted between 1974 and 1975 to assess the safety and take rates of LC16m8 in a cohort of 50 000 children.[64] The study was conducted in 2 stages. The first study

[64] Kenner J et al. LC16m8: An attenuated smallpox vaccine. Vaccine. 2006;24:7009-7022.

sagée en situation d'épidémie et de disponibilité limitée du vaccin.[23] Cependant, la durée de la protection conférée par le MVA-BN n'est pas encore pleinement caractérisée et pourrait varier en fonction du nombre de doses ou de la voie d'administration.

Coadministration

La coadministration des vaccins contre la variole/mpox avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

Populations particulières

Vaccination par le MVA-BN chez les nourrissons, les enfants et les adolescents

Le MVA-BN n'est pas homologué pour une utilisation chez les enfants de moins de 18 ans. Cependant, quelques études ont inclus des enfants et des adolescents. Dans une étude d'observation, 72 personnes âgées de moins de 18 ans (de 4 mois à 17 ans) ayant reçu au moins 1 dose de MVA-BN ont été examinées. Des événements indésirables bénins ont été observés chez 10 sujets (sur 57) après la première dose et chez 5 sujets (sur 24) après la deuxième dose. Aucun évènement indésirable grave n'a été signalé. Une autre étude a évalué l'innocuité d'une dose unique de MVA-BN administrée à des enfants dans le cadre d'une vaccination postexposition. En 2022, 87 enfants au total ont reçu une dose unique de MVA-BN, et 45 participants ont ensuite rempli un questionnaire. L'âge médian des participants était de 5 ans (intervalle interquartile = 5–9). Aucun événement indésirable grave ou cas de mpox n'a été signalé après la vaccination. Dans le groupe ayant répondu au questionnaire, 18 enfants (40%) ont présenté des réactions locales, telles que douleur et gonflement au point d'injection, et 24% ont signalé des symptômes systémiques, seuls ou associés à des réactions locales. Sept des enfants interrogés ont fourni des échantillons de sang, et il a été constaté que chez ces enfants, une dose unique de MVA-BN induisait une réponse en anticorps et une réponse immunitaire cellulaire jusqu'à 15 semaines après la vaccination. De plus, dans une étude de surveillance passive, aucun événement indésirable grave n'a été observé chez 1003 personnes de moins de 18 ans ayant reçu le MVA-BN.

Bien que l'utilisation du vaccin MVA-BN n'ait pas été spécifiquement étudiée chez l'enfant dans le cadre d'essais cliniques, le même vecteur viral MVA non réplicatif est utilisé comme plateforme pour d'autres vaccins, y compris le vaccin MVA-Filo (Mvabea®) contre la maladie à virus Ebola (MVE). Le vaccin contre la MVE est approuvé dans l'Union européenne pour les adultes et les enfants âgés de 1 an et plus. Les données de 5 études publiées sur l'utilisation du MVA-BN en tant que plateforme de vecteur viral pour la prévention de la MVE, menées auprès d'une population totale de 52 229 enfants, confirment le profil de sécurité favorable de ce produit.

Vaccination par le LC16m8 chez les nourrissons, les enfants et les adolescents

L'efficacité réelle du vaccin LC16m8 n'a pas été étudiée chez les enfants. Cependant, une vaste étude a été menée entre 1974 et 1975 auprès d'une cohorte de 50 000 enfants pour évaluer l'innocuité du LC16m8 et le taux d'apparition d'une prise vaccinale.[64] Cette étude s'est déroulée en 2 étapes. La première

[64] Kenner J et al. LC16m8: An attenuated smallpox vaccine. Vaccine. 2006;24:7009-7022.

consisted of 10 578 children predominantly aged 2–5 years (some infants were included) in whom measurements of adverse events and take rates were monitored for a month following immunization. The second study comprised 30 466 children, predominantly 1–4 years of age, who were monitored daily for a month following immunization. Reported adverse events were mild and vaccine-related serious adverse events were rarely reported – this included eczema vaccinatum (up to 0.01%) among 10 578 vaccinees from the first study and autoinoculation (0.1%) among 40 004 vaccinees from both studies. Post-vaccinial encephalitis and skin disorders were not detected among the vaccinees from both studies (n=50 000).

The proportion of children reaching the formation of a "take" following immunization at 1 month was 97% (range: 95–98%) in both studies.

ACAM2000 in infants, children and adolescents

Vaccine effectiveness of ACAM2000 has not been studied in children. However, before the eradication of smallpox disease, first-generation, live vaccinia virus smallpox vaccine was administered routinely in all paediatric age groups, including neonates and infants, and was effective in preventing smallpox. During that time, live vaccinia virus was occasionally associated with serious complications in children, with the highest risk being in infants younger than 12 months of age. ACAM2000 is contraindicated for use in infants.

MVA-BN in pregnant persons

Available human data on MVA-BN administered to pregnant persons are insufficient to determine vaccine-associated risks in pregnancy. However, MVA-BN is a non-replicating vaccine and 4 development and reproductive toxicology animal studies in rats and rabbits have shown no evidence of harm to the fetus. In addition, limited available data on inadvertent exposure to MVA-filo (Mvabea™), a vaccine against EVD that uses the same non-replicating MVA viral vector, during pregnancy did not raise any safety concerns.[65] MVA-BN safety and efficacy has not been evaluated in breastfeeding women. Data are not available to assess the impact of MVA-BN on milk production or the safety of MVA-BN in breastfed infants.

LC16m8 in pregnant persons

No data are available for assessing the risk of LC16m8 – a minimally replicating vaccine – during pregnancy. No development and reproductive toxicology studies have been performed. LC16m8 is contraindicated for use in pregnant persons.

ACAM2000 in pregnant persons

ACAM2000 has not been studied in pregnancy. Congenital infection, principally occurring during the first

étape était une étude portant sur 10 578 enfants, pour la plupart âgés de 2-5 ans (quelques nourrissons ont été inclus), chez lesquels un suivi des événements indésirables et des taux de prise vaccinale a été assuré pendant un mois après la vaccination. La deuxième étape était une étude portant sur 30 466 enfants, pour la plupart âgés de 1-4 ans, qui ont fait l'objet d'un suivi quotidien pendant un mois après la vaccination. Les événements indésirables signalés étaient bénins et seuls de rares événements graves liés au vaccin ont été rapportés, à savoir: eczéma vaccinal (près de 0,01%) parmi 10 578 sujets vaccinés dans la première étude et auto-inoculation (0,1%) parmi 40 004 sujets vaccinés dans les deux études. Aucun cas d'encéphalite postvaccinale ou d'affection cutanée n'a été détecté parmi les personnes vaccinées des deux études (n=50 000).

La proportion d'enfants chez lesquels une prise vaccinale était visible 1 mois après la vaccination était de 97% (plage de valeurs: 95-98%) dans les deux études.

