Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 27 octobre 2022 à POITIERS
par Mademoiselle PAPONNET Romane
née le 21 janvier 1995

Plan de prévention en officine du risque d'acte bioterroriste : exemple de la variole

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur DUPUIS Antoine, Praticien hospitalier en pharmacie clinique

Membres : Monsieur LAFOND Stéphane, Pharmacien Colonel, Pharmacien-chef du Service Départemental d'Incendie et de Secours de la Charente, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur ELIOT Guillaume, Maître de conférences associé, Docteur en pharmacie

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022 **Thèse n°**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 27 octobre 2022 à POITIERS
par Mademoiselle PAPONNET Romane
née le 21 janvier 1995

Plan de prévention en officine du risque d'acte bioterroriste : exemple de la variole

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur DUPUIS Antoine, Praticien hospitalier en pharmacie clinique

Membres : Monsieur LAFOND Stéphane, Pharmacien Colonel, Pharmacien-chef du Service Départemental d'Incendie et de Secours de la Charente, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur ELIOT Guillaume, Maître de conférences associé, Docteur en pharmacie

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie
de Poitiers

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, **santé publique, biostatistiques et épidémiologie**
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, **toxicologie**
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, **pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Antoine DUPUIS, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et de me faire l'honneur de juger mon travail.

A Monsieur Guillaume ELIOT, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir fait confiance et de m'avoir accordé votre temps. Merci pour votre aide et vos conseils.

A Monsieur Stéphane LAFOND, Pharmacien Colonel du SDIS de la Charente, je vous remercie de m'avoir d'abord accueilli au sein de votre équipe de pharmaciens sapeurs-pompiers volontaires. Vous avez toujours été bienveillant à mon égard et c'est grâce à vous et aux formations que j'ai pu suivre à vos côtés que j'ai décidé d'écrire sur ce sujet.

A mes parents et toute ma famille, je vous remercie de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études. Merci de participer à faire de moi celle que je suis aujourd'hui et pour votre amour depuis toujours.

A Jacques et Elodie, je vous remercie d'avoir été présent pour moi depuis mon stage de 6ème année et pendant toute l'écriture de ma thèse. Merci pour tous ces bons moments passés avec vous qui m'ont aidé à devenir la pharmacienne que je suis actuellement.

A mes amis, je vous remercie pour votre présence et le soutien que vous m'apportez sans cesse. Vous avez permis que mes années d'étude soient pleines de bonheur. Je sais que je peux compter sur vous, merci d'être les personnes que vous êtes.

A Hermès, je te remercie d'avoir toujours été présent depuis toutes ces années, dans les bons comme dans les mauvais moments, tu as toujours su m'écouter et me rassurer. Merci pour l'amour que tu me portes au quotidien.

A tous les pharmaciens, préparateurs et étudiants que j'ai pu rencontrer au cours de mes stages ou de remplacements, je vous remercie de m'avoir accueillie, formée et d'avoir partagée votre expérience et vos conseils avec moi.

A tous les professeurs et maîtres de conférences de la faculté de Poitiers, je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avez donné.

Table des matières

Liste des acronymes : **7**
Introduction **8**
I. Risque terroriste biologique **9**
A. Bioterrorisme 9
1. Définition 9
2. Caractéristiques du bioterrorisme 9
3. Agents pathogènes impliqués 10
B. Historique mondial et national des attaques terroristes biologiques 13
C. Procédures de sécurité mises en place à l'échelle internationale et nationale 14
D. Exemple de prise en charge de victimes lors d'un attentat avec agent biologique 18
II. Variole **20**
A. Histoire de la maladie 20
B. Epidémiologie 20
C. Transmission/virulence 21
D. Signes cliniques 22
E. Diagnostic 24
F. Traitement préventif et curatif 25
1. Historique 25
2. Vaccination pendant la période d'éradication 26
3. Complications 27
4. Contre-indications 29
5. Thérapie actuelle 30
6. Traitements antiviraux 31
7. Thérapie par immunoglobulines 32
G. Eradication mondiale 32
H. Stratégie de vaccination en France 33
I. Utilisation comme arme biologique 37
III. Plan de prévention **40**
A. Plan National de réponse à une menace de variole 40
B. Déclenchement d'une alerte 41
C. Vaccination dans le cadre du plan Variole 44
IV. Gestion des crises sanitaires à venir **49**
A. Problématique des crises sanitaires 49
B. Place actuelle des officines 50
C. Rôle du pharmacien d'officine dans la vaccination 51
D. Nouvelle mission du pharmacien d'officine : rôle dans la réponse sanitaire à la suite d'une attaque 57
Conclusion **60**
Liste des figures : **61**
Liste des annexes **62**
Bibliographie **120**
Résumé **123**

Liste des acronymes :

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produits de santé (anciennement AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et de Produits de Santé)

ARF : Appareil Respiratoire Filtrant

ARI : Appareil Respiratoire Isolant

ARS : Agence Régionale de Santé

ATNC : Agents Transmissibles Non Conventionnels

CDC : Centers for Disease Control and prevention

COVID : Coronavirus Disease

CSP : Code de Santé Publique

CXV : Cowpox virus

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

DGS : Direction Générale de la Santé

FFP : Filtering Face Piece

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

MERS : Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

MXV : Monkeypox Virus

NRBC : Nucléaire, Radiologique, Biologique, Chimique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORSAN : Organisation de la Réponse du système SANitaire

ORSEC : Organisation de la Réponse de Sécurité Civile

PCR : Polymerase Chain Reaction ou Réaction en chaîne par polymérase

RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism ou Polymorphisme de longueur de fragments de restriction.

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

URSS : Union des Républiques Socialistes Soviétiques

USA : United States of America

VACV : Virus de la Vaccine

VARV : Virus de la Variole

Introduction

Depuis de nombreux siècles, les agents infectieux ont été utilisés comme arme biologique pendant des guerres ou lors d'attaques terroristes. Les pays se sont donc prémunis de plan d'organisation du système de secours et de santé en réponse à une menace bioterroriste.

Au cours de l'Histoire, on a connu de nombreuses et mortelles épidémies de variole. Depuis la déclaration de son éradication mondiale en 1980, ce virus est susceptible d'une réémergence volontaire ou involontaire.

Etant d'une forte contagiosité, il est important de pouvoir identifier tout cas infecté ou suspecté de l'être, par tout professionnel de santé ainsi que de connaître les démarches qui aboutissent à l'identification de ce cas.

L'objectif de cette thèse est donc de mettre en place un plan de prévention applicable à la pharmacie d'officine face à une menace d'attaque terroriste utilisant un agent infectieux avec comme exemple le virus de la variole.

Dans un premier temps, je vais faire un rappel sur le bioterrorisme au cours de l'Histoire. Par la suite, je développerai en plusieurs points l'infection au virus de la variole. Au cours de la troisième partie, j'introduirai le plan national face à une menace de variole. Enfin, je terminerai par la place actuelle et future des pharmacies d'officine dans la gestion des crises sanitaires qu'elles soient d'origine terroriste ou non.

I. Risque terroriste biologique

A. Bioterrorisme

1. Définition

Le bioterrorisme est défini par l'utilisation intentionnelle ou la menace d'emploi d'organismes vivants quelles que soient leurs natures ou de substances dérivées de ces organismes, utilisés à des fins hostiles, dont l'objectif est d'induire une maladie ou la mort chez les hommes, les animaux ou les plantes[1]. Les organismes vivants utilisés sont souvent des bactéries et des virus mais on peut retrouver des champignons, des toxines (émanant elles-mêmes d'agents infectieux ou de plantes) et des parasites. On parlera ici des agents biologiques de type microbiologiques : bactéries, virus, champignons, levures, prions, ATNC (Agents Transmissibles Non Conventionnels) ; de parasites et toxines responsables de maladie chez l'homme, l'animal ou le végétal.

On rattache souvent le bioterrorisme aux risques NRBC pour nucléaire, radiologique, biologique et chimique.

L'attaque biologique est plus difficile à détecter que les autres, en raison des délais d'action inhérents à la nature biologique et infectieuse de l'agent :

- Délai d'apparition et détection des symptômes du premier cas ;
- Période d'incubation des autres patients infectés puis déclaration de leurs signes cliniques ;
- Etablissement du premier diagnostic et réalisation des analyses biologiques pour confirmer la maladie ;
- Choix du plan de lutte contre cet agent biologique pour limiter la propagation et mise en œuvre de celui-ci.

2. Caractéristiques du bioterrorisme

L'utilisation d'agents biologiques à des fins de terrorisme présente plusieurs caractéristiques facilitant sa mise en œuvre et augmentant son potentiel de destruction :

- Certaines puissances mondiales ont un accès facilité aux agents infectieux ;
- Leur coût de mise en place et d'utilisation reste faible comparé à celui des armes conventionnelles ;
- Il est plus aisé de toucher l'ensemble de la population avec ce type d'attaque car la dissémination peut être importante ;

- Les équipes de secours et d'hospitalisation sont essentiellement occupées à la gestion de la crise et sont rapidement saturées. Les personnels de secours et personnels médicaux peuvent aussi être touchés par l'agent pathogène s'ils ne sont pas préparés en amont ou s'ils manquent de protection, réduisant encore les capacités de lutte contre l'agent employé ;
- La plupart des maladies qui résultent de ces attaques n'ont au départ pas une symptomatologie particulière, de plus elles sont rares voire inexistantes dans la nature en dehors de tout acte de bioterrorisme : peu de médecins sont donc capables de diagnostiquer rapidement la maladie et les techniques de laboratoire pour détecter l'agent biologique responsable peuvent être longues à mettre en œuvre ;
- Il n'existe pas toujours de traitements médicamenteux ou préventifs (comme les vaccins) pour les maladies découlant du bioterrorisme ;
- L'économie du pays peut rapidement être bloquée, l'impact médiatique et psychologique qui découle de l'attaque est plus élevé quand ce sont des agents infectieux qui sont utilisés. Cela provoque souvent une panique et une terreur générale de la population, alimentée par des fausses alertes et rumeurs. Elles sont suivies par des actes de violence, de racisme, de pillage au sein même de la population touchée.

3. Agents pathogènes impliqués

Il y a différentes classifications des agents biologiques :

- Critères de Rosebury (1949) : classe les agents en fonction de leur utilisation sur un champ de bataille avec une base de critères de militarisation[2] ;
- Article R.4421 du Code du travail : définit les agents biologiques définis comme « les micro-organismes, y compris les micro-organismes génétiquement modifiés, les cultures cellulaires et les endoparasites humaines susceptibles de provoquer une infection, une allergie ou une intoxication » et les classe en 4 catégories :
  - « Le groupe 1 comprend les agents biologiques non susceptibles de provoquer une maladie chez l'homme ;
  - Le groupe 2 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs. Leur propagation dans la collectivité est peu probable et il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace ;
  - Le groupe 3 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs. Leur propagation

dans la collectivité est possible, mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficaces ;

- Le groupe 4 comprend les agents biologiques qui provoquent des maladies graves chez l'homme et constituent un danger sérieux pour les travailleurs. Le risque de leur propagation dans la collectivité est élevé. Il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficace. »[3] Le virus de la variole est retrouvé dans cette catégorie.

- Catégories du CDC : en fonction de leur impact sur la sécurité nationale des Etats-Unis, 3 catégories du plus haut risque au plus bas A, B et C[4].

AGENTS BIOLOGIQUES	MALADIE
Catégorie A	
Considérés comme les plus dangereux car peuvent facilement être disséminés ou transmis de personne à personne ; causer une panique sociétale ; vont causer une mortalité importante avec la possibilité d'un fort impact pour la santé publique et requièrent des mesures particulières dans la préparation des acteurs de la santé	
Variola major	Variole
Bacillus anthracis	Charbon
Yersinia pestis	Peste
Francisella tularensis	Tularémie
Filovirus et Arénavirus type virus Ebola, virus Lassa	Fièvres hémorragiques virales
Clostridium botulinum	Botulisme
Catégorie B	
Moins facilement disséminables, peuvent causer une mortalité plus faible et requièrent une augmentation de la capacité de diagnostic et de la surveillance de la maladie	
Burkholderia mallei et *B. pseudomall*ei	Morve et Mélioïdose
Coxiella burnetii	Fièvre Q
Brucella spp	Brucellose
Rickettsia prowazekii	Typhus
Chlamydia psittaci	Psittacose
Agents biologiques d'origine alimentaire type *Salmonella* spp., *Escherichia* coli O157:H7, *Shigella* spp.	
Toxines type ricine, entérotoxine B staphylococcique, toxine epsilon de *Clostridium perfringens*	
Agents biologiques transmis par l'eau type *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*	
Alphavirus (virus de l'encéphalite équine du Venezuela, Virus de l'encéphalite équine de l'est et de l'ouest)	Encéphalite
Catégorie C	
Pathogènes émergents qui pourraient être utilisés pour une dissémination de masse de par leur disponibilité, sont faciles à produire et à disséminer, peuvent avoir une mortalité importante et un impact majeur sur la santé.	
Tuberculose multi-résistante	
Virus de la fièvre jaune	
Virus Nipah	
Hantavirus	

Légende : Virus Bactérie Parasite Toxine

Figure 1 : catégories d'agents pathogènes CDC[4]

B. Historique mondial et national des attaques terroristes biologiques

Les attaques utilisant des agents biologiques infectieux existent depuis des millénaires. Les archers scythes (chevaliers nomades originaires d'Eurasie à partir du VIIème siècle avant J.C.) avaient appris à tremper leurs flèches dans des cadavres en décomposition, dans du sang putréfié ou dans du fumier pour les rendre toxiques. Dès l'an 300 avant J.C., les Grecs ont pollué les sources d'eau potable de leurs ennemis, en particulier les puits, avec des cadavres d'animaux. La même tactique a été utilisée par les Romains et les Perses. En 1155, à la bataille de Tortona, Barberousse a empoisonné des puits avec des cadavres de soldats. En juillet 1863, pendant la guerre de Sécession, c'est le général Johnston qui employa à nouveau cette méthode en polluant l'eau potable de Vicksburg avec des cadavres de moutons et de porcs. Puis ce fut au tour du vin d'être la cible des empoisonneurs. Un médecin italien, Cesalpino, raconte que, pendant la campagne de Naples en 1495, des soldats espagnols ont donné aux Français du vin contaminé avec du sang de lépreux[5].

Mais c'est historiquement en 1346 que l'on retrouve les premiers cas de bioterrorisme perpétrés à grande échelle par les Tartares lors du siège des Génois à Caffa, en Crimée[1]. Les dépouilles des soldats décédés de la peste étaient jetées par-dessus l'enceinte de la ville assiégée. C'est ce qui a entrainé la seconde pandémie de peste au XIVème siècle, pour un bilan de 20 à 30 millions de morts de la peste noire en Europe.

Au XVIIIème siècle, les Anglais ont volontairement utilisé le virus de la variole contre les indigènes américains en leur fournissant des couvertures infectées avec le virus de la variole, ce qui a entraîné une mortalité supérieure à 50% au sein de ces tribus[6].

Au XXème siècle, des bombes à fragmentation infestées de bactéries de la peste et du choléra sont utilisées pendant différentes guerres. Pendant la première guerre mondiale, l'utilisation du bacille de la morve a touché les chevaux des troupes alliées. Lors du conflit Chine – Japon, les deux pays ont utilisés plusieurs agents biologiques, essentiellement *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis*[5].

Tout au long de l'Histoire, plusieurs pays ont étudié les agents biologiques à des fins de guerre.

Ce sont aussi des sectes ou groupes terroristes qui utilisent les agents biologiques et chimiques :

- 1984 en Oregon (USA), la secte Rajneeshee infecte « 751 personnes avec des salades contaminées par *Salmonella typhimurium* »[1]

- 1995, Tokyo : la secte Aum Shinrikyo utilise le gaz sarin dans le métro entraînant 1038 blessés et 12 morts. Avant cette attaque ils avaient essayé d'utiliser, sans résultat, des aérosols de spores de charbon, de fièvre Q, de toxines botuliques et d'obtenir le virus Ebola.

Ainsi au cours des 30 dernières années, une dizaine d'attaques criminelles ayant utilisé des agents biologiques a été rapportée, tuant 34 personnes. Le plus souvent, ces actes étaient associés à des croyances sectaires.[1]

Le 11 septembre 2001, les Etats-Unis subissent plusieurs attentats terroristes. Par la suite, en octobre 2001 le pays en subit d'autres de type bioterroriste : plusieurs lettres sont envoyées contenant des spores du Bacille du charbon dans l'intention de tuer le destinataire. Leur origine reste encore inconnue à ce jour. Ces envois ont permis à l'ensemble des pays de se rendre compte que la menace bioterroriste était une réalité et que ces pays étaient vulnérables.

Dans les mois qui ont suivi, plusieurs pays ont été confrontés à l'envoi de colis suspect pouvant contenir des agents biologiques. En France, 4000 alertes ont été recensées entre la fin de l'année 2001 et le début de l'année 2002. En Europe, 11 000.[1] Les seuls cas de maladie du Charbon ont été recensés aux Etats-Unis, 22 malades dont 5 décès.

La population, elle aussi, a été fortement impactée par ces courriers contenant de la poudre suspecte. L'anxiété découlant de la forte médiatisation de ce sujet a entrainé de nombreuses alertes dont chacune avait un coût.

En France, ces alertes de l'automne 2001 ont été riches d'enseignement et ont contribué à la mobilisation des pouvoirs publics ainsi que de toutes les structures d'urgence : police, pompiers, SAMU, hôpitaux, etc…

La menace bioterroriste est bien réelle, toute sorte d'agents biologiques pourraient être utilisés. Il faut donc se prémunir face à tout risque biologique.

C. Procédures de sécurité mises en place à l'échelle internationale et nationale

Pour lutter contre le terrorisme, il est indispensable que les pays collaborent entre eux, c'est pourquoi une cellule de l'Union européenne a été créée pour réfléchir aux moyens de mettre en place une lutte efficace contre le bioterrorisme. Le Protocole de Genève, en juin 1925, interdit

l'emploi de gaz asphyxiants, toxiques ou similaires et de moyens biologiques à la guerre. Pour venir le renforcer l'Assemblée générale des Nations Unies et la Convention du Comité de désarmement proposent une nouvelle convention internationale en 1972. Elle interdit « la mise au point, la fabrication et le stockage d'armes bactériologiques ou de toxines » et impose leur destruction. Elle est ratifiée par 140 pays. Le problème est qu'il est impossible d'effectuer un contrôle strict de cette convention.

En France, le Ministère chargé de la santé présente un plan définissant les premières actions à mener en cas de suspicion ou d'acte de terrorisme biologique : le Plan BIOTOX.

Créé en 1999, en concertation avec les ministères de la Santé, de la Défense et de l'Intérieur, il décrit l'ensemble des mesures sanitaires mises en place face à un risque terroriste de type biologique. Il prévoit une étroite collaboration entre les services de secours civils et militaires.

Il comprend plusieurs parties :

- Un encadrement plus strict de la détention d'agents biologiques ;
- Une protection renforcée des réseaux de distribution d'eau et une augmentation de la teneur en chlore de l'eau ;
- La mise sous astreinte des centres antipoison ;
- La sensibilisation du corps médical et l'équipement nécessaire à la veille spécifique d'un hôpital de défense ;
- La livraison de détecteurs de toxine (botulisme, ricine, charbon, peste) aux laboratoires d'analyse de l'eau ;
- La définition de nouveaux plans blancs aux hôpitaux en cas d'afflux massifs des victimes ;
- La constitution de stocks de médicaments (antibiotiques, antidotes) ;
- La préparation d'une stratégie de vaccination en cas d'agression par la variole : équipe d'intervention protégée contre le virus.[7]

On peut retrouver des fiches de prise en charge et d'épidémiologie concernant différents agents pathogènes sur les sites de l'ANSM et de Santé Publique France (établies par l'InVS Sanitaire pour le ministère de la Santé). Exemples de fiches : Agent de fièvres hémorragiques, Brucellose, Toxine botulique, Variole, Peste, etc ... (Annexe 1 *:* Fiche n°1 « Conduite à tenir en situation d'urgence avant identification de l'agent pathogène responsable ; Annexe 2 : Fiche récapitulative ; Annexe 3 : Fiche n°7 « VARIOLE » AFSSAPS).

L'InVS décide aussi de constituer un ensemble de documents regroupant les risques chimiques et biologiques en lien avec un acte de malveillance ou de terrorisme ; ainsi que de constituer un réseau de plusieurs épidémiologistes de référence sur l'ensemble du territoire : un épidémiologiste par hôpital référent du plan BIOTOX.

Le plan BIOTOX est souvent réactualisé et ces documents sont pour la plupart publiés au Journal Officiel :

- Arrêté du 22 septembre 2001 relatif à la mise en œuvre de l'importation, l'exportation, la détention, la cession à titre gratuit ou onéreux, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines (Annexe 4) ;
- Décret n°2003-313 du 3 avril 2003 déterminant les mesures propres à empêcher la propagation d'une épidémie de variole en France (Annexe 5) ;
- Circulaire DGS/SDSB n°2003/210 du 29 avril 2003 relative à la préparation de l'organisation sur l'ensemble du territoire d'une éventuelle vaccination collective contre la variole (Annexe 6*)* ;
- Circulaire n°750/SGDSN/PSE/PPS du 18 février 2011, relative à la découverte de plis, colis, contenants et substances suspectés de renfermer des agents radiologiques, biologiques ou chimiques.

En 2014, le ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes a publié un schéma de planification relatif à l'organisation de l'offre de soins en situations exceptionnelles, appelé ORSAN pour Organisation de la Réponse du système SANitaire.

Il établit des procédures dans le cas de 5 modèles de situations sanitaires exceptionnelles :

- ORSAN BIO : prise en charge d'un risque biologique connu ou émergent

- ORSAN EPI-VAC : gestion d'une épidémie ou pandémie sur le territoire national, pouvant comprendre l'organisation d'une campagne de vaccination exceptionnelle par le système de santé

- ORSAN NRC : prise en charge d'un risque NRC (nucléaire, radiologique, chimique)

- ORSAN AMAVI : accueil massif de victimes non contaminées

- ORSAN CLIM : prise en charge de nombreux patients à la suite d'un phénomène climatique.

Ce guide méthodologique a pour objectif de rechercher les approches les plus efficientes au sein de chaque territoire, en prenant en compte les particularités et les ressources locales disponibles dans le secteur libéral, préhospitalier, hospitalier et médico-social[8].

Il s'intègre parfaitement dans les plans de défense et de sécurité déjà établis tels que le plan ORSEC.

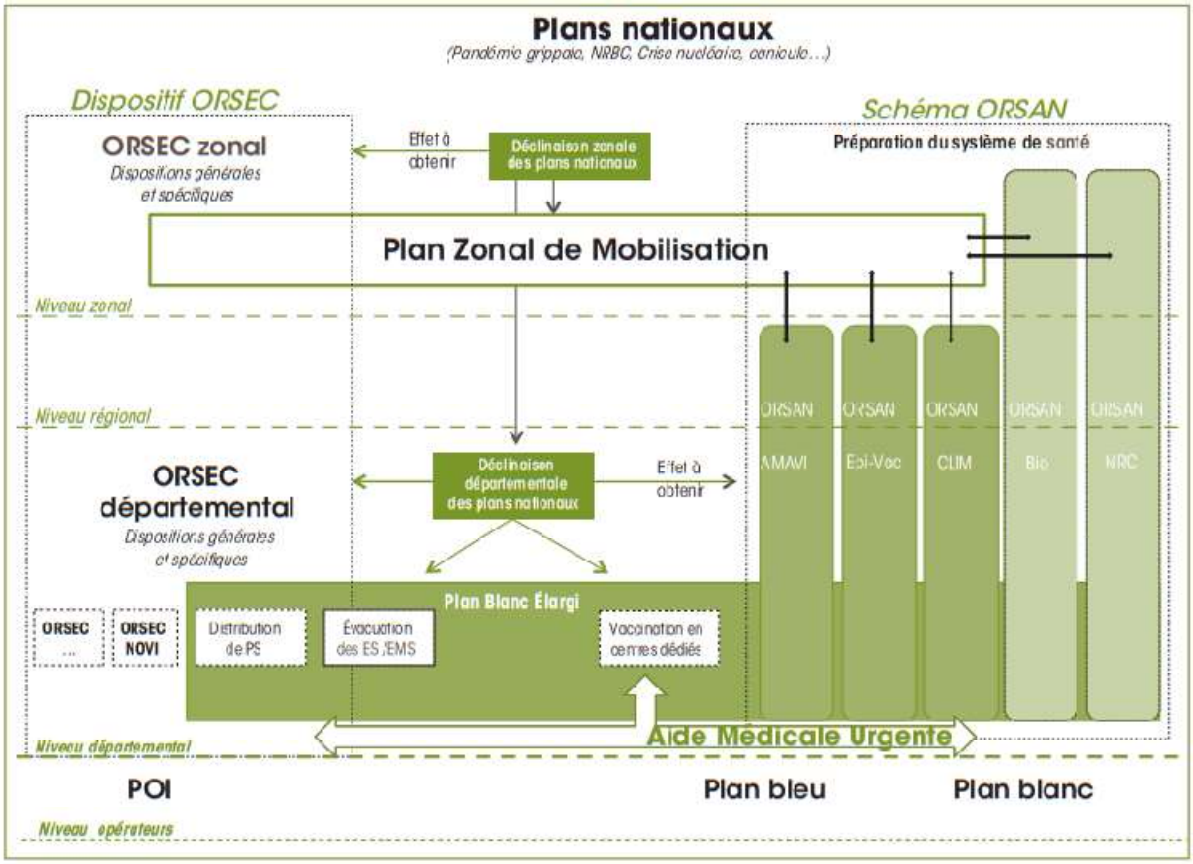


Figure 2 : schéma de l'articulation des différents plans nationaux[8]

Dans la partie sur le rôle des acteurs du système de santé, on retrouve celui des professionnels libéraux. Il est écrit que ces derniers constituent le premier maillon du parcours de santé[8]. Par exemple, au cours d'une apparition différée de cas d'une pathologie progressive et potentiellement épidémique de nature infectieuse ou en relation avec une exposition à un agent NRBC, la réponse sanitaire reposera en grande partie sur une gestion en médecine libérale pour l'identification des cas et leur prise en charge médicale, afin de favoriser l'hospitalisation des formes compliquées.

Ces professionnels de santé libéraux pourront participer à une campagne de vaccination exceptionnelle. En raison de leur lien étroit avec la population, ils joueront aussi un rôle dans l'information au grand public et la surveillance sanitaire.

En ce qui concerne la menace d'utilisation du virus de la variole, ce sont les procédures ORSAN BIO et ORSAN EPI-VAC. Leurs objectifs sont décrits respectivement comme :

- L'enrayement rapide d'un risque épidémique et de son entrée sur le territoire ou le ralentissement de sa propagation
- La réduction de l'impact sanitaire d'un agent infectieux circulant de manière active sur le territoire par la prise en charge des cas non sévères en libéral et l'hospitalisation pour les cas sévères ou nécessitant un isolement ; par la préparation d'une campagne de vaccination exceptionnelle. Il peut être précédé du volet ORSAN BIO ou non[8].

Ce que l'on peut retenir de ces différents plans d'organisation des secours et du système de santé, dans un contexte d'attaque bioterroriste, c'est l'importance de prévenir tout risque de contamination primaire à partir du premier cas infecté et de contamination secondaire à partir des individus et de l'environnement et ce par tout professionnel de santé.

Il est essentiel de retenir de ces différents plans d'organisation des secours et du système de santé l'importance de prévenir, par tout professionnel de santé, tout risque de contamination primaire depuis le premier cas infecté ainsi que la contamination secondaire à partir des individus et de l'environnement dans un contexte d'attaque bioterroriste.

D. Exemple de prise en charge de victimes lors d'un attentat avec agent biologique

Lors d'une extraction de victimes d'une zone contaminée, il faut empêcher la dissémination de l'agent infectieux aux personnels de secours. C'est pourquoi les intervenants doivent porter une protection physique, ainsi que les individus infectés le temps de leur décontamination.

En premier lieu, il va falloir protéger les voies aériennes pour éviter toute inhalation de particules infectieuses. Pour cela on utilise un ARF (Appareil Respiratoire Filtrant) constitué d'un masque et d'une cartouche dont la capacité de filtration est de 99,95% pour les aérosols et des particules de taille supérieure à 0,15µm^2. On doit s'assurer de l'étanchéité entre le masque et le visage pour être sûr de l'efficacité de la protection.

Certaines équipes d'unité de secours peuvent aussi être équipées de scaphandres autonomes avec ARI (Appareil Respiratoire Isolant) conférant une protection physique et respiratoire complète vis-à-vis des fumées, des gaz toxiques, des agents chimiques, radiologiques et biologiques[2].

En dehors de la zone d'exclusion et en milieu libéral, préhospitalier ou hospitalier, les équipes prenant en charge les victimes doivent être habillées d'une tenue en non tissée, imperméable avec cagoule, surbottes, lunettes, gants et masques. Ces derniers doivent être à minima de type FFP2 ou FFP3 : ils protègent à la fois des gouttelettes et des particules en

suspension dans l'air pour celui qui le porte. Selon la norme NF EN 149, ces 2 types de protection assurent la filtration respectivement de 94% et 99% des particules de diamètre de taille moyenne 0,6 µm, avec une fuite totale vers l'intérieur estimée à <8% et >2%[9]. C'est aussi la règle à suivre par les professionnels intervenant auprès des cas suspects ou avérés lors d'une épidémie dont l'origine n'est pas terroriste.

Les victimes et les impliqués quant à eux doivent porter des masques chirurgicaux si leur condition le permet pour limiter toute dissémination de sécrétions respiratoires.

Après la décontamination, il peut être mis en place un isolement des patients en attendant de déterminer l'agent infectieux. Un isolement est défini comme la séparation physique d'une personne ou d'un groupe de personnes vis-à-vis du reste de la population pour éviter la transmission d'une infection. Il s'applique à tous les malades suspects d'être porteurs d'une maladie contagieuse. En pratique en l'absence de fièvre et d'autres symptômes, un patient simplement exposé peut ne pas justifier l'isolement.

