

PROTOCOLE D'UTILISATION DU VACCIN rVSV-ZEBOV CONTRE LA MALADIE A VIRUS ÉBOLA

1. Introduction

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 MVE 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.

Douze vaccins candidats (monovalents, bivalents ou multivalents) ont été mis au point ou sont en cours de développement. L'essai de phase III du candidat vaccin rVSV-ZEBOV (« Ebola ça suffit ») conduit en Guinée en 2015 est la seule étude qui a pu montrer une efficacité clinique dans le cadre de la stratégie de vaccination « en anneau » contre la souche Zaïre (ZEBOV). Ainsi, au total, environ 16 000 personnes ont reçu ce vaccin au cours d'une quinzaine d'études cliniques.

En 2017, le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS a préconisé que dans le cas où une épidémie de MVE surviendrait avant l'autorisation de mise sur le marché du vaccin, le vaccin rVSV-ZEBOV soit déployé dans le cadre de « l'accès élargi », en veillant à obtenir le consentement éclairé des patients et en respectant les bonnes pratiques cliniques¹.

Dans le cadre de l'épidémie de MVE en République Démocratique du Congo dans la province de l'Équateur, une vaccination en anneau couplée à celle des agents de santé avait démarré le 21 mai 2018². La fin de l'épidémie était déclarée le 24 juillet 2018 mais malheureusement de nouveaux cas sont apparus début août 2018 dans la province du Nord-Kivu, zone très peuplée et instable.

Dans ce contexte, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a émis en juillet 2018 un 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 transmission³. Cet avis préconise une vaccination pour :

¹ <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255611/WER9222.pdf?ua=1>

² <http://www.who.int/csr/don/21-may-2018-ebola-drc/fr/>

³ <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=676>

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

Par arrêté du 30 août 2018⁴ pris en application de l'article L3131-1 du code de la santé publique (CSP), 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, actuellement responsable d'une épidémie en République Démocratique du Congo. Un arrêté du 02 août 2019⁵ porte modification de l'arrêté du 30 août 2018.

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).

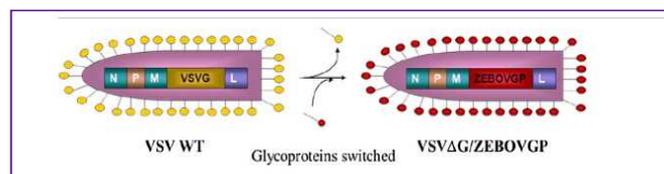
Dans ce cadre, l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) présente dans ce protocole d'utilisation les informations à ce jour disponibles sur le vaccin rVSV-ZEBOV, notamment en termes d'efficacité et de sécurité.

Un document d'information sur le vaccin, destiné aux sujets à vacciner devra être remis à ces derniers par les vaccinateurs. 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 éclairé (annexe).

2. Informations sur le vaccin

Le rVSV-ZEBOV a été initialement développé en 2014 par le laboratoire de microbiologie de l'agence de Santé Publique du Canada puis cédé à NewLink Genetics puis à Merck. Un projet de soumission d'une demande d'AMM à l'EMA et à la FDA est prévu pour 2019⁶.

Le rVSV-ZEBOV est un vaccin vivant atténué dont la composition est le virus de la stomatite vésiculaire (VSV) recombinant (rVSV), déleté du gène codant pour la glycoprotéine (GP) d'enveloppe du VSV et remplacé par le gène codant pour la GP d'enveloppe du virus Ebola (ZEBOV). L'utilisation du VSV comme vecteur vaccinal induit rapidement la production d'anticorps neutralisants anti GP d'enveloppe du virus Ebola après une seule injection.



Coller et al., Vaccine ; 2017

⁴ 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>

⁵ 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?sessionId=7D859E4B0A11204D9F4B60A57D56FA90.tplqfr35s_3?cidTexte=JORFTEXT000038880896&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000038880611

⁶ <https://www.mrknewsroom.com/news/company-statements/merck-makes-shipments-investigational-ebola-zaire-vaccine-v920-rvsv%E2%88%86g-zebov->

Présentation du vaccin

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

Composition

Une dose de 1 ml de rVSV-ZEBOV contient :

- 2×10^7 pfu/ml de rVSV-ZEBOV (produits sur cellules Vero)
- Excipients : sérum-albumine humaine recombinante (2.5 mg/ml) ; trométhamine (TRIS, 10 mM).