Vaccination par l'ACAM2000 chez les nourrissons, les enfants et les adolescents

L'efficacité réelle du vaccin ACAM2000 n'a pas été étudiée chez les enfants. Cependant, avant l'éradication de la variole, les vaccins antivarioliques de première génération à base de virus de la vaccine vivant étaient administrés systématiquement aux enfants de toutes les tranches d'âge, y compris les nouveau-nés et les nourrissons, et étaient efficaces pour prévenir la variole. Au cours de cette période, le virus de la vaccine vivant a parfois été associé à des complications graves chez l'enfant, la tranche d'âge présentant le plus grand risque étant celle des nourrissons de moins de 12 mois. L'ACAM2000 est contre-indiqué chez le nourrisson.

Vaccination par le MVA-BN chez les personnes enceintes

Les données disponibles sur la vaccination des personnes enceintes par le MVA-BN sont insuffisantes pour évaluer les risques associés à ce vaccin pendant la grossesse. Cependant, le MVA-BN est un vaccin à vecteur non réplicatif et 4 études de toxicologie du développement et de la reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun effet nocif pour le fœtus. En outre, les quelques données disponibles sur l'exposition accidentelle au MVA-filo (Mvabea™), un vaccin contre la MVE qui contient le même vecteur viral MVA non réplicatif, pendant la grossesse n'ont mis en évidence aucun problème de sécurité.[65] L'innocuité et l'efficacité du MVA-BN n'ont pas été étudiées chez les femmes allaitantes. On ne dispose pas de données permettant d'évaluer l'impact du MVA-BN sur la production de lait maternel, ni l'innocuité du MVA-BN chez les nourrissons allaités.

Vaccination par le LC16m8 chez les personnes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée pour évaluer le risque associé à l'administration du LC16m8 (un vaccin à capacité de réplication minimale) pendant la grossesse. Aucune étude de toxicologie du développement et de la reproduction n'a été réalisée. Le LC16m8 est contre-indiqué chez les personnes enceintes.

Vaccination par l'ACAM2000 chez les personnes enceintes

L'utilisation de l'ACAM2000 pendant la grossesse n'a pas été étudiée. Une infection congénitale, survenant principalement

[65] Karita E et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a 2-dose Ebola vaccine regimen of Ad26.ZEBOV followed by MVA-BN-Filo in healthy adult pregnant women: study protocol for a phase 3 open-label randomized controlled trial. Trials. 2022;23:513.

[65] Karita E et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a 2-dose Ebola vaccine regimen of Ad26.ZEBOV followed by MVA-BN-Filo in healthy adult pregnant women: study protocol for a phase 3 open-label randomized controlled trial. Trials. 2022;23:513.

trimester, has been observed after vaccination with first-generation live vaccinia smallpox vaccines, although the risk may be low. Generalized vaccinia of the fetus, early delivery of a stillborn infant, or a risk of perinatal death have been reported with first-generation smallpox vaccines.[66] Pregnant persons who are close contacts of vaccinees may be at risk because live vaccinia virus can shed and can be transmitted to close contacts. ACAM2000 has not been studied in lactating women. It is not known whether vaccinia virus or antibodies are secreted in human milk. ACAM2000 is contraindicated for use in pregnant persons.

Immunocompromised persons including persons living with HIV

Limited evidence available indicates that MVA-BN is safe in persons with well-controlled HIV. A clinical study found that MVA-BN was well tolerated and immunogenic in study participants with well-controlled HIV (CD4 ≥ 200). One study included a few participants with poorly-controlled HIV (CD4 < 200)[67] and reported that MVA-BN administration was safe. However, disaggregated data were not provided for this population.[68] A study on the use of LC16m8 in 388 persons living with well-controlled HIV and 741 controls reported no serious adverse events in either group.[69]

Another small study concluded that MVA-BN was safe, well tolerated and immunogenic in 24 haematopoietic stem cell transplant recipients.[70]

Replicating and minimally replicating smallpox and mpox vaccines such as ACAM2000 and LC16m8 are contraindicated in immunocompromised persons.

Population impact, cost-effectiveness and economic impact

Smallpox

Model-based simulations of a smallpox release were performed and published in several studies.[71–74] The modelling suggests that time to commencing

au cours du premier trimestre, a été observée après la vaccination par des vaccins antivarioliques vivants de première génération, bien que le risque soit potentiellement faible. Avec les vaccins antivarioliques de première génération, on a constaté des cas de vaccine généralisée du fœtus, d'accouchement précoce d'un enfant mort-né ou de risque de décès périnatal.[66] Les personnes enceintes qui sont en contact étroit avec des personnes vaccinées peuvent être exposées à un risque, car le virus vivant de la vaccine peut être excrété et transmis aux contacts proches. L'utilisation de l'ACAM2000 chez les femmes allaitantes n'a pas été étudiée. On ne sait pas si le virus de la vaccine ou les anticorps sont sécrétés dans le lait maternel. Le vaccin ACAM2000 est contre-indiqué chez les personnes enceintes.

Sujets immunodéprimés, y compris personnes vivant avec le VIH

Les données limitées dont on dispose indiquent que le MVA-BN est sans danger chez les personnes qui présentent une infection à VIH bien contrôlée. Dans une étude clinique, il a été constaté que le MVA-BN était bien toléré et immunogène chez les participants dont l'infection à VIH était bien contrôlée (CD4 ≥200).[67] Une étude qui incluait quelques participants présentant une infection à VIH mal contrôlée (CD4 <200) a conclu à l'innocuité du MVA-BN. Cependant, aucune donnée désagrégée n'a été fournie pour cette population.[68] Une étude portant sur l'utilisation du LC16m8 chez 388 personnes vivant avec une infection à VIH bien contrôlée et 741 sujets témoins n'a signalé aucun effet indésirable grave dans l'un ou l'autre de ces deux groupes.[69]

Une autre petite étude menée auprès de 24 receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques a conclu que le MVA-BN était sûr, bien toléré et immunogène chez ces sujets.[70]

Les vaccins à vecteur réplicatif ou à capacité de réplication minimale contre la variole/mpox, comme l'ACAM2000 et le LC16m8, sont contre-indiqués chez les personnes immunodéprimées.

Impact dans la population, rapport coût-efficacité et conséquences économiques

Variole

Des simulations modélisées d'une dissémination de virus variolique ont été réalisées dans le cadre de plusieurs études dont les résultats ont été publiés.[71-74] Ces modélisations indiquent que

[66] ACAM2000 Product Insert (fda.gov)

[67] Overton ET et al. 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. 2015;2:ofv040.

[68] Overton ET et al. 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. 2020;38:2600–7.

[69] Okumura N et al. Safety and effectiveness of LC16m8 for pre-exposure prophylaxis against mpox in a high-risk population: an open-label randomized trial.

[70] Walsh SR al. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara in hematopoietic stem cell transplant recipients: a randomized, controlled trial. J Infect Dis. 2013;207:1888–97.

