

Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination

Recommandations provisoires sur la vaccination contre la maladie à virus Ebola (MVE)

7 mai 2019

La forte augmentation du nombre de cas de maladie à virus Ebola dans les provinces orientales de la République démocratique du Congo (RDC) au cours des quatre dernières semaines est le signe d'une aggravation de la flambée.¹ Cette augmentation s'explique en grande partie par la multiplication des incidents critiques touchant à la sécurité qui ont eu une très forte incidence sur la capacité à identifier, à suivre et à vacciner les contacts. Cette situation rend difficile la mise en œuvre de la vaccination en anneau sur la base de l'identification des contacts et des contacts des contacts, que le SAGE a recommandée en avril 2017 puis a confirmée à sa réunion d'avril 2019.² En outre, une pénurie de vaccins pourrait survenir si la flambée s'étendait encore et/ou se prolongeait.

Le SAGE s'est dit profondément préoccupé par la dégradation actuelle de la situation épidémiologique et par le fait que la vaccination en anneau ne soit pas complètement menée à bien, en notant que la maladie continue à se transmettre, notamment là où il est impossible de mettre en œuvre la vaccination en anneau, et qu'une forte proportion de nouveaux cas continuent à survenir parmi les contacts inconnus. Le SAGE a également pris acte du travail effectué dans un contexte très difficile par tous ceux qui participent à la riposte.

Le SAGE a délibéré sur les recommandations suivantes concernant la mise en œuvre de stratégies novatrices et de posologies ajustées :

1. Mise en œuvre de stratégies opérationnelles novatrices

Des approches opérationnelles novatrices sont mises en œuvre pour faire face aux problèmes de sécurité et aux tensions communautaires. Ces approches visant à mettre en œuvre la vaccination en anneau sont les suivantes :

- i) **la vaccination sur site éphémère** – Cette approche, déjà mise en œuvre avec succès pour faire face aux problèmes de sécurité et aux tensions avec les communautés, consiste à administrer les vaccins sur un site préalablement convenu, utilisé temporairement et protégé, situé à distance du lieu de résidence des contacts (il s'agit souvent d'un établissement de santé), au lieu d'installer le site de vaccination là où habitent les contacts et les contacts des contacts d'un cas donné (comme ce qui se fait habituellement pour la vaccination en anneau) ; et
- ii) **la vaccination géographiquement ciblée** – Cette approche, déjà mise en œuvre avec succès pour faire face aux problèmes de sécurité, consiste à recenser et à inviter l'ensemble des contacts et des contacts des contacts de tous les cas notifiés dans un

¹ WHO Ebola Virus Disease. Democratic Republic of the Congo External Situation Report 39. http://newsletters.afro.who.int/icfiles/1/46425/184054/6134450/97816cb57ede15249d4eb5b5/sitrep_evd_drc_20190430-eng.pdf?ua=1, consulté le 7 mai 2019.

² Le rapport de la réunion du SAGE d'avril 2019 sera publié dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS* (www.who.int/wer/en/) le 30 mai 2019.

village ou un quartier donné à se faire vacciner simultanément. Cette modalité de vaccination est également mise en œuvre dans un lieu fixe où la sécurité des équipes est assurée. Cette stratégie tient compte des questions de sécurité tout en permettant aux équipes de faire face à l'augmentation du nombre de cas pour lesquels il n'y a pas d'anneaux de vaccination, dans certains endroits.

Compte tenu des difficultés de mise en œuvre, le SAGE estime que les approches novatrices proposées, adaptées selon la situation locale, devraient être appliquées pour parer aux problèmes de sécurité.

2. Stratégie de vaccination révisée pour inclure dans la population ciblée par la vaccination en anneau une deuxième et une troisième barrière de sujets vaccinés autour de chaque cas incident

Afin de contribuer à interrompre la chaîne de transmission dans le cadre de la flambée en cours, le SAGE recommande d'inclure dans la population ciblée par la vaccination en anneau une deuxième et une troisième barrière de sujets vaccinés autour de chaque cas incident pour lequel les symptômes sont apparus au cours des 21 jours précédents, comme suit :