Ces 2 excipients rentrent dans la composition de nombreux autres vaccins (Encepur, Nimenrix, Hexyon, M-M-RVAXPRO...).

Schéma d'administration

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

Conditions de stockage et conservation (voir le *V920 Pharmacy Manual for single-dose vials* transmis par MSD)

Le vaccin rVSV-ZEBOV se conserve au congélateur à une température comprise entre -60°C et -80°C . Les doses de vaccin doivent être décongelées à température ambiante (et non au réfrigérateur) jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de particules de glace visibles (approximativement après 10-15 minutes). En effet, une décongélation à température ambiante permet que celle-ci soit rapide, une décongélation trop lente pouvant impacter l'activité du vaccin.

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.

Une fois décongelé, le vaccin ne peut pas être recongelé.

Fabricant

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

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.

3. Synthèse des données recueillies au cours du développement du vaccin

Plusieurs études précliniques chez des rongeurs et primates non humains ont été réalisées, faisant l'objet d'une dizaine de publications montrant l'efficacité de ce vaccin (*Geisbert et al., Vaccine 2008 ; Geisbert et al., Journal of Infectious Diseases, 2011 ; Wong et al., Vaccine 2014 ; Mire et al., PLoS One, 2014 ; Marzi et al., Vaccine 2014 ; Jones et al., Nature, 2005*).

En clinique, des données d'immunogénicité, efficacité et tolérance sont issues de 15 études : huit études de phase 1/1b et sept études de phase 2, 2/3 et 3.

Au cours de ces études, au moins 16 000 personnes ont reçu une dose de 2×10^7 pfu du vaccin rVSV-ZEBOV. Il est à noter que 3 études ont recruté en Europe, dont deux de phase 1 et une de phase 3.

Données pré-cliniques

Dans les modèles animaux, une étude réalisée chez 4 singes cynomolgus a montré une efficacité de 100 % après une seule injection IM de 1×10^7 pfu du vaccin rVSV-ZEBOV. En post-exposition (administration du vaccin 30 minutes après l'exposition), l'efficacité semble inférieure : seuls 50 % des singes ont été protégés (*Feldmann et al., PLoS Pathogens, 2007*). Cependant, une étude réalisée avec une souche issue de l'épidémie en Afrique de l'Ouest a montré qu'une vaccination réalisée jusqu'à 7 jours en post-exposition pouvait être protectrice (*Marzi et al., Science 2015*).

Une étude réalisée chez des souris (25 vaccinés et 20 placebo) et cochons d'inde (18 vaccinés et 12 placebo), ayant reçu une injection IM de rVSV-ZEBOV, suivie de l'injection d'une dose létale (challenge létal) à différentes dates, a montré une efficacité à long terme du vaccin. Chez les souris, le taux de survie était de 80 % après vaccination et challenge létal à 12 mois, et chez les cochons d'inde, la survie était de 100 %, après un schéma vaccination puis challenge létal à 12 et 18 mois. (*Wong et al., Vaccine, 2014*).

Données cliniques d'immunogénicité

En clinique, parmi les 15 études réalisées, 11 comprennent des données d'immunogénicité.

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

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

Une étude clinique de phase 1b, réalisée en 2 parties avec différentes doses de vaccins (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 mesuré 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), le taux de séroconversion était de 97,5% (IC95% : 85,5–98,8). La réponse immunitaire se maintenait sur une année. (*Heppner et al., Lancet Infectious Diseases, 2017*).

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) (*Kennedy et al., NEJM, 2017*).

La durée de l'immunité humorale est supérieure à 12 mois, cependant l'immunogénicité à long terme n'est pas connue.

Données d'efficacité

En pré-exposition

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 correspondait 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 » (21 jours après la randomisation) (4557 contacts et contacts de contacts). Aucun cas de MVE n'est survenu dans le groupe vaccination immédiate dans les 10 jours ou plus après la vaccination, alors que 16 cas (provenant de 7 clusters) sont survenus, dans le groupe vaccination retardée. L'efficacité vaccinale a été estimée à 100% (IC95% de 68,9-100) pour la vaccination immédiate (*Henao Restrepo et al., Lancet, 2017*).