[71] MacIntyre CR et al. Pacific Eclipse – a tabletop exercise on smallpox pandemic response. Vaccine. 2022;40:2478–83.

[72] Costantino V et al. Modelling of optimal vaccination strategies in response to a bioterrorism associated smallpox outbreak. Hum Vaccin Immunother. 2021;17:738–46.

[73] Mohanty B et al. Modelling the impact of a smallpox attack in India and influence of disease control measures. BMJ Open. 2020;10:e038480.

[74] MacIntyre CR et al. Health system capacity in Sydney, Australia in the event of a biological attack with smallpox. PLoS One. 2019;14:e0217704.

[66] ACAM2000 Product Insert (fda.gov)

[67] Overton ET et al. 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. 2015;2:ofv040.

[68] Overton ET et al. 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. 2020;38:2600–7.

[69] Okumura N et al. Safety and effectiveness of LC16m8 for pre-exposure prophylaxis against mpox in a high-risk population: an open-label randomized trial.

[70] Walsh SR al. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara in hematopoietic stem cell transplant recipients: a randomized, controlled trial. J Infect Dis. 2013;207:1888–97.

[71] MacIntyre CR et al. Pacific Eclipse – a tabletop exercise on smallpox pandemic response. Vaccine. 2022;40:2478–83.

[72] Costantino V et al. Modelling of optimal vaccination strategies in response to a bioterrorism associated smallpox outbreak. Hum Vaccin Immunother. 2021;17:738–46.

[73] Mohanty B et al. Modelling the impact of a smallpox attack in India and influence of disease control measures. BMJ Open. 2020;10:e038480.

[74] MacIntyre CR et al. Health system capacity in Sydney, Australia in the event of a biological attack with smallpox. PLoS One. 2019;14:e0217704.

the response, rates of contact tracing, vaccination of contacts and rates of case isolation are all factors that influence the size and duration of an epidemic. If rates of contact tracing, vaccination of contacts and case isolation fall below 53% each, epidemic control is lost. In such a scenario, the model suggests that the epidemic may persist for more than 8 years and over a billion doses of vaccine are needed for epidemic control.

Mpox

Modelling done during the global mpox outbreak in the United States found that initial declines in cases were likely to be caused by behavioural changes. However, vaccination averted more cases overall and expedited the resolution of the outbreak.[13] No data are available on the cost-effectiveness of mpox vaccination.

Programmatic and health systems considerations

Mpox incidence is difficult to ascertain in settings where there is poor documentation of cases, a lack of published studies, lack of diagnostics, low testing capacity and underreporting of cases. In such situations, persons may experience mild disease and may not seek or have access to medical assistance from health-care services, leading to underestimation of the true burden of mpox and hindering the characterization of risk factors in these settings. Such knowledge gaps may have an impact on the allocation of resources, development of vaccination strategies, equitable distribution of vaccines and the formulation of policy decisions.

WHO position

This section has 2 parts. The first focuses on recommendations for vaccines and immunization against smallpox. The second part addresses recommendations for vaccines and immunization against mpox. Each part is further divided into 2 sections: one on preventive vaccination, which applies to vaccines and immunization outside of a smallpox or mpox outbreak, and another section on smallpox or mpox outbreak response.

Smallpox vaccination

Preventive vaccination in non-outbreak settings

Primary preventive vaccination is recommended for laboratory personnel working with orthopoxviruses and smallpox outbreak response team members (as designated by national health authorities based on a risk–benefit assessment). As the duration of protection of smallpox vaccines is not fully characterized, periodic revaccination should be considered for individuals who are at high risk of exposure to more virulent orthopoxviruses (e.g. variola virus, monkeypox virus, cowpox virus, vaccinia virus and/or others as appropriate). This may be as often as every 2–5 years for laboratory workers at highest risk of exposure, as practised in the 2 authorized WHO Collaborating Centres

le délai d'intervention et les taux de recherche des contacts, de vaccination des contacts et d'isolement des cas sont autant de facteurs qui ont une incidence sur la taille et la durée d'une épidémie. Si les taux de recherche des contacts, de vaccination des contacts et d'isolement des cas sont chacun inférieurs à 53%, l'épidémie ne peut pas être maîtrisée. Dans un tel scénario, la modélisation estime que l'épidémie peut persister pendant plus de 8 ans et que plus d'un milliard de doses de vaccin peuvent être nécessaires pour la juguler.

Mpox

Des études de modélisation menées aux États-Unis d'Amérique pendant l'épidémie mondiale de mpox ont indiqué que la baisse initiale du nombre de cas était probablement attribuable à des changements de comportement. Cependant, la vaccination a globalement permis d'éviter un plus grand nombre de cas et a accéléré la résolution de l'épidémie.[13] Aucune donnée n'est disponible sur le rapport coût-efficacité de la vaccination contre la mpox.

Considérations relatives aux programmes et aux systèmes de santé

L'incidence de la mpox est difficile à déterminer dans les contextes où la documentation des cas est inadéquate, où il n'y a pas d'études publiées, où les moyens de diagnostic sont insuffisants, où les capacités de laboratoire sont limitées et où les cas sont sous-notifiés. Dans ces circonstances, les personnes présentant une maladie bénigne sont susceptibles de ne pas recourir aux services de santé ou de ne pas y avoir accès, ce qui conduit à une sous-estimation de la charge réelle de la mpox et empêche de caractériser les facteurs de risque dans les zones concernées. Ce déficit d'information peut avoir un impact sur l'allocation des ressources, l'élaboration de stratégies de vaccination, la distribution équitable des vaccins et la formulation de décisions politiques.

Position de l'OMS

Cette section comporte 2 parties. La première porte sur les recommandations relatives aux vaccins et à la vaccination contre la variole, tandis que la seconde présente les recommandations relatives aux vaccins et à la vaccination contre la mpox. Chacune de ces parties comporte 2 volets, l'un traitant de la vaccination préventive, c'est-à-dire la vaccination en dehors des situations d'épidémie de variole ou de mpox, et l'autre traitant de la riposte aux flambées épidémiques de variole ou de mpox.

Vaccination contre la variole

Vaccination préventive en dehors des situations d'épidémie

Une primovaccination préventive est recommandée pour les personnels de laboratoire travaillant avec des orthopoxvirus et les équipes chargées de la riposte en cas d'épidémie de variole (désignées par les autorités sanitaires nationales sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice-risque). Étant donné que la durée de la protection conférée par les vaccins antivarioliques n'est pas entièrement établie, il convient d'envisager une revaccination périodique chez les personnes qui présentent un risque élevé d'exposition à des orthopoxvirus plus virulents (par exemple, virus variolique, virus de la mpox, virus de la variole bovine (cowpox), virus de la vaccine ou d'autres virus, le cas échéant). Cette revaccination peut avoir lieu aussi souvent que tous les 2–5 ans pour le personnel de laboratoire présentant le risque d'exposition le plus

for Variola Virus Research, or less frequently in other settings, according to the latest available information on duration of protection for the vaccines used. Revaccination schedules should be developed for outbreak response teams.