Quarantaine et isolement ne doivent pas être confondus : une quarantaine est une séparation physique impérative, incluant une restriction des sorties, d'un individu ou groupe d'individu qui ont été exposés à une infection. L'isolement est la séparation et le confinement des personnes qui sont ou suspectés d'être infectés par une maladie contagieuse pour éviter toute transmission à d'autres ; on peut donc être isolé au sein de son propre foyer pour protéger les membres de sa famille[10].

Lors d'une attaque bioterroriste, le risque principal est la sortie du parcours de prise en charge de secours initial du plan ORSEC déployé, de ce patient asymptomatique mais qui peut être porteur de l'agent infectieux. Il pourrait alors rentrer chez lui et déclarer, après la durée d'incubation, la maladie en cause, contaminant d'autres personnes de son entourage, qui n'étaient pas forcément impliquées lors de l'attaque. Ce sont ces patients-là qui vont particulièrement être intéressants pour le parcours à l'officine.

La seconde situation qui pourrait aboutir au déclenchement de l'alerte par une officine serait que la dissémination de l'agent pathogène ne soit pas d'une ampleur d'attaque terroriste, qu'aucun plan ORSEC ne soit mis en place mais qu'un patient se rende à l'officine seulement avec quelques symptômes pour un traitement de ces derniers ou en attendant un rendez-vous médical.

II. Variole

A. Histoire de la maladie

Maladie maintenant classée « Class A Bioterrorist Threats » par le Centers for Disease Control (CDC), la variole est l'une des plus anciennes infections humaines connues. On retrouve des descriptions remontant au Xème siècle avant JC en Inde et en Asie[11]. Puis tout au long de l'Histoire, plusieurs grandes épidémies de variole ont été recensées, malgré les campagnes de vaccination qui commencent dès la fin du 18ème siècle.

B. Epidémiologie

Virus à ADN ubiquitaire, avec une contagiosité suffisante pour faire de la variole une maladie quasi-obligatoire avant son éradication. Deux formes cliniques, liées à des souches différentes, existaient : la variole majeure, *Variola major,* forme éruptive grave, tuant 30% ou plus des malades non vaccinés ; et une forme beaucoup moins grave, la variole mineure, *Variola minor* ou alastrim dont le taux de létalité ne dépassant pas 1%. La différence entre ces souches repose sur des caractéristiques génétiques et de développement de ces virus in vitro.[11]

L'agent responsable est le virus de la variole VARV, groupe des orthopoxvirus, famille des Poxviridae. Ce groupe contient également 3 autres virus transmissibles à l'Homme : virus de la vaccine VACV (utilisé pour produire le vaccin), le cowpox virus CXV et le monkeypox MXV. Un autre poxvirus peut infecter les êtres humains, c'est le virus du *molluscum contagiosum*. Les tests PCR et de restriction génétique (RFLP) permettent maintenant de caractériser rapidement l'espèce[12].

Virus peu fragile, relativement stable dans l'environnement : dans les croûtes, reste infectieux 8 à 12 semaines à 26°C, plusieurs mois à 4°C ; en aérosol, la survie est inversement proportionnelle à la température et l'humidité. Il est inactivé par le chloroforme, l'hypochlorite de sodium et les ammoniums quaternaires ; détruit par la chaleur (60°C pendant 10 minutes) et l'autoclavage[7].

Durant l'ère pré-éradication, les cas survenaient essentiellement chez les enfants : 1 cas sur 3 apparaissait avant l'âge de 5 ans, 3 cas sur 4 chez les moins de 14 ans[11] ; les adultes étant protégés par l'immunité induite par la vaccination ou par des antécédents de variole. Les épidémies survenant dans les populations non immunes touchaient de manière égale les tranches d'âges, avec une incidence plus élevée dans les milieux socioéconomiques défavorisés à cause surtout de la surpopulation. Les 2 sexes étaient touchés de la même façon.

C. Transmission/virulence

Le virus de la variole ne se transmet essentiellement que de personne à personne par contact direct, à partir de gouttelettes émises depuis le rhinopharynx des malades ou par l'échange, lors de contact direct, d'objets contaminés. La dose infectante est comprise entre 10 et 100 particules virales[2]. Les titres viraux sont les plus nombreux dans les sécrétions oro-pharyngées à J3-J4 de la maladie, c'est-à-dire juste après l'apparition de l'éruption et pendant la semaine suivante. La contamination à partir des lésions cutanées joue un rôle accessoire. Les croûtes contiennent des quantités importantes de virus, les données épidémiologiques et virologiques ont montré qu'elles ne sont pas particulièrement infectantes, les virus sont enchâssés à l'intérieur d'une coque fibreuse. Des modalités de transmission indirecte par voie aérienne au sein d'établissements hospitaliers ou par l'intermédiaire de vêtements ou du linge contaminés par des croûtes de malade ont été décrites. Le cadavre d'un malade décédé de variole constituait également une source possible de contamination.

Dans une population de densité moyenne entièrement susceptible, le nombre de cas secondaires induit par un cas de variole était estimé autour de 5 (16 pour la rougeole par exemple), confirmé par les dernières épidémies européennes (1950 et 1971)[12] ; dans les régions de forte densité (zone urbaine, régions très peuplées) ce nombre est augmenté, ce qui s'est confirmé pendant la période d'éradication. Cette transmissibilité modérée est confirmée par le fait que la transmission de la maladie se faisait essentiellement dans l'entourage proche du malade (contacts familiaux, proches ayant rendu visite au malade, personnel soignant). Les épidémies scolaires ou la transmission lors de voyage étaient des exceptions.

Ces observations sont aussi dues au fait que la transmission du virus variolique ne survient qu'exceptionnellement avant la phase de l'éruption. A ce stade, les sujets sont le plus souvent alités en raison de la fièvre élevée de la phase pré-éruptive de la maladie, limitant considérablement le nombre de leurs contacts. Le malade est le plus contagieux pendant les 7 à 10 premiers jours suivant le début de l'éruption mais la transmission se fait quant à elle plus souvent autour des 4 à 6 jours après le rash, quand les lésions ne sont encore que des papules. L'infectiosité des malades décline rapidement dès que les croûtes apparaissent et on considère qu'il n'y a plus aucun risque seulement une fois que ces dernières sont tombées.[11]

Les variations saisonnières sont identiques à celles de la rougeole et de la varicelle, la prédominance se situant à la fin de l'hiver et au début du printemps. Ce schéma saisonnier

concorde avec l'observation de la durée de survie des orthopoxvirus sous forme d'aérosol inversement proportionnelle à la fois à la température et à l'humidité[12].

Le succès de l'éradication a confirmé l'absence de transmission à l'homme à partir d'un vecteur animal.

D. Signes cliniques

L'infection débute après implantation et réplication du virus dans l'oropharynx ou la muqueuse respiratoire, suivie de la première virémie qui contamine le système réticuloendothélial. Après une incubation moyenne de 12 à 14 jours (allant de 7 à 17 jours), a lieu la seconde virémie qui coïncide avec le prodrome : le malade présente une fièvre élevée, un malaise, une prostration avec céphalées et douleurs dorsales. A noter que la durée de la phase d'incubation ne semble pas dépendante de la souche (mineure ou majeure) ni du statut vaccinal antérieur (jamais vacciné ou anciennement vacciné).

Cette phase pré-éruptive dure environ 2 à 3 jours et est suivie de la phase éruptive (à ce moment-là le virus est localisé au niveau des petits vaisseaux du derme[11]) : apparition d'une éruption maculo-papuleuse débutant sur la muqueuse de la bouche et de l'oropharynx, le visage et les bras puis atteignant en une seule poussée centrifuge le tronc et les membres inférieurs. Ces lésions évoluent vers des vésicules puis des pustules, à partir du 11ème jour il y a dessication des pustules et décrustation.

La concentration virale est très élevée dans la salive pendant la première semaine de l'éruption, qui correspond à la période où la malade est le plus contagieux. En dehors des lésions cutanées, des muqueuses et de l'hyperplasie des cellules réticulaires, les autres organes sont rarement atteints. Avant la campagne d'éradication, la mortalité était surtout importante aux 2 extrêmes de la vie.[12]

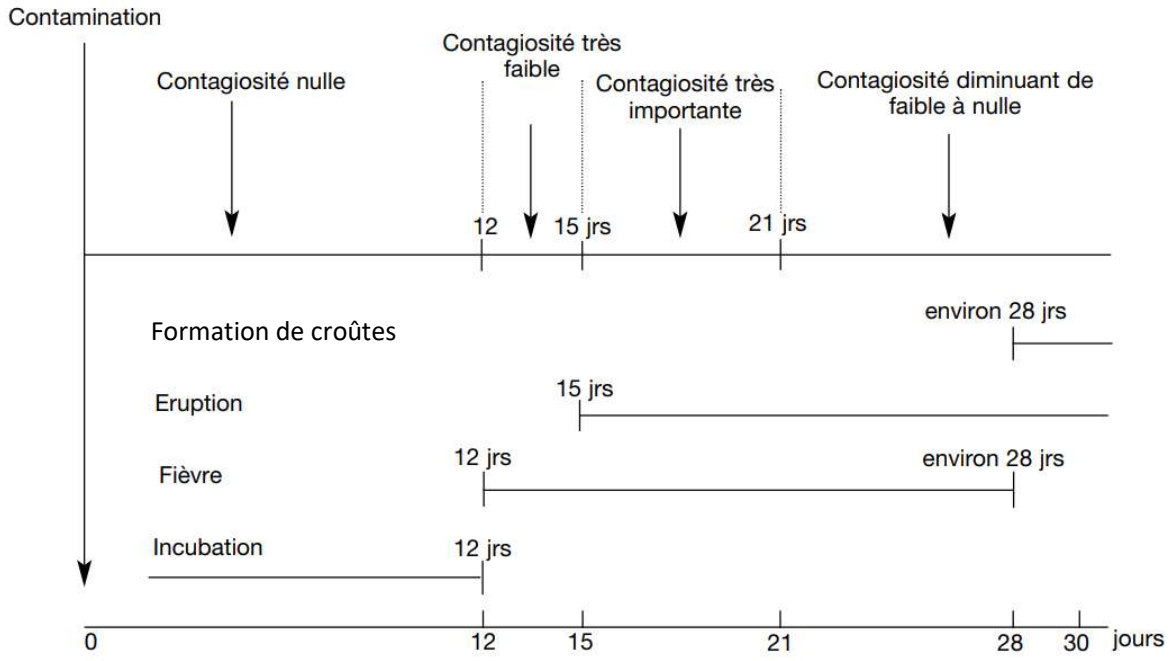


Figure 3 : chronologie des signes cliniques et infectiosité de la variole – Forme typique[12]

La variole évolue fréquemment vers des surinfections bactériennes et parfois d'autres complications telles qu'une kératite virale ou surinfection oculaire, une panopthalmie (infection majeure de l'ensemble des tissus de l'œil) et la cécité dans 1% des cas, une encéphalite dans moins d'1% des cas, des complications respiratoires ou une ostéo-arthrite. Le taux de mortalité est évalué à 30%[7].

Plus de 90% des cas de variole sont cliniquement caractéristiques mais 2 formes sont difficiles à reconnaitre : la forme hémorragique et la forme maligne[12].

- Les formes hémorragiques qui représentaient moins de 3% des cas étaient toujours mortelles, à tous les âges et chez les 2 sexes mais les femmes enceintes y sont particulièrement réceptives. L'incubation est plus brève, suivie par une phase pré-éruptive plus sévère ; on retrouve à la suite des hémorragies cutanéo-muqueuses.
- La forme maligne représentant moins de 7% des cas, était moins constamment mortelle (97%). Le début est lui aussi d'apparition plus brutale avec des lésions cutanées confluentes suivies par un décollement épidermique important et une suppuration plus précoce.

On retrouve aussi la variole mineure ou alastrim : signes cliniques amoindris et létalité inférieure à 1% ; ainsi que la variole sans éruption, chez les contacts vaccinés avec seulement une réaction fébrile.

Les formes atypiques hémorragiques peuvent prêter à confusion avec un *purpura fulminans* ou une leucémie aiguë. La varicelle est de loin la maladie la plus fréquemment confondue avec la variole, en particulier durant les 2-3 premiers jours de l'éruption cutanée, pour les formes frustres de celle-ci ou de variole mineure. De même, les varicelles graves de l'adulte, avec éruption extensive peuvent être prises pour des varioles.[12] Cependant, les caractéristiques de l'éruption permettent de différencier les 2 maladies : l'éruption de la variole, contrairement à celle de la varicelle, évolue en **une seule poussée centrifuge**, **prédominant sur la face et les extrémités des membres**, pouvant toucher la **paume des mains et la plante des pieds** et les **pustules sont profondément enchâssées dans le derme**. Dans une même zone cutanée, toutes les lésions ont le même âge et même aspect. (cf. Annexe 7)

	VARIOLE	**VARICELLE**
Prodromes	Apparition de la fièvre et altération de l'état général 2 à 3 jours avant l'éruption	Fièvre contemporaine de l'éruption
Eruption	**Formation de macules puis papules, vésicules, pustules et croûtes**	
Apparition	Une seule poussée, lésions au même stade de développement	Plusieurs poussées successives, lésions à différents stades de développement
Evolution	Lente : apparition des croûtes 10 jours après le début de l'infection, qui tomberont à la 3ème semaine	Rapide : croûtes à partir du 5ème jour
Distribution	Centrifuge : premières lésions au niveau de la bouche et de la face puis les avant-bras, pustules plus nombreuses sur la face, les bras et les jambes	Centripète : premières lésions au niveau de la face et du tronc, pustules plus nombreuses sur la face et le tronc
Caractéristique	Pustules enchâssées dans le derme, dures au toucher de 5 à 10mm	Lésions superficielles de 1 à 5mm de diamètre
Extrémités	Atteinte de paumes de mains et plante des pieds	Absence ou très peu de lésions sur les paumes de mains et plantes de pied
Evolution	Mortalité de 5 à 30%	Bénigne sauf complications

Figure 4 : tableau comparatif de la variole et de la varicelle

On connait mal l'influence des différents types d'immunodépression sur l'évolution de la variole.

E. Diagnostic

Le rapport d'un simple cas suspecté de variole devrait être traité comme une urgence de santé mondiale. Les prélèvements ne doivent être faits et traités que par quelqu'un de récemment vacciné.[11]

La confirmation biologique se fait à partir de recueil du liquide de la pustule, ou au besoin en ouvrant une pustule. L'infection à orthopoxvirus peut être confirmée rapidement au laboratoire par examen au microscope électronique des fluides des vésicules, des pustules ou des croûtes. En cas de suspicion de la variole, la confirmation au laboratoire serait nécessaire au moins pour les cas initiaux. Les méthodes PCR et RFLP permettent de différencier le virus de la variole des autres orthopoxvirus en quelques heures. L'examen doit se faire dans un laboratoire de haute sécurité par des personnels formés et entraînés. En France, tout échantillon détecté positif à un orthopoxvirus dans un des laboratoires des hôpitaux référents, devra être envoyé au laboratoire P4 du Centre de recherche Jean Mérieux de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) à Lyon pour confirmation et caractérisation de l'espèce et de la souche.

F. Traitement préventif et curatif

1. Historique

La variole étant depuis de nombreux siècles une maladie faisant énormément de morts, on a toujours voulu se prémunir contre ce risque. C'est pourquoi on retrouve des écrits parlant d'utilisation des croûtes sèches d'individus varioleux pour développer une immunité protectrice par inhalation de celles-ci, en Chine au 2ème siècle après JC. En Inde, on les utilisait pour induire la variolisation en générant des pustules, ce qui protégeait contre le virus[11].

Avant la vaccination, la méthode la plus efficace pour combattre la variole était donc l'inoculation ou variolisation. Elle était pratiquée depuis plusieurs siècles et consistait en l'instillation sous-cutanée du virus chez des sujets sains non immuns, lequel était prélevé d'une pustule d'un malade[13]. Cependant cette technique n'était pas sans danger, en effet elle permettait aussi la propagation de certaines autres maladies comme la syphilis.

Les vaccins contre la variole contiennent le virus de la vaccine, dérivé de la souche initiale utilisée par Edward Jenner en 1796. Ce dernier s'est aperçu que les garçons et filles qui s'occupaient de la traite des vaches, dont le troupeau avait attrapé le virus de la vaccine, et qui avaient été contaminés par ce dernier ne développaient pas de variole même lors d'épidémie et de cas au sein de leur foyer. Il a donc utilisé le virus de la vaccine et l'a inoculé à des porteurs sains pour les immuniser contre de futures épidémies de variole[10], par effraction cutanée du liquide contenu dans les pustules de mamelles des vaches infectées[11]. A la fin du 19ème siècle,

cette technique est largement utilisée en routine de prévention de la variole et sera à l'origine des vaccins modernes.

2. Vaccination pendant la période d'éradication

Les vaccins utilisés par la suite sont donc des vaccins vivants atténués, préparés à partir de différentes souches du virus de la vaccine prélevées par scarification des croûtes de veaux contaminés puis purification et congélation sous forme lyophilisée dans des flacons fermés hermétiquement, chacun contenant 50 doses. La souche largement utilisée en France pour la vaccination est la souche Lister, dite "historique". Le vaccin est d'une stabilité remarquable et se conserve pendant une très longue durée, voire indéfiniment à -20°C.

La vaccination est effectuée par scarification à travers une goutte de vaccin ou par piqûres multiples. Aux Etats-Unis puis lors des campagnes de masse de l'OMS, la multi-ponction à l'aide d'une aiguille bifurquée (15 impacts) a été utilisée. La vaccination par injecteur sous pression a également été utilisée par l'OMS. En France, la vaccination à l'aide d'un vaccinostyle a été préférée mais un dispositif de multipuncture reposant sur une bague en plastique hérissée de 9 pointes a aussi été utilisé[12].

Le stock prévu pour la campagne de vaccination exceptionnelle face à une menace de variole est équipé des vaccins Pourquier et Aventis[14], ainsi que leur mode d'injection validé qui est l'aiguille bifurquée. Elle contient 0,0025ml de solution entre ses dents. C'est une aiguille stérile que l'on va plonger dans la solution de vaccin reconstitué puis utiliser pour perforer la peau en 3 fois en formant un cercle de 5mm de diamètre et faisant apparaitre une trace de sang. Trois jours après l'administration, le site d'administration devient une papule puis une vésicule dans les 48 à 72h suivantes. De façon concomitante, le sujet développe de la fièvre et une asthénie générale. Un érythème apparaît autour de la pustule et atteint son maximum entre le 8ème et 10ème jour après la vaccination. On peut sentir à ce stade des adénopathies au niveau des ganglions lymphatiques proches du site de vaccination. Au-delà de cette période la pustule va s'assécher et former une croûte qui tombera 3 à 4 semaines après la vaccination laissant une cicatrice caractéristique. La vaccination est considérée comme une réussite (en anglais "a take") si une pustule ou une surface indurée ou un érythème autour d'une croûte ou ulcère est présent 6 à 8 jours après la vaccination. Si une personne ne présente pas de "take" après vaccination, elle devait l'être à nouveau[10].

Pendant la campagne massive d'éradication, la réussite de la vaccination survenait dans 98 à 100% chez les primo-vaccinés et 95% pour toute population confondue. On sait que l'immunité faiblit avec le temps, il y avait donc un rappel après 10 ans. Dans les cas d'une réémergence de la variole, les personnes précédemment vaccinées devraient l'être à nouveau.

Le vaccin contre le virus de la variole a prouvé son efficacité dans la prophylaxie post-exposition s'il est administré dans les 2 jours et jusqu'à 4 jours après exposition. Les personnes vaccinées entre le 4ème et 10ème jour après exposition étaient susceptibles d'avoir une infection moins sévère avec une taux de mortalité plus faible.

Les vaccins utilisés lors de la campagne mondiale d'éradication étaient dérivés de nombreuses souches du virus de la vaccine comme la "New-York calf lymph virus" (USA), l'EM-63 (URSS) et "Temple of Heaven" (Chine). A la fin des années 1960, plus de 70 vaccins utilisaient les 15 principales souches du virus de la vaccine mais seulement une souche appelée "Lister" ou "Elestree", dérivée de la vaccine chez le mouton au Royaume-Uni, est devenue celle la plus utilisée dans le monde. Les premiers vaccins étaient directement développés chez l'animal vivant, plus récemment le développement se faisait sur des substrats de cellules souches pour éviter les problématiques d'utilisation des animaux vivants telles que leur abattage ou la contamination par d'autres agents.

Un des derniers créés avant 1980 est le MVA (Modified Vaccina Ankara) : souche de vaccine la plus atténuée par passage 570 fois sur des fibroblastes embryonnaires de poulet. C'est un virus vivant mutant incapable de se développer chez l'homme. Il a été utilisé sur plus de 100 000 personnes en Allemagne et Turquie[11].

3. Complications

A l'époque de l'éradication, la vaccination antivariolique entraîne de nombreuses complications surtout chez les personnes immunodéprimées aboutissant parfois à une dispersion prolongée de la lésion initiale, une virémie persistante et une infection virale secondaire à de nombreux organes.

La complication la plus fréquente est l'inoculation accidentelle : le plus souvent par grattage de la lésion primaire qui va inoculer d'autres parties du corps (les paupières et yeux, le nez et la bouche, le périnée, la vulve). L'inoculation accidentelle peut aussi se faire de personnes vaccinées à leurs contacts : 20% de complications sévères se sont produites dans l'entourage

de vaccinés. Il a été attiré l'attention sur le risque de propagation de la vaccine post-vaccination chez les patients immunodéprimés par le personnel soignant, même si cette transmission n'a été que très rarement rapportée. Ce risque devrait être empêché facilement par le port de tenue de protection adaptée et un lavage minutieux des mains.

On retrouve aussi comme deuxième effet indésirable fréquent une vaccine généralisée, c'est à dire une éruption cutanée sur l'ensemble du corps qui apparait 6 à 9 jours après la vaccination due à une dissémination sanguine du virus, le pronostic de cette infection secondaire reste bon excepté chez les personnes immunodéprimées.

Au contraire, *l'eczema vaccinatum* qui peut apparaitre chez des sujets vaccinés ou leur entourage ayant un eczéma actif ou quiescent ou une dermatite atopique est plus dangereux. Les zones corporelles eczémateuses ou qui l'ont été deviennent inflammées, accompagnées d'une forte fièvre et des adénopathies généralisées. Il est mortel dans 6% des cas.

L'encéphalite et encéphalopathie post-vaccinales sont les plus mortelles, elles peuvent apparaitre 6 à 15 jours après la vaccination et s'accompagne de fièvre, céphalées, vomissements, coma, crises convulsives ; avec un taux de mortalité de 25% ou des séquelles neurologiques importantes.

Les personnes immunodéprimées (par déficience congénitale du système immunitaire, cancers, VIH, thérapies immunosuppressives) peuvent quant à elles développer une vaccine progressive. La lésion de vaccination ne va pas guérir et s'étendre petit à petit en provoquant la nécrose des tissus infectés. La mortalité de cet effet indésirable est très élevée.

Mondialement on a dénombré une cinquantaine de cas de vaccine fœtale.

Aux Etats-Unis, une étude de 2003 sur les effets indésirables de la campagne de vaccination civile et militaire contre la variole a rapporté 15 cas de myopéricardite sur les 35 000 personnes vaccinées[15].

Les décès dus à la vaccination représentent 1 cas par million de vaccinés.

Age et Nb de vaccinations	Inoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccine progressive	Encéphalopathie vaccinale
Primo-vaccination					
< 1 an	507	394,4	14,1	0	42,3
1 - 4 ans	577,3	233,4	44,2	0,4	9,5
5 - 19 ans	371,2	139,7	30,3	1,8	8,7
> 20 ans	606,1	212,1	30,3	6,9	3,5
Revaccination					
< 1 an	-	-	-	-	-
1 - 4 ans	109,1	-	-	-	-
5 - 19 ans	47,7	9,9	2	0	0
> 20 ans	25	9,1	4,5	6,8	4,5

Figure 4 : Taux de complications associées à la vaccination variolique rapportées par tranche d'âge (cas/million de vaccinations)[12]

4. Contre-indications

A l'époque de l'éradication, les contre-indications à la vaccination incluaient un antécédent ou la présence d'eczéma et d'autres pathologies de la peau, une déficience du système immunitaire quelle que soit sa nature, la grossesse et l'allaitement, un antécédent de réaction allergique à un vaccin.

On ne vaccinait pas non plus les personnes atteintes de maladies cardiaques sous-jacentes connues, qu'elles soient contrôlées ou non, les personnes atteintes de pathologies à fort risque cardiaque : hypertension, diabète, hypercholestérolémie, antécédent familial au premier degré d'une maladie cardiaque avant 50 ans, fumeurs.

En l'absence de variole active sur le territoire, la vaccination n'était pas recommandée pour l'entourage proche d'une personne pour laquelle la vaccination était contre-indiquée.

Ces contre-indications n'étaient pas valables dans le cas d'une vaccination prophylactique.

Comme la vaccination de masse n'a pas réussi seule à éradiquer la variole, il a été choisi de ne pas continuer les vaccinations pour le risque d'attaque bioterroriste au vu de la balance bénéfice/risque des vaccins disponibles. L'obligation de la vaccination contre la variole fut abrogée en 1982 aux Etats-Unis et 1984 en France. Les dernières études sur la persistance de détection des anticorps par méthode ELISA indiquent que celle-ci est d'environ 5 à 10 ans. On retrouve cependant une persistance des anticorps neutralisants au-delà de 10 ans après le

dernier rappel pour certains individus[16]. Malgré ces résultats, le gouvernement américain, en 2003 possédait assez de quantité de vaccin pour administrer 90 à 100 millions de doses[11].

La production de nouveaux vaccins rencontre une problématique assez importante : il n'est pas possible de démontrer leur efficacité chez l'humain et qu'elle soit supérieure avec une marge de sécurité plus importante que les anciens vaccins en l'absence de maladie.

5. Thérapie actuelle

Pourtant, récemment, la firme Bavarian Nordic ayant fabriqué la souche MVA, a pu développer un nouveau vaccin disponible pour l'épidémie actuelle de variole simienne (cf. partie IV) prénommé IMVANEX (aux Etats-Unis, autorisé par la FDA sous le nom JYNEOS).

IMVANEX a eu sa première AMM (annexe 8) en 2013 puis une extension en 2022. Il est indiqué pour l'immunisation active contre la variole, la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine chez l'adulte. Son schéma d'administration comprend 2 doses espacées d'au minimum 28 jours. Sa seule contre-indication est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Par mesure de précaution et en l'absence de données importantes on évitera de vacciner les femmes enceintes et allaitantes. Les études d'efficacité n'ont été étudiées pour l'instant que chez l'humain, avec une efficacité protectrice contre le virus de la variole, de la variole simienne et de la vaccine, avec une différence significative dans la réduction de la mortalité et morbidité par rapport aux vaccins antivarioliques classique[17].

Une thérapie antivirale sélective contre la variole pourrait être une alternative intéressante à la vaccination prophylactique si une dose de vaccin n'était pas disponible ou si celui-ci n'assurait pas une protection suffisante après les premiers jours de contamination. Elle pourrait aussi être un supplément à la vaccination, comme le vaccin ne permet pas de prévenir toute nouvelle infection et qu'il a de multiples effets secondaires, surtout chez les personnes immunodéprimées. Comme cette thérapie diminue aussi la réplication virale chez un patient infecté, on peut donc penser qu'il y aurait une diminution de la transmission du virus lui-même à d'autres personnes.[12]

6. Traitements antiviraux

La recherche de molécules antivirales a commencé avant l'éradication de la variole, en ciblant tous les poxvirus.

Le cidofovir est utilisé chez l'homme dans le traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ne présentant pas d'insuffisance rénale et possédait une AMM européenne jusqu'en 2014. C'est un analogue nucléosidique qui inhibe la synthèse d'ADN viral. Cette molécule avait aussi démontré in vitro une activité antivirale contre le virus de la variole, de la vaccine et de la variole du singe. Cette molécule possède une forte toxicité rénale (risque de tubulopathie avec syndrome de Fanconi) et hématologique (neutropénie) ainsi qu'un potentiel effet carcinogène, tératogène et reprotoxique.

Actuellement, le cidofovir (Emcure Pharmaceuticals) est disponible en France dans le cadre d'autorisations d'accès compassionnelles (AAC, ex-ATUn) pour la prise en charge d'infections à adénovirus, BK virus, CMV, HSV ou HHV6 chez les patients immunodéprimés en situation d'impasse thérapeutique, ainsi que dans le traitement de la papillomatose laryngée et/ou respiratoire basse réfractaire au traitement chirurgical. À noter que le cidofovir était mentionné en 2008 comme traitement curatif potentiel de la variole dans le cadre du plan Biotox[18].

Il existe maintenant d'autres molécules efficaces contre le virus de la variole, de la variole simienne, le brincidofovir et le tecovirimat.

Le brincidofovir, qui est une prodrogue du cidofovir, a été développé initialement par le laboratoire Chimerix dans les infections à CMV ou à adénovirus. Il est disponible par voie orale avec une meilleure tolérance rénale que le cidofovir. Actuellement, cette molécule dispose d'une AMM aux États-Unis (Tembexa®, du laboratoire Chimerix). Il est indiqué dans le traitement de la variole chez l'adulte et l'enfant (y compris le nouveau-né). Il n'existe aucune donnée d'efficacité chez l'homme. Son AMM aux Etats-Unis repose sur des données d'efficacité in vitro supérieures réalisées chez l'animal.

Le tecovirimat SIGA (sous conditionnement américain TPOXX), gélule de 200mg, est un antiviral inhibant l'activité de la protéine VP37 des orthopoxvirus empêchant ainsi la formation de virions enveloppés compétents pour la sortie de la cellule. Ce traitement a eu récemment l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 6 janvier 2022 dans le traitement des infections à virus Smallpox, Monkeypox et Cowpox chez les adultes et enfants pesant au moins 13kg. Il

est aussi indiqué dans le traitement des complications dues à la vaccination. Les données d'efficacité sont issues d'études réalisées chez l'animal infecté par le virus Monkeypox et montrent que le tecovirimat a permis une amélioration statistiquement significative de la survie par rapport au placebo sauf en cas d'instauration tardive (5 jours après l'infection). Il n'existe à ce jour pas de données d'efficacité chez l'humain issues d'essais cliniques[19].

