

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Déclaration provisoire sur l'utilisation du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP pour la prévention de la maladie à virus Ebola

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

**PROMOUVOIR ET PROTÉGER LA SANTÉ DES CANADIENS GRÂCE AU LEADERSHIP,
AUX PARTENARIATS, À L'INNOVATION ET AUX INTERVENTIONS EN MATIÈRE DE
SANTÉ PUBLIQUE.**

–Agence de la santé publique du Canada

Also available in English under the following title:

Interim Statement on the Use of the rVSVΔG-ZEBOV-GP Vaccine for the Prevention of Ebola Virus Disease

Cette publication peut être fournie sur demande en d'autres formats.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2020.

Date de publication : Janvier 2020

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat.: HP40-261/2019F-PDF

ISBN: 978-0-660-33150-8

Pub.: 190429

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils continus et à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique.

En plus de la prise en compte du fardeau associé aux maladies et des caractéristiques vaccinales, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI de façon à lui permettre d'inclure l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations axées sur des données probantes. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre des décisions en temps opportun en ce qui a trait aux programmes de vaccination financés par les fonds publics à échelle provinciale et territoriale.

Les nouveaux facteurs que le CCNI devra examiner de façon systématique sont les suivants : économie, équité, éthique, acceptabilité et faisabilité. Au cours des années à venir, le CCNI s'emploiera à peaufiner ses approches méthodologiques dans le but de tenir compte de ces facteurs. Ce ne seront pas toutes ses déclarations qui exigeront une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Mais au fur et à mesure de la mise en œuvre de son mandat élargi, le CCNI produira des déclarations choisies qui incluront divers degrés d'analyses visant les programmes de santé publique.

L'ASPC confirme que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration provisoire reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Comme les conseils concernent un **produit expérimental dont la vente au Canada n'a pas encore été autorisée par les organismes de réglementation**, les personnes qui administrent le vaccin avant mise en marché doivent aussi prendre connaissance du Manuel des pharmaciens et de la brochure à l'intention des chercheurs fournie par le fabricant. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu du Manuel des pharmaciens et de la brochure à l'intention des chercheurs en ce qui a trait au vaccin avant mise en marché. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LA PRÉSENTE DÉCLARATION PROVISOIRE DU CCNI.....	5
I. INTRODUCTION	7
II. MÉTHODOLOGIE.....	9
III. VACCIN	10
III.1 Efficacité potentielle et efficacité réelle	12
III.2 Immunogénicité.....	14
III.3 Innocuité	16
IV. PRÉCAUTIONS.....	18
V. RECOMMANDATIONS PROVISOIRES	19
V.1 Prophylaxie post-exposition chez les personnes ayant été exposées au virus ZEBOV au Canada	20
V.2 Prophylaxie post-exposition chez les personnes ayant été exposées au virus ZEBOV dans le cadre de leur travail dans un établissement de santé ou un laboratoire canadien.....	24
V.3 Prophylaxie pré-exposition.....	27
VI. LACUNES SUR LE PLAN DES CONNAISSANCES.....	28
LISTE DES ABRÉVIATIONS	31
REMERCIEMENTS	33
RÉFÉRENCES	35
ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE ET RÉSULTATS	40
ANNEXE B : DIAGRAMME DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES ÉTUDES PARMIS LES RÉSULTATS DE RECHERCHE SUR (A) LE VACCIN RSVΔG-ZEBOV-GP ET (B) LA VACCINATION EN ANNEAU.....	42
ANNEXE C : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES SUR L'INNOCUITÉ, L'IMMUNOGÉNÉICITÉ, L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET L'EFFICACITÉ RÉELLE DU VACCIN RSVΔG-ZEBOV-GP CHEZ LES HUMAINS	43
ANNEXE D : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES SUR L'INNOCUITÉ, L'IMMUNOGÉNÉICITÉ, L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET L'EFFICACITÉ RÉELLE DU VACCIN RSVΔG-ZEBOV-GP CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS	91
ANNEXE E : MOYENNE GÉOMÉTRIQUE DES TITRES OBSERVÉE DANS LES ÉTUDES RETENUES SUR L'HUMAIN, PAR DOSE DU VACCIN RSVΔG-ZEBOV-GP.....	102

SOMMAIRE DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LA PRÉSENTE DÉCLARATION PROVISOIRE DU CCNI

Les faits saillants suivants font ressortir l'information importante pour les vaccinoteurs. Veuillez consulter le reste de la Déclaration provisoire pour obtenir plus de précisions.

Quoi

Le vaccin expérimental de Merck rVSVΔG-ZEBOV-GP (aussi appelé vaccin contre le virus Ebola-Zaïre V920 et Ervebo) est un vaccin vivant atténué recombinant constitué du virus de la stomatite vésiculaire (rVSV) contre le virus Ebola Zaïre (ZEBOV). Une quantité limitée de ce vaccin n'ayant pas encore été mise en marché est gardée dans la Réserve nationale stratégique d'urgence (RNSU) du Canada. La vente de ce vaccin au Canada n'est pas actuellement autorisée par Santé Canada. Le vaccin a été importé par l'entremise du programme d'accès spécial de Santé Canada.

Qui

Cette déclaration provisoire du comité consultatif du CCNI concerne l'utilisation d'urgence du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP mis en réserve dans la RNSU avant mise en marché pour la protection contre la maladie à virus Ebola (MVE) causée par l'infection par le virus ZEBOV. Les recommandations provisoires comprennent l'utilisation chez les adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes), les femmes enceintes, les nourrissons, les enfants et adolescents et les sujets immunodéprimés.

Comment

Voici les recommandations provisoires du CCNI en matière de prophylaxie post-exposition (PPE) au virus ZEBOV relative au vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP en réserve dans la RNSU avant mise en marché :

- le vaccin devrait être offert aux adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes) qui ont été exposés au virus ZEBOV au Canada;
- l'administration du vaccin peut être envisagée chez les femmes enceintes, les nourrissons, les enfants et adolescents et les personnes immunodéprimées ayant été exposés au virus ZEBOV au Canada.

Le CCNI recommande d'envisager l'utilisation du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP en réserve dans la RNSU et n'ayant pas encore été mis en marché en prophylaxie pré-exposition (PPrE) contre le virus ZEBOV chez les adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes) dans des cas particuliers, lorsqu'il est prévu qu'une équipe attitrée de travailleurs de la santé (TS) fournira directement des soins à une personne ayant contracté une infection confirmée par le virus ZEBOV et présentant des symptômes, si le vaccin peut être obtenu.

Pourquoi

La MVE est une maladie virale rare, grave et aiguë qui est mortelle dans de 25 à 90 % des cas chez l'humain. Bien que des incertitudes demeurent quant à l'innocuité, à l'immunogénicité, à l'efficacité potentielle et à l'efficacité réelle du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP, ce vaccin confère actuellement la meilleure protection contre la MVE causée par le virus ZEBOV, compte tenu des graves préjudices pouvant être associés à cette maladie et aux options limitées qui sont

offertes pour réduire le taux de létalité. Le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP a entraîné peu d'évènements indésirables graves (ÉIG), malgré une réactogénicité élevée, et est immunogène chez les adultes immunocompétents autres que les femmes enceintes. Le vaccin s'est avéré efficace pour la prévention de la MVE dans le contexte d'éclosions communautaires, lorsque les symptômes de cette maladie n'étaient pas apparus dans les 10 jours suivant la vaccination.

I. INTRODUCTION

La maladie à virus Ebola (MVE) est une maladie virale rare, grave et aiguë qui touche les humains et les primates non humains. Elle est causée par les virus à acide ribonucléique du genre *Ebolavirus*, qui fait partie de la famille *Filoviridae*⁽¹⁾. Des cinq espèces du genre *Ebolavirus* bien connues, quatre sont réputées causer une maladie chez l'humain. *Ebolavirus Zaïre* (ZEBOV) est jugée la plus virulente de ces espèces, accusant le plus haut taux de létalité et étant responsable de la majorité des éclosions jusqu'à maintenant.

La MVE a une période d'incubation de 2 à 21 jours, les symptômes apparaissant dans la plupart des cas de 4 à 10 jours environ après l'exposition. Les cas mortels présentent de graves symptômes et succombent à la maladie dans les 10 jours suivant l'apparition des symptômes. Les premiers symptômes apparaissent soudainement et sont en général des symptômes pseudo-grippaux, tels que de la fièvre, une myalgie, des céphalées intenses et un malaise, suivis en général d'une aggravation des symptômes gastro-intestinaux et d'une perte liquidienne. L'hémorragie est une manifestation tardive, et lors des dernières éclosions, elle s'est produite dans moins de la moitié des cas, en général dans le tractus gastro-intestinal ou d'autres muqueuses. Le taux de létalité chez l'humain varie de 25 à 90 %.

En général, les cas non mortels commencent à récupérer de 6 à 11 jours après l'apparition des symptômes. Le rétablissement complet est long et souvent associé à des séquelles à long terme. Pendant le rétablissement, le virus Ebola peut rester présent dans certains liquides organiques, tels que le sperme, l'urine et le lait maternel. Lors d'un suivi, une cohorte de survivants de MVE au Libéria présentait encore le virus ZEBOV dans le sperme après un maximum de 40 mois (plage de 233 à 1 178 jours et médiane de 551 jours)⁽²⁾. Une rechute virale peut aussi se produire⁽³⁾.

Le virus est transmissible dès l'apparition des symptômes, et le risque est plus grand lorsque la charge virale est à son plus élevé. La transmission de personne à personne peut se faire par contact physique direct avec des liquides organiques d'une personne infectée symptomatique ou d'un cadavre, ou indirectement par contact physique avec des surfaces et des vecteurs passifs contaminés par ces liquides. À part le risque de transmission sexuelle pendant la période de convalescence, le virus Ebola ne semble pas se propager à d'autres personnes par une personne asymptomatique. Le virus n'est pas transmissible d'une personne à une autre par des interactions normales ni par transmission aéroportée, mais il peut être transmis lors d'interventions médicales pouvant générer des aérosols.

En général, la MVE est cantonnée dans les régions d'Afrique subsaharienne susceptibles aux éclosions. Entre 1976 et 2012, des cas sporadiques et des éclosions de MVE ont été signalés dans plusieurs pays d'Afrique. Pendant l'éclosion de MVE en Afrique de l'Ouest de 2014 à 2016 (la plus grande éclosion de MVE consignée à ce jour), des cas importés ont été décelés ailleurs en Afrique, ainsi qu'en Europe et en Amérique du Nord. Quelques cas de transmission secondaire par des voyageurs revenant d'Afrique ont été signalés aux États-Unis et en Espagne^(4, 5). Une éclosion de MVE a cours en République démocratique du Congo (RDC) depuis août 2018. C'était la deuxième éclosion la plus importante jamais signalée, au moment de la rédaction du présent texte. Aucun cas de MVE n'a été signalé au Canada jusqu'à maintenant.

Étant donné la persistance de l'éclosion de MVE en RDC, le Canada serait susceptible de recevoir un cas importé de MVE avant qu'un vaccin contre la MVE soit autorisé par

Santé Canada. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), qui a établi un plan d'urgence relatif aux cas importés de MVE, s'est procuré le rVSVΔG-ZEBOV-GP, le vaccin expérimental de Merck (aussi appelé vaccin contre le virus Ebola-Zaire V920 et Ervebo), de façon à approvisionner la Réserve nationale stratégique d'urgence (RNSU) par l'entremise du programme d'accès spécial de Santé Canada. Sur la recommandation de l'Agence européenne des médicaments, la Commission européenne a accordé une autorisation conditionnelle de commercialisation pour ce vaccin le 11 novembre 2019, tandis que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a préqualifié le vaccin (c'est-à-dire qu'il satisfait aux normes de l'OMS quant à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité) le 12 novembre 2019. Ce vaccin a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis le 19 décembre, 2019. Le CCNI n'émet généralement de lignes directrices que pour les agents d'immunisation approuvés par Santé Canada. Cependant, la situation étant exceptionnelle, l'ASPC a demandé au CCNI d'émettre des lignes directrices sur ce produit expérimental avant mise en marché, car une quantité limitée a été mise en réserve au Canada pour utilisation en cas d'urgence.

Le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP de Merck est un vaccin vivant atténué recombinant constitué du *virus de la stomatite vésiculaire* (rVSV) dans lequel la glycoprotéine (GP) d'enveloppe du vecteur est remplacée par la GP d'enveloppe du virus ZEBOV. Le vaccin ne contient pas le virus vivant ZEBOV. De nombreux essais cliniques ont été faits sur ce vaccin expérimental, y compris des essais visant l'étude du dosage, pour en évaluer l'innocuité et l'immunogénicité. De même, un essai par grappes à répartition aléatoire d'envergure a aussi été fait pour en évaluer l'efficacité pendant l'écllosion de 2014 à 2016 en Afrique de l'Ouest.

