

NOTE D'INFORMATION SUR LA VACCINATION CONTRE LA MALADIE A VIRUS EBOLA PAR LE VACCIN rVSV-ZEBOV

A ce jour, aucun vaccin contre la maladie à virus Ebola (MVE) ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cependant, la maladie à virus Ebola met sévèrement en jeu le pronostic vital et l'administration d'un vaccin expérimental dans un but préventif peut se justifier notamment pour des personnes à fort risque d'exposition.

Parmi une dizaine de candidats vaccins, le vaccin rVSV-ZEBOV a été administré à environ 16 000 personnes au cours d'une quinzaine d'études cliniques. Une étude de phase III a pu montrer son efficacité clinique au cours de l'épidémie de 2015 en Guinée due à la souche Zaïre¹.

Par arrêté du 30 août 2018² pris en application de l'article L3131-1 du code de la santé publique, le Ministère des solidarités et de la santé a autorisé l'utilisation du vaccin rVSV-ZEBOV en prévention de la MVE due à la souche Zaïre (ZEBOV), actuellement responsable d'une épidémie en République Démocratique du Congo. Cette mesure exonère les professionnels de santé des éventuels dommages qui pourraient résulter de l'administration du vaccin (article L.3131-3 du CSP) tout en permettant aux victimes de tels dommages d'être indemnisées de leurs préjudices (article L.3131-4 du CSP). Un arrêté du 02 août 2019 porte modification de l'arrêté du 30 août 2018³.

Cette note d'information est destinée aux personnes ciblées par l'arrêté, c'est-à-dire aux professionnels se rendant dans une zone épidémique et aux professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de MVE en France.

Elle est à lire attentivement avant de se faire vacciner et est à conserver.

La vaccination repose sur le volontariat. Une fois l'information sur le vaccin transmise à la personne à vacciner, le vaccinateur recueillera le consentement de cette dernière à l'aide d'un formulaire de consentement à la vaccination.

Plus d'informations et de conseils peuvent être donnés par les professionnels en charge des vaccinations.

¹ Henao-Restrepo AM et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease : final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2017 ; 389, no10068 : 505-518

² Arrêté du 30 août 2018 autorisant l'utilisation d'un vaccin pour les professionnels se rendant dans une zone épidémique et les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de maladie à virus Ebola en France <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037352171&dateTexte=&categorieLien=id>

³ Arrêté du 2 août 2019 portant modification de l'arrêté du 30 août 2018 autorisant l'utilisation d'un vaccin pour les professionnels se rendant dans une zone épidémique et les professionnels des établissements de santé susceptibles de prendre en charge un cas de maladie à virus Ebola en France https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=7D859E4B0A11204D9F4B60A57D56FA90.tplgfr35s_3?cidTexte=JORFTEXT000038880896&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000038880611

Vaccin rVSV-ZEBOV

Une dose de 1 ml contient 2×10^7 pfu/ml de rVSV-ZEBOV, produits sur cellules Vero. Les autres composants sont la sérum albumine humaine recombinante (2.5 mg/ml) et la trométhamine (TRIS, 10 mM).

Fabricant:

Merck West Point Research and Commercialization, 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486 U.S.A

Conformément à l'article 1, de l'arrêté du 30 août 2018, ce produit dispose d'une autorisation d'importation délivrée par l'ANSM.

L'Agence nationale de santé publique (Santé publique France) est en charge de l'importation et du stockage du vaccin rVSV-ZEBOV, ainsi que de sa délivrance aux centres de vaccination. Elle est également responsable de la traçabilité du vaccin.

QUELLES SONT LES CARACTERISTIQUES DU VACCIN rVSV-ZEBOV ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?

Le vaccin rVSV-ZEBOV, suspension injectable, est un vaccin vivant atténué préparé à partir du virus de la stomatite vésiculaire recombinant (rVSV), dont la glycoprotéine d'enveloppe a été remplacée par celle du virus Ebola (ZEBOV).

Ce vaccin n'est donc pas préparé à partir du virus Ebola (il utilise le virus VSV comme vecteur vaccinal) et ne peut donc pas transmettre la maladie à virus Ebola.

Le vaccin rVSV-ZEBOV se présente sous la forme d'ampoule injectable de 1 ml, conditionné en dose unique ou par 10.

Il se conserve au congélateur à une température comprise entre -60°C et -80°C .

Le vaccin doit être décongelé à température ambiante (et non au réfrigérateur).