7. Thérapie par immunoglobulines

On retrouve aussi en termes de traitement les immunoglobulines humaines anti-vaccine (VIG) – Laboratoire Emergent Biosolutions. Ces immunoglobulines sont extraites de plasma humain de donneurs sélectionnés en bonne santé qui présentaient des taux élevés d'anticorps dirigés contre le virus de la vaccine. Les immunoglobulines anti-vaccine VIG disposent d'une AMM uniquement au Canada et USA dans le traitement des complications de la vaccination : eczéma vaccinal, vaccine progressive, vaccine généralisée et sévère ; des infections au virus de la vaccine chez des personnes atteintes d'affections cutanées ; des infections liées à des inoculations accidentelles dans les yeux (sauf kératite isolée), bouche, etc... Elles peuvent aussi être données en prophylaxie chez des personnes atteintes d'affections cutanées à risque de développer des complications[20].

G. Eradication mondiale

Après 1950, les campagnes de vaccination étaient très répandues dans tous les pays industrialisés, mais on s'apercevait parmi les zones à forte densité de population, qu'une couverture maximale à hauteur de 80% ne suffisait pas à arrêter la transmission du virus. Il a même été décrit une transmission constante dans des populations où 94% des habitants étaient vaccinés[10].

La variole étant depuis de nombreux siècles une des plus mortelles maladies épidémiques et devant l'échec des campagnes de vaccinations massives, l'OMS propose en 1958 un programme d'éradication de la variole et choisit en 1967 d'intensifier sa stratégie par le système « surveillance-endiguement »[21]. Cette dernière consistait tout d'abord à recenser l'ensemble des malades de la variole au niveau mondial. Puis chaque malade était isolé avec une surveillance de ses symptômes. Toute personne ayant été en contact avec ce malade devait elle aussi s'isoler immédiatement. Si elle développait une fièvre intense puis une éruption cutanée,

c'est qu'elle avait aussi contracté la variole. Cependant, sa contagiosité n'étant pas apparue qu'après la période d'incubation elle n'avait pu transmettre le virus à son tour.

Dans cette stratégie, la vaccination a aussi joué un rôle pour éviter les formes graves de variole et pour protéger les soignants qui devaient s'occuper des malades et des cas contacts.

En France, l'ultime malade de la variole a été diagnostiqué en 1955. La dernière grande épidémie date de 1972 en Yougoslavie[10].

Le dernier cas recensé dans le monde a été décrit en 1977 en Somalie. C'est en mai 1980, lors de la 33ème Assemblée mondiale de la santé que l'OMS déclare « solennellement que tous les peuples du monde sont désormais libérés de la variole » et « comment des nations œuvrant pour une cause commune peuvent contribuer au progrès humain »[22].

L'OMS recommande que seuls quelques centres agréés puissent détenir et manipuler des stocks de virus variolique (il en été choisi 2) et que chaque pays ayant en sa possession l'agent viral devait le détruire ou le transférer aux 2 centres référents : au CDC à Atlanta, USA ou au VECTOR Labs (centre national de recherche en virologie et biotechnologie) à Koltsovo, Russie. Elle encourage également les recherches sur les orthopoxvirus.

Un comité consultatif de l'OMS a déclaré en 1999 qu'il était important de développer des molécules pour traiter la variole et les autres poxvirus chez les humains car ces infections risquaient de réapparaitre[23].

Le 13 décembre 2019, à l'occasion du 40ème anniversaire de l'éradication de la variole, le Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, Directeur général de l'OMS déclare « A ce jour, la variole est la seule maladie humaine jamais éradiquée, un accomplissement qui montre ce qu'il est possible de faire quand toutes les nations œuvrent de concert. Dans le cas des maladie épidémiques, nous avons une responsabilité commune et une destinée commune ».

H. Stratégie de vaccination en France

La vaccination préventive a été obligatoire en France de 1901 à 1978 en primo-vaccination au cours des 2 premières années de vie, les rappels recommandés dans la 11ème et 21ème année jusqu'en 1984. Une vaccination ou revaccination datant de moins de trois ans était exigée pour les voyageurs à destination de pays endémiques.

Les lois relatives à l'obligation vaccinale ont été modifiées en 2 étapes :

- L'obligation de la primo-vaccination a été suspendue par la loi n°79-520 du 2 juillet 1979, mais maintenait l'obligation de la revaccination et imposait l'immunisation de certaines catégories professionnelles plus exposées au virus (art. L.10 du CSP : personnes exerçant dans un établissement public ou privé de prévention ou de soins) ;
- Loi n°84-404 du 3 mai 1984 suspend ces 2 obligations.

Cependant pour éviter toute nouvelle épidémie de variole en cas de réémergence du virus, plusieurs pays comme la France et les Etats-Unis ont établi des programmes de vaccination d'une partie de leur personnel médical et militaire.

Le législateur a donc prévu que « En cas de guerre, de calamité publique, d'épidémie ou de menace d'épidémie, la vaccination ou la revaccination antivariolique peut être rendue obligatoire par décret ou par arrêtés préfectoraux pour toute personne, quel que soit son âge », art. L.3111-8 du CSP 2001.

L'arrêt de la vaccination contre la variole a rendu une grande partie de la population vulnérable à son infection. Actuellement, dans l'hypothèse du respect du calendrier vaccinal, les personnes âgées de moins de 43 ans, soit environ 53% de la population française (chiffres INSEE 2022), n'ont jamais été vaccinées, les personnes de 44 à 52 n'ont reçu qu'une seule primo-vaccination et les personnes de plus de 52 ans ont reçu au moins un rappel.

La France dispose désormais de stocks de vaccin contre la variole suffisants pour couvrir l'ensemble de la population si nécessaire. Il s'agit des vaccins utilisés en France et dans la majorité des pays d'Europe avant les années 80. Ces vaccins, dont certains ont été fabriqués dans les années 1970, ont été contrôlés par l'Agence française de sécurité des produits de santé (Afssaps). Ces vaccins sont très stables. Ils sont encore actifs et présentent exactement les mêmes caractéristiques qu'à l'époque de leur fabrication. Ils ont été utilisés pour la vaccination de l'équipe nationale d'intervention contre la variole[14].

Différentes stratégies vaccinales[12] existent en fonction de différentes situations en France :

- Situation 1 : (correspond à la situation à la mi-octobre 2001) une menace potentielle existe mais aucune information n'existe sur la possession de virus par des groupes terroristes

- Situation 2 : il existe des informations ou des faits rendant plausible une action terroriste utilisant le virus de la variole
- Situation 3 : au moins 1 cas confirmé a été diagnostiqué **en dehors** du territoire national
- Situation 4 : au moins 1 cas confirmé a été diagnostiqué **sur** le territoire national, on peut aussi inclure dans cette situation une survenue de nombreux cas simultanément sur le territoire français.

- *Situation 1 : vaccination préalable d'une équipe d'intervention contre la variole*

Equipe pluridisciplinaire, capable de mener toutes les actions nécessaires dont l'enquête épidémiologique, la prise en charge médicale et paramédicale, les investigations judiciaires, la vaccination des sujets contacts, la mise en place de mesures de sécurité et de confinement.

- *Situation 2 : vaccination des équipes zonales dédiées*

Equipe composée d'une centaine de personnes pour chaque zone de défense du territoire : personnel médical et paramédical, personnel de secours et de sécurité, personnel administratif, capables de mener les mêmes actions que l'équipe d'intervention mais avec un déploiement plus important sur chaque zone de défense.

- *Situation 3 : vaccination des intervenants de première ligne (personnel de soins, de secours et apparentés)*

Inclusion de l'ensemble de cette population : personnel de santé susceptible d'être au contact des cas ou de matériel contaminé : médecins libéraux et hospitaliers, autres personnels hospitaliers de soins, personnels de laboratoire, personnels de lingerie et mortuaire, personnels de secours tels que les ambulanciers ainsi que les professionnels de santé publique impliqués dans la lutte contre les maladies infectieuses.

Le personnel de soins constitue une catégorie de la population qui serait particulièrement exposée. Lors des 2 dernières épidémies de variole en France survenues en 1952 à Marseille et 1955 en Bretagne, respectivement 15 sur 42 et 18 sur 74 malades étaient des membres du personnel hospitalier. Une stratégie vaccinale ciblée sur ce groupe à risque pourrait être envisagée. Plusieurs options de définition de la population-cible à vacciner dans le cadre de cette stratégie sont à envisager.

- *Situation 4 : vaccination des équipes précédemment citées, des sujets infectés et de leurs contacts*

Dans le cadre de la situation 4, deux stratégies additionnelles ont été considérées, elles se rapprochent de la “Ring vaccination” :

- *Stratégie de vaccination des sujets contact d’un cas* : le premier anneau correspond à la vaccination des individus malades et de leurs cas contacts, le deuxième correspond à la vaccination des cas contacts des cas contacts primaires.
- *Stratégie de vaccination régionale autour des cas*

L’appréciation de la balance bénéfice-risque de ces différentes stratégies de vaccination dépend essentiellement de l’estimation de la fréquence et des effets secondaires de la vaccination.

Puis en cas d’impossibilité de contrôler l’épidémie par les stratégies précédentes, l’ensemble de la population devrait être vaccinée, les données disponibles concernant la persistance de la protection au-delà de 20 ans ne permettant pas de garantir une protection même chez les sujets ayant été revaccinés 2 fois.

Cette stratégie repose sur le traçage des personnes contacts[10]

Un modèle mathématique a permis de comparer 4 différents schémas de vaccination contre la variole aux Etats-Unis[24]. La méthode la moins efficace est celle appelée “Ring vaccination” ou vaccination en anneau autour de tout nouveau foyer : 110 000 décès attendus contre 440 attendus avec la vaccination de masse. Selon le modèle de l’étude : changer au 33ème jour de crise épidémiologique de la vaccination en anneau pour la vaccination de masse entraine 4680 décès et 15 570 cas. La conclusion est que la stratégie utilisée dans ce modèle ne suffirait pas à contrôler une épidémie de variole à notre époque à cause des différences de contacts et qu’il serait plus difficile et long de trouver et vacciner ces contacts. Il faut mettre en perspective que cette étude a été publiée en 2002, à une époque où technologiquement il était plus difficile de mettre en application une politique de contact tracing. On sait avec la crise Covid-19 que la mise en œuvre est simplifiée.

Un autre modèle plus réaliste a montré au contraire l’efficacité de cette vaccination contrôlée avec l’arrêt de propagation plus rapide et moins de morts que la vaccination de masse[25]. Cette stratégie repose sur le fait de vacciner en priorité les personnes qui ont un très grand risque de contracter le virus de la variole : personnes ayant eu un contact rapproché (jusqu’à 2 mètres de distance entre chaque) avec une personne infectée. On retrouve dans cette catégorie la famille, les amis, les collègues, les voisins, les personnels soignants.

Les personnes contacts pouvant être en période d'incubation, il est préférable d'établir un second cercle de vaccination auprès des personnes exposées aux cas contacts.

Tous les membres hospitaliers, les patients ainsi que les visiteurs des établissements de santé devraient être vaccinés.

I. Utilisation comme arme biologique

Comme le virus de la variole est très stable et facile à conserver, à -20°C, il est possible que des pays aient gardé des stocks secrets[23]. On sait par exemple que l'Union soviétique a continué à travailler sur des armes biologiques contenant le virus[26] et que la destruction de tout le stock de leur programme de virus « militarisés » n'a pas pu être entièrement prouvée[10]. Un aérosol de ce virus pourrait contaminer initialement une population importante, compte tenu de la stabilité des virus *orthopox* en aérosol et de la modestie de la dose infectante.

Une attaque biologique impliquant la variole pourrait être conduite de 2 façons :

- une impliquant que les terroristes eux-mêmes s'infectent, quitte à en mourir. Ils pourraient alors se promener dans les centres commerciaux, les aéroports, les métros et les évènements publics (sport, concert, etc…) pour infecter un très grand nombre de personnes. L'efficacité de cette méthode est assez douteuse car les terroristes seraient extrêmement malades avec une capacité limitée de déplacement dans les zones publiques. En effet la maladie ne se transmet pas pendant la période d'incubation et la contagiosité maximale n'est qu'à partir de l'apparition de l'éruption cutanée, qui commence par le visage donc très visible. Si on essaie de cacher cette éruption cutanée, on limite la transmission par les sécrétions respiratoires. De plus les contacts dans les transports publics des pays développés ont rarement résulté en une propagation du virus. Cette stratégie aurait surtout comme conséquence de faire peur à la population, de créer une angoisse politique et sociale.

- la deuxième impliquerait une technologie d'aérosolisation du virus de la variole. Par exemple en utilisant des engins volants type drones qui pourrait en survolant des zones denses de population pulvériser le virus, des aérosols portables dans des manifestations publiques ou la propagation du virus dans les systèmes de ventilation des bâtiments publics.

Le succès de ces méthodes réside dans le fait que les terroristes puissent préparer le virus à subir ces changements de forme, qu'il reste en suspension dans l'air et qu'il ne puisse pas être détruit par les systèmes de filtration de l'air.

Pour maintenir une sécurité quant à l'emploi de pulvérisateurs de particules aérosolisées, les Etats-Unis ont installé des dispositifs capables de détecter la libération d'une grande quantité d'agents biologiques dont le virus de la variole dans les plus grandes villes américaines[10].

L'ampleur d'une épidémie provoquée par une source de virus de la variole résultant d'une action terroriste en France est difficile à préciser. Elle dépend du nombre de personnes contaminées par la source initiale et de la dynamique de la transmission du virus à partir des cas index. Le nombre de personnes contaminées à partir d'une source unique de virus de la variole dépend des modalités de dissémination. Cependant, à partir des informations disponibles à ce jour, la contamination à partir d'un largage par air d'un aérosol contenant du virus, d'un nombre important de personnes ne peut être exclue. D'une part le virus, une fois dispersé par aérosol peut survivre en restant infectieux, selon les conditions de température et d'humidité, de quelques heures à quelques jours. D'autre part, la dose infectante est extrêmement faible, quelques virus suffisent à provoquer une infection. Une flambée épidémique a été causée par la transmission aéroportée d'une infection sévère dans un hôpital en Allemagne[27]. Pendant l'épidémie en Yougoslavie, 111 des 124 cas (90%) de la première province affectée incluaient des membres de même famille, entourage proche ou patients exposés dans les hôpitaux. Quand la propagation a atteint Belgrade, 1 patient atteint de variole hémorragique a infecté 38 personnes, dont 28 (74%) étaient des patients hospitalisés et 8 (21%) des personnels hospitaliers[10].

Comme vu précédemment c'est une maladie très contagieuse mais le nombre de cas secondaires est limité par le fait que les sujets infectés ne sont contagieux qu'à la phase d'état. A ce stade de la maladie, dans le cas d'une variole typique, les sujets présentent une symptomatologie suffisamment prononcée pour limiter leur déplacement et le contact avec d'autres personnes.

Il n'est pas possible d'estimer la valeur du paramètre caractérisant le nombre moyen de cas secondaires induits par un cas index dans une population susceptible, pour la France, à partir des données françaises ou provenant de pays pour lesquels il est permis de penser que les modalités de transmission de la maladie sont comparables. Avant son éradication, sa pathogénicité était tellement importante qu'il suffisait de 50 à 100 premiers cas pour conduire à une épidémie massive. Du fait du déclin de l'immunité contre la variole ne pouvant être déterminé depuis l'arrêt de la vaccination, cet agent est devenu une possibilité en termes de bioterrorisme. Cependant on peut établir que la stratégie utilisée pour éradiquer mondialement le virus fonctionnerait à nouveau et qu'une épidémie survenant de nos jours pourrait être

contrôlée par la surveillance, l'isolement des malades et des cas et la vaccination de ceux-là ainsi que des individus en charge de ces derniers.

Les conséquences d'une résurgence de cette maladie seraient dramatiques :

- Une part importante de la population française (de même que la population mondiale) n'ayant pas été vaccinée n'est pas protégée. En ce qui concerne la part de la population vaccinée il y a plus de 20 ans désormais, le degré de protection est très incertain ;
- La grande mobilité de la population et l'importance des échanges entre les pays et du trafic aérien renforcent le risque de dissémination du virus et d'extension d'une épidémie (à cet égard, la survenue d'un cas de variole dans le monde, quel que soit l'endroit où se situerait ce cas représenterait une réelle menace pour l'ensemble de la communauté internationale) ;
- Le diagnostic de la variole, maladie disparue depuis 25 ans, est un diagnostic « oublié » des médecins et, compte tenu de la contagiosité importante de cette maladie, tout retard au diagnostic serait à l'origine d'un nombre important de cas secondaires et d'une extension de l'épidémie

L'élément clé de la préparation à une réémergence de la variole est de s'assurer que la communauté médicale et le grand public soient entièrement informés sur le sujet de la variole, faisant que les actions prises seront basées sur des faits et non la peur engendrée par cette épidémie.

III. Plan de prévention

A. Plan National de réponse à une menace de variole

Ce plan, actualisé en août 2006 par la Direction Générale de la Santé et écrit conjointement avec la Direction de l'Hospitalisation et de l'organisation des soins, du Haut Fonctionnaire de Défense, de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et de l'Institut de Veille Sanitaire.

Il a pour but de servir de référence pour la pratique des exercices nationaux et départementaux et en cas de réémergence de la variole. Constitué de 13 parties, il y est décrit précisément :

- Les modalités de préparation à l'organisation de la stratégie de vaccination sur l'ensemble du territoire ;
- La surveillance, alerte et les enquêtes épidémiologiques : comprenant la définition des cas ;
- Le déclenchement du plan Biotox ;
- L'accueil et la prise en charge des malades en précisant les modalités de régulation, transport sanitaire, accueil hospitalier, isolement, protection du personnel, prévention de la transmission nosocomiale, prise en charge thérapeutique et mesures funéraires ;
- La prise en charge des sujets contacts et des sujets exposés ;
- L'organisation de la vaccination collective ;
- Le stockage et l'acheminement des vaccins et du matériel de vaccination ;
- La décontamination des locaux, équipements et matériels ;
- La détection environnementale
- La communication auprès des professionnels de santé et du grand public ;
- Les aspects fondamentaux du virus de la variole[14].

Il décrit la constitution de l'équipe nationale d'intervention contre la variole qui comprend une équipe dédiée hospitalière de la zone de Paris (AP-HP), des épidémiologistes de l'InVS, des personnels du ministère de la Justice, de l'Intérieur (police, sécurité civile, sapeur-pompier) et de la Défense (gendarmes) ainsi que du personnel administratif.

Afin de permettre la prise en charge à tout moment de l'année du ou des cas et ce 24h/24, on dénombre : 61 cliniciens (infectiologues, internistes, réanimateurs, pédiatres) ; 15 infirmiers, 15 aides-soignants ; 10 brancardiers ; 10 personnels de SMUR ; 10 manipulateurs radio, 10 personnels de laboratoire amenés à manipuler les prélèvements des patients ; 5 épidémiologistes ; 10 personnels administratifs ; des sapeurs-pompiers ; des forces de l'ordre ;

des personnels du ministère de la justice. Ce ne sont que des volontaires ayant bénéficié au moins d'une vaccination antérieure contre la variole et ne présentant pas de contre-indications à celle-ci (ni leur entourage).

Pour chaque zone de défense, l'équipe dédiée zonale est composée d'une centaine de personnels de santé des hôpitaux de référence de la zone de défense, ainsi que de personnels chargés des tâches de sécurité et d'ordre publics, du secours à personnes, du déminage et des enquêtes judiciaires[14]. Les 7 zones de défense sont composées des CHU de Paris, Lille, Bordeaux, Rennes, Lyon, Marseille mais aussi CHR de Cayenne, Saint-Denis de la Réunion et Fort de France.

On retrouve ensuite les personnels de première ligne : composés d'environ 2 millions de personnes.

Cette organisation permet de pouvoir gérer, en cas de réémergence du virus de la variole confirmée et rendu publique par l'OMS, l'ensemble des mesures nécessaires et ce sans délai.

En cas de situation épidémique incontrôlable, ce plan permet aussi de mettre en place une campagne de vaccination exceptionnelle sur l'ensemble du territoire.

B. Déclenchement d'une alerte

La variole est une maladie à déclaration obligatoire. Il existe donc un formulaire Cerfa n°12218*03 appelé Fiche de notification des orthopoxviroses (Annexe 9) pour pouvoir la déclarer aux instances de santé. Le décret n°2002-1089 du 7 août 2002, paru au Journal Officiel du 11 août 2002, a prévu le signalement en urgence et la notification des cas de variole et autres orthopoxviroses. La qualité de la prise en charge des sujets infectés par un agent biologique ou suspectés de l'être va dépendre de la rapidité à lancer l'alerte. Cependant, il est difficile de déterminer un premier cas infecté et la source de cette infection.

Les cas se définissent comme suit[14] :

- Cas certain : confirmé biologiquement
- Cas suspect :
  - Niveau 1 : éruption caractérisée de la variole,
  - Niveau 2, 3 et 4 : chez un sujet sans lien épidémiologique avec un cas certain → syndrome pseudo-grippal suivi d'une éruption maculo-papuleuse ; chez un sujet avec un lien épidémiologique avec un cas certain : tout syndrome pseudo-grippal.

- Cas contact :
    - A risque élevé : toute personne ayant eu un contact face-à-face proche avec le malade (<2m ou dans la même pièce), depuis le début de la fièvre jusqu'à la chute des croûtes ; toute personne ayant été exposée à une source confirmée de virus, comme lors d'une aérosolisation ; personnel ayant été en contact étroit avec des éléments de literie du malade atteint de variole, ayant participé à l'élimination des déchets médicaux infectieux non conditionnées de façon sécurisée, ayant participé à la désinfection des locaux ayant abrité le malade ou ayant participé à la pris en charge des corps,
    - A risque faible : toute personne ayant partagé les mêmes transports collectifs que des cas de variole mais chez qui on ne peut exclure un contact proche ; toute personne ayant séjourné dans des pièces partageant le même système de ventilation que des pièces où sont passées des cas contagieux ; toute personne appartenant à l'entourage proche des sujets contacts à risque élevé.

Parfois les attaques terroristes sont immédiatement revendiquées. Cela aide à l'identification de l'agent biologique utilisé et des premiers sujets directement exposés à cette contamination. A la suite, il faut donc informer toutes les personnes présentes à ce moment-là, qu'elles soient symptomatiques ou non.

Il arrive aussi que les attaques bioterroristes ne soient pas revendiquées tout de suite voire ne le soient pas du tout, même si l'intérêt des terroristes est aussi de créer des mouvements de panique et perturber la société dans sa globalité : économie, santé, gouvernement. Les personnes infectées vont donc être diagnostiquées hors contexte terroriste :

- A la suite de symptômes, se rendre en consultation chez un médecin généraliste ou en officine pour un conseil. Si c'est le cas, il va falloir pour ces professionnels de santé puissent déterminer la potentielle maladie avant de pouvoir faire des analyses complémentaires. Hors la plupart des agents biologiques utilisés dans le bioterrorisme ne sont pas assez connus (rareté, éradication depuis plusieurs années dans le pays concerné, enseignement insuffisant). Pour cela, l'annexe 10 répertorie les fréquents signes cliniques des agents possibles. Il est à mettre à disposition du plus grand nombre de professionnels de santé. S'il y a une augmentation anormale d'infections inhabituelles, il faut signaler le plus rapidement possible aux autorités de santé ce changement anormal ;
- Par un laboratoire d'analyses médicales sur prélèvement biologique ;

- Par une structure hospitalière, un cas suspect se rendant aux urgences ou à une consultation ;
- Par les pompiers ou le SAMU ;
- Par les autorités sanitaires étrangères.

Toutes ces personnes ou instances doivent concourir à lancer une alerte le plus rapidement possible en cas d'attaques bioterroristes avérées ou d'un cas clinique suspect.

L'importance est le signalement rapide à un acteur référent dans ce domaine : les services de maladies infectieuses et tropicales de centres hospitaliers référents ; le médecin inspecteur de santé publique d'une ARS ; d'autres tutelles comme les ministères ; etc...

Dès lors que la DGS sera informée de la confirmation par PCR d'un premier cas d'orthopoxvirose, le centre de crise du Ministère de la santé sera activé en lien avec le Centre opérationnel de gestion interministériel des crises (COGIC) et les services du Secrétariat général de la défense nationale (SGDN) (si cette cellule n'a pas déjà été activée par un niveau d'alerte moindre), afin que le gouvernement décide de l'opportunité du déclenchement du plan Biotox (si celui-ci n'a pas déjà été déclenché)[14].

L'alerte enclenche plusieurs actions (cf. Annexe 11) :
- La mise en place de la cellule de crise "centrale" nationale ;
- L'activation du centre référent de la zone concernée selon les modalités prévues ;
    - La direction de l'hôpital ou son représentant, celui-ci devant activer le plan blanc local, après avoir vérifié la validité de l'information reçue,
    - Prévenir le service des maladies infectieuses et tropicales référent sur le numéro prédéterminé. Le chef de son service ou son représentant, soit directement, soit par l'intermédiaire de son service ou l'administration de l'hôpital lorsque l'attaque a lieu la nuit ou un jour férié, doit être immédiatement contacté (24h par jour, 365j par an) ;
- Activer les services chargés d'assurer les transports et les transferts des malades, SAMU, sapeurs-pompiers, si ceux-ci ne sont pas déjà informés.
- Activation des différentes modalités du plan blanc.

Il doit être immédiatement vérifié que tous les éléments du système sont en état de fonctionner : disponibilité des acteurs et du matériel.

Les responsables des services cliniques qui pourraient être amenés à recevoir des patients contaminés, ceux des différents laboratoires (microbiologie, biologie, etc ...), le responsable de la médecine du travail et toute personne jugée utile pour le bon fonctionnement du plan (représentant du personnel, syndicats, etc ...) doivent être immédiatement informés.

Très vite une information claire, précise et adaptée doit être assurée, largement diffusée et régulièrement actualisée.[1]

C. Vaccination dans le cadre du plan Variole

A partir du basculement dans la situation 4 (cf. partie I, chapitre K), le suivi des cas contacts doit impérativement entrer en jeu :

- Les sujets contact à risque élevé : vaccination dans les 3 à 4 jours suivant l'exposition dans un site de vaccination
- Les sujets contact à risque faible : vaccination dans les mêmes délais en respectant certaines contre-indications (cf. figure 5)
- Les sujets contacts non symptomatiques n'ont pas à être isolés en règle générale, mais devront prendre leur température une fois par jour. En cas d'hyperthermie (T°>38°C), devront être hospitalisés en isolement.
- Les sujets contacts vaccinés et vivant dans le même foyer que des personnes présentant des contre-indications médicales à la vaccination devront être isolés jusqu'à la chute des croûtes de la lésion vaccinale (environ 3 semaines) pour éviter les risques d'accident d'inoculation.

Ce suivi doit être organisé au niveau de chaque département pendant 18 jours[14].

En cas d'échappement de la propagation du virus de la variole, la vaccination globale doit être mise en place. La DGS a fixé comme objectif un délai de 14 jours pour vacciner 60 millions d'individus vivant sur le territoire français. Cette organisation devrait s'activer sous 24 heures maximum[14]. Pour cela, il a été prévu l'installation de structures appelées « unité de vaccination de base » (UVB) capables de vacciner 1000 personnes par jour. Les capacités de mobilisation nationale permettent une ouverture de 4600 UVB en 24 heures.

Selon l'agencement et la population d'un territoire, il peut y être déployé une ou plusieurs UVB par site, à distance des établissements hospitaliers pour ne pas encombrer l'organisation de ces derniers.

Dans le plan il est indiqué qu'en plus des médecins, les infirmiers sont habilités à pratiquer les vaccinations en application d'une prescription médicale ou d'un protocole écrit défini

précisément. Il y est aussi mentionné que les étudiants infirmiers de 3ème année pourront être mobilisés en considérant l'UVB comme un terrain de stage[14]. Les pharmaciens ne sont pas impliqués dans ce dispositif car la vaccination par d'autres professionnels de santé n'a été autorisé qu'après la publication de ce document (cf. partie K.a. Rôle du pharmacien d'officine dans la vaccination).