Persons who are recently vaccinated with replication-competent smallpox vaccines can transmit vaccinia virus directly to close contacts. Immunocompromised persons, pregnant persons and infants may be at increased risk of complications when exposed to live vaccinia virus through close contact with a vaccinee. Consequently, non-replicating vaccine (MVA-BN) should be used wherever possible for individuals (such as laboratory personnel working with orthopoxviruses and outbreak response members) who reside with persons for whom replicating or minimally replicating vaccine is contraindicated. Non-replicating (MVA-BN) or minimally replicating (LC16m8) vaccine should be used for individuals who reside with infants.

Choice of vaccines for preventive use

For preventive use of vaccines in laboratory personnel working with orthopoxviruses and outbreak response team members, WHO recommends that, for immunocompetent non-pregnant individuals, non-replicating vaccine (MVA-BN), minimally replicating vaccines (LC16m8) or replicating cell-culture-derived vaccinia-based vaccines (ACAM2000) are appropriate for use in accordance with product label information.

Vaccination in the context of a smallpox outbreak

During a smallpox outbreak vaccination is recommended for contacts of cases and other persons deemed to be at high risk of exposure. These may include for example, health workers and first responders[75] likely to have direct contact with symptomatic or potentially infectious patients and laboratory workers expected to have direct contact with specimen collection and/or processing. Large-scale mass vaccination is not recommended as a first response to an outbreak. However, risk may be assessed according to a defined geographical area (e.g. outbreak in a village or town or along a route of migration).

WHO recommends that all countries update their smallpox outbreak response plans, taking a risk-based approach to vaccination and with contingency plans to manage an outbreak with constrained vaccine supply. Mathematical modelling shows that timely intervention is essential to control an outbreak. Therefore, outbreak response plans should consider timely diagnosis, timely deployment of vaccines, capacity to vaccinate rapidly, completeness of case isolation and contact tracing. Additionally, when responding to a smallpox outbreak,

[75] This does not apply to previously vaccinated outbreak response members.

élevé, comme cela est déjà pratiqué dans les 2 centres collaborateurs de l'OMS qui sont des conservatoires autorisés du virus variolique à des fins de recherche, ou moins fréquemment dans d'autres contextes, en fonction des dernières informations disponibles sur la durée de protection des vaccins utilisés. Des calendriers de revaccination devraient être élaborés pour les équipes chargées de la riposte en cas de flambée épidémique.

Les personnes récemment vaccinées contre la variole au moyen d'un vaccin réplicatif peuvent transmettre le virus de la vaccine directement à leurs contacts proches. Les personnes immunodéprimées, les personnes enceintes et les nourrissons peuvent présenter un risque accru de complications en cas d'exposition au virus vivant de la vaccine par contact étroit avec une personne vaccinée. Par conséquent, il convient si possible d'utiliser un vaccin à vecteur non réplicatif (MVA-BN) lors de la vaccination de personnes (comme les personnels de laboratoire travaillant avec des orthopoxvirus et les équipes de riposte en cas d'épidémie) qui vivent avec des personnes pour lesquelles les vaccins réplicatifs ou à capacité de réplication minimale sont contre-indiqués. Chez les personnes qui vivent avec des nourrissons, il convient d'utiliser un vaccin à vecteur non réplicatif (MVA-BN) ou à capacité de réplication minimale (LC16m8).

Choix des vaccins à utiliser à des fins préventives

Pour la vaccination préventive des personnels de laboratoire travaillant avec des orthopoxvirus et des équipes chargées de la riposte en cas de flambée épidémique, l'OMS estime que, chez les personnes immunocompétentes et non enceintes, les vaccins à vecteur non réplicatif (MVA-BN), les vaccins à capacité de réplication minimale (LC16m8) ou les vaccins réplicatifs contenant le virus de la vaccine produit en culture cellulaire (ACAM2000) peuvent être utilisés conformément aux informations figurant sur l'étiquette.

Vaccination dans le contexte d'une épidémie de variole

Lors d'une épidémie de variole, il est recommandé de vacciner les contacts des cas et les autres personnes dont le risque d'exposition est jugé élevé. Il peut s'agir par exemple d'agents de santé et de premiers intervenants[75] susceptibles d'être en contact direct avec des patients symptomatiques ou potentiellement infectieux, ainsi que du personnel de laboratoire susceptible d'intervenir directement dans le prélèvement et/ou le traitement d'échantillons. La mise en œuvre à grande échelle d'une vaccination de masse n'est pas recommandée à titre de riposte initiale à une flambée épidémique. On pourra cependant évaluer le risque pour une zone géographique définie (par exemple, flambée épidémique dans un village ou une ville ou le long d'un axe migratoire).

L'OMS conseille à tous les pays de mettre à jour leurs plans de riposte en cas d'épidémie de variole, en adoptant une approche de la vaccination fondée sur les risques et en prévoyant des plans d'urgence pour la gestion d'une épidémie en présence d'un approvisionnement limité en vaccins. La modélisation mathématique montre qu'il est essentiel d'intervenir rapidement pour endiguer une flambée épidémique. Ainsi, les plans de riposte doivent inclure des capacités de diagnostic rapide, de déploiement en temps utile des vaccins, d'administration rapide de la vaccination, d'isolement complet des cas et de recherche des

[75] Cela ne s'applique pas aux membres de l'équipe de riposte aux épidémies qui ont déjà été vaccinés.

countries should consider supply and access to vaccines, vaccine dosing and schedules (i.e. 1 versus 2 doses, full dose versus fractional dosing, revaccination) and vaccine effectiveness and safety. These considerations should be included in national smallpox response plans.

Choice of vaccines in the context of a smallpox outbreak

During an outbreak, WHO recommends that for immunocompetent non-pregnant individuals, non-replicating vaccine (MVA-BN), minimally replicating vaccines (LC16m8), cell culture-based replicating vaccinia-based vaccines (ACAM2000) or equivalent vaccines should be used that meet WHO standards for quality, safety and efficacy. However, if these are not available, first-generation vaccines, as used during the eradication campaign, can be considered.

Choice of vaccines for special populations

This recommendation applies to vaccine choice in the context of both a smallpox outbreak and preventive use.

Infants, children and adolescents

For infants, children and adolescents, where consideration is given to vaccination, non-replicating (MVA-BN) or minimally replicating (LC16m8) vaccines should be used.

Replicating vaccine (such as ACAM2000) should not be used in infants.

Pregnancy

During pregnancy, where consideration is given to vaccination, non-replicating vaccine (MVA-BN) should be used. Replicating vaccine (such as ACAM2000) and minimally replicating (such as LC16m8) should not be used in pregnancy. Administration of MVA-BN in pregnancy constitutes "off-label" use.