Plusieurs autres vaccins expérimentaux contre la MVE font actuellement l'objet d'essais sur l'humain⁽⁶⁾, mais le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP est le seul à être largement utilisé, bien qu'il soit encore en phase expérimentale. Ce vaccin a été offert par l'entremise d'un programme humanitaire lors de l'écllosion de 2014 à 2016 en Afrique de l'Ouest et de l'écllosion actuelle en RDC. En date du 16 novembre 2019, 253 545 personnes à risque en RDC ont reçu le vaccin⁽⁷⁾.

Pour contrer l'écllosion en RDC, le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur l'immunisation de l'OMS a recommandé d'établir une stratégie de « vaccination en anneau » pour protéger les personnes les plus à risque de MVE⁽⁸⁾. La vaccination en anneau consiste à repérer et à vacciner les sujets-contacts d'un cas de MVE ainsi que leurs propres sujets-contacts. Lorsque la situation s'est détériorée en RDC au début de 2019, d'autres stratégies de vaccination ont été recommandées pour maîtriser l'écllosion⁽⁹⁾. Ces recommandations ont été faites avant tout pour faire face au problème épidémiologique et de santé publique en Afrique et ne s'appliquent donc pas directement au contexte canadien.

Pour en savoir plus sur la MVE, y compris les mises à jour sur les écllosions, consultez le site Web du gouvernement du Canada.

Objectif des lignes directrices

La présente déclaration provisoire du comité consultatif du CCNI a pour but d'examiner l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle des données probantes dont on dispose sur le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP, et de donner des lignes directrices intérimaires sur l'utilisation d'urgence de ce vaccin en réserve dans la RNSU avant mise en marché pour la prévention de maladies graves chez les personnes exposées au virus ZEBOV.

Des conseils sur les sujets suivants ne sont pas compris dans le mandat du CCNI et ne sont donc pas traités dans la présente déclaration provisoire :

- a) vaccination des personnes qui voyagent à l'extérieur du Canada dans des régions susceptibles aux éclosions de maladies à virus Ebola*;
- b) utilisation d'agents d'immunisation passive, tels que ZMapp, comme traitement de la MVE;
- c) prise en charge des symptômes et traitement clinique de la MVE;
- d) mise en réserve dans la RNSU;
- e) mesures de prévention et de contrôle des infections liées à la MVE.

* Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) est l'organisme externe qui conseille l'ASPC en matière de santé des voyageurs, y compris les vaccins que les voyageurs doivent recevoir avant un voyage.

II. MÉTHODOLOGIE

Voici, en bref, les étapes générales de la préparation d'une déclaration du comité consultatif du CCNI :

1. synthèse des connaissances;
2. synthèse de l'ensemble de données probantes sur les avantages et les effets néfastes prenant en considération la qualité de ces données et l'ampleur des effets observés;
3. transposition des données probantes en recommandations.

Le processus de rédaction d'une déclaration du CCNI fondé sur des données probantes est décrit dans les Recommandations pour l'immunisation fondées sur des données probantes – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation.

Le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP a fait l'objet d'une revue rapide visant à déterminer son innocuité, son immunogénicité, son efficacité potentielle et son efficacité réelle chez les humains et les primates non humains, ainsi que l'efficacité réelle de la stratégie de vaccination en anneau dans la prévention de la transmission de la MVE. La stratégie de recherche a été élaborée en collaboration avec un bibliothécaire de la Bibliothèque de la santé de Santé Canada et de l'ASPC, et comprend deux recherches séparées (les stratégies de recherche sont présentées à l'Annexe A). Une recherche comprenait des termes propres au vaccin et l'autre, des termes liés à la vaccination en anneau. Cette exploration de la littérature a été faite dans 12 bases de données bibliographiques et une base de données d'études cliniques. Les recherches ont été limitées aux études publiées en anglais ou en français. Aucune restriction de date de publication n'a été appliquée. La dernière opération de recherche a été effectuée le 29 mars 2019 pour le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP et le 14 mars 2019 pour la vaccination en anneau. Une exploration a aussi été exécutée manuellement dans les listes de référence d'articles et de revues de la littérature pertinents. Comme le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP n'était pas encore autorisé dans les provinces/territoires au moment de l'examen systématique, on ne peut s'attendre à ce que des événements indésirables (ÉI) liés à ce vaccin avant mise en marché aient été déclarés par l'entremise de systèmes de surveillance passive de l'innocuité des vaccins, tels que le Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI). Par conséquent, aucune recherche d'études de cas n'a été faite dans ces systèmes de surveillance.

Les articles tirés de ces recherches ont été triés par titre et résumé. Les articles dont le texte complet était jugé pertinent d'après les critères d'inclusion et d'exclusion ou dont les

renseignements ne justifiaient pas qu'ils soient écartés ont été retenus et évalués en vue de leur admissibilité. La sélection des études a été effectuée de manière indépendante par deux examinateurs qui, en cas de désaccord, devaient en discuter afin de parvenir à un consensus. Les données des études retenues ont été extraites puis présentées dans des tableaux de données probantes. La qualité des données de chaque étude et de l'ensemble des études a été évaluée selon les critères définis par Harris et collaborateurs⁽¹⁰⁾. L'extraction des données et l'évaluation de la qualité ont été réalisées par un premier examinateur et vérifiées par un second. Les résultats des études retenues ont fait l'objet d'une synthèse narrative dans les tableaux en question. Les valeurs de moyenne géométrique des titres (MGT) de diverses doses du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP ont été extraites séparément.

La synthèse des connaissances a été réalisée par LZ et AK. Les recommandations proposées en matière d'utilisation du vaccin ont été établies par le Groupe de travail sur les vaccins contre la MVE (CCNI) et revues par le Groupe de travail sur l'innocuité des vaccins (CCNI), le Comité canadien sur l'immunisation, le Conseil des médecins hygiénistes en chef et le Groupe de travail sur les centres de traitement clinique de la MVE. Le fabricant a été invité à présenter les données précliniques et cliniques à l'appui de son vaccin au Groupe de travail sur les vaccins contre la MVE le 7 mai 2019. Il a aussi été consulté plus avant pour cerner des données d'innocuité supplémentaires sur les populations particulières suivantes : femmes enceintes et qui allaitent, nourrissons, enfants et adolescents et personnes immunodéprimées. Un conseiller technique de l'ASPC (LZ) a présenté les résultats de la synthèse des connaissances au CCNI le 6 juin 2019. Les données probantes et les recommandations proposées ont fait l'objet de discussions par le Groupe de travail sur les vaccins contre la MVE en juin et juillet 2019, et le CCNI a délibéré sur les recommandations proposées le 31 juillet 2019. Comme il s'agit d'un vaccin avant mise en marché, le Groupe de travail sur l'innocuité des vaccins (CCNI) a aussi été consulté en juin 2019 sur les recommandations proposées. À la suite de l'examen approfondi des données probantes et de l'évaluation des risques et des bienfaits de la vaccination par le vaccin avant mise en marché, le CCNI a établi des recommandations à l'unanimité. Dans le cadre du processus standard de prédiffusion des déclarations du CCNI, le fabricant a été consulté pour que toute erreur factuelle que pourrait receler la présente déclaration provisoire soit décelée avant sa diffusion. Les points pertinents à considérer, la raison d'être et les lacunes en matière de connaissances sur l'utilisation du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché sont décrits dans les sections suivantes.

III. VACCIN

Un diagramme du processus de sélection de l'étude figure à l'Annexe B. Après une recherche dans les bases de données, une recherche manuelle et une évaluation de l'admissibilité, 37 études (dont 26 menées chez l'humain^(11-30, 41-44) et 11 menées chez des primates non humains, y compris une étude non publiée non mentionnée ici⁽³¹⁻⁴⁰⁾) ont été examinées. Des 26 études menées chez l'humain, 19 ont permis d'obtenir des résultats sur des sujets individuels^(12-16, 19-21, 24-29, 41-44), tandis que les autres ont produit des données complémentaires ou donné lieu à des analyses supplémentaires. Ces 19 études comprenaient 7 essais cliniques de phase I visant l'étude du dosage^(12-16, 19) (dont cinq essais randomisés contrôlés [ECR] par placebo^(12-16, 19)), 1 ECR de phase II⁽²⁰⁾ (le volet de phase III de cette étude a été annulé en raison d'un déclin de cas de MVE), 3 ECR de phase III^(21, 24, 25) (dont 2 essais par grappes à répartition aléatoire visant à comparer la vaccination immédiate à la vaccination tardive^(21, 24)), 3 études sur le terrain sur la vaccination en anneau^(26, 27, 44), 2 études de cohortes prospectives^(29, 41), 1 enquête transversale sur l'innocuité⁽⁴²⁾ et 2 études de cas sur la PPE à la

suite d'une piqûre d'aiguille ou d'une blessure causée par un objet pointu^(28, 43). Le Tableau 1 indique la taille totale de l'échantillon de personnes vaccinées par dose et par résultat des études menées chez l'humain. La majorité des sujets ont reçu la dose de 2×10^7 UFP (unité formant plage), ce qui est la dose nominale du vaccin utilisée durant l'éclosion de 2014 à 2016 en Afrique de l'Ouest et l'éclosion en cours en RDC. Les données d'innocuité qui ont été présentées au Comité consultatif mondial de la sécurité des vaccins les 5 et 6 juin 2019⁽⁴⁵⁾ sont comprises en plus des résultats de l'examen.

L'examen a aussi fait ressortir 6 études de modélisation sur les effets de la vaccination en anneau dans la maîtrise des éclosions de MVE en Afrique⁽⁴⁶⁻⁵¹⁾. Ces études de modélisation ont été examinées par le CCNI, mais ne sont pas examinées plus en détail dans la présente déclaration provisoire, car les résultats ne s'appliquent pas directement au Canada.

Tableau 1 : Taille des échantillons de personnes vaccinées dans les études menées chez l'humain par dose du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP et résultat*

Dose (UFP)**	Nombre d'études sur l'efficacité potentielle ou réelle (taille de l'échantillon de personnes vaccinées)	Nombre d'études sur l'immunogénicité (taille de l'échantillon de personnes vaccinées)	Nombre d'études sur l'innocuité (taille de l'échantillon de personnes vaccinées)
3×10^3	S.O.	2 (n = 84)	3 (n = 104)
3×10^4	S.O.	2 (n = 84)	2 (n = 84)
1×10^5	S.O.	1 (n = 10)	1 (n = 10)
3×10^5	S.O.	3 (n = 135)	4 (n = 145)
5×10^5	S.O.	1 (n = 10)	1 (n = 10)
3×10^6	S.O.	6 (n = 169)	5 (n = 159)
9×10^6	S.O.	1 (n = 50)	1 (n = 50)
1×10^7	S.O.	1 (n = 35)	1 (n = 35)
2×10^7	4 (n = 99 049)	8 (n = 1652)	13 (n = 150 204)***
5×10^7	S.O.	1 (n = 16)	2 (n = 17)
1×10^8	S.O.	3 (n = 319)	4 (n = 341)

Abréviations : S.O. : sans objet; UFP : unité formant plage.

* La taille de l'échantillon total des personnes vaccinées, par dose et par résultat, est établie approximativement d'après le nombre de sujets de l'étude devant recevoir le vaccin. Ces chiffres sont fondés sur des articles publiés compris aux fins de l'analyse et peuvent donc différer des autres sources mentionnées.

** Les doses sont déterminées selon la puissance du vaccin signalée dans les études faisant l'objet de l'analyse. Ces doses peuvent ne pas correspondre directement à la puissance du vaccin avant mise en marché offert au Canada.

*** La taille de l'échantillon de personnes vaccinées pour cette dose comprend 130 000 personnes qui auraient été vaccinées en RDC⁽⁴⁵⁾.

La plupart des études dont la méthodologie répondait aux critères définis par Harris et collaborateurs⁽¹⁰⁾ ont reçu une cote « Bonne », sauf deux études, qui ont reçu une cote « Passable » en raison d'interruptions du protocole de l'étude^(15, 21). Aucun défaut majeur n'est ressorti des études dont la méthodologie ne répondait pas aux critères définis par Harris et ses collaborateurs, à part les limites intrinsèques à ces méthodologies.

Le tableau des données probantes de l'Annexe C présente les données tirées des études sur l'humain, et le tableau des données probantes de l'Annexe D, celles tirées des études sur des primates non humains (les données d'une étude non publiée menée chez des primates non humains ne sont pas résumées dans le tableau). La MGT estimée et l'intervalle de

confiance (IC) à 95 % correspondant des études sur l'humain aux diverses doses du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP sont résumés à l'Annexe E. Les tendances globales relatives aux résultats pertinents qui ressortent des données sont décrites dans les sections suivantes.

III.1 EFFICACITÉ POTENTIELLE ET EFFICACITÉ RÉELLE

Quatre études visaient à évaluer l'efficacité potentielle ou l'efficacité réelle chez l'humain dans le contexte de la vaccination en anneau^(21, 26, 27, 44). Deux études de cas décrivaient la PPE des TS ou des employés de laboratoire à la suite d'une piqûre d'aiguille ou d'une blessure causée par un objet pointu à haut risque^(28, 43). Six études visant à déterminer la survie après l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale à la suite d'une PPrE^(32-36, 40) et deux études visant à déterminer la survie après l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale à la suite d'une PPE^(31, 38) ont été menées chez des primates non humains.