- i) continuer à proposer en priorité le vaccin rVSV-ZEBOV-GP aux sujets pour qui le risque de contracter la maladie à virus Ebola est élevé, y compris les contacts et les contacts des contacts, ainsi que les agents de santé et les intervenants en première ligne dans les aires de santé touchées ;
- ii) proposer le vaccin rVSV-ZEBOV-GP aux sujets qui pourraient avoir affaire à la génération tertiaire de cas (le troisième niveau de contacts) afin de créer une barrière autour des contacts des contacts dans les aires de santé touchées. Cette approche répond également aux demandes des communautés tendant à ce que le vaccin soit aussi proposé à d'autres membres de la communauté dont elles considèrent qu'ils courent un risque élevé, car elles pensent que cela améliorera probablement l'acceptabilité globale par les communautés ; et
- iii) proposer un autre vaccin que le rVSV-ZEBOV-GP aux sujets exposés à un certain risque de contracter la maladie à virus Ebola dans les aires de santé où il y a des cas, bien que le risque soit plus faible que pour les sujets mentionnés aux points i) et ii) ci-dessus. Pour déterminer si les vaccins contre la maladie à virus Ebola peuvent faire l'objet d'études cliniques, le SAGE a examiné les données produites par des fabricants de vaccins anti-Ebola sur deux vaccins candidats : le vaccin contenant l'adénovirus 26 exprimant la glycoprotéine du virus Ebola/MVA-BN (Ad26.ZEBOV/MVA-BN), mis au point par Johnson & Johnson, et le vaccin du CanSino-Beijing Institute of Biotechnology (Ad5-EBOV).³ Le SAGE a recommandé que les populations pour lesquelles le risque est moindre reçoivent le vaccin de J&J, avec leur consentement éclairé. Ceci doit être idéalement appliqué suivant la recommandation du SAGE selon laquelle « *les études proposées doivent être justifiées sur le plan scientifique et épidémiologique, avoir reçu les approbations nécessaires, notamment de la part de toutes les autorités africaines et autres autorités de réglementation et d'éthique compétentes, et avoir défini des critères*

³ WHO Ebola Vaccines Decision framework. April 12, 2019. www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/ebola-vaccine-candidates/en/, consulté le 7 mai 2019.

de jugement, y compris en matière d'innocuité, susceptibles de contribuer à l'homologation ».^{2,4}

3. Ajustement de la posologie pour le vaccin rVSV-ZEBOV-GP

Pour que le vaccin rVSV ZEBOV-GP reste disponible et continue à être proposé aux sujets à plus haut risque au cours de cette flambée et pour garantir sa disponibilité à moyen terme, le SAGE a révisé la proposition suivante sur la base d'une analyse effectuée par la Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique (appendice 1), afin d'ajuster exceptionnellement la posologie du vaccin en fonction des lots actuellement disponibles et utilisés en RDC :

- i) pour les sujets pour qui le risque de contracter la maladie à virus Ebola est élevé, y compris les contacts et les contacts des contacts ainsi que les agents de santé et les intervenants en première ligne dans les aires de santé touchées : proposer une dose de vaccin d'une activité similaire à celle utilisée dans le cadre de l'essai « Ebola ça suffit » en Guinée (2×10^7 pfu) ;
- ii) pour les sujets qui pourraient avoir affaire à la génération tertiaire de cas (le troisième niveau de contacts), il est recommandé de diviser par 5 la posologie actuelle du vaccin (compte tenu de l'activité des lots de vaccins utilisés en RDC). Cette division par 5 dans la population générale s'appuie sur des considérations immunologiques liées à une analyse de la relation dose-réponse, sur la base d'une division par 4,8 dans plusieurs sous-populations et de taux de séroconversion dans ces groupes 28 jours et plus après la vaccination. Il en ressort que cette posologie offre un compromis raisonnable entre risques et bénéfices en termes de protection.

Le SAGE soutient l'ajustement de la posologie proposé ci-dessus et il admet que, le vaccin étant disponible en flacons de 10 doses, à raison de 1 ml/dose, une division des doses par 2 et par 5 pourrait être mise en œuvre immédiatement en injectant 0,5 ml et 0,2 ml, respectivement.

Le SAGE souligne que la terminologie utilisée doit être choisie avec soin pour éviter de donner l'impression que la posologie proposée est suboptimale. Il faut former les vaccinateurs et disposer de modes opératoires normalisés (MON) et de matériel adéquats pour parvenir à administrer la posologie ajustée.

Besoins en termes de recherche

Le SAGE estime qu'il serait utile de déterminer la durée des protections conférées par la posologie ajustée. La réponse à la posologie ajustée dans certains groupes à risque, comme les personnes vivant avec le VIH, doit être évaluée.

Des études de l'immunogénicité des différentes posologies ajustées par rapport à la dose complète du vaccin rVSV-ZEBOV-GP doivent être menées de préférence en Afrique. En outre, des études de

⁴ WHO Meeting summary for the SAGE meeting of April 2019.
www.who.int/immunization/sage/meetings/2019/april/SAGE_April_2019_meeting_summary.pdf?ua=1, consulté le 7 mai 2019.

comparaison directe de l'immunogénicité entre le vaccin rVSV-ZEBOV-GP et d'autres produits disponibles seraient utiles.