Immunocompromised individuals, including persons living with HIV

For immunocompromised individuals for whom replicating (such as ACAM2000) or minimally replicating (LC16m8) vaccine is contraindicated, non-replicating vaccine (MVA-BN) should be used; likewise for individuals for whom there are warnings or precautions because of immunosuppression therapies or proliferative skin conditions (e.g. atopic dermatitis), non-replicating (MVA-BN) vaccine should be used.

In responding to a smallpox outbreak, replicating or minimally replicating vaccines may be used in individuals who are close contacts of special populations. Care needs to be taken to prevent the spread of vaccinia virus to vulnerable persons. The most important measures to prevent transmission are to cover the vaccination site with a bandage and to wash hands thoroughly after changing the bandage or after any other contact with the vaccination site.

contacts. En outre, lors de la riposte à une épidémie de variole, les pays doivent tenir compte des questions d'approvisionnement et d'accès aux vaccins, de la dose et du schéma vaccinal (1 ou 2 doses, dose complète ou dose fractionnée, revaccination) et de l'efficacité et de l'innocuité des vaccins. Ces considérations doivent figurer dans les plans nationaux de riposte à la variole.

Choix des vaccins dans le contexte d'une épidémie de variole

Dans le cadre d'une flambée épidémique, l'OMS recommande, pour les personnes immunocompétentes et non enceintes, d'utiliser un vaccin à vecteur non réplicatif (MVA-BN), un vaccin à capacité de réplication minimale (LC16m8), un vaccin réplicatif contenant le virus de la vaccine produit en culture cellulaire (ACAM2000) ou des vaccins équivalents qui répondent aux normes de l'OMS en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité. Toutefois, si ces vaccins ne sont pas disponibles, on peut envisager l'utilisation de vaccins de première génération, comme ceux employés lors de la campagne d'éradication.

Choix des vaccins pour les populations particulières

Cette recommandation sur le choix des vaccins s'applique aussi bien au contexte d'une épidémie de variole qu'à la vaccination préventive.

Nourrissons, enfants et adolescents

Lorsque la vaccination est envisagée chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, il convient d'utiliser les vaccins à vecteur non réplicatif (MVA-BN) ou à capacité de réplication minimale (LC16m8).

Les vaccins réplicatifs (comme l'ACAM2000) ne doivent pas être utilisés chez les nourrissons.

Grossesse

Lorsqu'une vaccination est envisagée pendant la grossesse, il convient d'utiliser un vaccin à vecteur non réplicatif (MVA-BN). Les vaccins réplicatifs (comme l'ACAM2000) ou à capacité de réplication minimale (comme le LC16m8) ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. L'administration du MVA-BN pendant la grossesse constitue un usage hors indication de ce vaccin.

Sujets immunodéprimés, y compris personnes vivant avec le VIH

Chez les personnes immunodéprimées pour lesquelles les vaccins réplicatifs (ACAM2000) ou à capacité de réplication minimale (LC16m8) sont contre-indiqués, il convient d'utiliser un vaccin à vecteur non réplicatif (MVA-BN). De même, chez les personnes concernées par des mises en garde ou des précautions en raison de traitements immunosuppresseurs ou d'affections cutanées prolifératives (par exemple, dermatite atopique), un vaccin à vecteur non réplicatif (MVA-BN) doit être utilisé.

Dans le cadre de la riposte à une épidémie de variole, des vaccins réplicatifs ou à capacité de réplication minimale peuvent être administrés aux contacts proches de personnes appartenant à des populations particulières. Des précautions doivent être prises pour éviter la transmission du virus de la vaccine aux personnes vulnérables. Les mesures les plus importantes pour prévenir cette transmission sont de couvrir le point d'injection du vaccin avec un pansement et de se laver soigneusement les mains après avoir changé le pansement ou après tout autre contact avec le point d'injection.

Vaccination of previously vaccinated individuals in the context of a smallpox outbreak

The duration of protection of smallpox vaccines is not fully characterized and may vary between vaccine products. In an outbreak response, WHO recommends that individuals previously vaccinated for smallpox or mpox who are otherwise eligible for vaccination should be vaccinated as indicated. Smallpox vaccination should not be withheld on the grounds of prior vaccination.

Health workers

See "Vaccination in the context of a smallpox outbreak" above.

Choice of vaccines for the WHO smallpox emergency reserve

The WHO emergency reserve (physical and pledged) includes first-generation, second-generation (ACAM2000) and third-generation (LC16m8 and MVA-BN) vaccines. MVA-BN is pledged only. It is recommended to add MVA-BN to the WHO physical emergency reserve.

Mpox vaccination

The emphasis of the mpox vaccine and immunization recommendations in this position paper is on outbreak response. Aside from the recommendation for laboratory personnel working with orthopoxviruses, the development of a recommendation for broader preventive mpox vaccination in non-outbreak settings requires significant additional data, particularly in relation to a better epidemiological characterization of populations at risk. Additionally, further data are required on the duration of immunity provided by vaccines, and their effectiveness and safety profiles – particularly in children. However, future consideration may be given to preventive mpox vaccination if specific geographical areas and at-risk populations are more clearly identified and defined, and if vaccine performance becomes better characterized.

The mpox vaccine and immunization recommendations are divided into 2 sections: one on preventive vaccination in laboratory personnel working with orthopoxviruses, and another section on mpox outbreak response.

Preventive use vaccination for laboratory personnel working with orthopoxviruses

Primary preventive vaccination is recommended for laboratory personnel working with orthopoxviruses. As the duration of protection of mpox vaccines is not fully characterized, periodic revaccination should be considered for individuals who are at high risk of exposure to more virulent orthopoxviruses (e.g. variola virus, monkeypox virus, cowpox virus, vaccinia virus and/or others as appropriate). This may be as often as every 2–5 years for laboratory workers at highest risk of exposure, as practised in the 2 authorized WHO Collaborating Centres for Variola Virus Research, or less frequently

Vaccination des personnes déjà vaccinées dans le contexte d'une épidémie de variole

La durée de la protection conférée par les vaccins antivarioliques n'est pas pleinement caractérisée et peut varier d'un produit vaccinal à l'autre. Dans le cadre de la riposte à une flambée épidémique, l'OMS recommande de vacciner les personnes qui ont été précédemment vaccinées contre la variole ou la mpox et qui remplissent par ailleurs les conditions requises pour la vaccination. La vaccination antivariolique ne doit pas être écartée au motif d'une vaccination antérieure.

Agents de santé

Voir la section «Vaccination dans le contexte d'une épidémie de variole» ci-dessus.

Choix des vaccins pour la réserve d'urgence de vaccins antivarioliques de l'OMS

La réserve d'urgence de l'OMS (regroupant les vaccins physiquement disponibles et les vaccins promis) est composée de vaccins de première génération, de deuxième génération (ACAM2000) et de troisième génération (LC16m8 et MVA-BN). À ce jour, le MVA-BN y figure uniquement à titre de vaccin promis. Il est recommandé de l'ajouter à la réserve de vaccins physiquement disponibles.