Sujet "NON CONTACT, NON EXPOSE"	**Sujet "CONTACT A RISQUE FAIBLE D'EXPOSITION AU VIRUS"**	**Sujet "CONTACT A RISQUE ELEVE D'EXPOSITION AU VIRUS"**
Affections cutanées		
Dermatoses érythémato-squameuses disséminées (risque d'érythrodermie) : - Eczéma en évolution / antécédent quelle que soit l'ancienneté - Dermatite atopique en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté - Psoriasis étendu en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté - Toxidermie grave (maladie de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) / allergie connue à un des composants du vaccin (érythromycine, vert brillant, phénol) / antécédent de réaction allergique au vaccin antivariolique	Dermatoses érythémato-squameuses disséminées (risque d'érythrodermie) : - Eczéma en évolution / antécédent quelle que soit l'ancienneté - Dermatite atopique en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté - Psoriasis étendu en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté - Toxidermie grave (maladie de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) / allergie connue à un des composants du vaccin (érythromycine, vert brillant, phénol) / antécédent de réaction allergique au vaccin antivariolique	
Autres dermatoses potentiellement érythrodermiques en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté : maladie de Darier, pityriasis rubra pilaire, pemphygus foliacé, lichen plan bulleux	Autres dermatoses potentiellement érythrodermiques en poussée / antécédent quelle que soit l'ancienneté : maladie de Darier, pityriasis rubra pilaire, pemphygus foliacé, lichen plan bulleux	

Contre-indications temporaires de la vaccination = contre-indications retenues jusqu'à résolution de l'affection cutanée puis vaccination en dehors de la zone lésée : brûlures, impétigo, varicelle, zona, herpès, acné sévère (acné conglobata), pyodermite, psoriasis limité à quelques plaques, incision chirurgicale non cicatrisée, pathologie oculaire (conjonctive et cornée) entraînant des lésions prurigineuses ou une inflammation	Varicelle, zona	
Affections malignes évolutives		
Lymphome hodgkinien ou non, leucémie, toute affection maligne localisée ou généralisée, évolutive, traitée par chimiothérapie ou radiothérapie interrompue depuis moins de 2 mois / antécédent de maladie de Hodgkin	Lymphome hodgkinien ou non, leucémie, toute affection maligne localisée ou généralisée, évolutive, traitée par chimiothérapie ou radiothérapie interrompue depuis moins de 2 mois / antécédent de maladie de Hodgkin. **Contr-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible.**	Lymphome hodgkinien ou non, leucémie, toute affection maligne localisée ou généralisée, évolutive, traitée par chimiothérapie ou radiothérapie interrompue depuis moins de 2 mois / antécédent de maladie de Hodgkin. **Contr-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible.**
Déficits immunitaires congénitaux ou acquis / maladies du système immunitaire		
Sujets séropositifs pour le VIH / patients atteints de SIDA	Sujets séropositifs pour le VIH / patients atteints de SIDA. Si CD4 > 300/mm3 : pas de contre-indications. Si CD4 < 300/mm3 : **contre-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible. Initiation ou réadaptation du traitement rétroviral afin de restaurer plus rapidement l'état immunitaire**	Sujets séropositifs pour le VIH / patients atteints de SIDA. Si CD4 > 300/mm3 : pas de contre-indications. Si CD4 < 300/mm3 : **contre-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible. Initiation ou réadaptation du traitement rétroviral afin de restaurer plus rapidement l'état immunitaire**

Ammaglobulinémie, hypogammaglobulinémie, autres déficits immunitaires non iatrogènes, lymphopénie sévère, granulomatose septique chronique	Ammaglobulinémie, hypogammaglobulinémie, autres déficits immunitaires non iatrogènes, lymphopénie sévère, granulomatose septique chronique : **contre-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible**	Ammaglobulinémie, hypogammaglobulinémie, autres déficits immunitaires non iatrogènes, lymphopénie sévère, granulomatose septique chronique : **contre-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible**
Les maladies auto-immunes sont considérées comme une contre-indication à la vaccination lorsque leur évolution induit un déficit immunitaire (ex : PAR ou LEAD en poussée) ou dont le traitement induit une immunodépression	Les maladies auto-immunes sont considérées comme une contre-indication à la vaccination lorsque leur évolution induit un déficit immunitaire (ex : PAR ou LEAD en poussée) ou dont le traitement induit une immunodépression : **contre-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible**	**Pas de contre-indication mais arrêt momentané du traitement immunosuppresseur**
Traitements susceptibles d'avoir un effet immunosuppresseur : - Corticothérapie par voie systémique (orale ou parentérale). Les corticoïdes inhalés ne sont pas une contre-indication. Les corticoïdes à usage topique devront être arrêtés temporairement. - Antinéoplasiques (agents alkylants, antimétabolites, alcaloïdes antibiotiques cytotoxiques) - Immunomodulateurs (cyclosporine, tacrolimus, mycophénolate...) - Transplantation d'organes - Transplantation médullaire datant de moins d'un an ou réaction du greffon contre l'hôte.	Traitements susceptibles d'avoir un effet immunosuppresseur : - Corticothérapie par voie systémique (orale ou parentérale). Les corticoïdes inhalés ne sont pas une contre-indication. Les corticoïdes à usage topique devront être arrêtés temporairement. - Antinéoplasiques (agents alkylants, antimétabolites, alcaloïdes antibiotiques cytotoxiques) - Immunomodulateurs (cyclosporine, tacrolimus, mycophénolate...) - Transplantation d'organes - Transplantation médullaire datant de moins d'un an ou réaction du greffon contre l'hôte. **Contre-indication retenue. Mise en œuvre d'une surveillance stricte du sujet ainsi que de toute thérapeutique disponible**	**Pas de contre-indication mais arrêt momentané du traitement immunosuppresseur**
Autres contre-indications		
Maladies du système nerveux central : neurodégénératives, infectieuses ou tumorales évolutives	Maladies du système nerveux central : neurodégénératives, infectieuses ou tumorales évolutives	
Femme enceinte	Femme enceinte	

HTA reconnue, cardiopathie ischémique, ATCD de myocardiopathie		
Enfant de moins d'1 an		
Maladie infectieuse aiguë en cours	Rougeole en cours	
Vaccination datant de moins de 15 jours par un vaccin vivant atténué		

Figure 5 : Contre-indications à la vaccination du plan Variole[14]

En cas de vaccination dans le cadre de ce plan, sauf avis contraire des instances de santé, ce sont les vaccins Pourquier et Aventis-Pasteur qui seront utilisés (Annexes 12 et 13). Le stock national s'élève à plus de 70 millions de doses réparties entre ces 2 vaccins[14].

Le personnel prenant en charge les malades doit porter une tenue de protection adéquate. Ils devront être équipés de :

- Gants en latex ou vinyle (non stériles),
- Blouse à usage unique et surblouse,
- Sur-chaussures,
- Lunettes de protection,
- Calot ou charlotte,
- Masque de type FFP2 ou FFP3

Tous ces EPI doivent être triés et placés dans des sacs de déchets à risque infectieux.

IV. Gestion des crises sanitaires à venir

A. Problématique des crises sanitaires

Le risque biologique comme vu précédemment regroupe plusieurs sources initiales : le bioterrorisme mais aussi la bio-erreur et l'émergence ou la résurgence. La conséquence de ces sources est le développement d'une maladie infectieuse inhabituelle dont l'agent causal doit être rapidement détecté et identifié pour rendre efficaces les contre-mesures de prévention, protection et de traitement (curatif et préventif)[7].

Il existe 2 principaux risques :

- Naturel
  - Agents infectieux ordinaires : méningites, tuberculose, grippe, gale...
  - Agents infectieux rares : charbon, fièvres hémorragiques type Ebola, rage...
  - Emergents : SRAS, prions, COVID-19 ou à potentiel réémergent : variole.
- Non naturel
  - Bioterrorisme : charbon, variole, peste, toxines...
  - Accidentel : charbon à Sverdlovsk (URSS, 1979), maladie à virus Marburg à Marburg (Allemagne, 1967)
  - Militaire : agents de guerre biologique utilisés lors de conflits
  - Accident de fabrication ou de transport de souches dangereuses (ces 2 types sont soumis à des réglementations particulières)

Les dernières années ont montré que l'émergence ou la réémergence de maladies épidémiques comme les infections virales dues au coronavirus en 2003 (SARS-CoV-1), 2012 (MERS-CoV), à filovirus Ebola en 2014 et coronavirus à nouveau en 2019 (SARS-CoV-2)[28] pouvaient apparaître à tout moment et avoir des conséquences néfastes sur le gouvernement quel que soit le pays, en particulier en encombrant le système de santé et en perturbant l'organisation habituelle de celui-ci ; mais aussi des répercussions économiques suite aux modifications de l'activité générale du pays pour tenter de stopper l'endiguement de nouveaux cas de cette maladie.

Les activités intenses de tourisme, de voyages et de mouvements de population toujours en constante augmentation entraînent avec elles un risque de propagation beaucoup plus important de n'importe quelle infection. Comme on peut le voir depuis mai 2022[29], une épidémie du virus de la variole simienne (Monkeypox virus) sévit actuellement dans des pays habituellement non touchés par le virus. Les cas recensés sont survenus principalement, mais pas uniquement, chez

des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) multipartenaires, sans lien direct avec des personnes de retour de zone endémique, mais cela n'exclue pas non plus la possibilité de cas importés de ces zones-là[18]. La mortalité pour cette infection varie de 1 à 17%[28].

La HAS a rapidement émit son avis recommandant la mise en œuvre d'une stratégie vaccinale réactive en post-exposition puis rapidement à la suite une vaccination en préexposition pour les personnes à très haut risque d'exposition. Cette vaccination peut être faite par les pharmaciens d'officine dans le cadre de l'arrêté du 22 septembre 2022 modifiant l'arrêté du 9 juillet 2022 relatif à la vaccination contre le Monkeypox virus.

Dans son dernier avis, elle ne recommande pas d'élargir la vaccination aux professionnels de santé à très haut risque d'exposition professionnelle au Monkeypox virus. C'est une décision cohérente avec les données épidémiologiques disponibles qui indiquent que ces professionnels sont finalement à très faible risque de le contracter grâce aux mesures d'hygiène habituelle et le port d'équipement de protection individuelle[30].

B. Place actuelle des officines

L'officine est une structure privilégiée pour entretenir un contact fréquent avec les patients : environ 4 millions de personnes entrent chaque jour dans une pharmacie[31]. C'est un lieu où les patients prennent à la fois leurs traitements prescrits mais peuvent aussi prendre tout autre produit de santé : l'équipe officinale a donc une connaissance globale du patient. Au départ, elle joue un rôle de dispensation des médicaments et du conseil associé. Puis au vu de l'espérance de vie des Français en augmentation et le nombre toujours plus important de maladies chroniques, prenant en compte les inégalités territoriales d'accès aux soins, de nouvelles missions ont été créées, en coordination avec les autres professionnels de santé, comme la prévention, le suivi des patients et de leurs traitements.

La prévention concerne toute action visant à empêcher la survenue d'une maladie ou à la dépister au plus tôt, pour cela le pharmacien d'officine peut :

- Pratiquer certaines vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal ou lors d'épidémie (cf. partie a. Rôle du pharmacien d'officine dans la vaccination) ;
- Participer au dépistage organisé du cancer colorectal ;
- Réaliser des tests d'orientation diagnostic des angines ;
- Participer au dépistage et à la prise en charge des cystites aiguës chez les femmes.[31]

La mission d'accompagnement et de suivi peut passer par l'entretien pharmaceutique concernant le traitement chronique par anticoagulants oraux, le traitement chronique par corticoïdes inhalés contre l'asthme ; les traitements anticancéreux par voie orale ; le bilan de médication partagé pour les patients âgés prenant plusieurs médicaments.[31]

Dans le cadre de 4 structures spécifiques le pharmacien peut participer à l'exercice coordonnée formalisé en tant que pharmacien correspondant. Il va alors avoir des missions, pour améliorer et protéger l'état de santé de la population et réduire les inégalités sociales et territoriales de santé, telles que :

- Participer aux actions de prévention et à l'efficience du parcours de soins,
- Avec la possibilité de renouveler et ajuster certains traitements chroniques avec l'accord du médecin ce qui permet de réduire les délais de prise en charge d'une pathologie courante, de répondre de façon adéquate et rapide à une demande fréquente et d'améliorer la sécurité de prise en charge,
- Assurer un premier recours de soins.

Pour chacune de ces nouvelles missions, le pharmacien doit suivre des formations spécifiques et maintenir ses acquis par l'obligation de formation continue.

C. Rôle du pharmacien d'officine dans la vaccination

La vaccination faite par les pharmaciens d'officine est pratiquée depuis les années 1990 dans plusieurs pays comme le Canada, l'Irlande, la Suisse, le Portugal, le Royaume-Uni, l'Australie et les Etats-Unis[32]. Pour la France ce n'était pas le cas jusqu'en 2017.

L'OMS et la Commission européenne ayant fixé l'objectif de vaccination contre la grippe saisonnière pour les personnes à risque à 75% et celui-ci n'ayant pas été suffisamment atteint (45,6% pour la saison 2016-2017, *source InVS*), en février 2018, la DGS a saisi la HAS pour élargir l'offre vaccinale antigrippale. Son objectif est de simplifier le parcours vaccinal de la population via d'autres professionnels de santé libéraux : sage-femmes, pharmaciens et infirmiers. La HAS devait établir l'intérêt et les conditions d'une extension des compétences en matière de vaccination de ces professionnels paramédicaux pour les vaccins de l'enfance, de l'adolescence, des jeunes adultes et adultes ainsi que les formations et/ou prérequis nécessaires à la pratique de ces vaccinations[32]. Deux réponses étaient attendues : mai 2018 pour la vaccination grippale et premier trimestre 2019 concernant les autres.

Afin de favoriser la couverture vaccinale antigrippale des Français, une expérimentation a été mise en place pour la saison 2017-2018 et 2018-2019 par la loi de financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2017 qui prévoit la possibilité pour les pharmaciens de réaliser eux-mêmes cette vaccination sans prescription médicale préalable[32]. 4 régions ont été choisies pour l'expérimentation : Auvergne-Rhône-Alpes, Nouvelle Aquitaine, Hauts-de-France et Occitanie. Ces pharmaciens d'officine pouvaient vacciner « […] les personnes adultes âgées de 18 ans et plus, ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur à l'exception des femmes enceintes et des personnes qui n'ont jamais été vaccinées contre la grippe […]. Les personnes à risque particulier (terrains immunodéprimés, antécédents de réaction allergique à une vaccination antérieure, patients présentant des troubles de la coagulation ou sous traitement anticoagulants) identifiées par le pharmacien lors de l'entretien pré-vaccinal sont orientées vers leur médecin traitant » Art. 3 de l'arrêté n°2017-985 du 10 mai 2017.

Ce dernier précise aussi les objectifs pédagogiques de la formation vaccinale lors des études en vue du diplôme d'Etat de docteur en pharmacie.

En prenant en compte le bilan de l'expérimentation, les données de sécurité des vaccins inactivés contre la grippe, les expériences étrangères de la vaccination par les pharmaciens, la HAS recommande :

- D'harmoniser les publics ciblés entre professionnels de santé et de définir les populations éligibles à la vaccination, indépendamment du vaccinateur, en se fondant sur les recommandations vaccinales contre la grippe ;
- Que la vaccination puisse être proposée et réalisée par les sage-femmes, infirmiers et par les pharmaciens, sans prescription médicale préalable, à tous les individus dès lors qu'ils sont éligibles aux recommandations vaccinales ;
- De renforcer les exigences associées en termes de formation, de traçabilité de la vaccination et de suivi de l'impact de l'extension des compétences professionnelles ;
- De limiter les occasions manquées de vaccination en multipliant les lieux possibles de vaccination ;

D'accompagner ces mesures d'extension des compétences des professionnels de santé par des campagnes d'information.

C'est la première phase de l'extension de la mission de vaccination par le pharmacien. Qui se suit par un second temps en 2018, les pharmaciens d'officines sont autorisés, à pratiquer la vaccination contre la grippe saisonnière, sans prescription médicale, à des publics plus larges précisés dans les nouvelles conditions fixées par arrêté[33]. Un arrêté en novembre 2021 permet

aux pharmaciens de vacciner contre la grippe les personnes majeures non ciblées par les recommandations vaccinales.

Puis avec la survenue de l'épidémie de coronavirus et ce depuis mars 2021, l'autorisation a été élargie concernant les vaccins contre la Covid-19 au paragraphe 7ter de l'article 5 de l'arrêté du 1er juin 2021 relatif aux mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé maintenues en matière de lutte contre la Covid-19 par « Les pharmaciens d'officine, des pharmacies mutualistes et de secours minières mentionnés au 2° du II de l'article R. 5125-33-8 du code de la santé publique et, à condition qu'ils aient suivi une formation spécifique à la vaccination contre la covid-19, dispensée et attestée par un professionnel de santé formé à l'administration des vaccins, les autres pharmaciens d'officine, des pharmacies mutualistes et de secours minières en exercice peuvent :

- 1° Prescrire les vaccins dont la liste figure aux I et II de l'annexe 1 à toute personne, à l'exception des femmes enceintes, des personnes présentant un trouble de l'hémostase et des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique à un des composants de ces vaccins ou ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première injection

- 2° Administrer les vaccins dont la liste figure aux I et II de l'annexe 1 à toute personne, à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique à un des composants de ces vaccins ou ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première injection. »

<table>
<tr><th colspan="3">Réglementation dérogatoire vaccination COVID
à l'officine et pharmacies mutualistes et de secours minières</th></tr>
<tr><td>Statut des vaccins*</td><td colspan="2">PMO (liste I des substances vénéneuses)
Stocks d'Etat</td></tr>
<tr><td colspan="3">Prescription du vaccin</td></tr>
<tr><td>Prescripteurs</td><td>- Les pharmaciens formés et déclarés à l'ARS selon la réglementation de droit commun</td><td>- Les autres pharmaciens ayant suivi une formation spécifique à la vaccination contre la Covid-19, dispensée et attestée par un professionnel de santé formé à l'administration des vaccins</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Population cible</td><td colspan="2">Aux personnes agées de 12 ans et plus, à l'exception:
- des femmes enceintes,
- des personnes présentant un trouble de l'hémostase (les personnes sous traitement anti-coagulant ne sont pas concernées par cette restriction)
- des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique à un des composants de ces vaccins ou ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première injection
NB : Uniquement les vaccins à ARNm ou à vecteur viral</td></tr>
<tr><td>Aux enfants âgés de 5 à 11 ans, à l'exception de ceux présentant un trouble de l'hémostase ou ayant des antécédents de syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique suite à une infection à la covid-19 ou ayant des antécédents de réaction anaphylactique à un des composants de ces vaccins ou ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première injection</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">NB: Etudiants en pharmacie (avec ou sans certificat de remplacement) et préparateurs en pharmacie ne sont pas habilités à prescire ces vaccins</td></tr>
<tr><td colspan="3">Administration du vaccin</td></tr>
<tr><td>Vaccinateurs</td><td>- Les pharmaciens formés et déclarés à l'ARS selon la réglementation de droit commun

- Les étudiants de 2ème cycle (4ème et 5ème année) et de 3ème cycle court de pharmacie (6ème année parcours officine ou industrie y compris munis d'un certificat de remplacement), à condition qu'ils aient suivi soit les enseignements théoriques et pratiques relatifs à la vaccination dans le cadre de leur cursus, soit une formation spécifique à la vaccination contre la Covid-19, dispensée et attestée par un professionnel de santé formé à l'administration des vaccins, sous la supervision d'un pharmacien lui-même habilité à vacciner

- Les étudiants en pharmacie de 3ème cycle durant leur stage de pratique professionnelle à l'officine (6ème année) et auprès de leur maître de stage agréé, sous réserve d'avoir suivi soit les enseignements théoriques et pratiques relatifs à la vaccination dans le cadre de leur cursus, soit une formation spécifique à la vaccination contre la covid-19, dispensée et attestée par un professionnel de santé formé à l'administration des vaccins</td><td>- Les autres pharmaciens, à condition qu'ils aient suivi une formation spécifique à la vaccination contre la Covid-19, dispensée et attestée par un professionnel de santé formé à l'administration des vaccins

- Les préparateurs en pharmacie, à condition qu'ils aient suivi une formation spécifique, dispensée et attestée par un professionnel de santé formé à l'administration des vaccins et sous la supervision d'un pharmacien lui-même habilité à vacciner.

- Jusqu'au 30 septembre 2022 et uniquement à partir de 20h , les dimanches et jours fériés : les médecins, les infirmiers, les professionels de santé retraités, l'ensemble des étudiants de santé pouvant déjà injecter les vaccins contre la covid-19 et ayant suivi la formation requise et sous la supervision d'un pharmacien, à l'exception des étudiants en 3ème cycle d'études de médecine principalement mobilisés dans les établissements de santé.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Population cible</td><td colspan="2">Aux personnes agées de 12 ans et plus, à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique à un des composants de ces vaccins ou ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première injection.
NB : Uniquement les vaccins à ARNm ou à vecteur viral</td></tr>
<tr><td>Aux enfants âgés de 5 à 11 ans, à l'exception de ceux présentant un trouble de l'hémostase ou ayant des antécédents de syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique suite à une infection à la covid-19 ou ayant des antécédents de réaction anaphylactique à un des composants de ces vaccins ou ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première injection</td><td></td></tr>
</table>

Figure 6 : Réglementation dérogatoire vaccination COVID à l'officine, pharmacies mutualistes et de secours minières.

Grâce au service datavaccin-covid, on peut connaître le nombre hebdomadaire d'injections réalisées par les pharmaciens. En janvier 2022, les pharmaciens représentaient près de 60% des vaccinateurs[33].

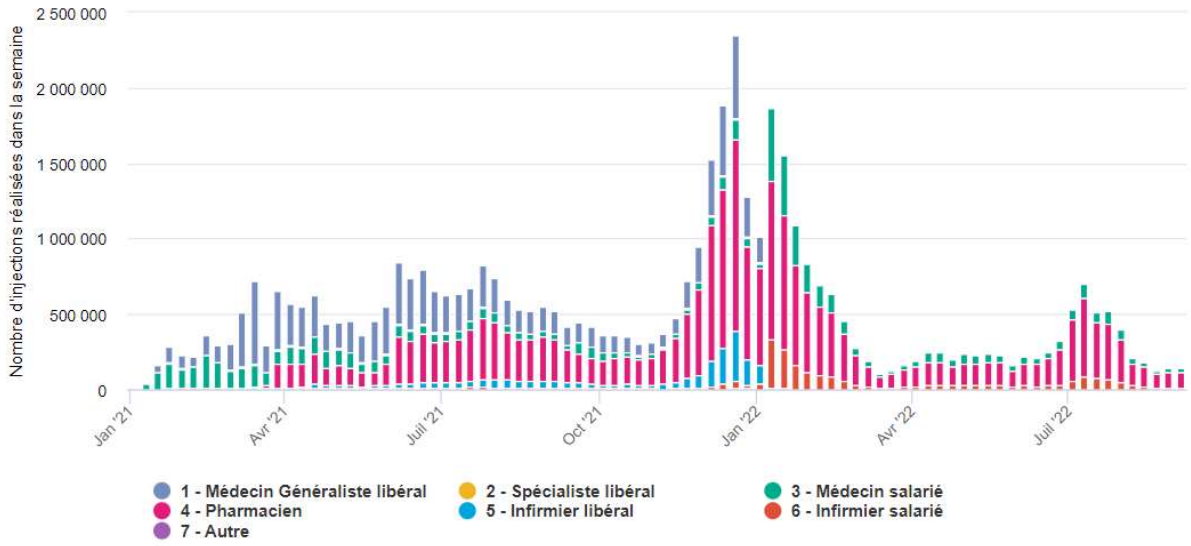


Figure 7 : Nombre hebdomadaire d'injections de vaccin Covid 19 réalisées par catégorie de professionnel de santé hors centre de vaccination et établissement de santé.

C'est pour toutes ces raisons que la HAS a ensuite recommandé que pour l'ensemble des vaccins recommandés chez les personnes de 16 ans et plus du calendrier vaccinal :

- L'acte d'administration soit élargi aux infirmiers, pharmaciens et sage-femmes. La HAS précise que ces nouvelles compétences en matière d'administration ne nécessitent pas de prescription de l'acte d'injection par un médecin.
- L'acte de prescription soit élargi aux infirmiers, pharmaciens et sage-femmes (pour tous les adolescents de plus de 16 ans et les adultes, à l'exception des vaccins vivants chez les personnes immunodéprimées)[33].

Dans l'article L5125-1-1 A du Code de la Santé Publique, alinéa 9, il est écrit que les pharmaciens d'officine « peuvent effectuer les vaccinations dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis de la Haute Autorité de santé. Cet arrêté peut autoriser, après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, la prescription par les pharmaciens de certains vaccins. »

Et c'est l'arrêté du 21 avril 2022 qui fixe les conditions de cette vaccination :

- Article 1 : « En application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique, les pharmaciens d'officine, des pharmacies mutualistes et de secours minières sont autorisés à administrer les vaccinations suivantes :

- 1° Vaccination contre la grippe saisonnière ;
- 2° Vaccination contre la diphtérie ;
- 3° Vaccination contre le tétanos ;
- 4° Vaccination contre la poliomyélite ;
- 5° Vaccination contre la coqueluche ;
- 6° Vaccination contre les papillomavirus humains ;
- 7° Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque ;
- 8° Vaccination contre le virus de l'hépatite A ;
- 9° Vaccination contre le virus de l'hépatite B ;
- 10° Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe A ;
- 11° Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B ;
- 12° Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C ;
- 13° Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe Y ;
- 14° Vaccination contre le méningocoque de sérogroupe W ;
- 15° Vaccination contre la rage.

Pour ces vaccinations, ils utilisent des vaccins monovalents ou associés. »

- Article 2 : « Les pharmaciens d'officine, des pharmacies mutualistes et de secours minières sont autorisés à pratiquer la vaccination mentionnée au 1° de l'article 1er aux :
  - 1° Personnes majeures pour lesquelles cette vaccination est recommandée dans le calendrier des vaccinations en vigueur, à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure ;
  - 2° Personnes majeures non ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur, à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure ;
  - 3° Personnes mineures âgées de 16 ans et plus pour lesquelles cette vaccination est recommandée dans le calendrier des vaccinations en vigueur, à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure. »
- Article 3 : « Les pharmaciens d'officine, des pharmacies mutualistes et de secours minières sont autorisés à administrer les vaccinations mentionnées aux 2° à 15° de l'article 1er aux :
  - 1° Personnes mineures âgées de 16 ans et plus pour lesquelles ces vaccinations sont recommandées dans le calendrier des vaccinations en vigueur ;

- 2° Personnes majeures pour lesquelles ces vaccinations sont recommandées dans le calendrier des vaccinations en vigueur. »

Cette extension de l'autorisation d'administration des vaccins s'inscrit dans le cadre de la stratégie « Ma Santé 2022 ».[33]

Dernièrement, les pharmaciens d'officines ont été autorisés à vacciner les individus répondant aux critères de vaccination dans le cadre de la diffusion du virus Monkeypox par l'arrêté du 22 septembre 2022.

D. Nouvelle mission du pharmacien d'officine : rôle dans la réponse sanitaire à la suite d'une attaque

L'enjeu principal lors d'une attaque bioterroriste est l'arrêt de toute dissémination de l'agent pathogène. Il peut y avoir plusieurs cas de figure :

- Un acte terroriste revendiqué avec l'identification du pathogène : les pharmacies d'officine par le réseau d'alertes sanitaires émanant du DGS sont tenues au courant d'une dissémination d'un agent biologique avec potentielle fuite des victimes hors du plan ORSEC, elles peuvent se concentrer sur les signes cliniques de leurs patients évoquant cette infection précisément. Elles préparent également un stock de dispositifs médicaux de protection pour parer toute venue dans leur officine de ces victimes.
- Un acte terroriste non revendiqué : pas de prise en charge en urgence des victimes par les services de secours ou tous les individus infectés n'ont pas de symptômes le temps de l'incubation et sont libres de tout mouvement : un patient vient à la pharmacie avec des symptômes cutanés, respiratoires, digestifs et/ou cognitifs, le professionnel de santé doit pouvoir le prendre en charge en toute sécurité et se référer à un document de synthèse regroupant les différents agents pathogènes connus et contacter les différents acteurs intervenant sur les attaques biologiques ou à défaut envoyer le patient chez un médecin.
- Une dissémination d'un agent infectieux non connu ou mal connu, comme cela a été le cas avec le SARS-Cov-2.

Si on imagine une prise en charge en milieu officinal, le principe de base reste le même que pour n'importe quel autre moyen de secours, c'est d'éviter tout transfert de contamination.

Dans ce cas-là, pour toute demande de conseil sur des signes cliniques cutanés (comme un érythème ou rash), le principe de base voudrait que l'on place le patient à l'écart du reste de la

patientèle donc hors de l'espace de vente. On peut l'emmener au choix dans le local orthopédie et/ou l'espace de confidentialité et/ou un bureau administratif.

Devant toute situation à risque, le personnel officinal qui prend en charge le patient infecté doit appliquer les règles d'hygiène standard pour tous les soins c'est-à-dire utiliser systématiquement du matériel à usage unique et se vêtir au plus vite d'un masque de type FFP2 (ou FFP3), d'une surblouse ou d'un tablier, de gants (au mieux une double paire de gants), de lunettes, d'une charlotte et de surchaussures. La paire de gants non stériles doit être doublée d'une deuxième paire non stérile dès qu'il y a contact physique entre le patient et le professionnel de santé. L'antisepsie des mains doit être rigoureuse et faite à l'aide de solution ou gel hydroalcoolique. En cas de souillure de l'environnement par des sécrétions biologiques, il faut nettoyer et désinfecter au plus vite la surface, à l'aide d'un désinfectant de surface type Surfa'safe® (Laboratoires ANIOS) ou de solution javellisée (par exemple DAKIN® ou un berlingot de javel + 750ml d'eau). Tout déchet contaminé devra être éliminé par la filière des déchets à risques infectieux. Si le patient évoque des symptômes respiratoires ou digestives, lui demander de porter lui aussi un masque.

Ce protocole doit être appliqué de manière impérative et rigoureuse en cas d'éruption cutanée qui suivrait un épisode fébrile.

Toutes ces règles d'hygiène s'appliquent du moment où le personnel suspecte une contamination jusqu'à la prise en charge par les personnels d'urgence voire jusqu'à identification de la souche biologique mise en cause.

L'annexe 14 est une affiche à mettre à disposition dans l'enceinte de la pharmacie et facilement accessible imprimée au minimum en A4 et si possible plastifiée. Si le pharmacien ou le préparateur qui a pris en charge ce patient « potentiellement infecté » a un doute vis-à-vis des signes cliniques évoqués quant à une probable infection à l'un des agents infectieux cités il pourra s'y référer.

En fonction de la situation actuelle en France, c'est la conduite à tenir la plus sûre pour détecter l'émergence d'une infection.

En dernière intention, si le patient n'a pas de signes évocateurs d'une des infections citées ou s'il n'est pas nécessaire de contacter les secours, que son état général ne demande pas une prise en charge immédiate par un médecin il est préférable de lui demander de retourner à son domicile. Il pourra alors effectuer un isolement strict le temps d'avoir une consultation médicale et des analyses biologiques.

De plus, si la situation devait changer pour faire face à une épidémie de variole, on peut supposer au vu de la mission actuelle de vaccination par les pharmaciens que ces derniers seraient ajoutés à la liste des professionnels de santé autorisés à vacciner en unité de vaccination décrite dans le Plan Variole de 2006. Si la forme, l'administration et la disponibilité de livraison des vaccins permet la vaccination en dehors des unités de vaccination, ils pourraient être amenés à l'effectuer directement au sein de l'officine, ce qui diversifierait l'offre vaccinale et permettrait une couverture territoriale plus adaptée.