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé le plus tôt possible. Néanmoins, il peut être également conservé entre 2 et 8°C pendant 13 jours et entre 9 et 25°C pendant 3 heures.

Le schéma de vaccination comporte une administration unique de 1 ml, par voie intra musculaire (IM).

Le Haut Conseil de la Santé Publique, dans son avis des 29 juin et 10 juillet 2018⁴, a préconisé l'utilisation du vaccin pour :

- Tous les professionnels se rendant dans la zone épidémique (à réaliser en France, en respectant un délai minimum de 10 jours et si possible 15 jours avant le déploiement sur zone), en cas de risque professionnel élevé ou modéré ;
- Les professionnels des établissements de santé (ESR) susceptibles de prendre en charge un cas de MVE en France, notamment ceux qui seraient en contact direct avec le patient ou leurs produits biologiques.

⁴ Avis relatif aux mesures préventives par la vaccination contre le virus Ebola des personnes susceptibles d'être en contact avec des patients à risque de transmission <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=676>

QUELLES SONT LES INFORMATIONS NECESSAIRES AVANT D'UTILISER LE VACCIN RSVV-ZEBOV ?

Vous ne devez pas vous faire vacciner avec le vaccin rVSV-ZEBOV si vous:

- Présentez une hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin ;
- Avez un antécédent d'hypersensibilité suite à une précédente administration de ce vaccin ;
- Etes une femme enceinte ou allaitante ou ayant un projet de grossesse dans les deux mois suivant la vaccination ;
- Etes immunodéprimé ;
- Souffrez d'une maladie fébrile aiguë sévère (fièvre élevée), la vaccination devra alors être différée.

Comme pour d'autres vaccins administrés par voie intramusculaire, il faut prendre des précautions si vous présentez des problèmes de coagulation, quels qu'ils soient, ou recevez un traitement anticoagulant, du fait du risque de saignement induit par l'administration intra musculaire.

➤ Sujets immunodéprimés

Avant la vaccination, vous devez informer le médecin si vous présentez une réponse immunitaire altérée (immunodéficience ou prise de médicaments affectant le système immunitaire).

Les données chez l'animal, notamment le singe immunodéprimé, ont montré une bonne protection et tolérance du vaccin. En revanche sur le plan clinique, la réponse immunitaire chez les sujets immunodéprimés et notamment ceux infectés par le VIH est encore mal connue. Dans une étude de phase 2, le taux de séroconversion chez des sujets infectés par le VIH a été inférieur à celui des sujets séronégatifs, bien que le faible nombre de patients inclus ne permette pas de conclure quant à la significativité statistique de cette différence.

➤ Sujets de plus de 65 ans

Les données de sécurité et d'efficacité dans cette population n'ont pas été établies.

➤ Grossesse, allaitement et impact sur la fertilité

Il n'existe pas de données disponibles chez les femmes enceintes ou allaitantes. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Toute grossesse doit être évitée au cours des 2 mois suivant la vaccination.

Les études de reprotoxicité chez l'animal n'ont pas révélé d'impact sur la fertilité.

➤ Précautions envers l'entourage des vaccinés

L'ARN du virus vaccinal a été rarement détecté dans les urines, la salive et les vésicules cutanées de sujets vaccinés. Cependant, les vaccinés doivent éviter d'exposer des sujets à risque (sujets immunodéprimés, femmes enceintes, et enfants de moins d'1 an) à leur sang et fluides corporels dans les 6 semaines qui suivent la vaccination. Enfin, les dons de sang ou de plasma doivent être évités jusqu'à 1 an post-vaccination.

➤ Interactions avec d'autres médicaments

Des transfusions de sang ou de plasma et l'administration d'immunoglobulines, dans les 3 mois avant ou le mois qui suit la vaccination, sont susceptibles d'interférer avec la réponse immunitaire attendue.

➤ Administration concomitante d'autres vaccins

Il n'y a pas de données disponibles sur la co-administration du vaccin rVSV-ZEBOV avec d'autres vaccins.

LE VACCIN EST-IL EFFICACE LORSQU'IL EST ADMINISTRE EN PRE-EXPOSITION ?

- Données d'immunogénicité

Les études cliniques ont montré une réponse immunitaire humorale protectrice précoce contre le virus Ebola souche Zaïre.

Les anticorps apparaissent entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour.