Vaccination contre la mpox

Les recommandations relatives à la vaccination contre la mpox qui sont formulées dans le présent document sont principalement axées sur la riposte aux flambées épidémiques. Hormis la recommandation relative au personnel de laboratoire travaillant avec des orthopoxvirus, l'élaboration d'une recommandation en faveur d'une vaccination préventive plus large contre la mpox en dehors des situations d'épidémie nécessiterait d'importantes données supplémentaires, en particulier une meilleure caractérisation épidémiologique des populations à risque. Il faudrait également disposer de davantage de données sur la durée de l'immunité induite par les vaccins, ainsi que sur leur efficacité et leur profil d'innocuité, en particulier chez les enfants. Une vaccination préventive contre la mpox pourrait toutefois être envisagée à l'avenir si l'on parvient à identifier et à définir plus clairement les zones géographiques et les populations à risque et à mieux caractériser les performances des vaccins.

Les recommandations sur les vaccins et la vaccination contre la mpox sont présentées en 2 parties, l'une portant sur la vaccination préventive du personnel de laboratoire travaillant avec les orthopoxvirus, et l'autre sur la riposte aux flambées épidémiques de mpox.

Vaccination préventive du personnel de laboratoire travaillant avec des orthopoxvirus

Une primovaccination préventive est recommandée pour le personnel de laboratoire travaillant avec des orthopoxvirus. Étant donné que la durée de la protection conférée par les vaccins contre la mpox n'est pas entièrement établie, il convient d'envisager une revaccination périodique chez les personnes qui présentent un risque élevé d'exposition à des orthopoxvirus plus virulents (par exemple, virus variolique, virus de la mpox, virus de la variole bovine (cowpox), virus de la vaccine ou d'autres virus, le cas échéant). Cette revaccination peut avoir lieu aussi souvent que tous les 2-5 ans pour le personnel de laboratoire présentant le risque d'exposition le plus élevé,

in other settings, according to the latest available information on duration of protection for the vaccines used.

Vaccination in the context of an mpox outbreak

Vaccination is recommended for persons at high risk of exposure to mpox in an outbreak. The identification of populations at risk of exposure is limited in some settings by the available epidemiological data. This is particularly the case for communities affected by zoonotic transmission. In studies involving men who have sex with men, pre-exposure vaccination with 1 or 2 doses of smallpox/mpox vaccine was demonstrated to be effective against mpox. Effectiveness of post-exposure vaccination is less certain, which may be linked to the predominantly sexual mode of transmission in available studies. To allow the greatest flexibility with respect to local risk assessment, varied modes of transmission and response options, populations to consider for vaccination may include:

- based on local epidemiology, members of a geographically defined area or community (e.g. village), including children, with a documented high risk of exposure to persons with mpox;
- sex workers; gay, bisexual or other men who have sex with men (MSM) with multiple sexual partners; or other individuals with multiple casual sexual partners;
- health workers at risk of repeated exposure; clinical laboratory and health-care personnel performing diagnostic testing for mpox or providing care; and outbreak response team members (as designated by national public health authorities);
- contacts of persons with mpox, ideally within 4 days of first exposure[76] (contacts may include children, others in the household or in congregate settings – such as prisons, schools, health facilities or residential facilities).

Choice of vaccines

This recommendation applies to vaccine choice, both in the context of a mpox outbreak and for preventive vaccination in laboratory personnel working with orthopoxviruses.

WHO recommends that for immunocompetent non-pregnant individuals, non-replicating vaccine (MVA-BN), minimally replicating vaccines (LC16m8), replicating cell-culture derived vaccinia-based vaccines (ACAM2000) or equivalent vaccines that meet WHO standards for quality are appropriate for use.

[76] Criteria to define risk of exposure in this context include, for example, direct skin-to skin physical contact, and contact with contaminated materials such as clothes or bedding. Vaccination should be ideally up to 14 days in the absence of symptoms.

comme cela est déjà pratiqué dans les 2 centres collaborateurs de l'OMS qui sont des conservatoires autorisés du virus variolique à des fins de recherche, ou moins fréquemment dans d'autres contextes, en fonction des dernières informations disponibles sur la durée de protection des vaccins utilisés.

Vaccination dans le contexte d'une épidémie de mpox

La vaccination est recommandée chez les personnes présentant un risque élevé d'exposition à la mpox lors d'une épidémie. Dans certains environnements, la possibilité d'identifier les populations à risque d'exposition est limitée par les données épidémiologiques disponibles. Cela est particulièrement vrai pour les communautés concernées par une transmission zoonotique. Des études menées chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ont démontré que la vaccination préexposition avec 1 ou 2 doses de vaccin contre la variole/mpox était efficace contre la mpox. L'efficacité de la vaccination postexposition est moins certaine, ce qui peut être lié au mode de transmission principalement sexuel qui prévaut dans les études disponibles. Dans un souci d'adaptabilité, en fonction de l'évaluation des risques locaux, des différents modes de transmission et des possibilités de riposte, les populations chez lesquelles la vaccination devrait être envisagée comprennent:

- selon l'épidémiologie locale, les membres d'une zone ou d'une communauté définie sur le plan géographique (par exemple, un village), y compris les enfants, présentant un risque élevé documenté d'exposition à des personnes atteintes de mpox;
- les travailleurs et travailleuses du sexe; les hommes gays, bisexuels, ou d'autres hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, qui ont plusieurs partenaires sexuels; ou d'autres personnes qui ont plusieurs partenaires sexuels occasionnels;
- les agents de santé présentant un risque d'exposition répétée; les personnels de laboratoire ou personnels de santé qui effectuent des tests de diagnostic de la mpox ou qui dispensent des soins; et les membres des équipes de riposte aux flambées épidémiques (tels que désignés par les autorités nationales de santé publique);
- les contacts de personnes atteintes de mpox, idéalement dans les 4 jours suivant la première exposition[76] (ces contacts peuvent être des enfants, d'autres membres du foyer ou des personnes fréquentant la même structure collective, telle que prison, école, établissement de santé ou structure résidentielle).

Choix des vaccins

Cette recommandation sur le choix des vaccins s'applique aussi bien au contexte d'une épidémie de mpox qu'à la vaccination préventive des personnels de laboratoire travaillant avec des orthopoxvirus.

Pour les personnes immunocompétentes et non enceintes, l'OMS recommande d'utiliser un vaccin à vecteur non réplicatif (MVA-BN), un vaccin à capacité de réplication minimale (LC16m8), un vaccin réplicatif contenant le virus de la vaccine produit en culture cellulaire (ACAM2000) ou des vaccins équivalents qui répondent aux normes de l'OMS en matière de qualité.