Conclusion

Le risque d'attaque terroriste à l'aide d'agents biologiques pathogènes est toujours d'actualité et les pharmaciens d'officine ont un rôle à jouer dans l'apparition, la surveillance, l'alerte des cas et l'aide à la gestion de l'organisation du système de santé qui en serait modifiée face à une attaque.

Ils jouent donc un rôle dans la détection des cas de variole s'ils se présentent spontanément et l'orientation vers un médecin ou établissement de santé pour établir le diagnostic et ainsi déclencher l'alerte de ce cas ; surtout s'il est question à ce moment d'une situation sanitaire épidémique d'origine naturelle ou bioterroriste. Ce rôle peut être facilité par de la documentation adaptée sur ce risque.

De plus, ils sont dorénavant acteurs dans la prévention de survenue d'une infection par la mission de vaccination. Depuis l'instauration de la vaccination antigrippale en pharmacie, cet acte est maintenant autorisé à chaque nouvelle épidémie dans un but d'élargir le déploiement de la couverture vaccinale sur l'ensemble du territoire. On peut donc penser que le bénéfice pour la santé de la population que cela engendre permettra à la mission de vaccination par les pharmaciens d'officine de perdurer dans les années futures.

Même si la transmission et la virulence du virus de la variole et celles du virus de la variole du singe ne sont pas strictement identiques, on peut prévoir que les mesures d'hygiène et les EPI qui ont été mis en place puis renforcés dans tout établissement de santé et lieu regroupant des activités médicales et/ou paramédicales, auraient un impact bénéfique sur le ralentissement de la propagation du virus de la variole en cas d'attaque terroriste. C'est pour cela qu'il faut envisager ces mesures sanitaires de façon pérenne tout au long de l'année ou au moins de façon systématique en cas de conseil demandé par un patient présentant des signes fièvre associé à une éruption cutanée.

Liste des figures :

Figure 1 : catégories d'agents pathogènes CDC

Figure 2 : schéma de l'articulation des différents plans nationaux

Figure 3 : chronologie des signes cliniques et infectiosité de la variole – Forme typique

Figure 4 : Taux de complications associées à la vaccination variolique rapportées par tranche d'âge (cas/million de vaccinations) (source[34])

Figure 5 : Contre-indications à la vaccination du plan Variole[14]

Figure 6 : Réglementation dérogatoire vaccination COVID à l'officine, pharmacies mutualistes et de secours minières (Ordre National des Pharmaciens).

Figure 7 : Nombre hebdomadaire d'injections de vaccin Covid 19 réalisées par catégorie de professionnel de santé hors centre de vaccination et établissement de santé (source https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/synthese/).

Liste des annexes

Annexe 1 : FICHE N°1 « CONDUITE A TENIR EN SITUATION D'URGENCE AVANT IDENTIFICATION DE L'AGENT PATHOGENE RESPONSABLE »

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Fiche thérapeutique

Fiche n° 1

"Conduite à tenir en situation d'urgence avant identification de l'agent pathogène responsable"

Cette fiche constitue le premier protocole thérapeutique à envisager avant identification du pathogène pour toutes les personnes exposées.

Cette fiche décrit les protocoles thérapeutiques à envisager, après identification d'une alerte infectieuse de manière à couvrir tous les agents bactériens appartenant à la classe A des CDC.

Du fait du contexte exceptionnel d'application, le choix des médicaments, les modalités d'administration, les posologies, les durées de traitement peuvent différer des cadres validés par l'Autorisation de Mise sur le Marché. En particulier, les spécificités liées à l'âge ou au terrain (femme enceinte ou allaitante) sont à adapter en fonction des niveaux de risque. Ces conditions exceptionnelles obligent cependant à connaître avec exactitude les contre- indications, mises en garde, précautions particulières d'emploi, interactions médicamenteuses de chacun des médicaments. Il est important de faire respecter la durée de traitement validée pour ces situations exceptionnelles.

La voie d'administration sera fonction de l'état du patient.

Une **décontamination** doit être envisagée le plus rapidement possible dans certains cas, notamment lors de l'exposition à un aérosol.

Concernant les individus, il est recommandé après exposition à un aérosol :

- De se laver les mains,
- D'enlever les vêtements potentiellement contaminés et de les placer dans un sac plastique,qui doit être ensuite fermé de façon étanche,
- De prendre une douche en utilisant un savon et en évitant l'eau trop chaude et lesbrossages ; ne pas utiliser de solutions d'hypochlorite ; faire un shampooing ;

En cas d'exposition cutanée directe visible, laver la zone cutanée contaminée avant la douche en utilisant localement un produit antiseptique sporicide/bactéricide : Dakin® ou eau de javel diluée à 0,5 % de chlore actif (= 1 volume d'eau de javel à 2,6 % de chlore actif mélangé à 4 volumes d'eau), puis rincer.

1. **Traitement prophylactique post-exposition et traitement des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement oral**

Mise en place du traitement prophylactiques dès que possible après exposition avérée.

1.1. Posologie

1.1.1. Adultes : traitement de première intention

-Ciprofloxacine per os : 1g/jour en deux prises, soit 500mg deux fois par jour

-Ou ofloxacine per os : 800mg/jour en deux prises, soit 400mg deux fois par jour

-Ou lévofloxacine per os : 500mg/jour en une prise

Alternative : doxycyline per os : 200mg/jour en 2 prises, soit 100mg deux fois par jour

1.1.2. Enfants (< 15 ans)

Traitement de première intention

Ciprofloxacine par voie intraveineuse en perfusion de 60 minutes : 10 à 15 mg/kg deux fois par jour [400 mg/prise au maximum sans dépasser la posologie adulte (800 mg/jour)], avec relais par voie orale selon l'état du patient : 10 à 15 mg/kg deux fois par jour [500 mg/prise au maximum sans dépasser la posologie adulte (1g/jour)].

Alternative

Doxycycline par voie intraveineuse en perfusion lente de 60 minutes minimum : 4 mg/kg/jour en 2 perfusions par 24 heures, avec relais par voie orale selon l'état du patient : 4 mg/kg /jour en 2 prises, sans dépasser la posologie adulte (200 mg/jour).

2.2. Durée de traitement

Poursuivre le même traitement jusqu'à identification du pathogène puis adapter selon la conduite à tenir spécifique.

Annexe 2 : FICHE RECAPITULATIVE

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Fiche thérapeutique

Fiche récapitulative

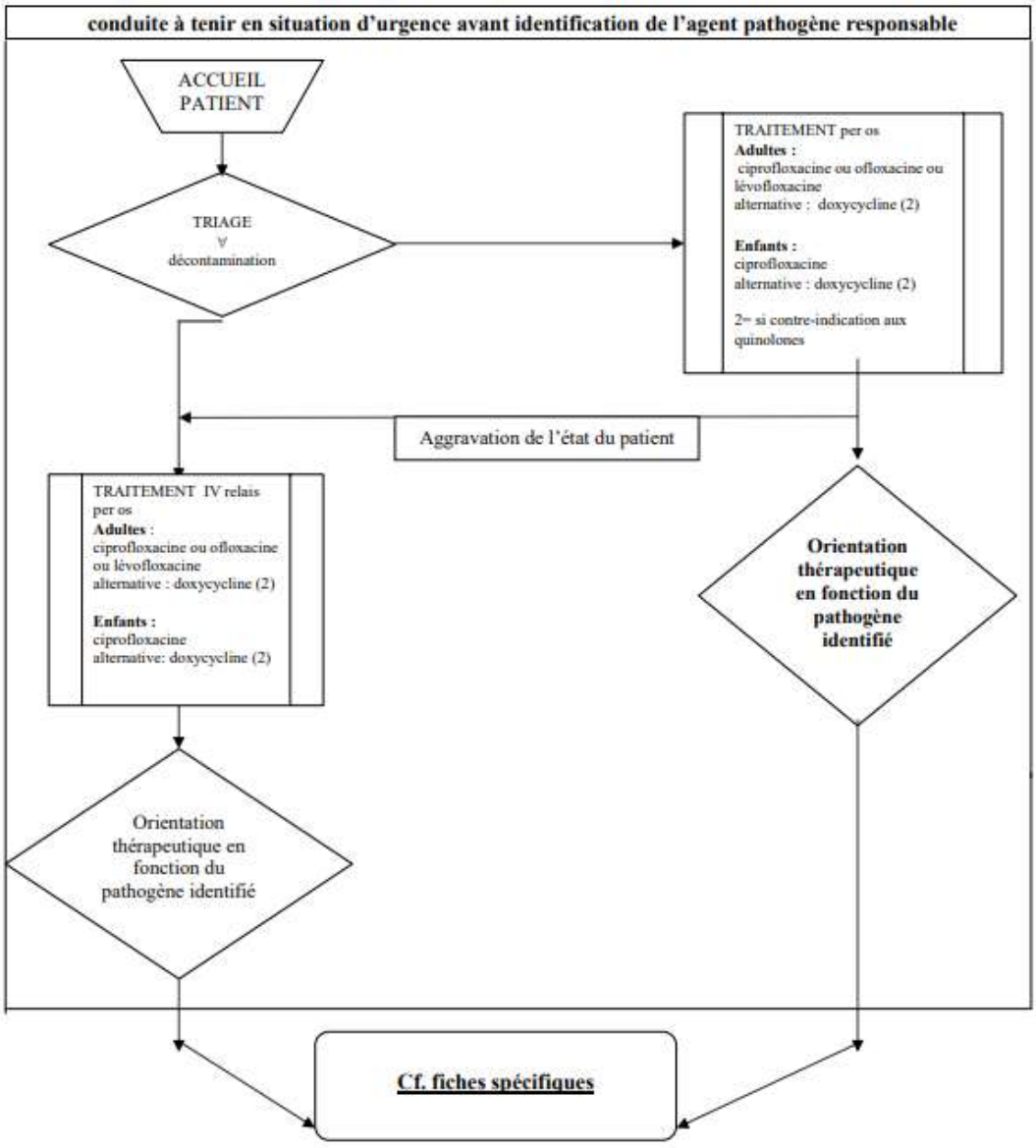


Tableau récapitulatif des principes actifs selon les situations

Traitement prophylactique post-exposition

Intention – traitement / Situations	Première intention traitements	Alternatives
Avant identification du pathogène (fiche n° 1)	ciprofloxacine (A+E) ou ofloxacine (A) ou lévofloxacine (A)	doxycycline (A+E)
Charbon (fiche n° 2)	ciprofloxacine (A+E) ou ofloxacine (A)ou lévofloxacine (A) ou doxycycline (A+E) *	amoxicilline (A+E)
Peste (fiche n° 3)	ciprofloxacine (A+E) ou ofloxacine (A) ou lévofloxacine (A)	doxycycline (A+E)
Tularémie (fiche n° 4)	ciprofloxacine (A+E) ou ofloxacine (A) ou lévofloxacine (A)	doxycycline (A+E)
Brucellose (fiche n° 5)	rifampicine + doxycycline (A + E > 8 ans) rifampicine + TMP-SMX (E < 8 ans)	0
Agents des fièvres hémorragiques virales (fiche n° 6)	ribavirine (A)	0
Variole (fiche n° 7)	0	0
Toxine botulique (fiche n° 8)	0	0
Fièvre Q (fiche n°9)	doxycycline (A+E)	1ère alternative : -ciprofloxacine (E) -ofloxacine ou lévofloxacine (A) 2nde alternative : -clarithromycine ou roxithromycine (A+E) -télithromycine (A)
Morve et mélioïdose (fiche n°10)	TMP-SMX (A+E)	0
Autres infections bactériennes (fiche n°11)	0	0

* si un traitement au long cours est institué, voir fiche pour éventuel traitement relais.

Traitement curatif des personnes symptomatiques

Intention –traitement / Situations	Première intention traitements	Alternatives
Avant identification du pathogène (fiche n° 1)	ciprofloxacine (A+E) ou ofloxacine (A) ou lévofloxacine (A)	doxycycline (A+E)
Charbon (fiche n° 2)	ciprofloxacine (A+E) ou ofloxacine (A) ou lévofloxacine (A) ou doxycycline (A+E)*	amoxicilline (A+E)
Peste (fiche n° 3)	ciprofloxacine (A+E) ou ofloxacine (A) ou lévofloxacine (A)	doxycycline (A+E) ou TMP-SMX (A+E)
Tularémie (fiche n° 4)	ciprofloxacine (A+E) ou ofloxacine (A) ou lévofloxacine (A)	doxycycline (A+E)
Brucellose (fiche n° 5)	rifampicine + doxycycline (A+E > 8 ans) rifampicine + TMP-SMX (E < 8 ans)	doxycycline + gentamicine (A+E >8 ans) 0 (E < 8 ans)
Agents des fièvres hémorragiques virales (fiche n° 6)	ribavirine* *(A+E)	0
Variole (fiche n° 7)	Traitement des complications infectieuses cutanées - *Formes non sévères* (voie orale) (A+E)amoxicilline-acide clavulanique ou pristinamycine ou cloxacilline - *Formes sévères* (voie injectable) (A+E)amoxicilline-acide clavulanique ou cloxacilline	0
Toxine botulique (fiche n° 8)	-traitement symptomatique -immunoglobulines	0
Fièvre Q (fiche n°9)	doxycycline (voies orale et injectable)(A+E)	1ère alternative : -ciprofloxacine (voies orale et injectable)(E) -ofloxacine ou lévofloxacine (voies oraleet injectable) (A) 2nde alternative : -clarithromycine (voie orale : A+E ; voieinjectable : A) ou roxithromycine (voie orale : A+E) -télithromycine (voie orale) (A)
Morve et mélioïdose (fiche n°10)	imipénème-cilastatine (A+E) - *Cas sévères* : doxycycline + imipénème-cilastatine oupipéracilline-tazobactam ou ceftazidime(A+E > 8 ans) ou TMP-SMX+ imipénème-cilastatine ou pipéracilline-tazobactam ou ceftazidime(A+E) (pour toutes les spécialités : voie injectable)	pipéracilline-tazobactam (voie injectable)(A+E) ou ceftazidime (voie injectable) (A+E)
Autres infections bactériennes (fiche n°11) Psittacose Typhus épidémique	Doxycycline (voie orale) (A + E) doxycycline (voie orale) (A+E)	érythromycine (voie orale) (A+E)ou clarithromycine (voie orale) (E)ou azithromycine (voie orale (E) 0

A = adulte E= enfant

Pour chaque situation, se référer aux recommandations thérapeutiques adaptées en se reportant à la fiche spécifique.Pour plus d'informations sur les médicaments, cf. monographies VIDAL®.

*Pour traitement relais voir fiche

**Pour le cas particulier de la ribavirine, les informations sont consignées dans la fiche n° 6 " Agents des fièvres hémorragiques ".

Annexe 3 *:* FICHE N°7 « VARIOLE » AFSSAPS

Fiche n° 7 "Variole"

La variole est une maladie provoquée par un virus appartenant au genre des Orthopoxvirus.

Après une campagne de vaccination intensive, la maladie a été déclarée éradiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1979. En conséquence, la vaccination des populations a été interrompue en France en 1978 pour la primo-vaccination et définitivement arrêtée en 1984.

Utilisée comme arme biologique, le virus serait dispersé par aérosol. L'incubation est de douze à quatorze jours.

Le tableau classique est celui d'une éruption vésiculo-pustuleuse d'évolution centrifuge, évoluant d'une seule poussée. Les lésions prédominent sur la face et les extrémités et sont enchâssées dans le derme, de consistance dure.

Il n'existe pas de traitement médicamenteux. La mortalité, classiquement de l'ordre de 30 %, serait vraisemblablement réduite grâce aux traitements antibiotiques luttant contre les complications infectieuses.

La variole est une maladie contagieuse qui se transmet avant tout par contact rapproché (1 à 2 m) avec un malade dès que l'éruption est apparue et pendant environ 1 semaine. La transmission se fait essentiellement par voie aérienne.

Traitement prophylactique

Le stock de vaccins disponible permettrait de vacciner l'ensemble de la population.

Chez les sujets exposés à la variole, l'administration du vaccin dans les 4 jours suivant l'exposition pourrait atténuer la sévérité voire prévenir la maladie.

Traitement curatif : traitement des complications cutanées et neurologiques de la variole

Le cidofovir serait un candidat potentiel au traitement de ces complications.

Traitement antibiotique des complications infectieuses cutanées **Formes non sévères** : voie orale

Amoxicilline/acide clavulanique Pristinamycine

Cloxacilline

Formes sévères : voie injectable Amoxicilline/acide clavulanique Cloxacilline

Selon les schémas posologiques validés par l'AMM. Sans oublier l'importance des soins locaux des lésions.

NB : Il existe des immunoglobulines humaines intraveineuses antivaccines, indiquées dans le traitement de certaines complications de la vaccination.

Annexe 4 : ARRETE DU 22 SEPTEMBRE 2001 RELATIF A LA MISE EN ŒUVRE DE L'IMPORTATION, L'EXPORTATION, LA DETENTION, LA CESSION A TITRE GRATUIT OU ONEREUX, L'ACQUISITION ET LE TRANSPORT DE CERTAINS AGENTS RESPONSABLES DE MALADIES INFECTIEUSES, MICRO-ORGANISMES PATHOGENES ET TOXINES.

Le ministre délégué à la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5132-1, L. 5132-6, L. 5132-8, L. 5132-9, R. 5171 et R. 5208-1 ;

Vu l'arrêté du 22 septembre 2001 portant classement sur la liste I des substances vénéneuses ;

Sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;

Considérant que certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines sont susceptibles d'être utilisés dans la fabrication de produits de santé, et donc d'être assimilés à des matières premières à usage pharmaceutique ;

Considérant qu'un emploi frauduleux de ces agents, microorganismes pathogènes et toxines serait de nature à présenter un danger pour la santé publique ; qu'il y a lieu en conséquence de soumettre lesdits agents, micro-organismes pathogènes et toxines à des conditions particulières tant en ce qui concerne leur mise en œuvre correspondant aux activités de production, de transformation et d'emploi, leur importation, leur exportation, leur détention, leur cession à titre gratuit ou onéreux, leur acquisition et leur transport,

Arrête :

- Article 1

Les dispositions du paragraphe 3 de la section III du chapitre Ier du titre III du livre V (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) du code de la santé publique sont applicables aux agents responsables de maladies infectieuses, aux micro-organismes pathogènes et aux toxines dont la liste figure en annexe en ce qui concerne leur mise en œuvre, leur importation, leur exportation, leur détention, leur cession à titre gratuit ou onéreux, leur acquisition et leur transport et, d'une manière générale, toutes opérations agricoles, artisanales, commerciales, industrielles et à des fins de recherche ou d'enseignement relatives à ces agents, micro-organismes pathogènes et toxines, dans les conditions définies au présent arrêté.

- Article 2

L'autorisation mentionnée à l'article R. 5171 du code de la santé publique ne peut être accordée qu'à des fins de fabrication de produits de santé, de recherche ou d'enseignement. Elle ne peut être donnée qu'à une personne physique.

Elle peut être assortie de conditions particulières, notamment en ce qui concerne les modifications génétiques des agents, des micro-organismes pathogènes ou des toxines faisant l'objet de l'autorisation.

- Article 3

L'autorisation est délivrée pour chaque opération par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

Toutefois, lorsque les activités d'acquisition, de mise en œuvre, de détention et de transport sont effectuées par des établissements pharmaceutiques à des fins de fabrication de produits de santé, l'autorisation peut être accordée pour une série d'opérations.

Elle est conservée par le titulaire pour être présentée à toute réquisition des autorités compétentes.

Elle doit être retournée à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé lorsqu'elle concerne les activités d'acquisition, de mise en oeuvre et de détention et lorsqu'une modification intervient dans les éléments produits à l'appui de la demande.

Elle ne peut être accordée et elle est retirée d'office à quiconque aura fait l'objet d'une condamnation pour infraction aux dispositions du présent arrêté.

- Article 4

L'autorisation mentionne :

- la dénomination de l'agent, du micro-organisme pathogène ou de la toxine concerné ;

- la quantité d'agent, de micro-organisme pathogène ou de toxine faisant l'objet d'autorisation ; lorsque l'autorisation est accordée à des fins de recherche ou d'enseignement ou lorsqu'elle a trait à l'activité d'importation, d'exportation, de cession ou de transport s'il y a lieu ;

- l'utilisation prévue ;

- le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation, du fournisseur et du transporteur.

Lorsque l'autorisation concerne une opération d'importation ou d'exportation, l'autorisation doit également mentionner :

- le bureau de douane et soit le déclarant en douane, soit son représentant ;

- le mode de transport.

- Article 5

Toute opération d'acquisition ou de cession est inscrite sur un registre spécial coté et paraphé par le maire ou le commissaire de police.

L'inscription de chaque opération sur ce registre reçoit un numéro d'ordre. Elle doit être faite au moment de l'opération sans blanc, ni rature ni surcharge.

Elle indique pour chaque agent, micro-organisme pathogène ou toxine concerné :

- la souche ;

- l'espèce ;

- la variété ;

- la quantité ;

- la date et le numéro d'ordre d'inscription ;

- les nom et adresse du titulaire ;

- l'opération réalisée ;

- la référence de l'autorisation ;

- les noms, qualités et adresses des autres personnes intervenant dans les opérations mentionnées à l'article 1er.

Ce registre spécial est conservé dix ans à compter de la date de la dernière opération mentionnée pour être présentée à toute réquisition des autorités compétentes.

- Article 6

En cas de transit ou d'emprunt du territoire douanier, la marchandise est accompagnée de tout document administratif justificatif.

En dehors des cas de transit ou d'emprunt du territoire douanier, les agents, micro-organismes pathogènes et toxines mentionnés à l'article 1er doivent être présentés, lors de leur importation ou de leur exportation, au service des douanes, munis des documents qui les accompagnent.

Les agents des douanes sont chargés d'endosser, après contrôle des marchandises, l'autorisation d'importation ou d'exportation délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et d'en aviser cette dernière.

- Article 7

Les personnes titulaires de l'autorisation prévue à l'article 2 sont tenues d'adresser un état annuel récapitulant pour chaque agent, micro-organisme pathogène et toxine identifié par sa souche, son espèce et sa variété, ou sa nature :

1o Les quantités acquises ;

2o Le stock détenu en fin d'année y compris les stocks d'agent, de micro-organisme pathogène et de toxine en cours de transformation ;

3o La quantité utilisée pour la fabrication ou la transformation en indiquant sa souche, son espèce, sa variété, ou sa nature et la quantité d'agent, de micro-organisme pathogène ou de toxine obtenue ;

4o Les quantités cédées.

Cet état qui couvre l'année civile écoulée est adressée au plus tard le 15 février au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

- Article 8

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut requérir à tout moment, auprès du titulaire de l'autorisation mentionnée à l'article 2, un état récapitulatif des stocks.

- Article 9

Tout vol ou détournement est signalé sans délai aux autorités de police, à l'inspection régionale de la pharmacie et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

- Article 10

Le directeur général de la santé et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

ANNEXE

Agents de maladies infectieuses et micro-organismes pathogènes :

- peste ;
- charbon ;
- brucellose ;
- variole et pox virus ;
- agents des fièvres hémorragiques ;
- Clostridium botulinum.

Toxines :

- toxines botuliniques ;
- entérotoxines B du staphylocoque ;
- saxitoxines ;
- ricine ;
- toxine diphtérique.

Fait à Paris, le 22 septembre 2001.

Bernard Kouchner

Annexe 5 : DECRET N°2003-313 DU 3 AVRIL 2003 DETERMINANT LES MESURES PROPRES A EMPECHER LA PROPAGATION D'UNE EPIDEMIE DE VARIOLE EN FRANCE

Le Premier ministre, sur le rapport du ministre de la Santé, de la famille et des personnes handicapées,
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 3111-8 et L. 3114-4 ;
Vu les avis émis par le Conseil supérieur d'hygiène publique en France (section des maladies transmissibles) en date des 5 et 16 novembre 2001 et du 17 janvier 2003, décrète :

- Article 1 :

Lorsque survient un cas de variole confirmé par les instances sanitaires nationale(s) ou internationale(s) compétentes, et pour empêcher la propagation d'une épidémie en France, le représentant de l'Etat dans le département met en œuvre une ou plusieurs des mesures suivantes :

1° Vaccination et revaccination antivariolique :

- de tout sujet contact d'un cas de variole ou potentiellement exposé au virus de la variole ;
- de toutes les personnes susceptibles de prendre en charge les sujets suspects ou atteints de variole ainsi que les prélèvements biologiques de ces sujets.

2° Prise en charge des sujets contacts, des cas suspects ou confirmés :

- sujets contacts asymptomatiques : vaccination ou revaccination le plus tôt possible, suivi médical strict (y compris contrôle de l'efficacité vaccinale) pendant 18 jours après le contact supposé et maintien dans une zone géographique limitée ;

- cas suspects de variole : isolement et suivi médical jusqu'à confirmation ou infirmation du diagnostic ;

- cas confirmés de variole : hospitalisation et isolement jusqu'à la chute des croûtes (3 à 4 semaines).

3° Acquisition ou réquisition de matériels et de produits, de locaux et de moyens humains :

- réquisition de tous locaux nécessaires à la vaccination des personnels amenés à prendre en charge les sujets suspects ou atteints de variole ;

- réquisition de tous locaux ou établissements de soins nécessaires à l'accueil et à la prise en charge des cas contacts (sujets ayant été en contact avec un malade) ou des sujets exposés à la dissémination initiale du virus, des cas suspects ou confirmés de variole ;

- acquisition ou réquisition de tous moyens ou produits destinés au traitement des malades, à la protection individuelle, au nettoyage de locaux et à la désinfection, au traitement des déchets potentiellement contaminés, notamment par incinération ;

- acquisition ou réquisition de tous moyens ou locaux nécessaires au traitement des échantillons biologiques à des fins de diagnostic ou de surveillance biologique ;

- acquisition ou réquisition de tous moyens ou locaux nécessaires à la prise en charge des corps présumés contagieux ;

- acquisition et réquisition des moyens destinés au transport des malades, des échantillons biologiques, des corps présumés contagieux et des déchets potentiellement contaminés ainsi qu'au transport des produits à visée thérapeutique, des produits de nettoyage et de désinfection ;

- réquisition de personnels de santé ainsi que de tous personnels techniques, civils ou militaires, nécessaires pour combattre l'épidémie.

4° Mesures d'ordre et de salubrité publique :

- substitution, sans mise en demeure préalable, dans la mise en œuvre des pouvoirs de police qui sont dévolus aux maires par l'article L. 2212-2 (5°) du code général des collectivités territoriales ;

- contrôle et fermeture d'établissements publics ou privés afin d'éviter la dissémination du virus ;

- annulation des rassemblements de masse ;

- limitation des déplacements de population ;

- renforcement des contrôles aux frontières ;

- saisie et destruction de tout objet, vêtement ou colis potentiellement contaminé.

5° Information et communication :

- réquisition de tous moyens de communication nécessaires pour rechercher les sujets contacts et pour informer les professionnels et le public.

- Article 2

Les mesures sont maintenues pendant une période de deux mois à compter de la survenue du dernier cas.

- Article 3

Le ministre de l'Intérieur, de la sécurité intérieure et des libertés locales, le garde des sceaux, ministre de la Justice, la ministre de la Défense et le ministre de la Santé, de la famille et des personnes handicapées sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 3 avril 2003.

Jean-Pierre Raffarin

Par le Premier ministre :

Le ministre de la Santé, de la famille
et des personnes handicapées,

Jean-François Mattei
Le ministre de l'Intérieur,
de la sécurité intérieure
et des libertés locales,
Nicolas Sarkozy
Le garde des sceaux, ministre de la Justice,
Dominique Perben
La ministre de la Défense,
Michèle Alliot-Marie

Annexe 6 : CIRCULAIRE DGS/SDSB N°2003/210 DU 29 AVRIL 2003 RELATIVE A LA PREPARATION DE L'ORGANISATION SUR L'ENSEMBLE DU TERRITOIRE D'UNE EVENTUELLE VACCINATION COLLECTIVE CONTRE LA VARIOLE

Ministère de l'Intérieur,
de la Sécurité Intérieure
et des Libertés Locales

Ministère de la Santé,
de la Famille
et des Personnes Handicapées

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Paris le, 29 AVR 2003

**LE MINISTRE DE L'INTERIEUR,
DE LA SECURITE INTERIEURE
ET DES LIBERTES LOCALES**

**LE MINISTRE DE LA SANTÉ, DE LA FAMILLE
ET DES PERSONNES HANDICAPEES**

à

MESDAMES ET MESSIEURS LES PREFETS DE ZONE
Délégués de zone pour les affaires sanitaires et sociales

MESDAMES ET MESSIEURS LES PREFETS DE REGION
Directions régionales des affaires sanitaires et sociales

MESDAMES ET MESSIEURS LES PREFETS DE DEPARTEMENT
Directions départementales des affaires sanitaires et sociales

CIRCULAIRE DGS/SDSB N°2003/210 du 29 avril 2003.
relative à la préparation de l'organisation sur l'ensemble du territoire d'une éventuelle vaccination collective contre la variole
Date d'application : immédiate

Résumé : Dans le cadre d'un attentat bioterroriste, l'utilisation du virus de la variole peut conduire les autorités sanitaires à décider de la mise en place en urgence d'une vaccination antivariolique collective. Les modalités de cette vaccination doivent être préparées et organisées à l'avance afin que celle-ci soit mise en œuvre dans des délais acceptables.
Mots clés : variole, vaccination collective, site de vaccination, unité de vaccination de base.
Textes de référence : avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France des 5 et 16 novembre 2001, articles L 3111-8 et L 3111-9 du Code la santé publique, circulaire DGS/ SD5 n° 2002/558 du 15 novembre 2002 relative à la transmission obligatoire des données individuelles à l'autorité sanitaire en cas d'orthopox viroses dont la variole.
Annexe : guide de vaccination collective contre la variole.

../...