De plus, tous les efforts possibles dans ces circonstances difficiles doivent être poursuivis afin de collecter et d'étudier régulièrement des données sur l'innocuité et l'efficacité, en particulier chez les femmes enceintes et les nourrissons âgés de 6 à 12 mois.

4. Proposition tendant à ajuster encore le protocole pour y inclure d'autres formulaires individuels de consentement éclairé

Le SAGE a reçu une proposition tendant à ajuster encore le protocole pour y inclure d'autres formulaires individuels de consentement éclairé qui, tout en étant conformes aux lignes directrices sur les bonnes pratiques cliniques, peuvent accélérer le processus de vaccination. Ces formulaires ont été adaptés pour faciliter le processus de consentement tout en respectant les bonnes pratiques cliniques et en simplifiant le suivi relatif à l'innocuité, en privilégiant la notification passive des manifestations indésirables graves par téléphone. Seules les femmes enceintes bénéficieront d'un suivi actif jusqu'à la date de l'accouchement ou de la fin de la grossesse et une seule consultation aura lieu le 21^e jour suivant la vaccination pour les nourrissons âgés de 6 à 12 mois. Il est également prévu de former de nouveaux membres des équipes de vaccination en anneau venant des aires touchées et qui parlent les langues locales.

Le SAGE approuve la proposition tendant à ajuster le protocole, en soulignant que celui-ci devra indiquer l'ajustement de la posologie.

5. Mise en œuvre d'une campagne de communication de masse

Il est proposé de mettre en œuvre une campagne de communication de masse sur les connaissances, les attitudes et les comportements des communautés concernant la maladie à virus Ebola. Cette campagne permettra, en particulier, de faire connaître des données factuelles concernant l'effet de l'admission précoce en unité de traitement Ebola sur la baisse de la mortalité et l'efficacité de la vaccination en termes de prévention, ainsi que de nouvelles données sur la baisse de la mortalité due à la maladie à virus Ebola parmi les sujets vaccinés.

Le SAGE soutient la recommandation tendant à organiser une campagne de communication de masse sur les connaissances, les attitudes et les comportements des communautés concernant la maladie à virus Ebola. Il est évident que les efforts de communication doivent se poursuivre et il convient d'investir dans les sciences sociales pour comprendre comment créer un climat de confiance.

Appendice 1 : Synthèse des données pertinentes pour déterminer les éléments à prendre en considération en vue d'ajuster la posologie du vaccin anti-Ebola VSV-ZEBOV (rVSVΔG-ZEBOV-GP)

Introduction

Afin d'augmenter l'offre de vaccins anti-Ebola rVSVΔG-ZEBOV-GP dans le but d'assurer une couverture vaccinale plus large pour les sujets à risque, des données relatives à la fabrication, à la protection des animaux et à l'immunogénicité, tirées d'études cliniques de phase 1 et de phase 2 menées auprès de plusieurs sous-populations, ont été analysées afin de déterminer les éléments à prendre en considération pour ajuster les doses immunisantes. L'ajustement de la posologie est associé à un risque potentiel de réduction de l'efficacité du vaccin. Cependant, la tolérance de tout risque relatif à l'efficacité doit dépendre des risques associés aux autres options et du nombre de doses de vaccin nécessaires selon les projections.

Données des fabricants

Les données relatives à l'activité des lots de vaccins actuellement disponibles pourraient justifier la division par 2 de la posologie, tout en obtenant encore une dose moyenne s'approchant de celle qui a été utilisée dans le cadre de l'étude clinique d'efficacité de la vaccination en anneau « Ebola ça suffit » en Guinée (la « dose de Guinée »).

Il est à noter que ce calcul peut être revu dans l'attente de la publication des données sur l'activité des futurs lots de vaccins rVSV-ZEBOV-GP.

Données sur l'immunogénicité chez l'animal et chez l'homme

Les données sur l'immunogénicité chez l'homme tirées de six études cliniques (dans l'ensemble desquelles les sujets ont été suivis pendant 6 mois à un an), où la « dose de Guinée » et la dose divisée par 6,7 ont été évaluées, semblent indiquer que la « dose de Guinée » induit des réponses immunitaires plus fortes ; toutefois, dans la plupart de ces études, les différences de titres d'anticorps étaient faibles. Dans deux de ces études, aucun lien dose-réponse n'a été observé et la vaccination à une dose plus faible a entraîné des réponses immunitaires plus fortes que la vaccination avec une ou plusieurs doses plus élevées.