Vaccination en anneau

La vaccination en anneau, utilisée au départ pour maîtriser et éliminer la variole, a été largement utilisée pour contrôler les éclosions de MVE. Elle consiste à faire le suivi de l'épidémie et à recruter des personnes qui présentent un risque accru d'infection pour avoir été en contact avec un cas confirmé de maladie⁽⁵²⁾. Elle comprend en général une PPE et une PPrE selon l'exposition confirmée et prévue (p. ex., chez les TS, notamment de première ligne), respectivement, des sujets-contacts et des contacts de ces derniers. Dans une étude par grappes à répartition aléatoire de phase III sur la vaccination en anneau menée en Guinée pendant l'éclosion de 2014 à 2016 en Afrique de l'Ouest, l'efficacité potentielle du vaccin contre la MVE 10 jours ou plus après la répartition aléatoire était de 100 % (IC à 95 % : 77,0 à 100,0 %). Les sujets-contacts et ceux de ces derniers qui avaient reçu le vaccin immédiatement (n = 3 775) étaient comparés à ceux qui avaient reçu le vaccin 21 jours après la répartition aléatoire et à ceux qui n'avaient jamais été vaccinés (n = 7 995)⁽²¹⁾. L'efficacité réelle globale du vaccin dans la protection des sujets-contacts et de leurs propres sujets-contacts dans les grappes soumises à la répartition aléatoire (y compris les membres non vaccinés des grappes; n = 4 513 pour la vaccination immédiate et 4 529 pour la vaccination tardive) contre la MVE 10 jours ou plus à partir de la répartition aléatoire était de 64,6 % (IC à 95 % : 44,2 à 91,3 %). Des cas de MVE sont survenus à des taux d'attaque semblables dans les 10 premiers jours suivant la répartition aléatoire, quel que soit le statut de vaccination. Des symptômes sont apparus chez 11 adultes vaccinés immédiatement (0,5 %) et 21 adultes admissibles affectés à la vaccination tardive (0,7 %) dans les 10 jours suivant la répartition aléatoire. Aucun cas de MVE n'est survenu 10 jours ou plus après la répartition aléatoire dans les grappes de vaccination immédiate comparativement à 16 cas dans les grappes de vaccination tardive. L'efficacité réelle du vaccin 10 jours ou plus après la vaccination contre les décès attribuables à la MVE était de 100 %.

Selon l'estimation préliminaire, l'efficacité réelle du vaccin, dans le cadre du programme de vaccination en anneau à des fins humanitaires en cours en RDC (n = 93 965 personnes vaccinées), contre l'apparition de la maladie 10 jours ou plus après la vaccination était de 97,5 % (IC à 95 % : 95,8 à 98,5 %)⁽⁴⁴⁾. Les personnes vaccinées comprenaient 71 cas de MVE. Des symptômes sont apparus chez 56 de ces cas dans les 10 jours suivant la vaccination, et seulement 9 d'entre elles sont décédées. Des symptômes sont apparus chez 15 personnes 10 jours ou plus suivant la vaccination, et aucune n'est décédée. Dans cette étude, l'efficacité

réelle du vaccin 10 jours ou plus après la vaccination contre les décès attribuables à la MVE était aussi de 100 %.

Les résultats de ces études sur la vaccination en anneau semblent indiquer que le vaccin était efficace dans la prévention de la MVE lorsqu'aucun symptôme n'apparaissait dans les 10 jours suivant la vaccination. D'après ces résultats, les personnes vaccinées seraient protégées après 10 jours, mais non protégées ou partiellement protégées moins de 10 jours après la vaccination⁽⁴⁴⁾. La corrélation entre la réponse immunitaire et la protection n'a pas été évaluée dans le cadre de ces études. La vaccination en anneau s'est aussi révélée contribuer efficacement à la maîtrise des éclosions. Cependant, l'incidence relative de la vaccination sur la maîtrise des éclosions comparativement à d'autres facteurs (p. ex., le déclin de l'incidence de la MVE ou d'autres mesures de santé publique) n'a pas été déterminée. De plus, comme ces études ont été faites lors d'éclosions dans la communauté et comprenaient des sujets-contacts qui n'avaient peut-être pas eu d'interaction à haut risque avec un cas index, leurs résultats fournissent des données probantes à l'appui d'une protection, sans pour autant indiquer s'il s'agit d'une protection de pré-exposition ou de post-exposition. Deux autres études sur la vaccination en anneau menées lors d'éclosions communautaires du virus ZEBOV en Guinée (n = 1 510 personnes vaccinées)⁽²⁷⁾ et au Libéria (n = 210 personnes vaccinées)⁽²⁶⁾ n'ont cerné aucun cas secondaire de MVE chez les sujets concernés. Ces deux études n'ont pas été conçues pour évaluer l'incidence de la vaccination sur la maîtrise des éclosions.

Les caractéristiques des anneaux, ou grappes, qui font l'objet de ces études sur la vaccination en anneau étaient, comme il fallait s'y attendre, hétérogènes : de 73 à 96 % des vaccinés étaient des sujets-contacts secondaires; de 4 à 27 %, des sujets-contacts ayant eu une interaction à haut risque avec un cas (c.-à-d. un contact physique étroit avec le corps, les liquides organiques, la literie ou les vêtements d'un cas de MVE); et de 7 à 20 %, des TS, de première ligne entre autres. Par ailleurs, le nombre de jours médian, de la confirmation de la MVE chez le cas index à la vaccination des sujets-contacts, variait de 7 à 15 jours, et la taille des grappes variait entre des dizaines et des centaines de personnes^(21, 26, 27, 44). Les femmes enceintes ou qui allaitaient et les enfants de moins de six ans ne recevaient pas le vaccin lors de ces études. L'efficacité potentielle ou l'efficacité réelle du vaccin chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans et les personnes immunodéprimées n'était pas déclarée séparément.

Prophylaxie après une piqûre d'aiguille ou une blessure par un objet pointu

Plusieurs études de cas ont été faites sur la PPE à la suite d'une piqûre d'aiguille ou d'une blessure par un objet pointu. Un employé de laboratoire a reçu une dose du vaccin de 5×10^7 UFP 48 heures après s'être piqué à l'aiguille d'une seringue contenant le virus vivant ZEBOV⁽²⁸⁾. Cinq TS ont reçu une dose du vaccin de 1×10^8 UFP de 1 à 3 jours après une exposition potentielle au virus découlant de blessures par des objets pointus en Afrique de l'Ouest⁽⁴³⁾. Ces expositions n'ont entraîné aucun signe d'infection, mais il est impossible de déterminer si c'était en raison des effets du vaccin ou de l'absence de transmission après une piqûre d'aiguille.

Efficacité chez des primates non humains

En PPrE, le vaccin a conféré une protection complète (surtout à la dose de 1×10^7 UFP) lorsqu'il était administré de 7 à 28 jours avant l'administration d'une dose létale de virus ZEBOV ($1\ 000$ UFP) par voie intramusculaire (IM)^(32, 34-36, 40) et une protection partielle (à une dose de

5×10^7 UFP) lorsqu'il était administré 3 jours avant l'administration d'une dose létale à des animaux en bonne santé⁽³⁶⁾. Le vaccin a aussi conféré une protection partielle (à une dose de 1×10^7 UFP) lorsqu'il était administré 31 jours avant l'administration d'une dose létale à des animaux immunodéficients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine-simienne (VIHS)⁽³³⁾.

En PPE, dans une étude, 50 % des animaux ont survécu sans montrer de signes de maladie grave après la vaccination (à une dose de 2×10^7 UFP) dans les 20 à 30 minutes suivant l'administration d'une dose létale, alors que les deux témoins sont décédés⁽³¹⁾. Une autre étude n'a révélé aucune différence quant à la survie entre les groupes vaccinés (dose de 2×10^7 UFP) et témoin lorsque le vaccin était administré 1 heure et/ou 24 heures après l'administration d'une dose létale⁽³⁸⁾.

III.2 IMMUNOGÉNÉICITÉ

Dix études visaient à évaluer l'immunogénicité à la suite de la vaccination par le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP à diverses doses chez l'humain^(12-16, 19, 20, 26, 29), et huit études visaient à l'évaluer à la suite de la vaccination chez des primates non humains^(31-37, 40). Il est important de noter qu'aucun corrélat de protection immunologique n'a été établi pour la MVE. Il est donc difficile d'interpréter les résultats d'immunogénicité dans le contexte de la prévention de la maladie.

Réponse aux anticorps de la classe des immunoglobulines de type G (IgG)

Le résultat lié à l'immunogénicité qui a fait l'objet des évaluations les plus poussées était la réponse aux anticorps de la classe des IgG contenant une GP d'enveloppe ZEBOV^(12-16, 19, 20, 26, 29). La plupart des sujets ont présenté une séroconversion (c.-à-d. une hausse d'au moins quatre fois le titre initial) au jour 14 après la vaccination, et tous les sujets présentaient une séroconversion au jour 28, quelle que soit la dose. La réponse aux anticorps IgG variait grandement d'un sujet à l'autre, quelle que soit la dose. La rapidité et l'ampleur de la réponse étaient liées à la dose. Cependant, la réponse marginale aux anticorps semblait diminuer à mesure que la dose augmentait. Les MGT étaient semblables à des doses plus élevées, car les IC à 95 % étaient larges et se chevauchaient, ce qui pourrait indiquer que la courbe dose-réponse plafonne à des doses plus élevées. Une étude a établi un lien potentiel entre la réponse et l'âge : la réponse était obtenue moins rapidement chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans que chez les adultes⁽¹⁹⁾. En général, les MGT atteignaient un pic au jour 28 et persistaient pendant un à deux ans après la vaccination sans déclin significatif ni grande différence entre les doses. On ignore si la réponse aux anticorps IgG est maintenue au-delà de deux ans après la vaccination. Des études sont menées actuellement pour évaluer la persistance des anticorps jusqu'à trois⁽⁵³⁾ ou cinq^(54, 55) ans après la vaccination primaire. Aucun seuil protecteur n'a pu être établi quant à la réponse aux anticorps IgG.

Un essai de phase I visant l'étude du dosage dans le cadre d'un schéma à deux doses administrées aux jours 0 et 28 a révélé que la deuxième dose favorisait l'ampleur de la réponse à court terme, mais qu'il n'y avait aucune différence significative quant aux titres à long terme entre les schémas à une et à deux doses⁽¹²⁾. La réponse anamnétique après l'administration d'une dose de rappel plus de 28 jours après la dose initiale n'a pas été caractérisée. Des études sont menées actuellement pour évaluer l'administration d'une dose de rappel à 56 jours⁽⁵⁵⁾ ou à 18 mois⁽⁵³⁾.

Les taux de séroconversion à un mois après la vaccination étaient significativement inférieurs dans un petit échantillon d'adultes infectés par le VIH (n = 13), comparativement à des adultes non infectés par le VIH (n = 383), au Libéria⁽²⁰⁾. Un ECR de phase II est mené actuellement pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin chez des adultes et adolescents infectés par le VIH dans deux centres canadiens et deux centres africains (au Burkina Faso et au Sénégal)⁽⁵⁶⁾. On ne dispose d'aucune donnée sur l'immunogénicité chez les femmes enceintes et qui allaitent, les nourrissons, les enfants de moins de six ans et les personnes présentant d'autres états immunodéprimés.

Réponse aux anticorps neutralisants

Plusieurs essais cliniques de phase I visaient aussi à évaluer la réponse aux anticorps neutralisants^(12-16, 19). Il semble exister une corrélation entre cette réponse et la réponse aux IgG. Une réponse liée à la dose a été observée, les titres atteignant un pic au jour 28 après la vaccination, et certaines données probantes indiquent que la réponse persiste de six mois à deux ans. Aucun seuil protecteur n'a pu être établi quant aux anticorps neutralisants.

Autres résultats liés à la réponse immunitaire

Quelques études ont été cernées qui visaient à évaluer les réponses à médiation cellulaire et les variations des profils de cytokines et de microARN circulants de la cellule hôte après la vaccination. Une expression de CD169 liée à la dose a été observée, ce qui pourrait indiquer un effet de la dose sur l'activation des monocytes⁽¹⁵⁾. Par ailleurs, les lymphocytes T CD4+ et CD8+ présentaient une activité accrue après la vaccination⁽¹⁷⁾. Une corrélation a été établie entre les lymphocytes T auxiliaires folliculaires circulants et les titres d'IgG⁽¹¹⁾. Une étude a révélé que la vaccination a perturbé les profils de cytokines favorisant la réponse immunitaire humorale⁽¹¹⁾. Une autre étude a révélé une induction significative des cytokines favorisant la réponse à médiation cellulaire, l'activation des cellules présentatrices d'antigènes ainsi que la croissance et la survie des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques d'un antigène⁽¹⁷⁾. Des doses plus élevées ont entraîné des réseaux de cytokines interconnectés plus solides comparativement aux doses plus faibles⁽¹⁷⁾. De plus, la vaccination s'est révélée accompagnée de variations liées à la dose dans les microARN circulants de la cellule hôte⁽¹⁸⁾. On ignore l'importance et l'incidence de ces réponses.