IQ/circulprfet2.DOC/03.03.03

8, avenue de Ségur- 75350 PARIS 07 SP- Tel 01 40 56 60 00 – Fax 01 40 56 78 00

I) CONTEXTE

L'utilisation du virus de la variole comme arme biologique est considérée comme possible dans le cadre d'un attentat bioterroriste.

Afin de prévoir les mesures à mettre en œuvre pour limiter les conséquences de la réintroduction de ce virus, l'expertise du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France ainsi que celle des agences de sécurité sanitaire (Institut de veille sanitaire et Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a été sollicitée. Les principales conclusions de ces expertises sont les suivantes :

- Compte tenu du fait qu'il ne s'agit encore que d'une menace hypothétique et que les effets secondaires liés aux vaccins disponibles peuvent être graves, les risques liés à la vaccination de l'ensemble de la population ne permettent pas de la recommander tant qu'aucun cas de variole n'est survenu dans le monde.
- Etant donné le délai d'apparition de l'immunité après vaccination, il est nécessaire de disposer d'équipes de professionnels déjà vaccinés, afin que celles-ci puissent être en mesure de prendre en charge un éventuel cas et son entourage.
- Compte tenu du délai d'incubation de la maladie (de 7 à 17 jours) et étant donné qu'on ne dispose que de 4 jours après l'exposition pour vacciner efficacement les personnes exposées, la survenue d'un cas doit conduire à vacciner dans des délais très brefs :
  1) les intervenants dits de première ligne
  2) les sujets contacts des cas
- Si des cas de variole surviennent en plusieurs points du territoire ou si les mesures de contrôle autour des cas se révèlent insuffisantes, la vaccination de l'ensemble de la population pourrait être envisagée.

Cette vaccination, qui ne serait décidée que dans un contexte d'urgence, ne pourrait être mise en œuvre dans des délais acceptables qu'à condition d'avoir été préparée et organisée à l'avance. En effet, il est souhaitable que le délai entre la décision de cette vaccination et les premières vaccinations effectives n'excède pas 24 heures, l'objectif étant de pouvoir vacciner l'ensemble de la population en 14 jours. Le projet de plan national de vaccination collective a été élaboré sur cette base. Vous trouverez en annexe le guide établissant les principes de l'organisation d'une telle vaccination, qui doivent être déclinés au niveau des échelons territoriaux.

II) STRATEGIE NATIONALE

Il s'agit d'une stratégie graduée (avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France des 5 et 16 novembre 2001) :

1) vaccination d'une équipe nationale dédiée et d'équipes zonales
2) stratégies de contrôle autour d'un cas : isolement des cas et vaccination des sujets contacts
3) vaccination des intervenants de première ligne
4) éventualité d'une vaccination de masse si les mesures précédentes sont insuffisantes

Cette stratégie s'accompagne d'actions

- De renforcement de la surveillance (circulaire DGS/ SD5 n° 2002/558 du 15 novembre 2002 relative à la transmission obligatoire des données individuelles aux autorités sanitaires concernant les orthopox viroses)
- D'information des professionnels de santé et du public (plaquettes en cours de réalisation, informations en ligne sur www.sante.gouv.fr)
- De formation de formateurs à la vaccination
- De la préparation d'une vaccination de masse sur le territoire

Vous trouverez en annexe un « guide de vaccination contre la variole » regroupant l'ensemble des actions à mener au niveau des zones de défense et des départements.

Sur la base de ce guide, nous vous demandons de préparer à l'avance dans votre zone et au niveau des départements qui la constituent un plan d'organisation d'une éventuelle vaccination collective, en identifiant notamment les ressources humaines mobilisables, les locaux, les transporteurs et tous les supports logistiques nécessaires à la mise en place d'une telle action.

Il appartient donc à chaque niveau de faire, pour le 15 mai 2003, une synthèse des mesures mises en œuvre par vos services dans le cadre de l'organisation de ce dispositif de vaccination de masse contre la variole et de transmettre aux services du Haut Fonctionnaire de Défense des ministères chargés de l'Intérieur et de la Santé :

1- votre plan de diffusion incluant les coordonnées précises des lieux de stockage zonaux et départementaux ;
2- le nombre prévu de sites de vaccination et d'unités de vaccination de base dans chaque département de votre zone ;
3- une évaluation des besoins financiers.

Nicolas SARKOZY

Jean-François MATTEI

Annexe 7 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE VARIOLE ET VARICELLE (source : https://www.cdc.gov/smallpox/pdfs/smallpox-diagnostic-algorithm-poster-2-pages.pdf)

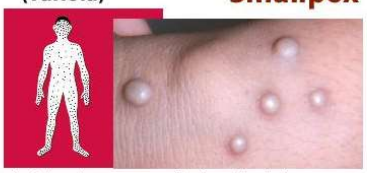
EVALUATING PATIENTS FOR SMALLPOX

ACUTE, GENERALIZED VESICULAR OR PUSTULAR RASH ILLNESS PROTOCOL

Chickenpox (varicella)

Classic chickenpox lesions — Typical chickenpox rash distribution

(variola) **Smallpox**



Typical smallpox rash distribution — Classic smallpox lesions

IMAGES OF CHICKENPOX (VARICELLA)

Healthy child with varicella — Healthy adult with varicella — Bacterial superinfection of varicella lesions

Note centripetal distribution of rash — Day 3 of rash — Lesions are in different stages of development (back of hand)

Healthy adult with varicella — Healthy adult with varicella — Pregnant woman with varicella

IMAGES OF SMALLPOX

Day 3 of rash — Day 5 of rash — Day 7 of rash

On any one part of the body, all lesions are in the same stage of development — Umbilicated lesions

Most patients with smallpox have lesions on the palms or soles — Confluent lesions

DIFFERENTIATING CHICKENPOX FROM SMALLPOX

Chickenpox (varicella) is the most likely condition to be confused with smallpox.

In chickenpox:

- No or mild prodrome
- Lesions are superficial vesicles: "dewdrop on a rose petal" (see photo at top)
- Lesions appear in crops: on any one part of the body there are lesions in different stages (papules, vesicles, crusts)
- Centripetal distribution: greatest concentration of lesions on the trunk, fewest lesions on distal extremities. May involve the face/scalp. Occasionally entire body equally affected.
- First lesions appear on the face or trunk
- Patients rarely toxic or moribund
- Rapid evolution: lesions evolve from macules → papules → vesicles → crusts quickly (<24 hours)
- Palms and soles rarely involved
- Patient lacks reliable history of varicella or varicella vaccination
- 50-80% recall an exposure to chickenpox or shingles 10-21 days before rash onset

COMMON CONDITIONS THAT MIGHT BE CONFUSED WITH SMALLPOX

CONDITION	CLINICAL CLUES
Varicella (primary infection with varicella-zoster virus)	Most common in children <10 years; children usually do not have a viral prodrome
Disseminated herpes zoster	Immunocompromised or elderly persons; rash looks like varicella, usually begins in dermatomal distribution
Impetigo (*Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus*)	Honey-colored crusted plaques with bullae are classic but may begin as vesicles; regional not disseminated rash; patients generally not ill
Drug eruptions	Exposure to medications; rash often generalized
Contact dermatitis	Itching; contact with possible allergens; rash often localized in pattern suggesting external contact
Erythema multiforme minor	Target, "bull's eye," or iris lesions; often follows recurrent herpes simplex virus infections; may involve hands & feet (including palms & soles)
Erythema multiforme (incl. Stevens-Johnson Syndrome)	Major form involves mucous membranes & conjunctivae; may be target lesions or vesicles
Enteroviral infection esp. Hand, Foot and Mouth disease	Summer & fall; fever & mild pharyngitis 1-2 days before rash onset; lesions initially maculopapular but evolve into whitish-grey tender, flat often oval vesicles; peripheral distribution (hands, feet, mouth, or disseminated)
Disseminated herpes simplex	Lesions indistinguishable from varicella; immunocompromised host
Scabies; insect bites (incl. fleas)	Itching is a major symptom; patient is not febrile & is otherwise well
Molluscum contagiosum	May disseminate in immunosuppressed persons

Photo Credits:
Dr. Thomas Mack, Dr. Barbara Watson, Dr. Scott A. Norton, Dr. Patrick Alguire, World Health Organization, American Academy of Pediatrics, American Academy of Dermatology

For more information, please go to the CDC website www.cdc.gov/smallpox

Centers for Disease Control and Prevention
National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases

CS265116-A

Annexe 8 : RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

IMVANEX suspension injectable

Vaccin antivariolique et anti-variole du singe (virus vivant modifié de la vaccine Ankara)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,5 ml) contient :

Virus vivant modifié de la vaccine Ankara – Bavarian Nordic[1], minimum 5 x 10^7 U. Inf.*

*unités infectantes

[1]Produit sur des cellules d'embryons de poulet

Ce vaccin contient des traces résiduelles de protéines de poulet, benzonase, gentamicine et ciprofloxacine (voir rubrique 4.3).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

Suspension de couleur jaune pâle à blanche, laiteuse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Immunisation active contre la variole, la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine chez les adultes (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'utilisation de ce vaccin doit se faire conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Primovaccination (personnes non précédemment vaccinées contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine) :

Une première dose de 0,5 ml doit être administrée à une date donnée.

Une seconde dose de 0,5 ml doit être administrée au minimum 28 jours après la première dose, voir rubriques 4.4 et 5.1.

Rappel de vaccination (personnes précédemment vaccinées contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine) :

Il n'y a pas de données suffisantes pour déterminer le moment approprié pour les doses de rappel. Si une dose de rappel est jugée nécessaire, administrer une dose unique de 0,5 ml, voir rubriques 4.4 et 5.1.

Populations particulières :

Les patients immunodéprimés (par ex., personnes infectées par le VIH, patients sous traitement immunosuppresseur) qui ont été précédemment vaccinés contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine doivent recevoir deux doses de rappel. La seconde dose de rappel doit être administrée au moins 28 jours après la première dose de rappel.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'IMVANEX chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

L'injection du vaccin doit se faire par voie sous-cutanée, de préférence dans le haut du bras. Pour les instructions concernant l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou aux résidus présents à l'état de traces (protéines de poulet, benzonase, gentamicine et ciprofloxacine).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Comme pour tout vaccin injectable, un traitement médical approprié doit toujours être disponible immédiatement et une surveillance doit être effectuée pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique après administration du vaccin.

Maladies concomitantes

La vaccination doit être différée chez les personnes souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère ou d'une infection aiguë. La présence d'une infection mineure et/ou d'une fébricule ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Recommandations générales

IMVANEX ne doit pas être administré par injection intravasculaire. Limites de l'efficacité du vaccin

L'efficacité protectrice d'IMVANEX contre la variole, la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine n'a pas été étudiée chez l'être humain, voir rubrique 5.1.

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être induite chez toutes les personnes vaccinées. Il n'y a pas de données suffisantes pour déterminer le moment approprié pour les doses de rappel.

Une vaccination antérieure par IMVANEX peut modifier la réponse cutanée (« prise ») à l'administration ultérieure d'un vaccin antivariolique capable de se répliquer, avec pour conséquence une prise réduite ou absente, voir rubrique 5.1.

Personnes atteintes de dermatite atopique

Les personnes atteintes de dermatite atopique ont développé davantage de symptômes locaux et généraux après la vaccination (voir rubrique 4.8).

Personnes immunodéprimées

Des données ont été obtenues chez des patients infectés par le VIH avec une numération des lymphocytes CD4 ≥ 100 cellules/µl et ≤ 750 cellules/µl. Une réponse immunitaire plus faible a été observée chez les patients infectés par le VIH par rapport aux sujets sains (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible concernant la réponse immunitaire vis-à-vis d'IMVANEX chez les autres personnes immunodéprimées.

Deux doses d'IMVANEX administrées à 7 jours d'intervalle ont induit des réponses immunitaires plus faibles et une réactogénicité locale légèrement plus importante que deux doses administrées à 28 jours d'intervalle. Par conséquent, les intervalles entre les doses inférieurs à 28 jours doivent être évités.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction avec d'autres vaccins ou médicaments n'a été réalisée. Par conséquent, l'administration concomitante d'IMVANEX et d'autres vaccins doit être évitée.

L'administration concomitante du vaccin et d'immunoglobulines, y compris le VIG (Vaccinia Immune Globulin), n'a pas été étudiée et doit être évitée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées (moins de 300 grossesses suivies jusqu'à terme) sur l'utilisation d'IMVANEX chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'IMVANEX pendant la grossesse. L'administration d'IMVANEX pendant la grossesse ne doit être envisagée que si les bénéfices potentiels sont supérieurs à tout risque potentiel pour la mère et le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si IMVANEX est excrété dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'IMVANEX pendant l'allaitement. L'administration d'IMVANEX pendant l'allaitement ne doit être envisagée que si les bénéfices potentiels sont supérieurs à tout risque potentiel pour la mère et le bébé.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni chez les femelles ni chez les mâles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

On ne dispose pas d'informations concernant l'effet d'IMVANEX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 sont susceptibles d'affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (par ex., sensations vertigineuses).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'IMVANEX a été évaluée lors de 20 essais cliniques au cours desquels 5 261 personnes non vaccinées par le virus de la vaccine ont reçu deux doses d'au moins 5 x 10^7 U. Inf. à quatre semaines d'intervalle et 534 personnes précédemment vaccinées par le virus de la vaccine et avec IMVANEX ont reçu une dose de rappel unique.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des essais cliniques étaient des réactions au site d'injection et des réactions systémiques couramment observées après une vaccination ; ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et ont disparu sans traitement dans les sept jours suivant la vaccination.

Les fréquences des effets indésirables décrits après chaque dose de vaccin (1re, 2e ou dose de rappel) ont été similaires.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans l'ensemble des essais cliniques sont classés par ordre de fréquence selon la convention suivante :

Très fréquent (≥ 1/10) Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)

Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

- **Tableau 1** : **Effets indésirables décrits lors des essais cliniques réalisés avec IMVANEX (n = 7 082 sujets)**

Classe de système d'organes MedDRA	**Très fréquent (≥ 1/10)**	**Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**
Infections et infestations	-	-	Rhinopharyngite Infection des voies respiratoires supérieures	Sinusite Grippe Conjonctivite
Affections hématologiques et du système lymphatique	-	-	Lymphadénopathie	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	-	Troubles de l'appétit	-	-
Affections psychiatriques	-	-	Troubles du sommeil	-

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections du système nerveux	Céphalées	-	Sensations vertigineuses Paresthésies	Migraine Neuropathie sensitive périphérique Somnolence
Affections de l'oreille et du labyrinthe	-	-	-	Vertige
Affections cardiaques	-	-	-	Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	-	Douleur pharyngolaryngée Rhinite Toux	Douleurs oro-pharyngées
Affections gastro-intestinales	Nausées	-	Diarrhée Vomissements	Sécheresse buccale Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-	-	Éruption cutanée Prurit Dermatite	Urticaire Décoloration de la peau Hyperhidrose Ecchymoses Sueurs nocturnes Nodule sous-cutané Œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgies	Douleur dans les extrémités Arthralgies	Raideur musculo-squelettique	Dorsalgie Douleur dans le cou Spasmes musculaires Douleur musculo-squelettique Faiblesse musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Érythème au site d'injection Gonflement au site d'injection Induration au site d'injection	Frissons Nodule au site d'injection Décoloration au site d'injection Hématome au site d'injection	Gonflement au niveau des aisselles Malaise Hémorragie au site d'injection Irritation au site d'injection	Douleur axillaire Desquamation au site d'injection Inflammation au site d'injection Paresthésie au site d'injection

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
	Prurit au site d'injection Fatigue	Chaleur au site d'injection	Bouffées vasomotrices Douleur thoracique	Réaction au site d'injection Éruption cutanée au site d'injection Œdème périphérique Asthénie Anesthésie au site d'injection Sécheresse au site d'injection Altération de la mobilité au site d'injection Syndrome pseudo-grippal Vésicules au site d'injection
Investigations	-	Élévation de la température corporelle Pyrexie	Élévation de la troponine I Élévation des enzymes hépatiques Diminution de la numération leucocytaire Diminution du volume plaquettaire moyen	Élévation de la numération leucocytaire
Lésions, intoxications et complications d'interventions	-	-	-	Contusion

Description d'effets indésirables sélectionnés

Personnes atteintes de dermatite atopique

Lors d'un essai clinique non contrôlé contre placebo ayant comparé la sécurité d'IMVANEX chez des personnes atteintes de dermatite atopique et chez des sujets sains, les personnes atteintes de dermatite atopique ont présenté un érythème (61,2 %) et un gonflement (52,2 %) au site d'injection à une fréquence plus élevée que chez les sujets sains (49,3 % et 40,8 %, respectivement). Les symptômes généraux suivants ont été signalés plus fréquemment chez les personnes atteintes de dermatite atopique que chez les sujets sains : céphalées (33,1 % contre 24,8 %), myalgies (31,8 % contre 22,3 %), frissons (10,7 % contre 3,8 %), nausées (11,9 % contre 6,8 %) et fatigue (21,4 % contre 14,4 %).

Lors des essais cliniques d'IMVANEX, 7 % des personnes atteintes de dermatite atopique ont présenté une poussée ou une aggravation de leur affection cutanée au cours de l'étude.

Éruption cutanée

IMVANEX peut provoquer des éruptions cutanées localisées ou plus étendues. Les éruptions cutanées après vaccination (cas associés observés chez 0,4 % des sujets) avec IMVANEX ont tendance à survenir dans les premiers jours qui suivent la vaccination, sont d'intensité légère à modérée et disparaissent généralement sans séquelles.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été décrit.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccin, autres vaccins antiviraux, Code ATC : J07BX Efficacité chez l'animal

Les études sur les primates non humains (PNH) ont démontré que la vaccination avec IMVANEX induisait une réponse immunitaire et une efficacité protectrice comparables à celles conférées par les vaccins antivarioliques classiques utilisés pour éradiquer la variole et protégeait les PNH contre la maladie sévère associée à l'épreuve d'inoculation létale du virus de la variole simienne. Comme dans le cas des vaccins antivarioliques classiques, une réduction significative de la mortalité et de la morbidité (charge virale, perte de poids, nombre de lésions varioliques, etc.) par rapport aux animaux témoins non vaccinés a été démontrée chez les PNH vaccinés avec IMVANEX.

Les études sur la souris ont démontré que la vaccination avec IMVANEX protégeait les souris contre le risque létal du virus de la vaccine réplicatif.

Immunogénicité

Taux de séroconversion** à la vaccine **chez les sujets sains et les populations particulières non vaccinés par le virus de la vaccine

Les personnes non vaccinées par le virus de la vaccine comprenaient des sujets sains, ainsi que des personnes infectées par le VIH et atteintes de dermatite atopique. Ils ont reçu 2 doses d'IMVANEX à 4 semaines d'intervalle. Les taux de séroconversion chez des personnes non vaccinées par le virus de la vaccine étaient définis sur la base de l'apparition de titres d'anticorps de la vaccine supérieurs ou égaux à la valeur seuil du test après administration de deux doses d'IMVANEX. Les taux de séroconversion déterminés par les tests ELISA et PRNT ont été les suivants :

- **Tableau 2 : Taux de séroconversion déterminés par ELISA chez les sujets sains et les populations particulières non vaccinés par le virus de la vaccine**

TSC - ELISA			Jour 7/14[1]	Jour 28[1]	Jour 42[1]
Étude	**État de santé**	**n**	**TSC % (IC à 95 %)**	**TSC % (IC à 95 %)**	**TSC % (IC à 95 %)**
POX-MVA-005[2]	Sujets sains	183	70,9 (63,7-77,4)	88,9 (83,4-93,1)	98,9 (96,0-99,9)
POX-MVA-008[3]	Sujets sains	194	12,5 (8,1-18,2)	85,4 (79,6-90,1)	98,5 (95,5-99,7)
	Dermatite atopique	257	22,9 (17,8-28,6)	85,4 (80,5-89,5)	97,3 (94,5-98,9)
POX-MVA-009[4]	Sujets sains	66	69,7 (57,1-80,4)	72,2 (60,4-83,0)	96,8 (89,0-99,6)
POX-MVA-011[2]	Sujets sains	88	29,6 (20,0-40,8)	83,7 (74,2-90,8)	98,7 (93,1-100)
	VIH	351	29,2 (24,3-34,5)	67,5 (62,1-72,5)	96,2 (93,4-98,0)
POX-MVA-013[2]	Sujets sains	2 119[6]	Sans objet[5]	Sans objet[5]	99,7 (99,4-99,9)

- **Tableau 3 : Taux de séroconversion déterminés par PRNT chez les sujets sains et les populations particulières non vaccinés par le virus de la vaccine**

TSC - PRNT			Jour 7/14[1]	Jour 28[1]	Jour 42[1]
Étude	**État de santé**	**n**	**TSC % (IC à 95 %)**	**TSC % (IC à 95 %)**	**TSC % (IC à 95 %)**
POX-MVA-005[2]	Sujets sains	183	45,1 (37,7-52,6)	56,7 (49,1-64,0)	89,2 (83,7-93,4)
POX-MVA-008[3]	Sujets sains	194	5,4 (2,6-9,8)	24,5 (18,6-31,2)	86,6 (81,0-91,1)
	Dermatite atopique	257	5,6 (3,1-9,3)	26,8 (21,4-32,7)	90,3 (86,0-93,6)
POX-MVA-009[4]	Sujets sains	66	12,1 (5,4-22,5)	10,6 (4,4-20,6)	82,5 (70,9-90,9)
POX-MVA-011[2]	Sujets sains	88	11,1 (5,2-20,0)	20,9 (12,9-31,0)	77,2 (66,4-85,9)
	VIH	351	15,7 (11,9-20,1)	22,5 (18,1-27,4)	60,3 (54,7-65,8)
POX-MVA-013[2]	Sujets sains	2 119[6]	Sans objet[5]	Sans objet[5]	99,8 (99,5-99,9)

1 Le jour 7/14 correspond à 1 ou 2 semaine(s) après la première dose d'IMVANEX (analyse effectuée au jour 7 uniquement pour les études POX-MVA-008 et POX-MVA-011 ; première analyse après vaccination pour l'étude POX-MVA-005 réalisée au jour 14) ; le jour 28 correspond à 4 semaines après la première dose d'IMVANEX ; le jour 42 correspond à

2 semaines après la seconde dose d'IMVANEX ; TSC = taux de séroconversion ; PRNT = test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse; ELISA = test immuno-enzymatique utilisant le virus

de la vaccine modifié comme antigène [2] Analyse de l'Ensemble de la Population (FAS, Full Analysis Set) (pour l'étude POX-MVA-013 : analyse de l'immunogénicité) ; [3] Analyse per protocole (PP) ; [4] Taux de séropositivité ; [5] Aucun échantillon prélevé pour l'analyse de l'immunogénicité ; [6] groupes 1-3 combinés.

Taux de séroconversion à la vaccine chez les sujets sains et les populations particulières précédemment immunisés contre le virus de la vaccine

La séroconversion chez les personnes précédemment immunisées contre le virus de la vaccine était définie sur la base d'une augmentation d'un facteur deux au moins des titres initiaux après une vaccination unique par IMVANEX.

- **Tableau 4 : Taux de séroconversion déterminés par ELISA chez les sujets sains et les populations particulières précédemment immunisés contre le virus de la vaccine**

TSC - ELISA			**Jour 0[1]**	**Jour 7/14[1]**	**Jour 28[1]**	**Jour 42[1]**
Étude	**État de santé**	**n**	**TSC %**	**TSC % (IC à 95 %)**	**TSC % (IC à 95 %)**	**TSC % (IC à 95 %)**
POX-MVA-005[2]	Sujets sains	200	-	95,5 (91,6-97,9)	93,0 (88,5-96,1)	Sans objet
POX-MVA-024[2]	Sujets sains	61	-	83,6 (71,9-91,8)	79,7 (67,2-89,0)	Sans objet
POX-MVA-011[2]	Sujets sains	9	-	62,5 (24,5-91,5)	100 (63,1-100)	100 (59,0-100,0)
	VIH	131	-	57,3 (48,1-66,1)	76,6 (68,2-83,7)	92,7 (86,6-96,6)

- **Tableau 5 : Taux de séroconversion déterminés par PRNT chez les sujets sains et les populations particulières précédemment immunisés contre le virus de la vaccine**

TSC - PRNT			**Jour 0[1]**	**Jour 7/14[1]**	**Jour 28[1]**	**Jour 42[1]**
Étude	**État de santé**	**n**	**TSC %**	**TSC % (IC à 95 %)**	**TSC % (IC à 95 %)**	**TSC % (IC à 95 %)**
POX-MVA-005[2]	Sujets sains	200	-	78,5 (72,2-84,0)	69,8 (63,0-76,1)	Sans objet
POX-MVA-024[2]	Sujets sains	61	-	73,8 (60,9-84,2)	71,2 (57,9-82,2)	Sans objet
POX-MVA-011[2]	Sujets sains	9	-	75,0 (34,9-96,8)	62,5 (24,5-91,5)	85,7 (42,1-99,6)
	VIH	131	-	46,0 (37,0-55,1)	59,7 (50,5-68,4)	75,6 (67,0-82,9)

1 Le jour 0 correspond au jour de la vaccination avec IMVANEX ; le jour 7/14 correspond à 1 ou 2 semaine(s) après vaccination avec IMVANEX (première analyse après vaccination au jour 7 pour l'étude POX-MVA-011 et au jour 14 pour les études POX-MVA-005 et POX-MVA-024) ; le jour 28 correspond à 4 semaines après la vaccination avec IMVANEX ; TSC = taux de séroconversion ; [2] Analyse de l'Ensemble de la Population (FAS) ; PRNT = test de séroneutralisation par réduction des

plages de lyse; ELISA = test immuno-enzymatique utilisant le virus de la vaccine modifié comme antigène.

Immunogénicité à long terme à la vaccine chez l'être humain

Des données limitées sur l'immunogénicité à long terme couvrant une période de 24 mois après la primovaccination avec IMVANEX chez les personnes non vaccinées par le virus de la vaccine sont actuellement disponibles, comme spécifié ci-dessous :

- **Tableau 6 : Taux de séroconversion déterminés par ELISA et PRNT chez les sujets sains non vaccinés par le virus de la vaccine sur une période de 24 mois**

		ELISA		PRNT	
Mois	**n**	**TSC % (IC à 95 %)**	**MGT (IC à 95 %)**	**TSC % (IC à 95 %)**	**MGT (IC à 95 %)**
2	178	98,9 (96,0-99,9)	328,7 (288,5-374,4)	86,0 (80,0-90,7)	34,0 (26,4-43,9)
6	178	73,0 (65,9-79,4)	27,9 (20,7-37,6)	65,2 (57,7-72,1)	7,2 (5,6-9,4)
24*	92	71,7 (61,4-80,6)	23,3 (15,2-35,9)	5,4 (1,8-12,2)	1,3 (1,0-1,5)

ELISA = test immuno-enzymatique utilisant le virus de la vaccine modifié comme antigène ; MGT= moyenne géométrique du titre ; n = nombre de sujets dans le groupe expérimental concerné ; PRNT = *plaque reduction neutralization test* (test de neutralisation par réduction du nombre de plaques) ; TSC = taux de séroconversion.

* représente le taux de séropositivité

Dose de rappel

Deux études cliniques ont montré qu'IMVANEX est à même de stimuler une réponse immunologique à la vaccine en présence d'une mémoire immunitaire préexistante induite soit par un vaccin antivariolique homologué administré longtemps auparavant, soit deux ans après IMVANEX.

- **Tableau 7 : Taux de séroconversion déterminés par ELISA et PRNT après une dose de rappel**

Primo-immunisation		**N**	**Jour 0[1]**		**N**	**Jour 7[1]**		**Jour 14[1]**	
	ELISA		**S+ %**	**MGT**		**S+ %**	**MGT**	**S+ %**	**MGT**
2 doses d'IMVANEX		92	72	23	75	100	738	100	1 688
Vaccin antivariolique homologue		200	79	39	195	-	-	98	621
	PRNT		**S+ %**	**MGT**		**S+ %**	**MGT**	**S+ %**	**MGT**
2 doses d'IMVANEX		92	5,4	1	75	92	54	99	125
Vaccin antivariolique homologué		200	77	22	195	-	-	98	190

1 Le jour 0 correspond au jour du rappel de vaccination avec IMVANEX (avant le rappel) ; les jours 7 et 14 correspondent à 1 ou 2 semaine(s) après le rappel de vaccination avec IMVANEX ; N = nombre de sujets dans le groupe expérimental concerné ; ELISA = *test immuno-enzymatique utilisant le virus de la vaccine modifié comme antigène* ; PRNT = *plaque reduction neutralization test* (test de neutralisation par réduction du nombre de plaques) ; S+ = taux de séropositivité ; MGT= moyenne géométrique du titre.

Immunogénicité et atténuation de la prise du vaccin ACAM2000 chez des sujets sains

IMVANEX a été comparé au vaccin ACAM2000 (un vaccin antivariolique vivant atténué de « deuxième génération » produit sur culture cellulaire et bénéficiant d'une AMM aux États-Unis) dans le cadre d'un essai clinique de non-infériorité randomisé, en ouvert, chez des adultes en bonne santé (personnel militaire américain) âgés de 18 à 42 ans qui n'avaient jamais reçu de vaccin antivariolique (étude POX-MVA-006).

Au total, 433 sujets ont été randomisés selon un ratio de 1/1 en vue de recevoir soit deux doses d'IMVANEX suivies d'une dose unique d'ACAM2000 à quatre semaines d'intervalle, soit une dose unique d'ACAM2000. Le vaccin ACAM2000 a été administré par scarification.

Le premier critère d'évaluation primaire conjoint portait sur la comparaison des réponses en anticorps neutralisants spécifiques à la vaccine lors des visites au pic de concentration (au jour 42 après la première vaccination pour IMVANEX chez les sujets ayant reçu deux doses conformément au calendrier de vaccination standard et au jour 28 pour le vaccin ACAM2000). IMVANEX a induit un pic de la moyenne géométrique du titre (MGT) des anticorps neutralisants de 153,5 (n = 185 ; IC à 95 % : 134,3 ; 175,6), soit une valeur non inférieure à la MGT de 79,3 (n = 186 ; IC à 95 % : 67,1 ; 93,8) obtenue après l'administration d'ACAM2000 par scarification.