Une étude clinique de phase 1b (47 sujets vaccinés à la dose contenue dans le vaccin actuel) a montré que les anticorps étaient détectés 14 jours après la vaccination et que le taux de séroconversion (IgG mesurée par un test ELISA) 28 jours après la vaccination était de 95,7% (IC 95% de 85,5-98,8). Avec un test plus spécifique de neutralisation en plaque (PRNT60), il était de 97,5% (IC95% : 85,5-98,8). La réponse immunitaire se maintenait sur une année.

Dans une étude clinique de phase 2 (500 sujets vaccinés à la dose contenue dans le vaccin actuel), la cinétique d'apparition des anticorps était la même que dans l'étude de phase 1 précitée. Le taux de séroconversion était de 83,7% (IC 95% :80,4-87,1) à 1 mois et de 79,5 % (IC95% : 75,8-83,1) à 1 an (IgG en test ELISA).

- Données d'efficacité en population

En 2015, une étude de phase 3 randomisée en ouvert en cluster, menée en Guinée, intitulée « Ebola ça suffit », a évalué l'efficacité du vaccin rVSV-ZEBOV en administration IM unique (2×10^7 pfu) dans le cadre de la stratégie en anneau. Après confirmation d'un cas de MVE (cas index), un cluster correspond à tous les contacts et les contacts des contacts. 98 clusters ont ainsi été inclus dont 51 randomisés dans le groupe « vaccination immédiate » (4539 contacts et contacts de contacts) et 47 randomisés dans le groupe « vaccination retardée » (4557 contacts et contacts de contacts). L'efficacité vaccinale était de 100% (IC95% de 68,9-100).

La vaccination contre la MVE avec le vaccin rVSV-ZEBOV vise à protéger le sujet vacciné de l'infection en cas d'exposition à un patient infecté par le virus Ebola. Il est cependant important de rappeler la nécessité de respecter les précautions standard d'hygiène et le strict respect du port des équipements de protection individuelle ainsi que des mesures d'organisation des soins pour les professionnels de santé intervenant autour d'un patient atteint de MVE.

LE VACCIN EST-IL EFFICACE LORSQU'IL EST ADMINISTRE EN POST-EXPOSITION ?

La prophylaxie post-exposition repose notamment sur l'administration du vaccin rVSV- ZEBOV.

Même si peu de données sont disponibles, trois cas ont été bien documentés suite à une exposition accidentelle par une piqûre d'aiguille (pour un cas, l'aiguille contenait du virus ZEBOV de façon prouvée). Les sujets ont reçu le vaccin dans les 48 heures qui ont suivi l'exposition. Hormis quelques effets secondaires, notamment de la fièvre, dans les 12 heures suivant la vaccination, les sujets sont restés indemnes de la MVE. Seul le virus vaccinal a été détecté par PCR dans leur sang et les tests spécifiques du virus Ebola sauvage sont restés négatifs.

Si un traitement antiviral est requis en post-exposition, il sera nécessaire de respecter un délai de l'ordre de 5 à 7 jours, afin de ne pas entraver l'immunogénicité du vaccin.

QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES CONNUS ?

Le profil de sécurité du vaccin rVSV-ZEBOV a été établi à partir des résultats de 8 essais cliniques de phase 1/1b, réalisés en Afrique, Etats-Unis, Europe et de 7 essais de phase 2/3 (en cours). Au cours de ces essais, environ 16 000 sujets ont été vaccinés par le vaccin rVSV-ZEBOV à une dose $\geq 2 \times 10^7$ pfu. Les données de sécurité rapportées dans ces essais ont permis de conclure à un profil de sécurité rassurant. En effet, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont transitoires, de courte durée, d'intensité légère à modérée et dose-dépendants (augmentation de leur fréquence et de leur intensité avec la dose).

Ces effets indésirables sont :

- Locaux (survenue dans les 24 heures ; durée médiane de 2 jours) à type de douleur, gonflement, induration, érythème, hématomes au point d'injection ;
- Systémiques (délai de survenue médian de 1 jour ; durée médiane de 2 à 5 jours selon les effets indésirables) à type de céphalées, fièvre, fatigue, arthralgie (en particulier au niveau des coudes, genoux et doigts), myalgie, frissons, syndrome pseudo-grippal, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, modification transitoire de la formule sanguine (diminution des leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, plaquettes) ;
- Des réactions allergiques graves (telles que réaction anaphylactique, œdème de Quincke, difficulté respiratoire, syncope, éruption cutanée, prurit...) ont rarement été observées.