Immunogénicité chez des primates non humains

En PPrE, des titres d'IgG modérés ont été détectés chez la plupart des animaux au jour 28 après la vaccination (jour de l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale)^(31-36, 38, 40), y compris chez les animaux immunodéficients infectés par le VIH⁽³³⁾, alors qu'aucun taux d'anticorps neutralisant n'était détectable chez la plupart des animaux^(31, 35, 36, 40). Une étude sur la déplétion a révélé le rôle mineur de l'immunité des lymphocytes T CD8+ dans la protection offerte par le vaccin⁽³⁷⁾.

En PPE, des titres d'IgG étaient détectables 1 ou 2 semaines après la vaccination 20 à 30 minutes, 1 heure ou 24 heures après l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale^(31, 38).

III.3 INNOCUITÉ

Seize études visaient à évaluer l'innocuité à la suite de la vaccination par le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP à diverses doses chez l'humain^(12-16, 19-21, 24-28, 41-43). Dans cinq études menées chez des primates non humains, des symptômes cliniques ont été observés après la vaccination⁽³²⁻³⁶⁾, et seulement une étude chez des primates non humains visait à évaluer plus précisément les symptômes neurologiques à la suite de l'administration intrathalamique du vaccin ou du rVSV de type sauvage⁽³⁹⁾.

Évènements indésirables mentionnés sur demande

La majorité des sujets de l'étude qui ont reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP étaient des adultes immunocompétents autres que des femmes enceintes ou qui allaitaient. Le vaccin est hautement réactogène : plus de 80 % des sujets de nombreuses études ont signalé présenter au moins un ÉI^(15, 16, 24, 25, 42). Les symptômes les plus souvent signalés étaient une douleur au point d'injection, de la fièvre, des céphalées, un malaise et une myalgie. Bien que toutes les doses aient été hautement réactogènes, ces ÉI étaient généralement transitoires et d'intensité légère à modérée. Les symptômes multi systémiques apparaissaient en général dans les trois jours suivant la vaccination. Un essai de phase I visant l'étude du dosage dans le cadre d'un schéma à deux doses administrées aux jours 0 et 28 a révélé, après la deuxième dose, un taux d'ÉI inférieur à celui obtenu après la première dose⁽¹²⁾.

Évènements indésirables inattendus

Les ÉI inattendus signalés dans le cadre d'un essai clinique précoce comprennent l'arthralgie, l'arthrite, la dermatite et la vasculite⁽¹⁵⁾. Des études de suivi, y compris l'essai de phase III d'envergure sur la vaccination en anneau en Guinée, ont révélé que l'arthralgie et l'arthrite étaient moins fréquentes, transitoires et d'intensité légère à modérée^(13, 14, 16, 20, 21, 42, 43), mais qu'elles survenaient à des taux plus élevés, comparativement au placebo⁽²⁵⁾ ou à l'absence de vaccination^(24, 41). Une étude a révélé que le sexe féminin et les antécédents médicaux d'arthrite étaient des facteurs de risque significatifs d'apparition d'arthrite après la vaccination, mais pas la dose thérapeutique ni l'âge⁽³⁰⁾. Dans le cadre d'essais à l'insu, le délai médian avant l'apparition de l'arthrite était d'environ 10 jours, et le délai moyen, de 6 jours, bien que certains évènements persistent pendant des mois, voire des années⁽⁴⁵⁾. Une dermatite et une vasculite étaient aussi signalées de temps à autre, en général d'intensité légère à modérée, et de courte durée^(12, 16, 42, 43), et sont survenues à des taux plus élevés, comparativement au placebo⁽²⁵⁾ ou à l'absence de vaccination⁽²⁴⁾. Certaines études de dosage ont révélé que des doses plus faibles pourraient être associées à une plus faible réactogénicité⁽¹³⁻¹⁵⁾. Cependant, les ÉI inattendus ne semblaient pas être liés à la dose.

Évènements indésirables graves

Des ÉIG ont été signalés de temps à autre après plus de 150 000 vaccinations à toutes les doses. Dans les études comprises dans l'analyse, seulement deux ÉIG ont été jugés être liés au vaccin (dans les deux cas à la dose de 2×10^7 UFP) : une réaction fébrile et une anaphylaxie⁽²¹⁾. L'analyse des essais à double insu a révélé que des ÉIG sont survenus chez 3,4 % des personnes ayant reçu le vaccin, les évènements les plus courants étant la malaria, comparativement à 7,8 % des personnes ayant reçu le placebo⁽⁴⁵⁾. Chez plus de 130 000 personnes vaccinées en RDC, 228 ÉIG ont été cernés entre le 7 août 2018 et le

5 juin 2019. De ceux-là, seuls quelques événements, y compris un cas d'anaphylaxie, ont été attribués au vaccin⁽⁴⁵⁾.

Populations particulières

On dispose de données d'innocuité limitées chez les femmes enceintes, les enfants et adolescents de 6 à 17 ans, ainsi que les personnes immunodéprimées. Dans le cadre de trois études qui excluaient les femmes enceintes et qui allaitaient lors de la vaccination, un petit nombre des patientes inscrites sont devenues enceintes dans les deux mois suivant la vaccination et très peu d'entre elles l'étaient au moment de la vaccination^(19, 24, 41, 45). Un essai à répartition aléatoire (n = 261) a révélé une fréquence plus élevée de fausses-couches chez les femmes qui ont reçu le vaccin immédiatement, comparativement à celles qui l'ont reçu de façon tardive. On ignore les raisons de cette observation. Trois études menées auprès d'enfants et adolescents de 6 à 17 ans (n = 537) ont révélé un profil d'ÉI semblable à celui obtenu chez les adultes^(19, 21, 27), mais avec moins de cas d'arthralgie^(21, 27). Deux ÉIG attribués à la gastro-entérite et à l'insuffisance respiratoire sont survenus chez une personne vaccinée infectée par le VIH sur 22⁽²⁰⁾. On ne dispose pour l'instant d'aucune donnée sur l'innocuité chez les femmes enceintes et qui allaitent, les nourrissons, les enfants de moins de six ans et les personnes présentant d'autres états immunodéprimés.

Signalons deux études en cours : un ECR de phase II mené chez des enfants de 1 an ou plus⁽⁵⁴⁾ et un ECR de phase II mené chez des adultes et des adolescents infectés par le VIH recevant des schémas posologiques à une ou deux doses⁽⁵⁶⁾. En date du 29 juin 2019, 34 522 enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans ont été vaccinés, conformément au protocole de l'OMS d'utilisation à des fins humanitaires dans le cadre de l'éclosion en RDC⁽⁷⁾. En février 2019, le comité d'éthique de la RDC a accepté d'étendre le protocole d'utilisation à des fins humanitaires pour vacciner les femmes enceintes ou qui allaitent et les enfants de moins de 1 an⁽⁸⁾. En mai 2019, les autorités de la RDC ont simplifié les exigences de suivi de l'innocuité, permettant la déclaration passive par téléphone des ÉIG. Le suivi actif était réservé aux femmes enceintes et aux enfants de moins de 1 an⁽⁹⁾. Les résultats sur l'innocuité spécifiques de ces personnes vaccinées n'ont pas encore été publiés; cependant, aucun problème d'innocuité grave n'a été relevé à ce jour par l'OMS ni par le fabricant.

Virémie associée au vecteur du vaccin et excrétion virale

Une faible virémie transitoire et liée à la dose associée au rVSV a été observée chez certains sujets aux jours 1 à 3 suivant la vaccination et est devenue indétectable aux jours 7 à 14^(12-16, 20, 28, 43). Dans une étude, une virémie a été observée plus souvent chez les enfants et adolescents que chez les adultes⁽¹⁹⁾.

On ignore si le virus contenu dans le vaccin peut être transmis à des personnes qui ne font pas partie de la population ciblée par le vaccin, car on ne dispose d'aucune donnée sur la transmission secondaire⁽⁴⁵⁾, mais c'est peu probable. Très peu de personnes vaccinées présentaient une excrétion mesurable du virus contenu dans le vaccin par l'urine et par la salive^(13, 14, 16). L'excrétion du virus dans la salive a été observée plus souvent chez les enfants et adolescents que chez les adultes⁽¹⁹⁾. L'absence d'excrétion ou une excrétion minimale du virus contenu dans le vaccin a été observée sur des écouvillonnages buccaux, nasaux et/ou rectaux prélevés dans le cadre d'études sur des animaux. Par ailleurs, le rVSV de type sauvage est naturellement peu transmissible^(57, 58).

Nombre de leucocytes

Une diminution transitoire, asymptomatique et liée à la dose du nombre de leucocytes a été observée chez certains sujets, la plupart dans les deux jours suivant la vaccination^(12, 14, 15, 19).

Innocuité chez les primates non humains

Le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP semble être bien toléré par les primates non humains, qui ne montraient aucun signe de maladie clinique pendant la période suivant la vaccination pré-exposition⁽³²⁻³⁶⁾. L'injection intrathalamique du vaccin n'était associée à aucune neurovirulence, comparativement au rVSV de type sauvage⁽³⁹⁾.

IV. PRÉCAUTIONS

Interférence potentielle avec ZMapp

Jusqu'à maintenant, aucune personne n'a reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP conjointement avec le cocktail d'anticorps monoclonaux ZMapp dans le traitement de la MVE. On ignore donc à quel moment ces deux produits doivent être administrés et s'ils peuvent interférer l'un avec l'autre. L'administration de ces produits dans un court intervalle pourrait réduire l'efficacité réelle du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP et/ou celle du ZMapp, car l'anticorps monoclonal a une grande affinité pour la GP d'enveloppe ZEBOV exprimée par le vecteur du vaccin, et le virus du vaccin doit se répliquer au fil du temps pour susciter une réponse immunitaire.

Dans le contexte d'une post-exposition, il faut obtenir une opinion clinique d'expert pour savoir s'il est préférable d'administrer ZMapp ou le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP, ou une combinaison des deux, compte tenu des caractéristiques de l'exposition.

Excrétion du virus du vaccin

Aucune transmission du virus contenu dans le vaccin n'a été signalée jusqu'à maintenant. Dans les études cliniques, très peu de personnes ayant reçu le vaccin présentaient une excrétion mesurable du virus du vaccin dans l'urine et la salive^(13, 14, 16). De plus, une faible virémie liée au rVSV observée chez certaines personnes ayant reçu le vaccin est devenue indétectable aux jours 7 à 14^(12-16, 20, 28, 43). On ignore si le virus contenu dans le vaccin est sécrété dans le lait maternel. On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de la vaccination chez les nourrissons allaités par des femmes vaccinées. L'absence d'excrétion ou une excrétion minimale du virus contenu dans le vaccin a été observée sur des écouvillonnages buccaux, nasaux et/ou rectaux prélevés dans le cadre d'études sur des animaux. Par ailleurs, le rVSV de type sauvage est naturellement peu transmissible^(57, 58). Bien que le risque de transmission du virus contenu dans le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP à des personnes qui ne font pas partie de la population ciblée par le vaccin semble extrêmement faible, il faut mentionner aux sujets ciblés que le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP ne contient pas le *virus Ebola* vivant, mais comprend un virus vivant atténué recombinant, le rVSV, qui pourrait, en théorie, être transmis aux sujets-contacts de la personne vaccinée.

D'après l'opinion d'experts et compte tenu des mesures de précaution d'usage définies par l'Agence européenne des médicaments⁽⁵⁹⁾, les personnes qui reçoivent le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP doivent éviter tout contact étroit, y compris une exposition au sang et autres

liquides organiques, avec des personnes immunodéprimées, des femmes enceintes ou qui allaitent et des nourrissons, et ce, pendant au moins six semaines après la vaccination, à moins que ce vaccin soit également indiqué pour ces personnes.

De même, toujours par précaution, les femmes ont intérêt à ne pas allaiter et à faire en sorte que leur nourrisson ne soit pas en contact avec leur sang et autres liquides organiques, dans la mesure du possible, et ce, pendant au moins six semaines après avoir reçu le vaccin, à moins que la vaccination avec rVSVΔG-ZEBOV-GP soit également indiquée pour le nourrisson.

V. RECOMMANDATIONS PROVISOIRES

Après un examen attentif des données probantes disponibles (voir la Section III) et en tenant compte des lacunes actuelles dans les connaissances (voir la Section VI), le CCNI fait les recommandations provisoires suivantes sur l'utilisation d'urgence du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP mis en réserve dans la RNSU avant mise en marché pour la PPE et la PPrE dans un contexte canadien, sachant que :

- le vaccin n'a été approuvé au Canada au moment de la rédaction de ces lignes;
- la quantité de vaccin avant mise en marché est limitée au Canada;
- l'épidémie de MVE en RDC constitue une urgence de santé publique de portée internationale au moment de la rédaction de ces lignes, et que l'approvisionnement mondial en vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP est destiné en priorité aux personnes à risque en Afrique, où il peut avoir la plus grande incidence.