Le second critère d'évaluation primaire conjoint a évalué si la vaccination par IMVANEX (n = 165) avant administration d'ACAM2000 entraînait une atténuation de la réaction cutanée à ACAM2000 (n = 161) telle que mesurée d'après la surface de lésion maximale en mm^2. Au jour 13-15, la surface de lésion maximale médiane a été de 75 mm^2 (IC à 95 % : 69,0 ; 85,0) chez les sujets ayant reçu le vaccin ACAM2000, et de 0,0 (IC à 95 % : 0,0 ; 2,0) chez ceux ayant reçu IMVANEX.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec IMVANEX dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour la prévention de la variole, de la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine par immunisation active contre l'infection par le virus de la variole, le virus de la variole du singe et l'affection due à l'infection par le virus de la vaccine et la maladie de la vaccine (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, tolérance locale, fertilité chez les femelles, toxicité embryo-fœtale et postnatale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans à -20°C ± 5°C

5 ans à -50°C ± 10°C

5 ans à -80°C ± 10°C

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou, s'il avait été précédemment conservé à une température de -20°C ± 5°C, le vaccin peut être conservé à l'obscurité entre 2°C et 8°C pendant 2 mois au maximum avant l'utilisation.

Ne pas recongeler un flacon qui a été décongelé.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au congélateur (à -20°C ± 5°C ou à -50°C ± 10°C ou à -80°C ± 10°C). La date de péremption dépend de la température de conservation.

S'il avait été précédemment conservé à une température de -20°C ± 5°C, le vaccin peut être conservé à court terme au réfrigérateur entre 2°C et 8°C pendant 2 mois au maximum avant l'utilisation.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 mL de suspension dans un flacon (en verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyle).

Boîte de 20 flacons unidoses.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le flacon doit avoir atteint une température comprise entre 8°C et 25°C avant utilisation. Tourner délicatement le flacon pendant au moins 30 secondes avant utilisation.

La suspension doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules et un changement de coloration avant utilisation. Si le flacon est endommagé ou si la présence de particules étrangères et/ou une modification de l'aspect physique sont observées, éliminer le vaccin.

Prélever une dose de 0,5 ml dans une seringue pour injection. Chaque flacon est à usage unique.

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bavarian Nordic A/S Philip Heymans Allé 3 DK-2900 Hellerup Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/855/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 juillet 2013 Date du dernier renouvellement : 23 avril 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

- **ANNEXE II**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

F. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique Bavarian Nordic A/S

Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Danemark

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots Bavarian Nordic A/S

Hejreskovvej 10 A, Kvistgård, 3490, Danemark

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

B. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

D. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, la mesure suivante :

Description	Date
Afin d'assurer un contrôle adéquat de la sécurité et de l'efficacité, le demandeur devra réaliser l'étude suivante pour recueillir des données sur l'utilisation d'IMVANEX à titre de vaccin prophylactique et/ou sur son utilisation en cas de réémergence de la variole circulante. • Etude d'efficacité post-autorisation non interventionnelle (PAES) POX-MVA-039 : Étude de sécurité et d'efficacité post-autorisation, observationnelle, non interventionnelle, concernant la vaccination prophylactique par IMVANEX suite à la réémergence d'infections par la variole circulante.	Rapports d'avancement à soumettre annuellement dans le cadre de chaque demande de réévaluation annuelle
Afin d'assurer un contrôle adéquat de la sécurité et de l'efficacité, le demandeur devra réaliser l'étude suivante pour recueillir des données sur l'utilisation d'IMVANEX à titre de vaccin prophylactique et/ou sur son utilisation en cas de réémergence de la variole du singe circulante. • Étude d'efficacité post-autorisation non interventionnelle (PAES) : Étude de sécurité et d'efficacité post-autorisation observationnelle, non interventionnelle, concernant la vaccination prophylactique avec IMVANEX suite à la (ré)émergence d'infections par la variole du singe circulante. L'étude doit commencer le plus tôt possible après le début de l'épidémie.	Rapports d'avancement à soumettre annuellement dans le cadre de chaque demande de réévaluation annuelle

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE DE 20 FLACONS

IMVANEX suspension injectable

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vaccin antivariolique et anti-variole du singe (virus vivant modifié de la vaccine Ankara)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 dose (0,5 mL) contient un titre d'au moins 5 x 10^7 U. Inf. (U. Inf. = unités infectantes)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Trométamol Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable.

20 flacons unidoses.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Décongeler à température ambiante (15°C - 25°C). Tourner délicatement pendant au moins 30 secondes.

Lire la notice avant utilisation.

MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRECONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP (-20°C ± 5°C) : EXP (-50°C ± 10°C) : EXP (-80°C ± 10°C) :

À conserver au congélateur (à -20°C ± 5°C ou à -50°C ± 10°C ou à -80°C ± 10°C), à l'abri de la lumière.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

La date de péremption dépend de la température de conservation.

Pour plus d'informations sur la décongélation, la durée et les conditions de conservation, voir la notice.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer conformément à la réglementation locale en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LEMARCHÉ

Bavarian Nordic A/S Philip Heymans Allé 3 DK-2900 Hellerup Danemark

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/855/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC SN NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTSPRIMAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

IMVANEX suspension injectable

Vaccin antivariolique et anti-variole du singe SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP (-20°C) :

EXP (-50°C) :

EXP (-80°C) :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 dose (0,5 mL)

6. AUTRE

- **Notice : Information de l'utilisateur**

- **IMVANEX suspension injectable**

Vaccin antivariolique et anti-variole du singe (virus vivant modifié de la vaccine Ankara)

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

- **Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

- **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce qu'IMVANEX et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on ne vous administre IMVANEX
3. Comment IMVANEX est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IMVANEX
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'IMVANEX et dans quels cas est-il utilisé ?

IMVANEX est un vaccin utilisé pour prévenir l'infection par le virus de la variole, de la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine, chez l'adulte.

Lors de l'administration du vaccin, le système immunitaire (le système de défense naturel de l'organisme) de la personne vaccinée produit sa propre protection sous la forme d'anticorps dirigés contre le virus de la variole, le virus de la variole du singe et les virus de la vaccine.

IMVANEX ne contient pas de virus de la variole, de virus de la variole du singe ni de virus de la vaccine, et ne risque pas de propager ou de provoquer la variole, la variole du singe ni l'infection par la vaccine ou la maladie de la vaccine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on ne vous administre IMVANEX ?

Vous ne devez pas recevoir IMVANEX :

- si vous êtes allergique ou si vous avez présenté dans le passé une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (listés dans la rubrique 6) ou aux protéines de poulet, à la benzonase, à la

gentamicine ou à la ciprofloxacine, qui peuvent être présentes en très faible quantité dans le vaccin.

- **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir IMVANEX :

- si vous souffrez de dermatite atopique (voir rubrique 4).
- si vous êtes infecté(e) par le VIH ou si vous souffrez d'une autre pathologie ou suivez un traitement qui affaiblit le système immunitaire.

L'efficacité protectrice d'IMVANEX contre la variole, la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine n'a pas été étudiée chez l'être humain.

En cas de maladie associée à une température élevée, votre médecin reportera la vaccination jusqu'à ce que votre condition s'améliore. La présence d'une infection mineure, comme un rhume, ne devrait pas nécessiter le report de la vaccination. Toutefois, parlez-en d'abord à votre médecin ou à votre infirmière.

Il est possible qu'IMVANEX ne protège pas totalement toutes les personnes vaccinées.

Une vaccination antérieure par IMVANEX peut modifier la réponse cutanée (« prise ») à l'administration ultérieure d'un vaccin antivariolique capable de se répliquer, avec pour conséquence une prise réduite ou absente

- **Autres médicaments ou vaccins et IMVANEX**

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament ou si vous avez récemment reçu un autre vaccin.

- **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin. L'utilisation de ce vaccin pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée. Néanmoins, votre médecin évaluera si le bénéfice potentiel en termes de prévention de la variole, de la variole du singe et la maladie causée par le virus de la vaccine est supérieur aux risques potentiels pour vous et votre fœtus/bébé.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune information n'est disponible concernant les effets d'IMVANEX sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est cependant possible, si vous ressentez l'un des effets indésirables cités à la rubrique 4, que certains d'entre eux puissent affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (par ex., étourdissements).

- **IMVANEX contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment IMVANEX est-il administré ?

Ce vaccin peut vous être administré que vous ayez ou non été précédemment vacciné(e) contre la variole.

Le vaccin sera injecté sous la peau, de préférence dans le haut du bras, par votre médecin ou un(e) infirmier/ère. Le vaccin ne doit pas être injecté dans un vaisseau sanguin.

- **Si vous n'avez jamais été vacciné(e) contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine :**
  - Vous recevrez deux injections.
  - La seconde injection sera administrée au moins 28 jours après la première.
  - Veillez à suivre le cycle complet de vaccination de deux injections.
- **Si vous avez été précédemment vacciné(e) contre la variole, la variole du singe ou les virus de la vaccine :**
  - Vous recevrez une injection.
  - Si votre système immunitaire est affaibli, vous recevrez deux injections, la seconde au moins 28 jours après la première.
- **Si vous manquez un rendez-vous pour votre injection d'IMVANEX**

Si vous manquez une injection prévue, contactez votre médecin ou infirmier/ère pour convenir d'un autre rendez-vous.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce vaccin, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

- **Effets indésirables graves**

Contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous présentez un ou plusieurs des symptômes suivants :

- difficultés à respirer
- sensations vertigineuses
- gonflement du visage et du cou

Ces symptômes pourraient être le signe d'une réaction allergique grave.

- **Autres effets indésirables**

Si vous présentez déjà une dermatite atopique, il est possible que vous présentiez des réactions cutanées localisées plus marquées (telles que rougeur, gonflement et démangeaisons) et d'autres symptômes généraux (tels que maux de tête, douleurs musculaires, nausées ou fatigue), ainsi qu'une poussée ou une aggravation de votre maladie de peau.

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont des réactions au site d'injection. La majorité d'entre eux sont d'intensité légère à modérée et disparaissent dans les sept jours sans traitement.

Si vous présentez l'un des effets indésirables suivants, avertissez votre médecin.

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10) :
- maux de tête,
- douleurs musculaires,
- nausées,
- fatigue,
- douleur, rougeur, gonflement, induration ou démangeaisons au site d'injection.

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :
- frissons,
- fièvre,
- douleurs articulaires, douleurs dans les extrémités,
- perte d'appétit,
- grosseur, décoloration, hématome ou chaleur au site d'injection.

Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :
- infection du nez et de la gorge, infection des voies respiratoires supérieures,
- gonflement des ganglions lymphatiques,
- troubles du sommeil,
- sensations vertigineuses, sensations anormales au niveau de la peau,
- raideur musculaire,
- mal de gorge, écoulement nasal, toux,
- diarrhée, vomissements,
- éruption cutanée, démangeaisons, inflammation de la peau,
- hémorragie, irritation,
- gonflement au niveau des aisselles, malaise, bouffées de chaleur, douleur thoracique,
- élévation des mesures de laboratoire de la fonction cardiaque (telles que la troponine I), élévation des enzymes hépatiques, diminution du nombre de globules blancs, diminution du volume plaquettaire moyen.

Rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
- infection des sinus,
- grippe,
- rougeur et gêne dans l'œil,
- urticaire,
- décoloration de la peau,
- transpiration,
- hématome sur la peau,
- sueurs nocturnes,
- grosseur sous la peau,
- mal de dos,
- douleur dans le cou,
- crampes musculaires,
- douleur musculaire,
- faiblesse musculaire,
- gonflement des chevilles, des pieds ou des doigts,
- accélération des battements du cœur,

- douleurs dans l'oreille et la gorge,
- douleur abdominale,
- sécheresse buccale,
- vertige,
- migraine,
- trouble nerveux provoquant faiblesse, picotement ou engourdissement,
- somnolence,
- desquamation, inflammation, sensations anormales au niveau de la peau, réaction au site d'injection, éruption cutanée, engourdissement, sécheresse, altération de la mobilité, vésicules au site d'injection,
- faiblesse,
- syndrome pseudo-grippal,
- gonflement du visage, de la bouche et de la gorge,
- élévation du nombre de globules blancs,
- hématome.

- **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver IMVANEX

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au congélateur (à -20°C ± 5°C ou à -50°C ± 10°C ou à -80°C ± 10°C). La date de péremption dépend de la température de conservation. Ne pas recongeler le vaccin lorsque celui-ci a été décongelé. Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou, s'il avait été précédemment conservé à une température de -20°C ± 5°C, le vaccin peut être conservé à l'obscurité entre 2°C et 8°C pendant 2 mois au maximum avant l'utilisation.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient IMVANEX

Une dose (0,5 mL) contient :

La substance active est le virus vivant modifié de la vaccine Ankara – Bavarian Nordic[1], minimum 5 x 10^7 U. Inf.*

* unités infectantes

[1] Produit sur des cellules embryonnaires de poulet

Les autres composants sont : trométamol, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.

Ce vaccin contient des traces résiduelles de protéines de poulet, de benzonase, de gentamicine et de ciprofloxacine.

- **Comment se présente IMVANEX et contenu de l'emballage extérieur**

Après décongélation du vaccin congelé, IMVANEX se présente sous la forme d'une suspension injectable de couleur jaune pâle à blanche, laiteuse.

IMVANEX est fourni sous forme de suspension injectable dans un flacon (0,5 mL). IMVANEX est disponible en boîte de 20 flacons unidoses.

- **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Bavarian Nordic A/S

Philip Heymans Allé 3 DK-2900 Hellerup Danemark

tél. +45 3326 8383

e-mail regulatory@bavarian-nordic.com

- **Fabricant**

Bavarian Nordic A/S Hejreskovvej 10A, 3490 Kvistgaard Danemark

- **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

- **Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

- **Instructions de préparation et d'administration du vaccin :**

Le flacon doit atteindre une température comprise entre 8°C et 25°C avant utilisation. Tourner délicatement avant utilisation. Inspecter visuellement la suspension avant administration. En cas de présence de particules et/ou d'aspect anormal, le vaccin doit être éliminé.

Chaque flacon est à usage unique.

Prélever une dose de 0,5 mL dans une seringue pour injection.

Après décongélation, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou, s'il avait été précédemment conservé à une température de -20°C ± 5°C, le vaccin peut être conservé à l'obscurité entre 2°C et 8°C pendant 2 mois au maximum avant l'utilisation.

Ne pas recongeler le vaccin lorsque celui-ci a été décongelé.

En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins.

Annexe 9 : FICHE DE NOTIFICATION AUX ORTHOPOXVIROSES

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	**Si notification par un biologiste**
Nom :	**Nom du clinicien :**
Hôpital/service :	
Adresse :	Hôpital/service :
Téléphone :	Adresse :
Télécopie :	Téléphone :
Signature :	Télécopie

Maladie à déclaration obligatoire — cerfa

Orthopoxviroses dont la variole N° 12218*03

Important : tous les cas suspects de variole sont à signaler immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS avant même confirmation ou envoi de cette fiche. Pour les autres orthopoxviroses, seuls les cas confirmés ou probables (voir définitions dans l'encadré) sont à signaler.

Initiale du nom : |__| Prénom : …….. Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : |__|__|__|__|__|__|__|__|

Code d'anonymat : |__|__|__|__| |__|__|__|__|__|__|__|__| |__|__|__|__| *(A établir par l'ARS)* **Date de la notification :** |__|__|__|__|__|__|__|__|

Code d'anonymat : |__|__|__|__| |__|__|__|__|__|__|__|__| |__|__|__|__| *(A établir par l'ARS)* **Date de la notification :** |__|__|__|__|__|__|__|__|

Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : |__|__|__|__|__|__|__|__| Code postal du domicile du patient : |__|__|__|__|__|

Date des premiers signes cliniques |__|__|__|__|__|__|__|__|

Hospitalisation : ❑ oui ❑ non ❑ nsp

Si oui, motif :

❑ Douleur ❑ Complications ❑ Traitement sous ATU ❑ Aide sociale ❑ Pathologie concomitante

Si complication, préciser :

❑ Atteinte oculaire ❑ Eruption généralisée ❑ Atteinte cartilagineuse

❑ Dermo hypodermite ou nécrose cutanée ❑ Infection virale disséminée

❑ Autre, préciser _____

Orthopoxviroses

☐ **Cas confirmé :** signes cliniques évocateurs et confirmation biologique ou histopathologique

☐ **Cas probable :** signes cliniques évocateurs et lien épidémiologique avec un cas confirmé

Evolution : ❑ Guérison ❑ En cours ❑ Décès

Confirmation biologique du diagnostic ❑ oui ❑ non ❑ nsp

Technique utilisée ❑ PCR ❑ Microscopie électronique ❑ TROD ❑ Sérologie Date du prélèvement |__|__|__|__|__|__|

Diagnostic d'espèce ❑ Variole ❑ Cowpox ❑ Monkeypox ❑ Autre orthopoxvirose, préciser _____

Site du prélèvement ❑ Lésion cutanée, préciser le site : _____ ❑ Enanthème

❑ Prélèvement oropharyngé ❑ Prélèvement sanguin ❑ Autre, préciser _____

Origine possible de la contamination

Contact avec au moins un cas humain d'orthopoxvirose (cas index) ❑ oui, cas confirmé ❑ oui, cas non confirmé ❑ non ❑ nsp

Lien du cas avec le(s) cas index : ❑ Cercle familial ❑ Même domicile ❑ Cercle amical ❑ Cercle professionnel ❑ Partenaire(s) sexuel(s)

❑ Milieu de soin ❑ Collectivité hors soins, préciser_____ ❑ Autre, préciser _____

Date du premier contact avec la personne possiblement à l'origine de la contamination |__|__|__|__|__|__|

Profession du cas : _____

Séjour à l'étranger dans les trois dernières semaines :

❑ oui ❑ non ❑ nsp Si oui, préciser le(s) pays _____ Date de retour |__|__| |__|__|__|__|

Contact avec un animal malade ou à risque de transmettre un orthopoxvirus :

❑ oui ❑ non ❑ nsp Si oui, préciser l'espèce(s) animale(s) concernée(s) _____

L'orthopoxvirose de l'animal était-elle ❑ suspectée ❑ confirmée ❑ nsp

Vaccination antivariolique du patient

Avant 1984 ❑ oui ❑ non ❑ nsp

Après 2002 ❑ oui ❑ non ❑ nsp Si oui, nombre de doses reçues ____ Date de la dernière dose |__|__| |__|__|

Contexte de la vaccination : ❑ Contact d'un cas ❑ Contact d'un contact ❑ Vaccination préventive, préciser la raison _____

Infection antérieure par un orthopoxvirus ❑ oui ❑ non ❑ nsp Si oui, lequel _____ Date |__|__| |__|__|__|__|

Confirmation microbiologique de l'épisode antérieur ❑ oui ❑ non ❑ nsp

Autre(s) cas dans l'entourage (confirmé(s) ou non) :

❑ oui ❑ non ❑ nsp Si oui, nombre (si moins de 10) |__|__| - ❑ 10 ou plus …… Remplir une fiche pour chaque cas suspecté ou confirmé

Médecin ou biologiste déclarant (tampon)	**Si notification par un biologiste**	**ARS (signature et tampon)**
Nom :	**Nom du clinicien :**	
Hôpital/service :		
Adresse :	Hôpital/service :	
Téléphone :	Adresse :	
Télécopie :	Téléphone :	
Signature :	Télécopie :	

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1, R 3113-2, R 3113-5, R 3113-7 du Code de la santé publique)

Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 12 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à Santé publique France

Annexe 10 : TABLEAU RECAPITULATIF DES PRINCIPAUX AGENTS BIOLOGIQUES ET LEURS SIGNES CLINIQUES.[1,2]

Maladies	Transmission	Symptômes
Botulisme (*Clostridium botulinum*)	Digestive par ingestion d'eau ou aliments contaminés, cutanée par pénétration d'une plaie, respiratoire par inhalation d'aérosols	Signes neurologiques précoces : atteinte oculaire, dysarthrie, dysphagie, dysphonie ; associés à des signes digestifs : nausées, vomissements. Puis paralysie progressive, symétrique et descendante pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire mortelle.
Brucellose (*Brucella* spp.)	Par contact avec animaux infectés, plus rarement par inhalation d'aérosols ou ingestion de lait, viande, fromage contaminés	Forme aiguë septicémique : fièvre, sueurs, arthralgie, asthénie qui peut devenir secondaire avec atteintes ostéoarticulaires, neuroméningées, urogénitales ; Forme chronique : asthénie, sueurs et polyalgies avec symptômes osseux, neuroméningés, viscéraux.
Charbon (*Bacillus anthracis*)	Respiratoire	Première phase avec fièvre, syndrome pseudo-grippal, asthénie, dyspnée avec toux, myalgies, céphalées, douleurs abdominales avec nausées et vomissements. Seconde phase avec fièvre élevée, douleurs rétrosternales, détresse respiratoire aiguë, cyanose, choc septique. Hémorragie méningée dans 50% des cas.
	Cutanée nécessitant une lésion	Lésion débute par une macule prurigineuse douloureuse puis évolue vers une vésicule s'ulcérant en une escarre entourée par un œdème.
	Digestive	Nausées, vomissements, malaise, fièvre, perte d'appétit, douleurs abdominales puis diarrhées sanglantes, ulcérations gastriques tendant vers un syndrome toxinique, un choc septique puis le décès.
Encéphalites virales (comme *Togaviridae* et *Flaviviridae*)	Par piqûre de moustiques infectés	Malaise générale, fièvre très élevée, frissons, céphalées, vomissements et parfois syndrome méningé. Après une longue période d'asthénie, évolution vers une encéphalite, le décès ou la guérison.
Fièvres hémorragiques (comme *Filoviridae* et *Arenaviridae*)	Par inhalation d'aérosols contaminés par les déjections de rongeurs, par contact avec animaux infectés ou par ingestion de viande contaminée	Syndrome pseudo-grippal puis altération rapide de l'état général avec manifestations cutanées hémorragiques. Evolution vers un état de choc puis défaillance multiviscérale et décès.
Fièvre Q (*Coxiella burnettii*)	Par contact avec animaux infectés, inhalation d'aérosols, ingestion de laitages non pasteurisés, piqûre de tiques	Syndrome pseudo-grippal avec fièvre, asthénie, céphalées et myalgies puis pneumopathie atypique avec toux non productive et douleurs thoraciques. Evolution vers atteintes cardiaque, pulmonaire et neurologique aiguës qui peuvent devenir chroniques : endocardite, hépatite et méningite aseptique.

Mélioïdose (*Burkholderia pseudomallei*)	Cutanée par contact d'une plaie avec le sol ou de l'eau contaminée, digestive par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, respiratoire par inhalation d'aérosols	Peut être asymptomatique et quiescente pendant de nombreuses années ; Pneumopathie sévère accompagnée de fièvre évoluant vers des complications septicémiques et atteintes multiviscérales.
Morve (*Burkholderia mallei*)	Cutanéo-muqueuse des excrétions nasales d'animaux infectés	Suppuration au point d'entrée puis fièvre, asthénie, amaigrissement évoluant vers atteinte multiviscérale progressive puis le décès.
Peste (*Yersinia pestis*)	Cutanée par morsure de puce ou manipulation d'animaux infectés, respiratoire par inhalation de gouttelettes respiratoires d'animaux infectés	Forme respiratoire : céphalées intenses, malaise, fièvre élevée, nausées, vomissements, douleurs abdominales. Puis douleur thoracique avec toux, dyspnée et hémoptysie évoluant en détresse respiratoire aiguë et choc septique ; Forme bubonique : fièvre, frissons, céphalées, nausées et vomissements, malaise, asthénie avec prostration. Apparition du bubon = adénopathie tendue, très douloureuse se formant dans la région de la morsure ; Forme septicémique : choc endotoxinique puis nécrose des extrémités jusqu'au décès.
Ricine	Par ingestion d'eau ou aliments contaminés, par inhalation d'aérosols de ricine liquide ou de poudre lyophilisée, par injection	Forme respiratoire : atteinte oculaire et rhino-pharyngée puis fièvre et pneumopathie avec toux, dyspnée, encombrement bronchique et œdème pulmonaire évoluant vers la détresse respiratoire et la mort par hypoxémie ; Forme digestive : nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre puis diarrhée, hémorragies digestives entraînant choc et collapsus cardiovasculaire.
Tularémie (*Francisella tularensis*)	Cutanée par morsure de tique ou contact avec des animaux infectés, inhalée et digestive	Fièvre, asthénie, myalgies, céphalées, parfois nausées et vomissements. Puis : Forme ulcéro-glandulaire : lésion ulcéreuse puis nécrotique au point de morsure, adénopathies satellites ; Forme septicémique pure ou typhoïdique : choc septique ; Forme pulmonaire : fièvre, dyspnée avec toux peu productive.
Variole (*Variola major*)	Inhalée, cutanée	Céphalées, fièvre élevée, myalgies, dyspnée, asthénie avec parfois prostration. Puis énanthème avec atteinte du palais, de la bouche et de l'oropharynx constitué de petites tâches rouges. Eruption cutanée maculo-papuleuse sur le visage et les avant-bras s'étendant en une seule poussée de façon centripète sur le tronc et les membres

		inférieures jusqu'aux paumes de mains et plantes de pieds. Lésions deviennent vésiculeuses puis pustuleuses. Pustules enchâssées dans le derme puis ombiliquées avant de former des croûtes.

Annexe 11 : PROCEDURE RELATIVE AU SIGNALEMENT A L'AUTORITE SANITAIRE DE CERTAINES MALADIES (Décret n°2001-437 du 16 mai 2001, décret n°99-363 du 6 mai 1999, décret n°99-362 du 6 mai 1999)

- Signalement obligatoire

Dans le cadre de la lutte contre les épidémies, un dispositif réglementaire a été mis en place afin de prévenir l'extension de certaines maladies. Ce dispositif est rappelé dans le contexte de risque de malveillance biologique. Il repose sur un signalement sans délai de certaines pathologies.

- Qui doit signaler ces pathogènes ?

Tout médecin ou responsable de service de biologie ou de laboratoire d'analyses de biologie médicale, public ou privé, est tenu de signaler sans délai les maladies citées ci-dessous.

- Quand, comment et à qui effectuer le signalement sans délai ?

Dès qu'un cas est avéré ou suspecté et a pour but de permettre la mise en place d'urgence de mesures de prévention individuelle et collective et, le cas échéant, de déclencher des investigations pour identifier l'origine de la contamination ou de l'exposition. Le signalement peut se faire en pratique par téléphone ou par télécopie au médecin inspecteur de santé publique de la DDASS, maintenant ARS, ou au médecin désigné par arrêté du préfet du département. Dans un second temps, une fiche de notification doit être transmise à la DDASS, celle-ci est alors adressée, dans des conditions qui garantissent l'anonymat de la personne concernée, à l'Institut de veille sanitaire aux fins d'analyse épidémiologique.

- Quelles informations complémentaires peuvent être demandées ?

A la demande du médecin destinataire du signalement, le déclarant est tenu de lui fournir toute information nécessaire à la mise en œuvre des mesures d'investigation et d'intervention, y compris l'identité et l'adresse du patient. Ces informations à caractère confidentiel peuvent être transmises à d'autres professionnels tenus par le respect du secret professionnel lorsque leur intervention est indispensable pour la mise en œuvre des mesures de prévention individuelle et collective. Elles ne sont conservées que le temps nécessaire à l'investigation et à l'intervention.

- Quelles sont les maladies qui doivent donner lieu à un signalement sans délai à l'autorité sanitaire ?

Botulisme ; Brucellose ; Choléra ; Diphtérie ; Fièvres hémorragiques africaines ; Fièvre jaune ; Fièvre typhoïde et fièvres paratyphoïdes ; Légionellose; Listériose ; Méningite cérébrospinale à méningocoque et méningococcémies ; Paludisme autochtone et d'importation dans les départements d'outre-mer ; Peste ; Poliomyélite antérieure aiguë ; Rage ; Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres

encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines ; Toxi-infections alimentaires collectives ; Tuberculose ; Typhus exanthématique ; Charbon ; Saturnisme chez les enfants mineurs.

- Signalement de phénomènes inhabituels :

Par ailleurs, il est demandé de signaler sans délai et selon les mêmes modalités tout syndrome infectieux ou toxique aigu et grave, a fortiori s'il entraine le décès, présentant l'une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : symptomatologie inhabituelle, étiologie ou origine difficilement explicable, survenue groupée ou maladies non répertoriées dans la liste, liées à des agents infectieux ou toxiques identifiés inhabituels ou peu fréquents (par exemple les infections à Poxvirus, la ricine, la tularémie...), en particulier qui surviendraient dans des conditions inhabituelles d'exposition.

A la demande du médecin destinataire du signalement, le déclarant est tenu de lui fournir toute information nécessaire à la mise en œuvre des mesures d'investigation et d'intervention, y compris l'identité et l'adresse du patient. Ces informations à caractère confidentiel peuvent être transmises à d'autres professionnels tenus par le respect du secret professionnel lorsque leur intervention est indispensable pour la mise en œuvre des mesures de prévention individuelle et collective. Elles ne sont conservées que le temps nécessaire à l'investigation et à l'intervention.

Annexe 12 : NOTICE D'INFORMATION AUX PERSONNES VACCINEES AVEC LE VACCIN AVENTIS

Information destinée aux sujets vaccinés

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire. Vous devez suivre attentivement les conseils de votre médecin. Si vous avez besoin de plus d'informations et de conseils, adressez-vous à votre médecin.