En post-exposition

Peu de données sont disponibles mais sept sujets ont été recensés comme ayant reçu une dose en post-exposition. Parmi ceux-ci, trois cas ont été 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. (*Cnops et al., Clinical Infectious Diseases, 2015 ; Günther et al., Journal of Infectious Diseases, 2011 ; Lai et al., JAMA, 2015*).

Si un traitement antiviral est requis chez un sujet vacciné 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, par le biais d'une inhibition de la réplication virale (*en accord avec le projet d'avis du HCSP du 27 juillet 2018 relatif aux indications en prophylaxie et en curatif des antiviraux et des anticorps monoclonaux chez les professionnels de santé exposés au virus Ebola*).

Données de tolérance

Informations générales

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 ont rarement été observées.

Les effets indésirables du vaccin rVSV-ZEBOV des 3 principales études sont détaillés ci-après.

- Dans une étude dose-réponse de phase 1b vs placebo, incluant 512 participants dont 418 vaccinés (*Heppner et al., The Lancet Infectious Disease, 2017*), il a été rapporté une sensibilité locale (35,4%), des douleurs du bras (29,7%), une rougeur (1,9%), un gonflement (1,4%), et plus rarement des céphalées, une fatigue, des myalgies, de la fièvre, des frissons et des douleurs articulaires.

- Dans une étude de phase 2 contrôlée, randomisée évaluant la sécurité et l'efficacité de 2 vaccins contre placebo, incluant 1500 sujets (dont 500 vaccinés dans le groupe rVSV-ZEBOV, 500 vaccinés dans le groupe Chad3-EBO-Z et 500 dans le groupe témoin), un suivi sur 12 mois a objectivé des céphalées (31,9% dans le groupe rVSV-ZEBOV vs 25,1% dans le groupe Chad3-EBO-Z), des réactions au point d'injection (30,9% vs 28,5%), des douleurs musculaires (26,9% vs 22,3%), de la fièvre (30,5% vs 23,9%) et une fatigue (15,4% vs 14%). Des douleurs articulaires (5%), des nausées et des éruptions cutanées (1,2%) ont été rapportées moins fréquemment (*Kennedy et al., NEJM, 2017*).

- Dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert incluant 5837 vaccinés selon une stratégie en anneau (*Henao-Restrepo et al., Lancet, 2017*), il a été observé des céphalées (25,4%), une fatigue (18,9%), des arthralgies (17,9%) et des douleurs musculaires (13,1%). Quarante-deux événements indésirables graves ont été rapportés dont 2 ont été reliés de façon probable au vaccin rVSV-ZEBOV (une réaction fébrile et une anaphylaxie) et 1 troisième de façon possible (syndrome grippal).

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 le vaccin rVSV-ZEBOV dans la majorité des études. L'arthrite était définie comme une diminution de la mobilité, une synovite ou un épanchement survenus 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 (*Heppner et al., The Lancet Infectious Disease, 2017*). Dans une étude de phase 3 incluant 1193 participants, il a été montré une association entre des antécédents d'arthrite, le sexe féminin et le risque de développer une arthrite post-vaccination (données non publiées).

- *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 (*Heppner et al., The Lancet Infectious Disease, 2017 ; Agnandji et al., New England Journal of Medicine, 2016*).

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 (*Heppner et al, The Lancet Infectious Disease, 2017*).

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 (7 hommes et 5 femmes entre 27 et 46 ans). Dans 4 cas, les fasciculations étaient associées à des douleurs et dans 1 cas à une asthénie résolutive après 30 minutes. Ces fasciculations étaient 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).

4. Contre-indications, précautions d'emploi et populations particulières

La vaccination par rVSV-ZEBOV ne doit pas être réalisée dans les cas suivants :

- hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin ;
- antécédent d'hypersensibilité suite à une précédente administration de ce vaccin ;
- femme enceinte ou allaitante, projet de grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination ;
- maladie fébrile aiguë sévère (fièvre élevée), la vaccination devra alors être différée ;
- Sujets immunodéprimés.

Précautions d'emploi

Des précautions particulières sont à prendre en cas de thrombocytopénie, troubles de la coagulation ou prise de traitement anticoagulant, du fait du risque de saignement induit par l'administration intra musculaire.