Au fil de l'évolution de la réglementation, des données probantes et de l'approvisionnement relatifs à ce vaccin, le CCNI réexaminera s'il y a lieu ces recommandations provisoires.

Au besoin, le CCNI peut réexaminer la stratégie d'économies de doses du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP et les données probantes connexes, et envisager de les appliquer.

Définition d'exposition

Dans le cadre des recommandations provisoires, les types d'expositions* au virus ZEBOV qui représentent un risque sont les suivants :

- Contact physique direct non protégé (c.-à-d. contact avec de la peau non intacte ou des muqueuses) avec^(60, 61) :
 - peau non intacte, muqueuses, sang ou autres liquides organiques (p. ex., selles, vomis, urine, salive, sperme, sueur, lait maternel) d'une personne infectée par le virus ZEBOV;
 - linge de maison ou vêtements contaminés par du sang ou des liquides organiques infectés par le virus ZEBOV;
 - cadavre d'une personne infectée par le virus ZEBOV; et/ou
 - toute autre source connue du virus ZEBOV, notamment les instruments médicaux contaminés, les vecteurs passifs ou d'autres surfaces de l'environnement contaminées, les spécimens de laboratoire ou les animaux;
- Exposition non protégée après avoir participé à une intervention médicale pouvant générer des aérosols⁽⁶²⁾;
- Contact sexuel non protégé avec un cas de MVE actif ou en convalescence (on a démontré que le virus ZEBOV persiste jusqu'à 40 mois dans le sperme⁽²⁾) dont l'infection par le virus ZEBOV a été confirmée en laboratoire⁽⁶⁰⁾; et/ou

- Manipulation non protégée ou consommation de produits de viande de brousse contaminée par le virus ZEBOV provenant d'Afrique⁽⁶³⁾.

* Dans un contexte de soins de santé ou de soins vétérinaires, « non protégé » signifie que l'équipement de protection individuel recommandé n'a pas été utilisé ou que les précautions recommandées en matière de prévention et de contrôle des infections ont été négligées.

Cette définition d'exposition est adaptée des Recommandations sur les mesures préventives, le suivi et la surveillance de l'infection à virus Ebola du CCMTMV et du document intitulé Prise en charge par la santé publique des cas de la maladie à virus Ebola (VE) et de leurs contacts dans la collectivité au Canada de l'ASPC.

Force des recommandations du CCNI

À noter :

- Une recommandation forte du CCNI s'applique à la plupart des populations ou des personnes et doit être suivie, à moins qu'il n'existe une justification claire et convaincante d'utiliser une autre approche.
- Une recommandation discrétionnaire du CCNI peut être envisagée pour certaines populations ou personnes dans des circonstances particulières. D'autres approches peuvent s'avérer acceptables.

Veuillez consulter le Tableau 2 pour obtenir une explication détaillée de la force des recommandations du CCNI et de la cote de qualité des données probantes. Consulter les Tableaux 3 et 4 pour obtenir des détails sur le classement des études individuelles.

V.1 PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION CHEZ LES PERSONNES AYANT ÉTÉ EXPOSÉES AU VIRUS ZEBOV AU CANADA

Recommandation provisoire 1a

1a. Le CCNI recommande que le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché soit offert en prophylaxie post-exposition de l'infection par le virus ZEBOV aux adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes) qui ont été exposés au virus ZEBOV (recommandation forte du CCNI)

- Le CCNI conclut que les données probantes sur l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP sont passables pour recommander la vaccination des adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes) qui ont été exposés au virus ZEBOV (données probantes de cote B).

Résumé des données probantes et justification

- Le vaccin a entraîné peu d'ÉIG, malgré une réactogénicité élevée, et est immunogène chez les adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes). Le vaccin s'est avéré efficace pour la prévention de la MVE dans le contexte d'éclotions communautaires lorsque les symptômes de cette maladie n'étaient pas apparus dans les 10 jours suivant la vaccination. Cependant, puisque ces études sur l'efficacité potentielle ont été menées durant des éclotions communautaires du virus ZEBOV en Afrique, elles ne fournissent pas de données probantes directes sur la protection après l'exposition.

- L'absence d'examen et d'autorisation réglementaires peut réduire l'acceptabilité de ce vaccin avant mise en marché; toutefois, le risque de préjudices graves dus à la MVE chez les personnes exposées au virus ZEBOV ainsi que le profil d'innocuité et d'immunogénicité du vaccin établi chez les adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes) pourraient en favoriser l'acceptabilité chez ces personnes.

Recommandation provisoire 1b

1b. Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché en prophylaxie post-exposition de l'infection par le virus ZEBOV chez les femmes enceintes, les nourrissons, les enfants et adolescents et les personnes immunodéprimées ayant été exposés à ce virus (recommandation discrétionnaire du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il n'y a pas à l'heure actuelle suffisamment de données probantes pour recommander l'administration du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP aux femmes enceintes, aux nourrissons, aux enfants et adolescents et aux personnes immunodéprimées ayant été exposés au virus ZEBOV (données probantes de cote I). Cette recommandation provisoire est donc fondée sur l'opinion d'experts.

Résumé des données probantes et justification

- Il y a peu de données sur l'innocuité du vaccin chez les femmes enceintes, chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et chez les personnes immunodéprimées. Un essai randomisé fait état d'une fréquence plus élevée de fausses-couches chez les femmes vaccinées immédiatement après l'exposition que chez celles ayant retardé la vaccination. Trois études menées auprès d'enfants et adolescents de 6 à 17 ans ont révélé un profil d'ÉI semblable à celui obtenu chez les adultes, mais avec moins de cas d'arthralgie. Deux ÉIG attribués à la gastro-entérite et à l'insuffisance respiratoire sont survenus chez une personne vaccinée infectée par le VIH sur 22. On ne dispose actuellement pas de données sur l'innocuité chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 6 ans.
- Il y a peu de données probantes faisant état d'une réponse immunitaire plus lente chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans après la vaccination que chez les adultes. Les données probantes indiquant une réponse immunitaire moins optimale chez les personnes infectées par le VIH que chez les personnes non infectées sont également peu nombreuses. Par ailleurs, on ne dispose pas de données sur l'immunogénicité chez les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans.
- Le vaccin a été administré à ces populations particulières dans le cadre de mesures de lutte contre l'écllosion en RDC. En date du 29 juin 2019, 34 522 enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans ont été vaccinés. En février 2019, les autorités de la RDC ont accepté d'étendre le protocole d'utilisation à des fins humanitaires aux femmes enceintes ou qui allaitent et aux enfants de moins de 1 an. En mai 2019, les autorités ont simplifié les exigences de suivi de l'innocuité, permettant la déclaration passive par téléphone des ÉIG. Le suivi actif était réservé aux femmes enceintes et aux enfants de moins de 1 an. Les résultats sur l'innocuité spécifiques de ces personnes vaccinées n'ont pas encore été publiés; cependant, aucun problème d'innocuité grave n'a été relevé à ce jour par l'OMS ni par le fabricant.
- Une évaluation risques/avantages de ce vaccin avant mise en marché, tenant compte des incertitudes quant à l'innocuité et à l'efficacité potentielle du vaccin, du risque de préjudices graves dus à la MVE ainsi que de la nature et de l'intensité d'exposition, doit être menée avant que soit prise la décision de vacciner des personnes faisant partie de ces populations particulières.

Recommandation provisoire 2

2. Dans le cadre de la prophylaxie post-exposition contre le virus ZEBOV, le CCNI recommande d'administrer le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché le plus rapidement possible, c'est-à-dire dans les 72 heures suivant l'exposition de personnes susceptibles et asymptomatiques. On peut toutefois envisager la vaccination jusqu'à 10 jours après l'exposition, car la période d'incubation du virus Ebola est de 2 à 21 jours et la vaccination dans les 10 jours suivant l'exposition peut conférer une protection (recommandation forte du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'à l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données probantes permettant de définir la période de vaccination à respecter pour prévenir efficacement par PPE une atteinte grave après l'exposition au virus ZEBOV (données probantes de cote I). Cette recommandation provisoire est donc fondée sur l'opinion d'experts.

Résumé des données probantes et justification

- Le vaccin s'est avéré efficace pour la prévention de la MVE dans le contexte d'éclotions communautaires lorsque les symptômes de cette maladie n'étaient pas apparus dans les 10 jours suivant la vaccination. La période médiane entre la confirmation de la MVE d'un cas index et la vaccination des sujets-contacts dans ces études était de 7 à 15 jours. Toutefois, puisque ces études sur l'efficacité potentielle ont été menées pendant des éclotions communautaires du virus ZEBOV en Afrique, elles n'offrent pas de données probantes directes sur la période de protection après l'exposition.
- Dans les études menées avec des primates non humains, on a obtenu une protection partielle après l'exposition contre la MVE si le vaccin était administré dans les 20 à 30 minutes suivant un test de provocation IM à une concentration létale du virus ZEBOV. Aucune protection contre la MVE n'a été observée si le vaccin était administré 1 heure et/ou 24 heures après l'administration IM du virus ZEBOV à une concentration létale. On doit interpréter avec prudence les données d'études sur les animaux pour éclairer une décision clinique puisque le temps écoulé avant le décès est plus court et que le taux de mortalité est plus élevé après l'injection IM du virus, ce qui raccourcit probablement la période d'efficacité potentielle de la vaccination post-exposition comparativement à l'infection par les muqueuses. Plusieurs cas où le vaccin a été administré en PPE dans les 3 jours suivant une piqûre d'aiguille ou une blessure due à un objet pointu ont été signalés. En effet, un employé de laboratoire a reçu une dose de vaccin de 5×10^7 UFP 48 heures après une piqûre d'aiguille avec une seringue contenant le virus ZEBOV. Par ailleurs, 5 TS ont reçu une dose de vaccin de 1×10^8 UFP de 1 à 3 jours après s'être blessés avec un objet pointu en Afrique de l'Ouest. Rien n'indiquait que ces expositions aient entraîné une infection, mais il est impossible de déterminer si c'était en raison des effets du vaccin ou de l'absence de transmission après une piqûre d'aiguille.
- Il faut obtenir l'opinion clinique d'experts de toute urgence lorsqu'on doit prendre en charge des personnes potentiellement exposées au virus ZEBOV à la suite d'une piqûre d'aiguille, car on ne connaît pas la période de temps nécessaire pour que la PPE soit efficace après l'exposition IM au virus ZEBOV. Cette période est probablement courte, et le vaccin peut ne pas être immédiatement accessible. Le risque de maladie grave des suites d'une exposition IM au virus ZEBOV (p. ex., piqûre d'aiguille avec une seringue contaminée par le virus ZEBOV) est plus élevé que celui associé à l'exposition par les muqueuses (p. ex., contact physique direct non protégé de la peau non intacte ou d'une muqueuse avec de la peau non intacte, une muqueuse, du sang ou d'autres liquides organiques d'une personne infectée par le virus ZEBOV).

- Les réactions générales observées après la vaccination sont la fièvre, les céphalées, un malaise et la myalgie, ce qui ressemble aux premiers symptômes de la MVE. Cependant, les réactions devraient apparaître dans les 3 jours suivant la vaccination, tandis que les symptômes cliniques apparaissent de 4 à 10 jours après l'exposition au virus ZEBOV. Par conséquent, la prise en charge de la maladie chez les personnes ainsi exposées doit tenir compte de l'état vaccinal, du moment de l'apparition des symptômes par rapport à la vaccination ainsi que de la présence de symptômes habituellement associés à la MVE, mais pas à la vaccination (p. ex., mal de gorge, nausées, vomissements, diarrhée, hémorragie) pour limiter le nombre de cas envoyés aux unités de traitement de la MVE. On utilise des antipyrétiques pour la prise en charge et la prévention de la fièvre post-vaccination sans problème d'innocuité⁽²¹⁾; toutefois, cette pratique pourrait masquer les premiers symptômes d'une MVE.

Recommandation provisoire 3

3. Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché en prophylaxie post-exposition contre l'infection par le virus ZEBOV chez les personnes ayant déjà reçu ce vaccin plus de 18 mois avant l'exposition actuelle au virus ZEBOV (recommandation discrétionnaire du CCNI)

- Le CCNI conclut que même si on dispose de données probantes passables sur l'immunogénicité allant jusqu'à deux ans après la vaccination (données probantes de cote B), il n'y a pas suffisamment de données probantes permettant de définir un seuil sérologique conférant une protection contre le virus ZEBOV ni d'établir la nécessité d'une revaccination (données probantes de cote I). Cette recommandation provisoire est donc fondée sur l'opinion d'experts.