Dans cette notice : 1. Qu'est-ce que le VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIE ET STABILISE LIQUIDE et dans quel cas est-il utilisé ? 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser le VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIE ET STABILISE LIQUIDE ? 3. Comment utiliser le VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIE ET STABILISE LIQUIDE ? 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ? 5. Comment conserver le VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIE ET STABILISE LIQUIDE

La substance active est une culture de virus vaccinal souche Elstree du Lister Institute purifiée et concentrée à environ 10 8 p.f .u (« pock forming unit »)/ml Les autres composants sont la solution de saccharose à 33,75% en tampon Mac Ilvaine 0,004M, l'albumine humaine à 5%. Le colorant utilisé est le brilliant green (0.002%) Fabricant/Exploitant Aventis Pasteur SA 2, avenue Pont Pasteur 69007 Lyon - France

1. QU'EST-CE QUE LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIE ET STABILISE LIQUIDE ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ? Le VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIE ET STABILISE LIQUIDE est une suspension pour multipuncture se présentant sous forme d'un flacon multidose. Ce vaccin est indiqué dans la prévention de la variole. La mise en oeuvre de la vaccination est subordonnée à la décision des autorités de santé nationales.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIE ET STABILISE LIQUIDE ? Les contre-indications pour la vaccination d'un individu doivent être prises en compte si elles sont identifiées chez celui-ci ou chez un de ses proches (personnes vivant sous le même toit), compte tenu des accidents d'inoculation du virus de la vaccine. Dans un contexte d'urgence (après survenue d'un cas de variole dans le monde, en France), la prise en compte ou non des contre-indications dépend du niveau d'exposition au virus. Dans ce contexte, il convient de se référer aux recommandations nationales. Vous devez informer votre médecin avant d'envisager la vaccination dans les cas suivants : – si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des composants contenus dans le vaccin antivariolique purifié et stabilisé liquide (érythromycine, brilliant green), – si vous présentez un eczéma en évolution, une dermatite atopique en poussée, un psoriasis étendu en poussée ou avez des antécédents d'eczéma, de dermatite atopique, de psoriasis étendu, – si vous avez présenté ou présentez une autre maladie de la peau en poussée, une pathologie

oculaire (conjonctive et cornée) entraînant des lésions prurigineuses (qui causent des démangeaisons) ou une inflammation, – si vous présentez une maladie infectieuse aiguë, – si vous présentez une affection maligne évolutive (lymphome, leucémie), localisée ou généralisée, ou avez un antécédent de maladie de Hodgkin. – si vous présentez des défenses immunitaires déficientes ou si vous suivez un traitement supprimant vos défenses immunitaires, – si vous présentez une maladie du système nerveux central, – si vous êtes actuellement enceinte, – chez les enfants de moins d'un an. Prendre des précautions particulières Avant l'administration du vaccin, vous devez avoir reçu toutes les informations relatives à la vaccination antivariolique et sur la base de ces informations, avoir signé une attestation d'information de vaccination. Après primo-vaccination, une lésion locale apparaît dans les 3 jours qui suivent. Cette lésion prend l'aspect d'une petite bulle entourée d'une rougeur parfois indurée du 7ème au 14ème jour. Une croûte se forme à partir du 14ème jour, elle tombe autour du 21ème jour, laissant une cicatrice gaufrée indélébile. Cette lésion s'accompagne parfois de symptômes à type de fièvre, malaise et d'un ganglion régional Ces symptômes disparaissent en 2 à 3 jours. En cas d'absence de réaction vaccinale dans les 7 / 10 jours suivant la vaccination, vous devrez consulter un médecin. Le grattage de la réaction locale peut causer la dissémination du vaccin et entraîner chez la personne vaccinée et même dans l'entourage des réactions à distance identiques à la réaction locale quant à leur évolution (voir aussi le chapitre des effets indésirables éventuels). Si vous présentez de la fièvre ou une autre maladie, en particulier de la toux, un rhume ou la grippe : il est préférable de différer votre vaccination. Le site de la vaccination doit être recouvert d'un pansement à renouveler deux fois par semaine jusqu'à la chute naturelle de la croûte (voir paragraphe 3. COMMENT UTILISER LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIE ET STABILISE LIQUIDE). Vous ne devez pas faire de dons de sang, de tissus ou de cellules dans le mois qui suit la vaccination (jusqu'à la chute de la croûte). Les femmes en âge de procréer doivent s'assurer d'une contraception pendant le mois qui suit la vaccination. Grossesse et allaitement Cette vaccination chez la femme enceinte est contre-indiquée sauf si les conditions épidémiologiques l'imposent. Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament. Conduite de véhicules et utilisation de machines Non documenté. Utilisation d'autres médicaments La réponse immunologique peut être diminuée dans le cas de traitement immunosuppresseur Veuillez indiquer à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT UTILISER LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIE ET STABILISE LIQUIDE ? L'administration du vaccin se fait par piqûres multiples (15 piqûres) à l'aide d'une aiguille bifurquée stérile à usage unique. Le site de la vaccination doit être recouvert d'un pansement formé d'une gaze (environ 3cm x 3cm) fixée sur ses 4 côtés à l'aide d'une bande adhésive en respectant le centre qui ne doit pas être recouvert. LE PANSEMENT DEVRA ETRE RENOUVELE AU MINIMUM DEUX FOIS PAR SEMAINE jusqu'à la chute naturelle de la croûte DANS UN MILIEU MEDICALISE. Après

utilisation, le pansement doit être déposé dans un conteneur de sécurité adapté à l'élimination des déchets infectieux et éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS DU VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIE ET STABILISE LIQUIDE ? Comme tous les médicaments, le vaccin est susceptible d'avoir des effets indésirables. Réactions locales au site d'injection La réaction locale est un signe de la réponse immunitaire au vaccin. Pour sa description et son évolution, se reporter au chapitre « Prendre des précautions particulières ». Attention : Au lieu d'administration, l'évolution normale se fait vers une cicatrice indélébile. Vaccine progressive : certains cas de persistance de la réaction locale et d'absence de guérison avec nécrose locale (destruction de la peau) ont été décrits. Ils surviennent presque exclusivement chez les personnes souffrant d'une maladie du système immunitaire. Cette complication locale peut s'accompagner chez certaines personnes de réactions générales graves non contrôlées. Réactions générales Se reporter au chapitre « Prendre des précautions particulières ». Une éruption généralisée érythémateuse (rougeur de la peau) ou urticarienne peut survenir le plus souvent sans fièvre, dans la deuxième semaine après vaccination. Complications de la vaccination : sur la base de l'expérience antérieure, les complications les plus fréquemment rapportées ont été : Inoculation accidentelle : il s'agit de la complication la plus fréquente. A partir de la réaction locale normale, des lésions peuvent apparaître à la suite de grattage, les localisations les plus fréquentes étant les paupières, la bouche, le nez, la vulve, le périnée, le rectum, les organes génitaux. Des panaris sont également observés. Ces inoculations accidentelles peuvent aussi se voir chez des personnes de l'entourage (voir aussi le paragraphe des précautions intitulé "Prendre des précautions particulières"). Eczéma vaccinal : il s'agit d'une complication grave pouvant survenir chez les personnes vaccinées mais aussi dans leur entourage, chez des personnes qui présentent un eczéma en cours ou des antécédents d'eczéma ou bien d'autres dermatites atopiques (inflammation de la peau d'origine allergique). Il s'agit d'une éruption vaccinale sur les sites de l'eczéma ou même en peau saine, avec des ganglions généralisés et une fièvre élevée avec des signes généraux. Vaccine généralisée : cette complication se définit par l'apparition de lésions du même type que la réaction locale normale, en d'autres points du corps. Ces lésions ont la même évolution que la réaction locale normale et l'évolution de cette complication est généralement simple. Encéphalite et encephalopathie post-vaccinale : il s'agit d'une complication vaccinale grave mais rare. La guérison complète est rare surtout chez le jeune enfant et s'accompagne souvent de séquelles mentales ou paralytiques. La fréquence de l'évolution fatale de ces complications (surtout l'encéphalite, l'encéphalopathie et la vaccine progressive) est estimée à environ 1 cas par million de primovaccinés et 0,25 cas par million de re-vaccinés. Si vous notez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, informez votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE PURIFIE ET STABILISE LIQUIDE Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Le vaccin doit être conservé au congélateur

à une température ne dépassant pas -20°C Une fois décongelé le produit ne doit pas être recongelé. Le vaccin décongelé doit être conservé entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière et utilisé dans les 24 heures.

Annexe 13 : NOTICE D'INFORMATION DESTINEE AUX PERSONNES VACCINEES PAR LE VACCIN POURQUIER

Information destinée aux sujets vaccinés

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire. Vous devez suivre attentivement les conseils de votre médecin. Si vous avez besoin de plus d'informations et de conseils, adressez-vous à votre médecin.

Dans cette notice : 1. Qu'est-ce que le VACCIN ANTIVARIOLIQUE LYOPHILISE DE L'INSTITUT VACCINAL DU DOCTEUR POURQUIER et dans quel cas est-il utilisé ? 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser le VACCIN ANTIVARIOLIQUE LYOPHILISE DE L'INSTITUT VACCINAL DU DOCTEUR POURQUIER ? 3. Comment utiliser le VACCIN ANTIVARIOLIQUE LYOPHILISE DE L'INSTITUT VACCINAL DU DOCTEUR POURQUIER ? 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ? 5. Comment conserver le VACCIN ANTIVARIOLIQUE LYOPHILISE DE L'INSTITUT VACCINAL DU DOCTEUR POURQUIER

La substance active est une culture de virus vaccinal souche Lister concentrée à environ 10 8 p.f.u. (unités formant pock) /ml sous forme de poudre Les autres composants sont : Poudre : peptone, glutamate, saccharose, phénol Solvant : glycérol, eau pour préparations injectables

1. QU'EST-CE QUE LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE LYOPHILISE DE L'INSTITUT VACCINAL DU DOCTEUR POURQUIER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ? Le VACCIN ANTIVARIOLIQUE LYOPHILISE DE L'INSTITUT VACCINAL DU DOCTEUR POURQUIER se présente sous forme d'une poudre et d'un solvant pour suspension pour multipuncture en récipient multidose. Ce vaccin est indiqué dans la prévention de la variole. La mise en œuvre de la vaccination est subordonnée à la décision des autorités de santé nationales.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE LYOPHILISE DE L'INSTITUT VACCINAL DU DOCTEUR POURQUIER ? Les contre-indications pour la vaccination d'un individu doivent être prises en compte si elles sont identifiées chez celui-ci ou chez un de ses proches (personnes vivant sous le même toit), compte tenu des accidents d'inoculation du virus de la vaccine. Dans un contexte d'urgence (après survenue d'un cas de variole dans le monde, en France), la prise en compte ou non des contre-indications dépend du niveau d'exposition au virus. Dans ce contexte, il convient de se référer aux recommandations nationales. Vous devez informer votre médecin avant d'envisager la vaccination dans les cas suivants : – si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des composants contenus dans le vaccin antivariolique lyophilisé de l'Institut vaccinal du Docteur Pourquier (phénol) – si vous présentez un eczéma en évolution, une dermatite atopique en poussée, un psoriasis étendu en poussée ou avez des antécédents d'eczéma, de dermatite atopique, de psoriasis étendu, – si vous avez présenté ou présentez une autre

maladie de la peau en poussée, une pathologie oculaire (conjonctive et cornée) entraînant des lésions prurigineuses (qui causent des démangeaisons) ou une inflammation,– si vous présentez une maladie infectieuse aiguë, – si vous présentez une affection maligne évolutive (lymphome, leucémie), localisée ou généralisée, ou avez un antécédent de maladie de Hodgkin, – si vous présentez des défenses immunitaires déficientes ou si vous suivez un traitement supprimant vos défenses immunitaires, – si vous présentez une maladie du système nerveux central, – si vous êtes actuellement enceinte, – chez les enfants de moins d'un an. Prendre des précautions particulières Avant l'administration du vaccin, vous devez avoir reçu toutes les informations relatives à la vaccination antivariolique et sur la base de ces informations, avoir signé une attestation d'information de vaccination. Après primo-vaccination, une lésion locale apparaît dans les 3 jours qui suivent. Cette lésion prend l'aspect 'une petite bulle entourée d'une rougeur parfois indurée du 7ème au 14ème jour. Une croûte se forme à partir du 14ème jour, elle tombe autour du 21ème jour, laissant une cicatrice gaufrée indélébile. Cette lésion 'accompagne parfois de symptômes à type de fièvre, malaise et d'un ganglion régional Ces symptômes disparaissent en 2 à 3 jours. En cas d'absence de réaction vaccinale dans les 7 / 10 jours suivant la vaccination, vous devrez consulter un médecin Le grattage de la réaction locale peut causer la dissémination du vaccin et entraîner chez la personne vaccinée et même dans l'entourage des réactions à distance identiques à la réaction locale quant à leur évolution (voir aussi le chapitre des effets indésirables éventuels). Si vous présentez de la fièvre ou une autre maladie, en particulier de la toux, un rhume ou la grippe fièvre : il est préférable de différer votre vaccination. Le site de la vaccination doit être recouvert d'un pansement à renouveler deux fois par semaine jusqu'à la chute naturelle de la croûte (voir paragraphe

3. COMMENT UTILISER LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE LYOPHILISE DE L'INSTITUT VACCINAL DU DOCTEUR POURQUIER ?). Vous ne devez pas faire de dons de sang, de tissus ou de cellules dans le mois qui suit la vaccination (jusqu'à la chute de la croûte). Les femmes en âge de procréer doivent s'assurer d'une contraception pendant le mois qui suit la vaccination. Grossesse et allaitement Cette vaccination chez la femme enceinte est contre-indiquée sauf si les conditions épidémiologiques l'imposent. Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament. Conduite de véhicules et utilisation de machines Non documenté. Utilisation d'autres médicaments La réponse immunologique peut être diminuée dans le cas de traitement immunosuppresseur Veuillez indiquer à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT UTILISER LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE LYOPHILISE DE L'INSTITUT VACCINAL DU DOCTEUR POURQUIER ? L'administration du vaccin se fait par piqûres multiples (15 piqûres) à l'aide d'une aiguille bifurquée stérile à usage unique. Le site de la vaccination doit être recouvert d'un pansement formé d'une gaze (environ 3cm x 3cm) fixée sur ses 4 côtés à l'aide d'une bande adhésive en respectant le centre qui ne doit pas être recouvert. LE PANSEMENT DEVRA ETRE

RENOUVELE AU MINIMUM DEUX FOIS PAR SEMAINE jusqu'à la chute naturelle de la croûte DANS UN MILIEU MEDICALISE. Après utilisation, le pansement doit être déposé dans un conteneur de sécurité adapté à l'élimination des déchets infectieux et éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS DU VACCIN ANTIVARIOLIQUE LYOPHILISE DE L'INSTITUT VACCINAL DU DOCTEUR POURQUIER ? Comme tous les médicaments, le vaccin est susceptible d'avoir des effets indésirables. Réactions locales au site d'injection La réaction locale est un signe de la réponse immunitaire au vaccin. Pour sa description et son évolution, se reporter au chapitre « Prendre des précautions particulières » Attention : Au lieu d'administration, l'évolution normale se fait vers une cicatrice indélébile. Vaccine progressive : certains cas de persistance de la réaction locale et d'absence de guérison avec nécrose locale (destruction de la peau) ont été décrits. Ils surviennent presque exclusivement chez les personnes souffrant d'une maladie du système immunitaire. Cette complication locale peut s'accompagner chez certaines personnes de réactions générales graves non contrôlées. Réactions générales Se reporter au chapitre « Prendre des précautions particulières ». Une éruption généralisée érythémateuse (rougeur de la peau) ou urticarienne peut survenir le plus souvent sans fièvre, dans la deuxième semaine après vaccination. Complications de la vaccination : sur la base de l'expérience antérieure, les complications les plus fréquemment rapportées ont été : Inoculation accidentelle : il s'agit de la complication la plus fréquente. A partir de la réaction locale normale, des lésions peuvent apparaître à la suite de grattage, les localisations les plus fréquentes étant les paupières, la bouche, le nez, la vulve, le périnée, le rectum, les organes génitaux. Des panaris sont également observés. Ces inoculations accidentelles peuvent aussi se voir chez des personnes de l'entourage (voir aussi le paragraphe des précautions intitulé "Prendre des précautions particulières"). Eczéma vaccinal : il s'agit d'une complication grave pouvant survenir chez les personnes vaccinées mais aussi dans leur entourage, chez des personnes qui présentent un eczéma en cours ou des antécédents d'eczéma ou bien d'autres dermatites atopiques (inflammation de la peau d'origine allergique). Il s'agit d'une éruption vaccinale sur les sites de l'eczéma ou même en peau saine, avec des ganglions généralisés et une fièvre élevée avec des signes généraux. Vaccine généralisée : cette complication se définit par l'apparition de lésions du même type que la réaction locale normale, en d'autres points du corps. Ces lésions ont la même évolution que la réaction locale normale et l'évolution de cette complication est généralement simple. Encéphalite et encéphalopathie post-vaccinale : il s'agit d'une complication vaccinale grave mais rare. La guérison complète est rare surtout chez le jeune enfant et s'accompagne souvent de séquelles mentales ou paralytiques. La fréquence de l'évolution fatale de ces complications (surtout l'encéphalite, l'encéphalopathie et la vaccine progressive) est estimée à environ 1 cas par million de primo-vaccinés et 0,25 cas par million de revaccinés. Si vous notez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, informez votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LE VACCIN ANTIVARIOLIQUE LYOPHILISE DE L'INSTITUT VACCINAL DU DOCTEUR POURQUIER ? Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Le vaccin doit être conservé au congélateur à une température ne dépassant pas -20°C Une fois décongelé le produit ne doit pas être recongelé. Le vaccin reconstitué doit être conservé entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière et utilisé dans les 24 heures.

Annexe 14 : FICHE « PREVENTION DU RISQUE DE VARIOLE A L'OFFICINE »

<u>Devant toute demande de conseil chez un patient ayant une éruption cutanée à la suite d'un épisode fébrile</u>, faire déplacer le patient dans un local séparé du reste de l'espace de vente de l'officine : local d'orthopédie, espace de confidentialité, etc ... et lui donner un masque de protection respiratoire. Pendant toute sa prise en charge, porter un masque FFP2, une surblouse, des surchaussures, des gants, une charlotte, des lunettes ou une visière pour vous protéger de toute contamination.

Pour rappel, l'infection par le virus de la variole débute par un syndrome pseudo-grippal avec fièvre élevée, asthénie, céphalées et myalgies. 2 à 3 jours plus tard, commence l'éruption cutanée avec de petites taches rouges au niveau de la bouche, de la langue et de l'oropharynx. Puis une éruption maculo-papuleuse s'étend de la face et des avant-bras vers le tronc et les membres inférieurs en une seule poussée centripète avec atteintes palmoplantaire. Les papules deviennent vésiculeuses puis pustuleuses. Les pustules sont enchâssées dans le derme, sous tension et vont s'ombiliquer. Après ça, les pustules font former des croûtes qui finiront par tomber. Les lésions d'une même zone sont au même stade d'évolution et ont toutes le même aspect.

Le patient est **<u>contagieux</u>** dès les **premiers symptômes jusqu'à disparition des croûtes**.

Différents stades de l'éruption cutanée caractéristique de la variole :

Crédit photos : CDC.

Diagnostic différentiel à faire face à une éruption cutanée :

VARICELLE

MONKEYPOX

ROUGEOLE

SYNDROME PIEDS MAINS BOUCHE

Crédit photos : CDC. Images du domaine publique.

Bibliographie

1. Bricaire F, Bossi P. *Bioterrorisme*. Elsevier; 2003.

2. Cavallo JD, Kowalski JJ, Renaudeau C, Buisson Y. *Les risques NRBC, savoir pour agir*.; 2004.

3. *Article R.4421 Du Code Du Travail*.; 2008.

4. Koplan JP. Biological and Chemical Terrorism : Strategic Plan for Preparedness and Response. *Recomm CDC Strateg Plan Workgr*. 2000;Vol. 49(No. RR-4).

5. Debord T, Binder P, Salomon J, Roué R. Les armes biologiques. *Topique*. 2002;81(4):93. doi:10.3917/top.081.0093

6. Henderson DA, Inglesby TV, Bartlett JG, et al. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA*. 1999;281(22):2127-2137. doi:10.1001/jama.281.22.2127

7. LAFOND S. Cours Risque Biologique. Presented at: Formation SDIS 16 RCH 2.

8. Aide à l'organisation de l'offre de soins en situations sanitaires exceptionnelles. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Published online 2014. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/organisation_offre_de_soins_ok_bd.pdf

9. Balty I. Fiche pratique de sécurité - ED 146. INRS. Published online July 2019. https://www.inrs.fr/dms/inrs/CataloguePapier/ED/TI-ED-146/ed146.pdf

10. Hull HF, Danila R, Ehresmann K. Smallpox and bioterrorism: Public-health responses. *J Lab Clin Med*. 2003;142(4):221-228. doi:10.1016/S0022-2143(03)00144-6

11. Whitley RJ. Smallpox: a potential agent of bioterrorism. *Antiviral Res*. 2003;57(1):7-12. doi:10.1016/S0166-3542(02)00195-X

12. Lévy-Bruhl D, Guérin N. Utilisation du virus de la variole comme arme biologique. Published online December 1, 2001. https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/rapport-synthese/utilisation-du-virus-de-la-variole-comme-arme-biologique.-estimation-de-l-impact-epidemiologique-et-place-de-la-vaccination

13. Riedel S. Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination. *Bayl Univ Med Cent Proc*. 2005;18(1):21-25. doi:10.1080/08998280.2005.11928028

14. Plan national de réponse à une menace de variole - Ministère de la Santé et des Solidarités. Published online August 2006. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_variole_2006-2.pdf

15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: adverse events following civilian smallpox vaccination--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(20):475-477.

16. el-Ad B, Roth Y, Winder A, et al. The persistence of neutralizing antibodies after revaccination against smallpox. *J Infect Dis*. 1990;161(3):446-448. doi:10.1093/infdis/161.3.446

17. Résumé des caractéristiques du produit - IMVANEX. EMA. Published online August 16, 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imvanex-epar-product-information_fr.pdf

18. *Avis Du Haut Conseil de La Santé Publique Relatif à Le Conduite à Tenir Autour d'un Cas Suspect, Probable Ou Confirmé d'infection à Monkeypox Virus*.; 2022.

19. Note d'information et protocole d'utilisation pour les professionnels de santé concernant le traitement par tecovirimat d'une personne infectée par le Monkeypox virus. Published online June 29, 2022. https://ansm.sante.fr/uploads/2022/07/04/20220704-monkeypox-tecovirimat-note-ps-vf1.pdf

20. Monographie de produit CNJ-016MC Immuniglobuline (humaine) intraveineuse contre le virus de la vaccine (VIGIV). Emergent Biosolutions Canada Inc. Published online July 17, 2018. https://www.emergentbiosolutions.com/wp-content/uploads/2022/01/VIGIV-Canada-Monograph-French.pdf

21. Bousquet M, Olivero P. Ce que les sciences savent des pandémies. 2021;(07).

22. *33ème Assemblée Mondiale de La Santé*. WHA; 1980:1-4.

23. Neyts J, Clercq ED. Therapy and short-term prophylaxis of poxvirus infections: historical background and perspectives. *Antiviral Res*. 2003;57(1):25-33. doi:10.1016/S0166-3542(02)00197-3

24. Kaplan EH, Craft DL, Wein LM. Emergency response to a smallpox attack: the case for mass vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(16):10935-10940. doi:10.1073/pnas.162282799

25. Halloran ME, Longini IM, Nizam A, Yang Y. Containing bioterrorist smallpox. *Science*. 2002;298(5597):1428-1432. doi:10.1126/science.1074674

26. Henderson DA. The looming threat of bioterrorism. *Science*. 1999;283(5406):1279-1282. doi:10.1126/science.283.5406.1279

27. Wehrle P, Posch J, Richter K, Henderson D. An airbone outbreak of smallpox in a German hospital and its significance with respect to other recent outbreaks in Europe. *Bulletin on the World Health Organization*. 1970.

28. Duraffour S, Nicolas Peyrefitte C, Ferraris O. Cowpox et Monkeypox. EMC - Maladies infectieuses 2022. *EMC - Mal Infect 2022*. Published online May 11, 2022.

29. Infection par le Monkey virus : repérer et prendre en charge un patient en France. COREB. Published online June 2022. https://www.coreb.infectiologie.com/UserFiles/File/20220621-fichemonkeypox-vf.pdf

30. *Avis N°2022.0039/AC/SESPEV Relatif à La Vaccination Contre Le Virus Monkeypox En Préexposition Des Personnes à Haut Risque d'exposition*. Haute Autorité de Santé; 2022.

31. Les missions du pharmacien d'officine. ameli.fr. Accessed September 30, 2022. https://www.assurance-maladie.ameli.fr/assure/sante/medicaments/missions-pharmacien

32. Extension des compétences des professionnels de santé en matière de vaccination. Recommendation vaccinale : Vaccination contre la grippe saisonnière. Haute Autorité de Santé. Published online July 2018. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867268/fr/recommandation-vaccinale-sur-l-extension-des-competences-des-professionnels-de-sante-en-matiere-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere

33. Elargissement des compétences en matière de vaccination des infirmiers, des pharmaciens et des sages-femmes. Haute Autorité de Santé. Published online June 23, 2022. https://has-sante.fr/jcms/p_3312462/fr/elargissement-des-competences-en-matiere-de-vaccination-des-infirmiers-des-pharmaciens-et-des-sages-femmes-chez-les-adolescents-de-plus-de-16-ans-et-les-adultes

34. Lane JM, Millar JD. Routine childhood vaccination against smallpox reconsidered. *N Engl J Med*. 1969;281(22):1220-1224. doi:10.1056/NEJM196911272812205

Résumé

Pendant de nombreux siècles, la variole fut une des infections virales les plus mortelles. C'était une maladie très contagieuse et même des campagnes massives de vaccination n'ont pas permis de contrôler sa transmission interhumaine. C'est pourquoi l'Organisation Mondiale de la Santé va élaborer un plan d'éradication totale grâce à une vaccination ciblée et la surveillance des cas infectés et contacts. Le dernier cas de variole a été décrit en Somalie en 1977 et c'est en mai 1980 que l'OMS déclare l'éradication mondiale de la variole.

C'est à la suite des attentats terroristes survenus aux Etats-Unis en septembre 2001 et l'envoi de lettres contenant des bacilles du charbon (*Bacillus anthacis*) à la fin de cette même année qu'il y a une prise de conscience des Etats sur le risque terroriste. Les autorités vont donc concevoir des plans de prise en charge d'attaques terroristes de plusieurs natures : chimique, biologique, nucléaire, radioactif. Ces plans décrivent la nature des agents et l'organisation de la réponse sanitaire par différents moyens tels que les services de secours, les services de polices, l'armée, les personnels médicaux et paramédicaux hospitaliers ou libéraux.

La grande contagiosité et la stabilité du virus de la variole font de lui un agent biologique pouvant être utilisé à des fins bioterroristes. Par conséquent, le gouvernement français a élaboré un schéma complet de réponse à une menace terroriste utilisant ce virus. Il comprend plusieurs situations potentielles et les démarches en découlant comme la vaccination de la population en unité de vaccination de base.

Depuis ces dernières années, les missions du pharmacien d'officine ne cessent d'évoluer pour suivre les besoins du système de santé. Grâce à sa proximité avec la population, il est l'un des premiers recours au soin. Depuis 2017, son rôle dans la prévention a été modifié par l'autorisation de l'acte de vaccination contre certaines infections : d'abord la grippe puis le SARS-CoV-2 et depuis peu celles du schéma vaccinal des adolescents de 16 ans et plus et des adultes. C'est pour ces raisons que les plans gouvernementaux doivent être réactualisés pour inclure les nouvelles activités des pharmaciens officinaux.

De plus, chaque équipe à l'officine devrait être capable de déterminer s'il existe un risque de variole au sein de leur patientèle, de mettre en place les mesures sanitaires adéquates face à ce risque et de le signaler aux autorités compétentes.

Mots-clés

Bioterrorisme, Variole, Smallpox, Vaccination à l'officine.

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant	du Président du jury
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Résumé

Pendant de nombreux siècles, la variole fut une des infections virales les plus mortelles. C'était une maladie très contagieuse et même des campagnes massives de vaccination n'ont pas permis de contrôler sa transmission interhumaine. C'est pourquoi l'Organisation Mondiale de la Santé va élaborer un plan d'éradication totale grâce à une vaccination ciblée et la surveillance des cas infectés et contacts. Le dernier cas de variole a été décrit en Somalie en 1977 et c'est en mai 1980 que l'OMS déclare l'éradication mondiale de la variole.

C'est à la suite des attentats terroristes survenus aux Etats-Unis en septembre 2001 et l'envoi de lettres contenant des bacilles du charbon (*Bacillus anthacis*) à la fin de cette même année qu'il y a une prise de conscience des Etats sur le risque terroriste. Les autorités vont donc concevoir des plans de prise en charge d'attaques terroristes de plusieurs natures : chimique, biologique, nucléaire, radioactif. Ces plans décrivent la nature des agents et l'organisation de la réponse sanitaire par différents moyens tels que les services de secours, les services de polices, l'armée, les personnels médicaux et paramédicaux hospitaliers ou libéraux.

La grande contagiosité et la stabilité du virus de la variole font de lui un agent biologique pouvant être utilisé à des fins bioterroristes. Par conséquent, le gouvernement français a élaboré un schéma complet de réponse à une menace terroriste utilisant ce virus. Il comprend plusieurs situations potentielles et les démarches en découlant comme la vaccination de la population en unité de vaccination de base.

Depuis ces dernières années, les missions du pharmacien d'officine ne cessent d'évoluer pour suivre les besoins du système de santé. Grâce à sa proximité avec la population, il est l'un des premiers recours au soin. Depuis 2017, son rôle dans la prévention a été modifié par l'autorisation de l'acte de vaccination contre certaines infections : d'abord la grippe puis le SARS-CoV-2 et depuis peu celles du schéma vaccinal des adolescents de 16 ans et plus et des adultes. C'est pour ces raisons que les plans gouvernementaux doivent être réactualisés pour inclure les nouvelles activités des pharmaciens officinaux.

De plus, chaque équipe à l'officine devrait être capable de déterminer s'il existe un risque de variole au sein de leur patientèle, de mettre en place les mesures sanitaires adéquates face à ce risque et de le signaler aux autorités compétentes.

Mots-clés

Bioterrorisme, Variole, Smallpox, Vaccination à l'officine.