L'ARN du virus vaccinal a été rarement détecté dans les urines, la salive et les vésicules cutanées de sujets vaccinés (études d'excrétion jusqu'à 7 jours). Cependant, à titre de précaution, les vaccinés doivent éviter d'exposer des individus à risque (immunodéprimés, femmes enceintes ou allaitantes, enfants de moins d'un an) à leur sang et fluides corporels, dans les 6 semaines après la vaccination. Enfin, les dons de sang ou de plasma doivent être évités jusqu'à 1 an post-vaccination.

Populations particulières

Sujets immunodéprimés

Les données chez l'animal, notamment le singe immunodéprimé, ont montré une bonne protection et tolérance du vaccin (*Geisbert et al., Plos Pathogens, 2008*).

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, chez 78 sujets infectés par le VIH, le taux de séroconversion 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 (*Kennedy et al, NEJM, 2017*).

Dans d'autres populations immunodéprimées, il n'y a pas de données de sécurité disponibles.

Sujets de plus de 65 ans

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

Risques au cours de la grossesse, de l'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.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été menée, notamment sur l'administration concomitante d'antiviraux.

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

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.

5. Dispositif de recueil et de suivi des effets indésirables

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 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 (annexe).

- Immédiatement après la vaccination, de façon systématique, qu'il y ait eu ou non un effet indésirable, le médecin vaccinateur doit remplir et retourner la face recto « effet indésirable immédiat » de la fiche de déclaration d'effet indésirable. Cette fiche doit être adressée au CRPV de Rouen dans les meilleurs délais et au plus tard dans les 24h suivant la vaccination.

L'envoi au CRPV de Rouen peut se faire par fax (02.32.88.91.99) ou mail (pharmacovigilance@chu-rouen.fr).

Par ailleurs, après la vaccination, le vacciné se verra remettre plusieurs exemplaires papier de la fiche de déclaration d'effet indésirable. Il recevra également cette fiche par email.

- En cas de constatation d'un effet indésirable retardé susceptible d'être en lien avec la vaccination, la personne vaccinée ou le médecin consulté devront remplir et retourner la face verso « effet retardé » de la fiche de déclaration d'effet indésirable, dès la survenue de cet effet indésirable. 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, la personne vaccinée devra 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 (voir fiche technique en annexe).

Contacts ANSM : Dr Isabelle Parent du Châtelet (01 55 87 36 14 / 35 13 ; isabelle.parent@ansm.sante.fr)

Contact CRPV CHU de Rouen : 02 32 88 90 79 ; pharmacovigilance@chu-rouen.fr

Bibliographie

- Agnandji, S T., et al. Phase 1 Trials of RVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe. *NEJM*. 2016; 374, no 17: 1647-1660. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502924>.
- Cnops, L et al. Risk of Misinterpretation of Ebola Virus PCR Results After RVSV ZEBOV–GP Vaccination. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 60, no 11: 1725-1726. <https://doi.org/10.1093/cid/civ131>
- Feldmann H et al. Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathogens*. 2007; 3:e2. doi:10.1371/journal.ppat.0030002.
- Geisbert TW, Feldmann H. Recombinant vesicular stomatitis virus-based vaccines against Ebola and Marburg virus infections. *J Infect Dis*. 2011 Nov;204 Suppl 3:S1075-81.
- Geisbert TW, Daddario-Dicaprio KM, Geisbert JB, Reed DS, Feldmann F, Grolla A, et al. Vesicular stomatitis virus-based vaccines protect nonhuman primates against aerosol challenge with Ebola and Marburg viruses. *Vaccine*. 2008 Dec 9;26(52):6894-900.
- Geisbert TW, Daddario-Dicaprio KM, Lewis MG, Geisbert JB, Grolla A, Leung A, et al. Vesicular stomatitis virus-based ebola vaccine is welltolerated and protects immunocompromised nonhuman primates. *PLoS Pathog*. 2008 Nov;4(11):e1000225.
- Günther, Stephan, et al. Management of Accidental Exposure to Ebola Virus in the Biosafety Level 4 Laboratory, Hamburg, Germany. *J Infect Dis*. 2011; 204, no suppl_3:S785-90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir298>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32621-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32621-6).
- Heppner, D Gray, Tracy L Kemp, Brian K Martin, William J Ramsey, Richard Nichols, Emily J Dasen, Charles J Link, et al. Safety and Immunogenicity of the RVSVDG-ZEBOV-GP Ebola Virus Vaccine Candidate in Healthy Adults: A Phase 1b Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. *Lancet Infectious Diseases*. 2017; 17, no 8: 854-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30313-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30313-4)
- Jones SM, Stroher U, Fernando L, Qiu X, Alimonti J, Melito P, et al. Assessment of a vesicular stomatitis virus-based vaccine by use of the mouse model of Ebola virus hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 2007; 196 Suppl 2:S404-12.
- Kennedy SB, Fatorma Bolay, Mark Kieh, Greg Grandits, Moses Badio, Ripley Ballou, Risa Eckes, et al. Phase 2 Placebo-Controlled Trial of Two Vaccines to Prevent Ebola in Liberia. *NEJM*. 2017; 377 no 15: 1438-1447. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614067>
- Lai Lilin, et al. Emergency Postexposure Vaccination With Vesicular Stomatitis Virus–Vectored Ebola Vaccine After Needlestick. *JAMA*. 2015; 313, no 12: 1249. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1995>
- Marzi A, Feldmann H. Ebola virus vaccines: an overview of current approaches. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Apr;13(4):521-31.
- Marzi A, et al. VSV-EBOV rapidly protects macaques against infection with the 2014/15 Ebola virus outbreak strain. *Science*. 2015; 349:739-42.
- Mire CE, Geisbert JB, Agans K1, Satterfield BA, Versteeg KM, Fritz EA, et al. Durability of a vesicular stomatitis virus-based marburg virus vaccine in nonhuman primates. *PLoS One*. 2014 Apr 23;9(4):e94355.
- Wong G, Audet J, Fernando L, Fausther-Bovendo H, Alimonti JB, Kobinger GP, et al. Immunization with vesicular stomatitis virus vaccine expressing the Ebola glycoprotein provides sustained long-term protection in rodents. *Vaccine*. 2014 Sep 29;32(43):5722-9.