Résumé des données probantes et justification

- Les MGT des titres d'anticorps IgG contre la GP d'enveloppe du virus ZEBOV déclarées dans les essais cliniques atteignaient généralement leur maximum au jour 28 et se maintenaient pendant deux ans après la vaccination, sans afficher de déclin significatif. Les corrélats immunitaires de protection et l'importance relative de la réponse des anticorps IgG n'ont pas encore été établis. L'efficacité à long terme du vaccin n'a pas été démontrée. Il y a peu de données probantes indiquant que le taux d'ÉI à la suite de l'administration d'une deuxième dose 28 jours après la primovaccination soit plus faible qu'après la première dose du vaccin. En raison du risque de préjudices graves liés à la MVE et de l'incertitude entourant la durabilité et les seuils de la protection vaccinale, on peut envisager la revaccination avec le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP par mesure de précaution en cas d'exposition au virus ZEBOV plus de 18 mois après une dose antérieure du vaccin.
- Il faut obtenir l'opinion clinique d'experts avant de décider de revacciner une personne qui a déjà reçu un autre vaccin contre la MVE avec le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP.

Recommandation provisoire 4

4. En prophylaxie post-exposition contre le virus ZEBOV, le CCNI déconseille l'administration simultanée du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché avec d'autres vaccins vivants ou inactivés en raison du risque d'interférence immunitaire ainsi que de la nécessité de surveiller les symptômes possibles de MVE et les ÉI du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP sans risquer de les confondre avec ceux d'autres vaccins (forte recommandation du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe des données probantes insuffisantes à l'heure actuelle pour recommander l'administration du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avec d'autres vaccins (données probantes de cote I). Cette recommandation provisoire est donc fondée sur l'opinion d'experts.

Résumé des données probantes et justification

- Bien que les vaccins vivants atténués ou inactivés puissent généralement être administrés par voie parentérale avec d'autres vaccins sans souci, il n'existe pas de données sur la coadministration du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP et d'autres vaccins. Étant donné le risque d'interférence immunitaire ainsi que la nécessité de surveiller les symptômes possibles de MVE et les ÉI de ce vaccin sans risquer de les confondre avec ceux d'autres vaccins, exceptionnellement, le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché ne doit pas être administré en PPE contre le virus ZEBOV en même temps que d'autres vaccins vivants ou inactivés. Les autres vaccins vivants atténués ou inactivés doivent être administrés pas moins de quatre semaines après l'administration du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP. Cependant, vu le risque de préjudices graves liés à la MVE, l'administration de ce vaccin ne doit pas être retardée, même si moins de quatre semaines se sont écoulées depuis celle du vaccin précédent.
- Selon les principes éthiques de bienfaisance et de non-malfaisance, retarder tout autre vaccin pour administrer en priorité le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché aux personnes ayant été exposées au virus ZEBOV est acceptable et justifiable.

V.2 PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION CHEZ LES PERSONNES AYANT ÉTÉ EXPOSÉES AU VIRUS ZEBOV DANS LE CADRE DE LEUR TRAVAIL DANS UN ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ OU UN LABORATOIRE CANADIEN

Recommandation provisoire 5a

5a. Le CCNI recommande d'offrir le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché en prophylaxie post-exposition de l'infection par le virus ZEBOV aux adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes) qui ont été exposés au virus ZEBOV dans le cadre de leur travail dans un établissement de santé ou un laboratoire canadien (forte recommandation du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe actuellement des données probantes passables sur l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP pour en recommander l'administration chez les adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes) qui ont été exposés au virus ZEBOV dans le cadre de leur travail dans un établissement de santé ou un laboratoire canadien (données probantes de cote B).

Résumé des données probantes et justification

- Le vaccin a entraîné peu d'ÉIG, malgré une réactogénicité élevée, et est immunogène chez les adultes immunocompétents (à l'exclusion des femmes enceintes). Le vaccin s'est avéré efficace pour la prévention de la MVE dans le contexte d'éclotions communautaires lorsque les symptômes de cette maladie n'étaient pas apparus dans les 10 jours suivant la vaccination. Cependant, puisque ces études sur l'efficacité potentielle ont été menées durant des éclotions communautaires du virus ZEBOV en Afrique, elles ne fournissent pas de données probantes directes sur la protection après l'exposition.
- Il faut obtenir l'opinion clinique d'experts de toute urgence lorsqu'on doit prendre en charge des personnes potentiellement exposées au virus ZEBOV à la suite d'une piqûre d'aiguille. Les mesures de prévention et de contrôle des infections bien mises en place, comme l'utilisation d'équipement de protection individuel et le respect de la marche à suivre pour l'enfiler et le retirer correctement, sont des méthodes applicables et efficaces de protection contre la MVE. Cependant, vu la nature du travail, il existe un faible risque de piqûre d'aiguille chez les TS donnant directement des soins aux personnes atteintes de la MVE et chez les employés de laboratoire qui manipulent le virus ZEBOV. Le risque de maladie grave des suites d'une exposition IM au virus (p. ex., piqûre d'aiguille avec une seringue contaminée par le virus) est plus élevé que celui associé à l'exposition par les muqueuses (p. ex., contact physique direct non protégé de la peau non intacte ou d'une muqueuse avec de la peau non intacte, une muqueuse, du sang ou d'autres liquides organiques d'une personne infectée par le virus ZEBOV).
- L'absence d'examen et d'autorisation réglementaires peut réduire l'acceptabilité de ce vaccin avant mise en marché. Toutefois, étant donné le risque de préjudices graves liés à la MVE chez les personnes exposées au virus ZEBOV ainsi que le profil d'innocuité et d'immunogénicité du vaccin établi chez les adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes), il est acceptable et justifiable sur le plan éthique de leur offrir le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché.

Recommandation provisoire 5b

5b. Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché en prophylaxie post-exposition de l'infection par le virus ZEBOV aux personnes enceintes ou immunodéprimées qui ont été exposées au virus ZEBOV dans le cadre de leur travail dans un établissement de santé ou un laboratoire canadien (recommandation discrétionnaire du CCNI)

- Le CCNI conclut que les données probantes sont actuellement insuffisantes pour recommander l'administration du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP aux personnes enceintes ou immunodéprimées qui ont été exposées au virus ZEBOV dans le cadre de leur travail dans un établissement de santé ou un laboratoire canadien (données probantes de cote I). Cette recommandation provisoire est donc fondée sur l'opinion d'experts.

Résumé des données probantes et justification

- Il existe peu de données probantes sur l'innocuité du vaccin chez les personnes enceintes ou immunodéprimées. Un essai randomisé fait état d'une fréquence plus élevée de fausses-couches chez les femmes vaccinées immédiatement après l'exposition que chez celles ayant retardé la vaccination. Deux ÉIG attribués à la gastro-entérite et à l'insuffisance respiratoire sont survenus chez une personne vaccinée infectée par le VIH sur 22.

- Les données probantes indiquant une réponse immunitaire moins optimale chez les personnes infectées par le VIH que chez les personnes non infectées sont peu nombreuses. Aucune donnée probante sur l'immunogénicité du vaccin chez les femmes enceintes n'est disponible.
- Le vaccin a été administré à ces populations particulières ainsi qu'à des nourrissons, des enfants et adolescents dans le cadre de mesures de lutte contre l'éclosion en RDC. En février 2019, les autorités de ce pays ont accepté d'étendre le protocole d'utilisation à des fins humanitaires aux femmes enceintes ou qui allaitent et aux enfants de moins de 1 an. En mai 2019, les autorités ont simplifié les exigences de suivi de l'innocuité, permettant la déclaration passive par téléphone des ÉIG. Le suivi actif était réservé aux femmes enceintes et aux enfants de moins de 1 an. Les résultats sur l'innocuité spécifiques de ces personnes vaccinées n'ont pas encore été publiés; cependant, aucun problème d'innocuité grave n'a été relevé à ce jour par l'OMS ni par le fabricant.
- Il faut obtenir l'opinion clinique d'experts de toute urgence lorsqu'on doit prendre en charge des personnes potentiellement exposées au virus ZEBOV à la suite d'une piqûre d'aiguille. Les mesures de prévention et de contrôle des infections bien mises en place, comme l'utilisation d'équipement de protection individuel et le respect de la marche à suivre pour l'enfiler et le retirer correctement, sont des méthodes applicables et efficaces de protection contre la MVE. Cependant, vu la nature du travail, il existe un faible risque de piqûre d'aiguille chez les TS donnant directement des soins aux personnes atteintes de la MVE et chez les employés de laboratoire qui manipulent le virus ZEBOV. Le risque de maladie grave des suites d'une exposition IM au virus (p. ex., piqûre d'aiguille avec une seringue contaminée par le virus) est plus élevé que celui associé à l'exposition par les muqueuses (p. ex., contact physique direct non protégé de la peau non intacte ou d'une muqueuse avec de la peau non intacte, une muqueuse, du sang ou d'autres liquides organiques d'une personne infectée par le virus ZEBOV).
- Une évaluation risques/avantages de ce vaccin avant mise en marché, tenant compte des incertitudes quant à l'innocuité et à l'efficacité potentielle du vaccin, du risque de préjudices graves dus à la MVE ainsi que de la nature et de l'intensité d'exposition, doit être menée avant que soit prise la décision de vacciner des personnes faisant partie de ces populations particulières.

Les recommandations provisoires 2 à 4 s'appliquent aussi aux personnes ayant été exposées au virus ZEBOV dans le cadre de leur travail dans un établissement de santé ou un laboratoire canadien.

V.3 PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION

Aucun avis aux voyageurs n'est donné dans la présente déclaration provisoire sur l'utilisation d'urgence du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché qui est en réserve dans la RNSU.

Recommandation provisoire 6

6. Le CCNI recommande d'envisager l'administration du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP avant mise en marché en prophylaxie pré-exposition contre le virus ZEBOV chez les adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes) dans des cas particuliers, lorsqu'il est prévu qu'une équipe attirée de travailleurs de la santé fournira directement des soins à une personne ayant contracté une infection confirmée par le virus ZEBOV et présentant des symptômes, s'il est possible d'obtenir le vaccin (recommandation discrétionnaire du CCNI)

- Le CCNI conclut qu'il existe actuellement des données probantes passables sur l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle pour recommander la vaccination des adultes immunocompétents (à l'exception des femmes enceintes) risquant d'être exposés au virus ZEBOV (données probantes de cote B), ainsi que des données probantes insuffisantes sur la protection au-delà de deux ans après la vaccination (données probantes de cote I). Cette recommandation provisoire est donc fondée sur l'opinion d'experts.

Résumé des données probantes et justification

- Le vaccin a entraîné peu d'ÉIG, malgré une réactogénicité élevée, et est immunogène chez les adultes immunocompétents (à l'exclusion des femmes enceintes). Le vaccin s'est avéré efficace pour la prévention de la MVE dans le contexte d'éclosions communautaires lorsque les symptômes n'étaient pas apparus dans les 10 jours suivant la vaccination. Toutefois, étant donné que ces études d'efficacité potentielle ont été menées pendant des éclosions communautaires du virus ZEBOV en Afrique, elles ne fournissent pas de données probantes directes sur la protection pré-exposition. Les MGT d'anticorps IgG contre la GP d'enveloppe du virus ZEBOV déclarées dans les essais cliniques atteignaient généralement leur maximum au jour 28 et se maintenaient pendant deux ans après la vaccination, sans afficher de déclin significatif. On ne sait pas si le vaccin est efficace à long terme.
- Bien que l'acceptabilité de cette recommandation provisoire restrictive quant à la PPrE puisse être faible chez les TS qui se perçoivent comme à risque d'exposition au virus ZEBOV, la PPrE étendue contre ce virus n'est pas applicable ni recommandée actuellement au Canada en raison de la quantité limitée du vaccin avant mise en marché au Canada et dans le monde. Il faut aussi tenir compte du nombre possiblement élevé de TS canadiens qui pourraient percevoir un risque d'exposition au virus (il n'y a eu aucun cas de MVE à ce jour au Canada).
- Des mesures de prévention et de contrôle des infections bien mises en place, comme l'utilisation d'équipement de protection individuel et le respect de la marche à suivre pour l'enfiler et le retirer correctement, sont des méthodes applicables et efficaces de protection contre la MVE. Ces mesures doivent être suivies selon la situation peu importe l'état vaccinal d'une personne.
- Les Él vaccinaux peuvent imiter les premiers symptômes de la MVE; par conséquent, la prise en charge clinique des personnes vaccinées malades ayant été exposées au virus ZEBOV doit tenir compte de l'état vaccinal, du début des symptômes par rapport

au moment de la vaccination et de tout symptôme habituellement associé à la MVE, mais pas à la vaccination.