Dans les deux études de plus grande ampleur, aucune différence importante n'a été observée entre les réponses immunitaires induites par la « dose de Guinée » et par la dose divisée par 6,7, tandis que, parmi les quatre études de taille plus réduite, les résultats montraient une différence de réponse immunitaire pour deux d'entre elles et aucune différence claire pour les deux autres.

Comme la réponse protectrice peu après la vaccination est essentielle pour la vaccination en anneau, la cinétique de la réponse peut être particulièrement importante. La tendance (avec des intervalles de confiance qui se chevauchent toutefois) à des titres moyens géométriques d'anticorps plus élevés avec la « dose de Guinée » qu'avec la dose divisée par 6,7 est observée également 14 jours après la vaccination dans trois études où ce moment est étudié. Cette tendance est cohérente avec des taux de séroconversion réduits au 14^e jour avec la dose divisée par 6,7, observés dans 2 des 3 études. Au 28^e jour suivant la vaccination ou plus tard, les données sur

l'immunogénicité chez l'homme tirées de ces études de plus petite taille semblent indiquer un lien dose-réponse faible à négligeable dans cette plage de doses.

Si le lien entre immunogénicité et efficacité n'est établi ni chez l'homme ni chez l'animal, les données d'études d'inoculation d'épreuve chez les primates non humains montrent généralement que la réponse immunitaire et la protection ne dépendent pas de la dose immunisante.

Ceci correspond également au mécanisme d'action des vaccins vivants répliquants, pour lesquels la protection dépend généralement beaucoup moins de la dose immunisante que pour les autres types de vaccins.

Les données sur l'immunogénicité clinique et les données de l'étude d'inoculation d'épreuve chez les primates non humains pourraient, dans leur ensemble, justifier une division par 2 à 5 de la dose immunisante, avec quelques incertitudes quant à l'utilisation de données cliniques limitées pour soutenir l'ajustement de l'activité là où une réponse immunitaire rapide est essentielle (par exemple pour la vaccination en anneau).

Si la linéarité de la réponse immunitaire n'a pas été démontrée, une dose immunisante divisée par 2 pourrait donner des réponses immunitaires plus proches de celles de la « dose de Guinée », tandis qu'une dose divisée par 5 pourrait encore donner des réponses immunitaires supérieures à celles obtenues avec la dose divisée par 6,7.

En bref, il est peu probable que l'ajustement de la posologie du vaccin anti-Ebola rVSVΔG-ZEBOV-GP dans les plages de doses décrites ci-dessus soit associé à une réduction de l'efficacité du vaccin dans le contexte de la maîtrise de la flambée. Cette évaluation est fondée sur les données analysées. Si possible, des données supplémentaires (par exemple recueillies sur le terrain) concernant l'impact des doses ajustées de vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP doivent être obtenues. Sur la base d'un examen des données relatives à l'activité des lots de vaccins rVSVΔG-ZEBOV-GP actuellement disponibles, l'utilisation de ce vaccin pour la vaccination en anneau pourrait raisonnablement être envisagée en divisant par 2 la dose actuellement utilisée en RDC (afin qu'elle soit comparable à la « dose de Guinée »). Pour une utilisation plus générale (par exemple lorsque l'évolution rapide de la réponse immunitaire est moins essentielle), une division par 5 de l'activité (équivalant à la moitié de la « dose de Guinée ») pourrait être envisagée sur la base d'une analyse des données de fabrication, cliniques et relatives aux animaux.

Lorsqu'on envisage l'ajustement de la posologie du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP, il importe de tenir compte des points suivants :

1. L'utilisation d'une posologie ajustée est associée à un risque potentiel d'efficacité moindre.
2. Plus l'ajustement de la posologie est modeste, plus le risque potentiel d'une perte d'efficacité l'est aussi.
3. La tolérance au risque de perte d'efficacité doit tenir compte des risques associés aux autres options et du nombre de doses de vaccin nécessaires selon les projections (ce qui signifie que des facteurs déterminants pour la prise de décisions concernant l'ajustement de la posologie sont le nombre de doses de vaccins nécessaires et les projections concernant la disponibilité de doses complètes supplémentaires du vaccin, voir le point 4).

4. En évaluant les risques associés à l'ajustement de la posologie, il faudra tenir compte de la probabilité d'une pénurie de vaccins et des avantages potentiels pour la santé publique de disposer d'un nombre plus important de doses.
5. Cette analyse ne couvre que les données cliniques et relatives aux animaux, et il peut donc y avoir d'autres considérations opérationnelles à prendre en compte pour l'ajustement de la posologie. Par exemple l'ajustement pourrait nécessiter l'utilisation de seringues différentes de celles du protocole actuel ou une modification des formulaires de consentement actuels.