Annexes

- 1-Formulaire de consentement à la vaccination contre la maladie à virus Ebola
- 2-Fiche de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû au vaccin
- 3-Fiche technique Pharmacovigilance renforcée de la vaccination anti-Ebola des professionnels de santé avec le carnet de vaccination électronique de MesVaccins.net

Fiche de consentement éclairé à la vaccination contre la maladie à virus Ebola (MVE)

A remplir par le médecin :

Nom du médecin	Signature du médecin	Date
Observations :		
nom du vaccin rVSV-ZEVOB vaccin contre la maladie à virus Ebola (MVE) Vaccin ne disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) mais dont l'utilisation est autorisée par 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.		

A remplir par le patient :

- Je reconnais avoir pris connaissance de la note d'information sur la vaccination contre la maladie à virus Ebola par le vaccin rVSV-ZEBOV (cochez la case si votre réponse est oui)
- Je reconnais avoir reçu des informations sur le vaccin et ses risques (cochez la case si votre réponse est oui)
- Je souhaite être vacciné(e) (cochez la case si votre réponse est oui)
- Je ne souhaite pas être vacciné(e) (cochez la case si votre réponse est oui)

Date et signature du patient :

En application de la législation en vigueur, vous possédez un droit d'accès à ces informations en contactant

Intitulé de l'établissement	Nom du vaccin	N° du lot

Fiche technique

Pharmacovigilance renforcée de la vaccination anti-Ebola des professionnels de santé avec le carnet de vaccination électronique de MesVaccins.net

1. Contexte

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 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 Zaïre.

Par un arrêté pris en application de l'article L3131-1 du code de la santé publique et de l'avis du Haut Conseil de la santé publique des 29 juin et 10 juillet 2018, 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.

Dans ce contexte, il a été décidé de mettre en place une pharmacovigilance renforcée du vaccin rVSV-ZEBOV.

Le carnet de vaccination électronique (CVE) de MesVaccins.net a déjà été utilisé en 2014 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour renforcer la pharmacovigilance d'un autre vaccin (Bexsero) au cours d'une vague hyperendémique de méningite B en Seine-Maritime et dans la Somme [1, 2, 3]. De plus, l'instruction N° DGOS/PF2/DGS/RI1/DGCS/2015/202 du 15 juin 2015 relative au programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) recommande la promotion de l'utilisation du CVE de MesVaccins.net pour « garantir la continuité et la sécurité des soins » [4].