VI. LACUNES SUR LE PLAN DES CONNAISSANCES

Après avoir examiné minutieusement les données probantes disponibles, le CCNI a constaté que d'autres études s'imposent pour combler les lacunes actuelles dans les connaissances en l'absence de données ou lorsque les données sont peu nombreuses. Le CCNI reconnaît qu'il y a déjà des études en cours pouvant combler plusieurs de ces lacunes, mais leurs résultats n'étaient pas encore accessibles au moment de l'examen. Voici les lacunes relevées :

- Les corrélats immunitaires de protection n'ont pas été établis.
- On ne connaît pas la fenêtre de vaccination indiquée pour obtenir une PPE efficace.
- On ne connaît pas non plus le degré de protection après l'exposition (p. ex., diminution de l'infectiosité et de la maladie clinique chez les personnes déjà infectées).
- L'efficacité de la protection croisée contre d'autres espèces du genre *Ebolavirus* ou le virus de Marburg chez les humains est inconnue, quoique le vaccin soit peu susceptible de conférer une protection contre ces autres virus de la famille *Filoviridae* en raison de différences notables quant aux antigènes viraux.
- On dispose de peu de données probantes sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin chez les enfants et adolescents de 6 à 17 ans ainsi que chez les personnes immunodéprimées. En ce qui concerne les femmes enceintes, les données probantes sur l'innocuité sont peu nombreuses et celles sur l'immunogénicité ne sont pas disponibles. Il n'y a pas non plus de données probantes sur l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin chez les femmes qui allaitent, les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans.
- On ne sait pas si le virus vaccinal est transmissible ni s'il est excrété dans le lait maternel chez l'humain.
- On ignore si la réponse immunitaire persiste au-delà de deux ans après la vaccination.
- On ne sait pas si le vaccin est efficace à long terme.
- La réponse anamnétique après l'administration d'une dose de rappel plus de 28 jours après la dose initiale n'a pas été caractérisée.
- On ne sait pas s'il y a interférence avec ZMapp ou d'autres agents d'immunisation passive contre la MVE.
- On ne connaît pas l'innocuité de sa coadministration avec d'autres vaccins.

TABLEAUX

Tableau 2 : Recommandations du CCNI : Force de la recommandation et cote de qualité des données probantes

Force de la recommandation du CCNI	Cote de qualité des données probantes
D'après des facteurs ne se limitant pas à la force des données probantes (p. ex., besoins en matière de santé publique)	Selon l'évaluation de l'ensemble des données probantes
Forte « Devrait ou ne devrait pas être réalisée » <ul style="list-style-type: none"> • Les avantages connus ou prévus contrebalancent les désavantages connus ou prévus (« devrait »); ou • Les désavantages connus ou prévus contrebalancent les avantages connus ou prévus (« ne devrait pas »). • Implication : Une recommandation forte s'applique à la majeure partie de la population ou des individus et devrait être suivie, à moins que l'on ne puisse justifier de manière claire et convaincante l'adoption d'une autre approche 	A - Bonnes données probantes pour recommander l'immunisation
	B - Données probantes passables pour recommander l'immunisation
	C - Données probantes contradictoires; toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
	D - Données probantes passables pour déconseiller l'immunisation
	E - Bonnes données probantes pour déconseiller l'immunisation
	I - Données probantes insuffisantes (en qualité ou en quantité); toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
Discrétionnaire « Peut être considérée » <ul style="list-style-type: none"> • Les avantages connus ou prévus sont sensiblement équilibrés avec les désavantages connus ou prévus, ou on est incertain de la preuve d'avantages et de désavantages. • Implication : Une recommandation discrétionnaire peut être envisagée dans certains cas pour certaines populations ou certains individus. D'autres approches peuvent s'avérer acceptables. 	A - Bonnes données probantes pour recommander l'immunisation
	B - Données probantes passables pour recommander l'immunisation
	C - Données probantes contradictoires; toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision
	D - Données probantes passables pour déconseiller l'immunisation
	E - Bonnes données probantes pour déconseiller l'immunisation
	I - Données probantes insuffisantes (en qualité ou en quantité); toutefois, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision

Tableau 3 : Classement des études individuelles : niveaux de données probantes en fonction de la méthodologie de la recherche

Niveau	Description
I	Données probantes provenant d'un ou de plusieurs essais cliniques comparatifs randomisés.
II-1	Données probantes provenant d'essais contrôlés sans randomisation.
II-2	Données probantes provenant d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou groupe de recherche avec des indicateurs cliniques de résultats de l'efficacité des vaccins.
II-3	Données probantes obtenues à partir de plusieurs séries chronologiques avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives (comme les résultats de l'introduction des traitements à la pénicilline dans les années 1940) peuvent également être considérés à titre de données probantes.
III	Opinions d'autorités respectées fondées sur des expériences cliniques, études descriptives et rapports de cas ou rapports de comités d'experts.

Tableau 4 : Classement des études individuelles : cote de qualité des données probantes (validité interne)

Cote de qualité	Description
Bonne	Étude (y compris les méta-analyses ou les examens systématiques) répondant bien à tous les critères propres à la méthodologie*.
Passable	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui ne répond pas (ou ne répond pas clairement) à au moins un des critères relatifs à la méthodologie*, mais n'ayant pas de « lacune fatale » connue.
Faible	Une étude (comprenant les méta-analyses ou les examens systématiques) qui comporte au moins une « lacune fatale » relative à la méthodologie* ou une accumulation de lacunes moins importantes faisant en sorte que les résultats de l'étude sont jugés inadéquats en vue de l'élaboration des recommandations.

* Les critères généraux propres à la méthodologie sont décrits dans l'article de Harris *et al.*⁽¹⁰⁾.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CCMTMV	Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
ECR	Essai contrôlé randomisé
ÉI	Évènement indésirable
ÉIG	Évènement indésirable grave
GP	Glycoprotéine
IC	Intervalle de confiance
IgG	Anticorps de la classe des immunoglobulines G
IM	Intramusculaire
MGT	Moyenne géométrique des titres
MVE	Maladie à virus Ebola
OMS	Organisation mondiale de la santé
PPE	Prophylaxie post-exposition
PPrE	Prophylaxie pré-exposition
RDC	République démocratique du Congo
RNSU	Réserve nationale stratégique d'urgence
rVSV	Vaccin recombinant à virus de la stomatite vésiculaire
rVSVΔG-ZEBOV-GP	Vaccin recombinant constitué du virus de la stomatite vésiculaire contre le virus Ebola Zaïre
SAGE	Groupe stratégique consultatif d'experts sur l'immunisation
TS	Travailleurs de la santé
UE	Unité ELISA
UFP	Unité formant plage

VIH Virus de l'immunodéficience humaine

VIHS Virus de l'immunodéficience humaine-simienne

REMERCIEMENTS

La présente déclaration a été préparée par L. Zhao, A. Killikelly, M. Tunis, M. Patel, G. Poliquin, S. Deeks et C. Quach au nom du Groupe de travail sur les vaccins contre la maladie à virus Ebola du CCNI et a été approuvée par le CCNI.

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes de leur contribution : M.-A. Beaulieu, A. Coady, P. Deb-Rinker, L. Gamble, A. House, S. Ismail, M. Laplante, M. Matthieu-Higgins, K. Young, le Groupe de travail sur l'innocuité des vaccins du CCNI, le Comité canadien sur l'immunisation, le Conseil des médecins hygiénistes en chef et le Groupe de travail sur les centres de traitement clinique de la MVE.

Groupe de travail sur les vaccins contre la maladie à virus Ebola du CCNI

Membres : C. Quach (présidente), S. Deeks (vice-présidente), Y.-G. Bui, R. Harrison, M. Libman et S. Vaughan.

Représentants d'office : J. Anderson (ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes), J. Courtemanche (Centre de mesures et d'interventions d'urgence, ASPC), R. Pless (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), G. Poliquin, (Laboratoire national de microbiologie, ASPC) et J. Sciberras (bureau de la vice-présidente, Direction générale de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses, ASPC).

CCNI

Membres : C. Quach (présidente), S. Deeks (vice-présidente), N. Dayneka, P. De Wals, V. Dubey, R. Harrison, K. Hildebrand, M. Lavoie, C. Rotstein, M. Salvadori, B. Sander, N. Sicard et S. Smith.

Anciens membres du CCNI : W. Vaudry (vice-présidente).

Représentants de liaison : J. Brophy (Association canadienne pour la recherche, l'évaluation et l'éducation en immunisation), L.-M. Bucci (Association canadienne de santé publique), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), J. Emili (Collège des médecins de famille du Canada), K. Klein (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), M. Naus (Comité canadien sur l'immunisation) et A. Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada).

Anciens représentants de liaison : T. Cole (Comité canadien sur l'immunisation) et C. Mah (Association canadienne de santé publique).

Représentants d'office : J. Gallivan (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), E. Henry (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), M. Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), J. Pennock (CIMRI, ASPC), R. Pless (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC), C. Rossi (ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes) et T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Services aux Autochtones Canada).

Anciens représentants d'office : K. Barnes (ministère de la Défense nationale et les Forces armées canadiennes).

RÉFÉRENCES

1. Malvy D, McElroy AK, de Clerck H, Günther S, van Griensven J. Ebola virus disease. *Lancet*. 2019;393(10174):936-48.
2. PREVAIL III Study Group. A longitudinal study of Ebola sequelae in Liberia. *N Engl J Med*. 2019;380(10):924-34.
3. Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, Bhagani S, Cropley I, Filipe A, *et al*. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet*. 2016;388(10043):498-503.
4. Liddell AM, Davey RT, Mehta AK, Varkey JB, Kraft CS, Tseggay GK, *et al*. Characteristics and clinical management of a cluster of 3 patients with Ebola virus disease, including the first domestically acquired cases in the United States. *Ann Intern Med*. 2015;163(2):81-90.
5. Parra JM, Salmerón OJ, Velasco M. The first case of Ebola virus disease acquired outside Africa. *N Engl J Med*. 2014;371(25):2439-40.
6. Organisation mondiale de la Santé. Ebola vaccine candidates [Internet]. 2019. Accessible à l'adresse : <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/ebola-vaccine-candidates/en/> [en anglais seulement].
7. Organisation mondiale de la Santé. Ebola Virus Disease: Democratic Republic of the Congo: External Situation Report 48 [Internet]. 2019. Accessible à l'adresse : <https://www.who.int/publications-detail/ebola-virus-disease-democratic-republic-of-congo-external-situation-report-68-2019> [en anglais seulement].
8. Organisation mondiale de la Santé. SAGE Interim Recommendations on Vaccination against Ebola Virus Disease (EVD): 20 févr. 2019 [Internet]. 2019. Accessible à l'adresse : https://www.who.int/immunization/interim_ebola_recommendations_feb_2019.pdf [en anglais seulement].
9. Organisation mondiale de la Santé. Interim Recommendations on Vaccination against Ebola Virus Disease (EVD): 7 mai 2019 [Internet]. 2019. Accessible à l'adresse : https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/interim_ebola_recommendations_may_2019.pdf [en anglais seulement].
10. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, *et al*. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20(3):21-35.
11. Farooq F, Beck K, Paolino KM, Phillips R, Waters NC, Regules JA, *et al*. Circulating follicular T helper cells and cytokine profile in humans following vaccination with the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine. *Sci Rep*. 2016;6:27944.
12. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, Voell J, Castellano AR, Hu Z, *et al*. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *N Engl J Med*. 2017;376(4):330-41.
13. ElSherif MS, Brown C, MacKinnon-Cameron D, Li L, Racine T, Alimonti J, *et al*. Assessing the safety and immunogenicity of recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine in healthy adults: a randomized clinical trial. *CMAJ*. 2017;189(24):E819-27.
14. Heppner Jr DG, Kemp TL, Martin BK, Ramsey WJ, Nichols R, Dasen EJ, *et al*. Safety and immunogenicity of the rVSVΔ G-ZEBOV-GP Ebola virus vaccine candidate in healthy adults: a phase 1b randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):854-66.

15. Huttner A, Dayer J, Yerly S, Combescure C, Auderset F, Desmeules J, *et al.* The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: a randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(10):1156-66.
16. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, *et al.* Phase 1 trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1647-60.
17. Dahlke C, Kasonta R, Lunemann S, Krähling V, Zinser ME, Biedenkopf N, *et al.* Dose-dependent T-cell dynamics and cytokine cascade following rVSV-ZEBOV immunization. *EBioMedicine.* 2017;19:107-18.
18. Fischer T, Spohn M, Olearo F, Zinser M, Kasonta R, Stubbe H, *et al.* Dynamic changes of circulating miRNAs induced by the Ebola virus vaccine VSV-EBOV. *Vaccine.* 2018;36(46):7083-94.
19. Agnandji ST, Fernandes JF, Bache EB, Mba RMO, Brosnahan JS, Kabwende L, *et al.* Safety and immunogenicity of rVSVΔG-ZEBOV-GP Ebola vaccine in adults and children in Lambaréné, Gabon: A phase I randomised trial. *PLoS Med.* 2017;14(10):e1002402.
20. Kennedy SB, Bolay F, Kieh M, Grandits G, Badio M, Ballou R, *et al.* Phase 2 placebo-controlled trial of two vaccines to prevent Ebola in Liberia. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1438-47.
21. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, *et al.* Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet.* 2017;389(10068):505-18.
22. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A, *et al.* Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet.* 2015;386(9996):857-66.
23. Conteh M, Goldstein ST, Wurie HR, Gidudu J, Lisk DR, Carter RJ, *et al.* Clinical surveillance and evaluation of suspected Ebola cases in a vaccine trial during an Ebola epidemic: the Sierra Leone trial to introduce a vaccine against Ebola. *J Infect Dis.* 2018;217(suppl_1):S33-9.
24. Samai M, Seward JF, Goldstein ST, Mahon BE, Lisk DR, Widdowson M, *et al.* The Sierra Leone trial to introduce a vaccine against Ebola: an evaluation of rVSVΔ G-ZEBOV-GP vaccine tolerability and safety during the West Africa Ebola outbreak. *J Infect Dis.* 2018;217(suppl_1):S6-S15.
25. Halperin SA, Arribas JR, Rupp R, Andrews CP, Chu L, Das R, *et al.* Six-month safety data of recombinant vesicular stomatitis virus–Zaire Ebola virus envelope glycoprotein vaccine in a phase 3 double-blind, placebo-controlled randomized study in healthy adults. *J Infect Dis.* 2017;215(12):1789-98.
26. Bolay FK, Grandits G, Lane HC, Kennedy SB, Johnson MP, Fallah MP, *et al.* PREVAIL I cluster vaccination study with rVSVΔG-ZEBOV-GP as part of a public health response in Liberia. *J Infect Dis.* 2019;219(10):1634-41.
27. Gsell P, Camacho A, Kucharski AJ, Watson CH, Bagayoko A, Nadlaou SD, *et al.* Ring vaccination with rVSV-ZEBOV under expanded access in response to an outbreak of Ebola virus disease in Guinea, 2016: an operational and vaccine safety report. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):1276-84.