[76] Les critères utilisés pour définir le risque d'exposition dans ce contexte comprennent, par exemple, le contact physique direct peau à peau et le contact avec des objets contaminés tels que des vêtements ou du linge de lit. Dans l'idéal, la vaccination devrait avoir lieu jusqu'à 14 jours après l'exposition en l'absence de symptômes.

Choice of vaccines for special populations

This recommendation applies to vaccine choice, both in the context of a mpox outbreak and for preventive vaccination in laboratory personnel working with orthopoxviruses.

Infants, children and adolescents

For infants, children and adolescents, where consideration is given to vaccination, non-replicating (MVA-BN) or minimally replicating (LC16m8) vaccines may be used.

LC16m8 is approved for use in children in Japan. However, LC16m8 is contraindicated in pregnancy and in immunocompromised children and adolescents, including in uncontrolled advanced HIV.

While MVA-BN is currently not licensed for persons under 18 years of age, this vaccine may be used in infants, children and adolescents when the benefits of vaccination outweigh the potential risks in the context of an outbreak. The use of MVA-BN in children constitutes "off-label" product use. WHO recommends further collection of data on vaccine safety and effectiveness for these populations. Replicating vaccine (such as ACAM2000) should not be used in infants.

Pregnancy and lactating women

During pregnancy, where consideration is given to vaccination, non-replicating vaccine (MVA-BN) should be used. Replicating vaccine (such as ACAM2000) and minimally replicating vaccine (such as LC16m8) should not be used in pregnancy. Administration of MVA-BN in pregnancy constitutes "off-label" use.

For women who are breastfeeding, where consideration is given to vaccination, non-replicating (MVA-BN) vaccines should be used. ACAM2000 should not be used in lactating women. It is not known whether vaccine virus or antibodies are secreted in human milk: live vaccinia virus could be inadvertently transmitted from a lactating mother to her infant through contact with the ACAM2000 vaccination site. There are no data available to assess the risk of minimally replicating (LC16) vaccines in breastfeeding women.

MVA-BN vaccine can be used in breastfeeding women. This is based on the following considerations: breastfeeding offers substantial health benefits to breastfeeding women and their breastfed children. Data are not available on the potential benefits or risks of the MVA-BN vaccine to breastfed children. However, safety in pregnant women has been shown for the MVA vectored Ebola vaccine Mvabea® (MVA-BN-Filo). In addition, as MVA-BN vaccine is a non-replicating live virus vaccine, it is biologically and clinically unlikely to pose a risk to the breastfeeding child. WHO does not recommend discontinuing breastfeeding because of vaccination.

Immunocompromised individuals, including persons living with HIV

For immunocompromised individuals for whom replicating (such as ACAM2000) or minimally replicating

Choix des vaccins pour les populations particulières

Cette recommandation sur le choix des vaccins s'applique aussi bien au contexte d'une épidémie de mpox qu'à la vaccination préventive des personnels de laboratoire travaillant avec des orthopoxvirus.

Nourrissons, enfants et adolescents

Lorsque la vaccination est envisagée chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, il convient d'utiliser un vaccin à vecteur non réplicatif (MVA-BN) ou un vaccin à capacité de réplication minimale (LC16m8).

Le LC16m8 est approuvé pour une utilisation chez les enfants au Japon. Cependant, le LC16m8 est contre-indiqué pendant la grossesse, ainsi que chez les enfants et les adolescents immunodéprimés, notamment en cas d'infection à VIH avancée non contrôlée.

Bien que le MVA-BN ne soit actuellement pas homologué pour les personnes de moins de 18 ans, il peut être utilisé chez les nourrissons, les enfants et les adolescents lorsque les avantages de la vaccination l'emportent sur les risques potentiels dans une situation d'épidémie. L'administration du MVA-BN aux enfants constitue un usage hors indication de ce vaccin. L'OMS recommande de recueillir des données supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins dans ces populations. Les vaccins réplicatifs (comme l'ACAM2000) ne doivent pas être utilisés chez les nourrissons.

Grossesse et allaitement maternel

Lorsqu'une vaccination est envisagée pendant la grossesse, il convient d'utiliser un vaccin à vecteur non réplicatif (MVA-BN). Les vaccins réplicatifs (comme l'ACAM2000) ou à capacité de réplication minimale (comme le LC16m8) ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. L'administration du MVA-BN pendant la grossesse constitue un usage hors indication de ce vaccin.

Pour les femmes qui allaitent, lorsque la vaccination est envisagée, les vaccins non réplicatifs (MVA-BN) devraient être utilisés. ACAM2000 ne doit pas être utilisé chez les femmes allaitantes. On ne sait pas si le virus vaccinal ou les anticorps sont sécrétés dans le lait maternel; le virus vivant de la vaccine pourrait être transmis par inadvertance d'une mère allaitante à son bébé en raison d'un contact avec le site de l'administration du vaccin ACAM2000. Il n'existe pas de données permettant d'évaluer le risque des vaccins à réplication minimale (le vaccin LC16) chez les femmes qui allaitent.

Le vaccin MVA-BN peut être utilisé chez les femmes qui allaitent. Cela est basé sur les considérations suivantes : l'allaitement offre des avantages substantiels pour la santé des femmes qui allaitent et de leurs enfants allaités. Il n'existe pas de données sur les avantages ou les risques potentiels du vaccin MVA-BN pour les enfants allaités. Cependant, l'innocuité du vaccin contre Ebola, à base du MVA comme vecteur, Mvabea® (MVA-BN-Filo) a été démontrée chez les femmes enceintes. De plus, le vaccin MVA-BN, étant un vaccin à virus vivant non-réplicatif, il est biologiquement et cliniquement peu probable qu'il représente un risque pour l'enfant allaité. L'OMS ne recommande pas d'interrompre l'allaitement en raison de la vaccination.

Sujets immunodéprimés, y compris personnes vivant avec le VIH

Chez les personnes immunodéprimées pour lesquelles les vaccins réplicatifs (ACAM2000) ou à capacité de réplication

(LC16m8) vaccine is contraindicated, non-replicating vaccine (MVA-BN) should be used; likewise for individuals for whom there are warnings or precautions because of immunosuppressive therapies or proliferative skin conditions (e.g. atopic dermatitis), non-replicating (MVA-BN) vaccine should be used.

Immunocompromised persons include those with active cancer, transplant recipients, immunodeficiency, and active treatment with immunosuppressive agents. They also include people living with HIV with a current CD4 cell count of <200 cells µl.

Vaccination in previously vaccinated individuals

The duration of protection of vaccinia-based mpox vaccines is not fully characterized and may vary between vaccine products. WHO recommends that individuals who are eligible for vaccination should be vaccinated irrespective of documented previous smallpox vaccination and/or visible smallpox vaccine scar. For individuals previously vaccinated with mpox vaccines, an individual benefit–risk assessment should be done.