2. Objectifs de l'utilisation du CVE lors de la vaccination contre la MVE de professionnels

2.1. Améliorer la qualité des données vaccinales enregistrées chez les personnes vaccinées contre la MVE

L'enregistrement des données vaccinales utilise différents mécanismes permettant d'améliorer la qualité des données collectées : lecture de code Datamatrix, base mondiale des vaccins à haut niveau de granularité (structuration selon les dates de mises à disposition, possibilité de retrouver le nom d'un vaccin à partir d'un nombre limité de caractères, composition précise par type de composant), vérification des données par plusieurs personnes (les professionnels de santé avec lesquels le CVE est partagé et les titulaires des CVE).

2.2. Renforcer la pharmacovigilance de la vaccination anti-Ebola

Elimination du recopiage et des saisies multiples. Une fois le CVE créé, celui-ci est utilisé pour imprimer le certificat de vaccination qui est remis à la personne vaccinée. Les fiches de déclaration sont pré-complétées avec les données vaccinales (nom du vaccin, nombre de doses, numéro de lot et date d'expiration). Le vaccinateur et la personne vaccinée peuvent déclarer à tout moment et de manière indépendante la survenue d'un événement indésirable post-vaccinal.

Contacts :

- Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rouen
Tél : 02.32.88.90.79 - Fax : 02.32.88.91.99 - Email : pharmacovigilance@chu-rouen.fr
- MesVaccins.net : contact@mesvaccins.net

La sollicitation directe des personnes vaccinées grâce à l'envoi périodique d'emails et de SMS (en cas de non réponse aux emails) permet d'augmenter la proportion de personnes vaccinées déclarantes. Le système prétend à l'exhaustivité en collectant des informations autant sur la survenue que sur la non survenue d'un événement indésirable post-vaccinal, facilitant l'interprétation des résultats de la pharmacovigilance.

Le système améliore également la réactivité de la pharmacovigilance. Les données collectées alimentent en temps réel un tableau de bord accessible de manière sécurisée (hébergement agréé de données de santé) aux personnes autorisées du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Rouen. Ce tableau de bord permet en cas de besoin (demande d'information complémentaire, apport d'un conseil) de contacter directement par email, SMS ou téléphone les personnes vaccinées.

Enfin, la structuration des données collectées facilite la réalisation d'évaluations ou d'études scientifiques.

2.3. Améliorer la communication avec les personnes vaccinées

Un système intelligent sur la vaccination fondé sur un système déterministe de règles permet d'afficher de manière différenciée d'une part des informations personnalisées destinées aux personnes vaccinées, et d'autre part une aide à la décision pour les professionnels de santé.

Le système est très réactif puisqu'une nouvelle information (changement des recommandations d'utilisation du vaccin, nouveau paramètre à prendre en compte pour améliorer la sécurité du vaccin) est le plus souvent prise en compte en moins de 48 heures.

La souplesse du système peut être illustrée avec les deux exemples suivants.

Premier exemple. Le CRPV pourra contacter les personnes vaccinées et les vaccinateurs en leur envoyant un message personnalisé un an après la vaccination.

Deuxième exemple. Si des événements indésirables semblent liés à un numéro de lot particulier du vaccin, il sera possible de contacter directement les personnes ayant reçu un vaccin appartenant à ce lot ou les vaccinateurs ayant administré des vaccins appartenant à ce lot, de manière à améliorer la connaissance ou la prise en charge de ces effets indésirables.

3. Protocole lors de la consultation vaccinale

Les consultations vaccinales se dérouleront dans le(s) centre(s) de vaccination désigné(s) par le Ministère de la Santé.

3.1. Rechercher une contre-indication éventuelle à la vaccination anti-Ebola rVSV-ZEBOV

3.2. Créer un CVE

Au préalable, des accès sécurisés avec authentification forte (carte à puce de professionnel de santé ou système équivalent) sont mis en place pour les professionnels membres de l'équipe assurant la vaccination des personnes à risque et volontaires. Les données sont hébergées en France par un hébergeur agréé pour les données de santé (société IDS).

La création d'un CVE nécessite l'enregistrement des informations suivantes : nom de naissance et nom usuel, prénom, date de naissance, sexe, département et commune de naissance (ou pays de naissance si né(e) à l'étranger), code postal du lieu d'habitation.

3.3. Enregistrer l'historique vaccinal complet et le profil santé

Le vaccinateur sera invité à enregistrer l'historique vaccinal complet. Cela permettra de détecter d'éventuelles interférences (efficacité ou sécurité vaccinale) entre certaines vaccinations et la vaccination contre la MVE.