➤ Effets indésirables d'intérêt particulier :

- *Arthrite*

Une arthrite post-vaccination, touchant plusieurs articulations, d'intensité légère à modérée et non dose-dépendante, a été rapportée chez moins de 5% des sujets vaccinés par rVSV-ZEBOV dans la majorité des études. L'arthrite était définie comme une diminution de la mobilité, une synovite ou un épanchement survenant entre J5 et J56 après la vaccination. Le délai de survenue médian était de 12 jours (extrêmes de 0 à 23 jours) et sa durée médiane était de 8 jours (extrêmes de 2 à 47 jours). Dans la majorité des cas, l'évolution a été favorable en quelques semaines. Cependant, chez quelques sujets, l'arthrite a persisté (jusqu'à 6 mois post-vaccination chez un sujet) ou récidivé.

- *Effets indésirables de type manifestations cutanées et muqueuses*

Des manifestations cutanées (dermatite, éruption maculeuse, maculopapuleuse, vésiculeuse, purpurique, pétéchiale, vascularite cutanée...) et des événements muqueux (ulcérations buccales) d'intensité légère à modérée, de courte durée et non dose-dépendants ont été rapportés dans plusieurs études. Dans une étude de phase 1b, le délai de survenue médian était de 9 jours (extrêmes < 24h à 41 jours) et la durée médiane de 7 jours (extrêmes de 1 à 32 jours). L'évolution a été favorable dans tous les cas.

➤ Réactions locales à type de fasciculations

Depuis la mise en place des séances de vaccination à l'HIA de Bégin en décembre 2018, des réactions à type de fasciculations ont été observées chez des sujets vaccinés avec le vaccin rVSV-ZEBOV.

En date du 01 août 2019, parmi les 47 sujets vaccinés, 12 ont présenté des fasciculations, toujours localisées au deltoïde injecté, de survenue rapide (immédiatement à 5 minutes après l'injection) et de durée brève (de quelques secondes à 5 minutes) dans la majorité des cas (20 minutes pour 2 vaccinés). L'évolution a été favorable chez 10 sujets (évolution inconnue chez les 2 autres).

QUE FAIRE EN CAS DE SURVENUE D'EFFETS INDESIRABLES ?

Un dispositif spécifique de recueil et de suivi renforcé des effets indésirables immédiats et retardés est mis en place par l'ANSM.

Le(s) centre(s) de vaccination désigné(s) par le Ministère de la Santé auront à leur disposition les documents suivants :

- le protocole d'utilisation du vaccin rVSV-ZEBOV,
- la présente Note d'information sur la vaccination contre la maladie à virus Ebola par le vaccin rVSV-ZEBOV à remettre aux sujets vaccinés,
- les fiches de déclaration d'effet indésirable, à remettre aux sujets vaccinés.
- Immédiatement après la vaccination, de façon systématique, qu'il y ait eu ou non un effet indésirable, le professionnel de santé qui vous aura vacciné doit remplir et retourner la face recto « effet indésirable immédiat » de la fiche de déclaration d'effet indésirable. Cette fiche doit être adressée au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Rouen dans les meilleurs délais et au plus tard dans les 24h suivant la vaccination.

Par ailleurs, après la vaccination, il vous sera remis plusieurs exemplaires papier de la fiche de déclaration d'effet indésirable. Vous recevrez également cette fiche par email.

- Dans les 60 jours suivant la vaccination, en cas de constatation d'un effet indésirable retardé susceptible d'être en lien avec la vaccination, vous, ou le médecin consulté, devrez remplir et retourner au CRPV de Rouen, la face verso « effet retardé » de la fiche de déclaration d'effet indésirable. L'envoi au CRPV de Rouen peut se faire par fax (02.32.88.91.99) ou par mail (pharmacovigilance@chu-rouen.fr).

Au cas où d'autres effets indésirables surviendraient par la suite, de nouvelles fiches devront être envoyées au CRPV de Rouen, selon les modalités décrites ci-dessus.

- En l'absence de survenue d'effet indésirable dans les 60 jours qui suivent la vaccination, vous devrez systématiquement envoyer la fiche de déclaration d'effet indésirable au CRPV de Rouen en cochant la case "aucun effet indésirable", à l'issue de ces 60 jours et dans un délai de 15 jours, selon les modalités décrites ci-dessus.

En cas de mise en place du carnet de vaccination électronique (CVE) par le centre de vaccination qui réalisera les injections du vaccin rVSV-ZEBOV, la procédure de déclaration des effets indésirables post-vaccinaux via le CVE sera privilégiée. La création d'un CVE pour le sujet vacciné sera réalisée par le vaccinateur du centre.