Health workers

See "Vaccination in the context of a mpox outbreak" above.

Vaccination schedules and dosing

Based on the risk profile and the available vaccine data, WHO recommends "off-label" use of a single dose or intradermal fractional dosing[77] of MVA-BN in supply-constrained outbreak situations. WHO emphasizes the need to collect further data on vaccine safety and effectiveness in these circumstances.

Contraindications

There are several contraindications for the use of smallpox and mpox vaccines. Replicating and minimally replicating smallpox and mpox vaccines should not be administered during pregnancy, to individuals with advanced immune deficiency or severe immunosuppression or to individuals with skin conditions such as atopic dermatitis. Replicating vaccine such as ACAM2000 should not be used in infants. Allergy to vaccine components is a contraindication to administration of the vaccine.

Surveillance

Implementing and strengthening mpox surveillance and laboratory testing would improve monitoring of the mpox burden, timely outbreak response, and better characterization of populations requiring additional disease control measures, including preventive vaccination. Additionally, systematic ongoing data collection during the deployment of vaccines is required to eval-

[77] One fifth of a dose (0.1mL) administered intradermally.

minimale (LC16m8) sont contre-indiqués, il convient d'utiliser un vaccin à vecteur non réplicatif (MVA-BN). De même, chez les personnes concernées par des mises en garde ou des précautions en raison de traitements immunosuppresseurs ou d'affections cutanées prolifératives (par exemple, dermatite atopique), un vaccin à vecteur non réplicatif (MVA-BN) doit être utilisé.

Sont considérées comme immunodéprimées les personnes atteintes d'un cancer actif, celles ayant bénéficié d'une greffe, celles présentant un déficit immunitaire ou celles recevant actuellement un traitement immunosuppresseur. Font également partie de cette catégorie les personnes vivant avec le VIH dont la numération des CD4 est <200 cellules/µl.

Vaccination des personnes déjà vaccinées

La durée de la protection conférée par les vaccins contre la mpox à base de virus de la vaccine n'est pas pleinement caractérisée et peut varier d'un produit vaccinal à l'autre. L'OMS recommande de vacciner les personnes remplissant les conditions requises pour la vaccination, indépendamment d'une vaccination antivariolique antérieure et/ou de la présence d'une cicatrice visible associée au vaccin antivariolique. Chez les personnes ayant précédemment été vaccinées contre la mpox, il faut procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques.

Agents de santé

Voir la section «Vaccination dans le contexte d'une épidémie de mpox» ci-dessus.

Dose et schéma vaccinal

Sur la base du profil de risque et des données disponibles, l'OMS recommande l'utilisation hors indication d'une dose unique ou d'une dose fractionnée[77] de MVA-BN administrée par voie intradermique dans les situations d'épidémie caractérisées par un approvisionnement limité. L'OMS souligne la nécessité de recueillir des données supplémentaires sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin dans ce contexte.

Contre-indications

Il existe plusieurs contre-indications à l'utilisation des vaccins contre la variole et la mpox. Les vaccins à vecteur réplicatif et à capacité de réplication minimale ne doivent pas être administrés pendant la grossesse, ni aux personnes présentant un déficit immunitaire avancé ou une immunosuppression sévère, ni aux personnes atteintes d'affections cutanées telles qu'une dermatite atopique. Les vaccins réplicatifs tels que l'ACAM2000 ne doivent pas être utilisés chez les nourrissons. Toute allergie aux composants d'un vaccin constitue une contre-indication à l'administration de ce vaccin.

Surveillance

La mise en œuvre et le renforcement des capacités de laboratoire et des efforts de surveillance de la mpox permettraient de mieux suivre la charge de cette maladie, de riposter en temps utile aux flambées épidémiques et de mieux définir les populations nécessitant des mesures supplémentaires de lutte contre la maladie, y compris une vaccination préventive. Il faut en outre veiller à la collecte systématique de données pendant le

[77] Dose correspondant à un cinquième de la dose standard (0,1 ml), administrée par voie intradermique.

uate the effectiveness, safety and impact of mpox vaccination strategies.

Research priorities

In regions with endemic disease, there is an urgent need for better understanding of modes of transmission, age-specific cases (incidence), deaths and seroprevalence, and characterization of risk factors for MPXV infection and severity of disease. In particular, the reported high morbidity and mortality in children with mpox requires a dedicated effort to understand the epidemiology and vaccine effectiveness, safety and immunogenicity in this group. Duration of vaccine protection based on route of administration and number of doses received must be defined, as must the timing and vaccine effectiveness of post-exposure vaccination. It is also important to determine vaccine effectiveness against the different clades (Clade I, Clade II and the subclades), vaccine effectiveness of heterologous schedules that include MVA-BN, and vaccine effectiveness and safety in special populations. ■

déploiement des vaccins afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'impact des stratégies de vaccination contre la mpox.

Priorités pour la recherche

Dans les régions d'endémie, il est urgent de mieux comprendre les modes de transmission de l'infection à MPXV, de déterminer le nombre de cas (incidence), la mortalité et la séroprévalence selon l'âge et de caractériser les facteurs de risque et la gravité de la maladie. Compte tenu des taux élevés de morbidité et de mortalité signalés chez les enfants atteints de mpox, il est particulièrement important d'étudier l'épidémiologie de la maladie et l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins dans cette population. Il faut en outre définir la durée de la protection conférée par les vaccins, en fonction de la voie d'administration et du nombre de doses reçues, et déterminer l'efficacité de la vaccination postexposition et le moment opportun pour l'administrer. Il est également important de déterminer l'efficacité des vaccins contre les différents clades (clade I, clade II et sous-clades), l'efficacité des schémas de vaccination hétérologues incluant le MVA-BN, ainsi que l'efficacité et l'innocuité des vaccins dans les populations particulières. ■

How to obtain the WER through the Internet

(1) WHO WWW server: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: **http://www.who.int/wer/**

(2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the *Weekly Epidemiological Record* (WER). To subscribe, please go to the home page of the WER and click on "Subscribe to the WER mailing list" or go directly to https://confirmsubscription.com/h/d/4759AAD079391CCC. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: **http://www.who.int/wer/**

2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du *Relevé épidémiologique hebdomadaire* (REH). Pour vous abonner, merci de vous rendre sur la page d'accueil du REH et de cliquer sur «S'abonner à la liste de distribution du REH» ou directement à l'adresse suivante: https://confirmsubscription.com/h/d/4759AAD079391CCC. Une demande de confirmation vous sera envoyée en retour.

www.who.int/wer
Please subscribe at https://confirmsubscription.com/h/d/4759AAD079391CCC
Content management & production • wantzc@who.int or werreh@who.int

www.who.int/wer
Merci de vous abonner à l'adresse suivante: https://confirmsubscription.com/h/d/4759AAD079391CCC
Gestion du contenu & production • wantzc@who.int or werreh@who.int