L'enregistrement du profil santé permettra de détecter d'éventuelles contre-indications ou précautions d'emploi du vaccin rVSV-ZEBOV qui n'auraient pas été identifiées préalablement.

La création d'un CVE permettra également de s'assurer que le professionnel est correctement vacciné contre d'autres maladies à prévention vaccinale et de partager cette information avec le professionnel partant en mission.

3.4. Enregistrer le vaccin rVSV-ZEBOV

L'enregistrement préalable du vaccin rVSV-ZEBOV, avant son administration, permet de vérifier automatiquement la conformité de l'acte vaccinal à réaliser (par exemple le non dépassement de la date d'expiration) et d'obtenir des conseils pratiques sur la bonne réalisation de l'acte vaccinal.

3.5. Administrer le vaccin rVSV-ZEBOV

Après administration du vaccin, le vaccinateur valide l'administration du vaccin rVSV-ZEBOV dans l'interface CVE.

3.6. Remettre un certificat de vaccination anti-Ebola à la personne vaccinée

Impression du certificat depuis l'interface CVE sans nécessité de réécrire des informations et donc sans risque d'erreur.

3.7. Compléter et envoyer la déclaration d'un événement indésirable post-vaccinal immédiat

Après un temps d'observation d'une demi-heure de la personne vaccinée, le vaccinateur complète la fiche de déclaration depuis l'interface CVE (la fiche étant pré-complétée avec l'identification de la personne et le vaccin reçu). La fiche doit être complétée au plus tard dans les 24 heures suivant l'administration du vaccin rVSV-ZEBOV. L'alimentation du tableau de bord destiné au CRPV est automatique.

3.8. Par la suite

Le vaccinateur ou un autre professionnel de santé avec lequel le CVE est partagé peut déclarer à tout moment la survenue d'un événement indésirable faisant suite à l'administration du vaccin rVSV-ZEBOV depuis l'interface CVE professionnelle.

La personne vaccinée peut également déclarer à tout moment la survenue d'un événement indésirable faisant suite à l'administration du vaccin rVSV-ZEBOV depuis l'interface CVE.

De plus, la personne recevra systématiquement à J15 et à J70 une sollicitation permettant de déclarer simplement et rapidement la survenue ou la non survenue d'un événement indésirable post-vaccinal :

- Par un email comportant un lien à cliquer : option [pas d'événement indésirable post-vaccinal] avec message de remerciement ou option [événement indésirable post-vaccinal] avec lien vers la fiche de déclaration pré-remplie à compléter en ligne.
- Par un SMS en cas de non réponse à l'email : la personne vaccinée renvoie par SMS, au numéro de téléphone de l'expéditeur, le chiffre "0" en l'absence d'événement indésirable, ou le

chiffre "1" en cas de survenue d'un événement indésirable post-vaccinal ; dans ce dernier cas, un SMS envoie le lien vers la fiche de déclaration pré-remplie à compléter en ligne.

4. Références

1. Utilisation du carnet de vaccination électronique de MesVaccins.net pour le renforcement de la pharmacovigilance des vaccins administrés au cours de la campagne de vaccination contre le méningocoque B. ANSM. 2014. Disponible sur :
<https://ansm.sante.fr/content/download/59795/769767/version/1/file/Presentation-projet-CVE-SCA.pdf>
2. Surveillance expérimentale d'un vaccin contre la méningite (Bexsero). ANSM. 2014. Disponible sur :
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e38dd07f4dfdfd108321fa4b46bd32ab.pdf.
3. Koeck JL, Jacquet A, Auguste J, Leroy C, Leroy JP, Gras V, Massy N. Utilisation du carnet de vaccination électronique de MesVaccins.net pour le renforcement de la pharmacovigilance des vaccins administrés au cours de la campagne de vaccination contre le méningocoque B. Rapport final. Mai 2015. Disponible sur :
https://www.mesvaccins.net/textes/20150520-Rapport_final_ANSM_Bexsero.pdf
4. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. INSTRUCTION DGOS/PF2/DGS/RI1/DGCS/2015/ 202 du 15 juin 2015 relative au programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (Propias) 2015 [Internet]. Jun 15, 2015. Disponible sur :
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2015_202to.pdf