28. Günther S, Feldmann H, Geisbert TW, Hensley LE, Rollin PE, Nichol ST, *et al.* Management of accidental exposure to Ebola virus in the biosafety level 4 laboratory, Hamburg, Germany. *J Infect Dis.* 2011;204(suppl_3):S785-90.
29. Huttner A, Agnandji ST, Combescure C, Fernandes JF, Bache EB, Kabwende L, *et al.* Determinants of antibody persistence across doses and continents after single-dose rVSV-ZEBOV vaccination for Ebola virus disease: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(7):738-48.
30. Halperin SA, Das R, Onorato MT, Liu K, Martin J, Grant-Klein RJ, *et al.* Immunogenicity, Lot Consistency, and Extended Safety of rVSVΔG-ZEBOV-GP Vaccine: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Healthy Adults. *J Infect Dis.* 2019. Sous presse.
31. Feldmann H, Jones SM, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, Ströher U, Grolla A, *et al.* Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathog.* 2007;3(1):e2.
32. Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, Reed DS, Feldmann F, Grolla A, *et al.* Vesicular stomatitis virus-based vaccines protect nonhuman primates against aerosol challenge with Ebola and Marburg viruses. *Vaccine.* 2008;26(52):6894-900.
33. Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Lewis MG, Geisbert JB, Grolla A, Leung A, *et al.* Vesicular stomatitis virus-based Ebola vaccine is well-tolerated and protects immunocompromised nonhuman primates. *PLoS Pathog.* 2008;4(11):e1000225.
34. Geisbert TW, Geisbert JB, Leung A, Daddario-DiCaprio KM, Hensley LE, Grolla A, *et al.* Single-injection vaccine protects nonhuman primates against infection with Marburg virus and three species of Ebola virus. *J Virol.* 2009;83(14):7296-304.
35. Jones SM, Feldmann H, Ströher U, Geisbert JB, Fernando L, Grolla A, *et al.* Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med.* 2005;11(7):786.
36. Marzi A, Robertson SJ, Haddock E, Feldmann F, Hanley PW, Scott DP, *et al.* EBOLA VACCINE. VSV-EBOV rapidly protects macaques against infection with the 2014/15 Ebola virus outbreak strain. *Science.* 2015;349(6249):739-42.
37. Marzi A, Engelmann F, Feldmann F, Haberthur K, Shupert WL, Brining D, *et al.* Antibodies are necessary for rVSV/ZEBOV-GP-mediated protection against lethal Ebola virus challenge in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(5):1893-8.
38. Marzi A, Hanley PW, Haddock E, Martellaro C, Kobinger G, Feldmann H. Efficacy of vesicular stomatitis virus–Ebola virus postexposure treatment in rhesus macaques infected with Ebola virus Makona. *J Infect Dis.* 2016;214(suppl_3):S360-6.
39. Mire CE, Miller AD, Carville A, Westmoreland SV, Geisbert JB, Mansfield KG, *et al.* Recombinant vesicular stomatitis virus vaccine vectors expressing filovirus glycoproteins lack neurovirulence in nonhuman primates. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(3):e1567.
40. Qiu X, Fernando L, Alimonti JB, Melito PL, Feldmann F, Dick D, *et al.* Mucosal immunization of cynomolgus macaques with the VSVΔG/ZEBOVGP vaccine stimulates strong Ebola GP-specific immune responses. *PLoS One.* 2009;4(5):e5547.
41. Juan-Giner A, Tchaton M, Jemmy J, Soumah A, Boum Y, Faga EM, *et al.* Safety of the rVSV ZEBOV vaccine against Ebola Zaire among frontline workers in Guinea. *Vaccine.* Sous presse.

42. Kasereka MC, Sawatzky J, Hawkes MT. Ebola epidemic in war-torn Democratic Republic of Congo, 2018: Acceptability and patient satisfaction of the recombinant Vesicular Stomatitis Virus–Zaire Ebolavirus Vaccine. *Vaccine*. 2019;37(16):2174-8.
43. Wong KK, Davey RT, Hewlett AL, Kraft CS, Mehta AK, Mulligan MJ, *et al*. Use of postexposure prophylaxis after occupational exposure to Zaire Ebolavirus. *Rev Infect Dis*. 2016;63(3):376-9.
44. Organisation mondiale de la Santé. Preliminary results on the efficacy of rVSV-ZEBOV-GP Ebola vaccine using the ring vaccination strategy in the control of an Ebola outbreak in the Democratic Republic of the Congo: an example of integration of research into epidemic response [Internet]. 2019. Accessible à l'adresse : <https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ebola-ring-vaccination-results-12-april-2019.pdf> [en anglais seulement].
45. Organisation mondiale de la Santé. Weekly Epidemiological Record, 2019, vol. 94, 28. *Wkly Epidemiol Rec*. 2019;94(28):309-16.
46. Ajelli M, Merler S, Fumanelli L, Pastore y Piontti A, Dean NE, Longini IM, *et al*. Spatiotemporal dynamics of the Ebola epidemic in Guinea and implications for vaccination and disease elimination: a computational modeling analysis. *BMC Med*. 2016;14(1):130.
47. Bodine EN, Cook C, Shorten M. The potential impact of a prophylactic vaccine for Ebola in Sierra Leone. *Math Biosci Eng*. 2018;15(2):337-59.
48. Chowell G, Kiskowski M. Modeling ring-vaccination strategies to control Ebola virus disease epidemics. In: *Mathematical and Statistical Modeling for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases*. Cham: Springer; 2016. p. 71-87.
49. Kucharski AJ, Eggo RM, Watson CH, Camacho A, Funk S, Edmunds WJ. Effectiveness of ring vaccination as control strategy for Ebola virus disease. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(1):105-8.
50. Merler S, Ajelli M, Fumanelli L, Parlamento S, Pastore y Piontti A, Dean NE, *et al*. Containing Ebola at the source with ring vaccination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(11):e0005093.
51. Wells C, Yamin D, Ndeffo-Mbah ML, Wenzel N, Gaffney SG, Townsend JP, *et al*. Harnessing case isolation and ring vaccination to control Ebola. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(5):e0003794.
52. Organisation mondiale de la Santé. Ebola virus disease: frequently asked questions [Internet]. 2018. Accessible à l'adresse : <https://www.who.int/ebola/drc-2018/faq-vaccine/en/> [en anglais seulement].
53. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Immunogenicity of Recombinant Vesicular Stomatitis Vaccine for Ebola-Zaire (rVSV[Delta]G-ZEBOV-GP) for Pre-Exposure Prophylaxis (PREP) in People at Potential Occupational Risk for Ebola Virus Exposure [Internet]. 2019. Accessible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02788227>.
54. University of Oxford. Partnership for Research on Ebola VACcinations (PREVAC) [Internet]. 2018. Accessible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03140774>.
55. University of Oxford. Persistence of the Immune Response After Immunisation With Ebola Virus Vaccines (PRISM) [Internet]. 2018. Accessible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03140774>.

56. Université Dalhousie. African-Canadian Study of HIV-Infected Adults and a Vaccine for Ebola - ACHIV-Ebola [Internet]. 2017. Accessible à l'adresse : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03031912>.
57. de Wit E, Marzi A, Bushmaker T, Brining D, Scott D, Richt JA, *et al.* Safety of recombinant VSV-Ebola virus vaccine vector in pigs. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(4):702-4.
58. Geisbert TW, Feldmann H. Recombinant vesicular stomatitis virus-based vaccines against Ebola and Marburg virus infections. *J Infect Dis.* 2011;204(suppl_3):S1075-81.
59. Agence européenne des médicaments. Annexe I : Summary of Product Characteristics [Internet]. 2019. Accessible à l'adresse : https://ec.europa.health/documents/community-register/2019/201911111146469/anx_146469_en.pdf.
60. Agence de la santé publique du Canada. Prise en charge par la santé publique des cas de la maladie à Virus Ebola (VE) et de leurs contacts dans la collectivité au Canada [Internet]. 2018. Accessible à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/maladie-virus-ebola/pour-professionnels-sante-maladie-virus-ebola/directive-provisoire-prise-charge-sante-publique-cas-maladie-virus-ebola-ve-et-leurs-contacts-collectivite-canada.html>.
61. Agence de la santé publique du Canada. Groupe de travail d'experts en prévention et en contrôle des infections : Conseils relatifs aux mesures de prévention et de contrôle pour la maladie à virus Ebola dans les milieux de soins [Internet]. 2015. Accessible à l'adresse : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/maladie-virus-ebola/pour-professionnels-sante-maladie-virus-ebola/mesures-prevention-contrrole-milieus-soins.html>.
62. Osterholm MT, Moore KA, Kelley NS, Brosseau LM, Wong G, Murphy FA, *et al.* Transmission of Ebola viruses: what we know and what we do not know. *MBio.* 2015;6(2):e00137-15.
63. Agence canadienne d'inspection des aliments. Déclaration concernant la viande de brousse importée d'Afrique [Internet]. 2014. Accessible à l'adresse : <http://www.inspection.gc.ca/aliments/directives-archivees-sur-les-aliments/produits-de-viande-et-de-volaille/importation/viande-de-brousse-importee-d-afrique/fra/1414092166342/1414092167045>.
64. Lai L, Davey R, Beck A, Xu Y, Suffredini AF, Palmore T, *et al.* Emergency postexposure vaccination with vesicular stomatitis virus–vectored Ebola vaccine after needlestick. *JAMA.* 2015;313(12):1249-55.

ANNEXE A : STRATÉGIE DE RECHERCHE ET RÉSULTATS

Stratégie de recherche (en anglais) sur le vaccin rVSV-ZEBOV dans Medline, Embase, Global Health, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Clinical Answers, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database

N°	Recherches
1	(rVSV-ZEBOV or VSVDG-ZEBOV or VSV-EBOV or V920).mp.
2	(recombinant vesicular stomatitis virus zaire ebola virus or Recombinant vesicular stomatitis virus Zaire Ebolavirus).mp.
3	or/1-2
4	ebola*.mp.
5	(Merck or National Microbiology Laboratory or "Public Health Agency of Canada" or PHAC or Newlink).mp.
6	and/4-5
7	or/3,6
8	Élimination des doublons de l'étape 7

Stratégie de recherche (en anglais) sur le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP dans Scopus

(((TITLE-ABS-KEY (rsvv-zebov OR vsvdg-zebov OR vsv-ebov OR v920)) OR (TITLE-ABS-KEY (recombinant AND vesicular AND stomatitis AND virus AND zaire AND ebola AND virus OR recombinant AND vesicular AND stomatitis AND virus AND zaire AND ebolavirus))) OR ((TITLE-ABS-KEY (merck OR "National Microbiology Laboratory" OR "Public Health Agency of Canada" OR phac OR newlink)) AND (TITLE-ABS-KEY (ebola*)))) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French"))

Stratégie de recherche (en anglais) sur le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP dans ClinicalTrials.gov

rsvv-zebov | Ebola Virus Disease or Ebola; V920 | Ebola Virus Disease or Ebola; vsvdg-zebov | Ebola Virus Disease or Ebola; vsv-zebov Ebola Virus Disease or Ebola; vsv-ebov | Ebola Virus Disease or Ebola; or recombinant vesicular | Ebola Virus Disease or Ebola above

Stratégie de recherche (en anglais) sur la vaccination en anneau dans Medline, Embase, Global Health, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Clinical Answers, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database

N°	Recherches
1	((ring or rings) adj5 (immunis* or immuniz* or vaccin* or inoculat*)).mp.
2	Élimination des doublons de l'étape 1
3	Restriction des résultats de l'étape 2 à (English or French) [Limite non valide dans CDSR, ACP Journal Club, DARE, CCA, CLCMR, CLEED; résultats sauvegardés]

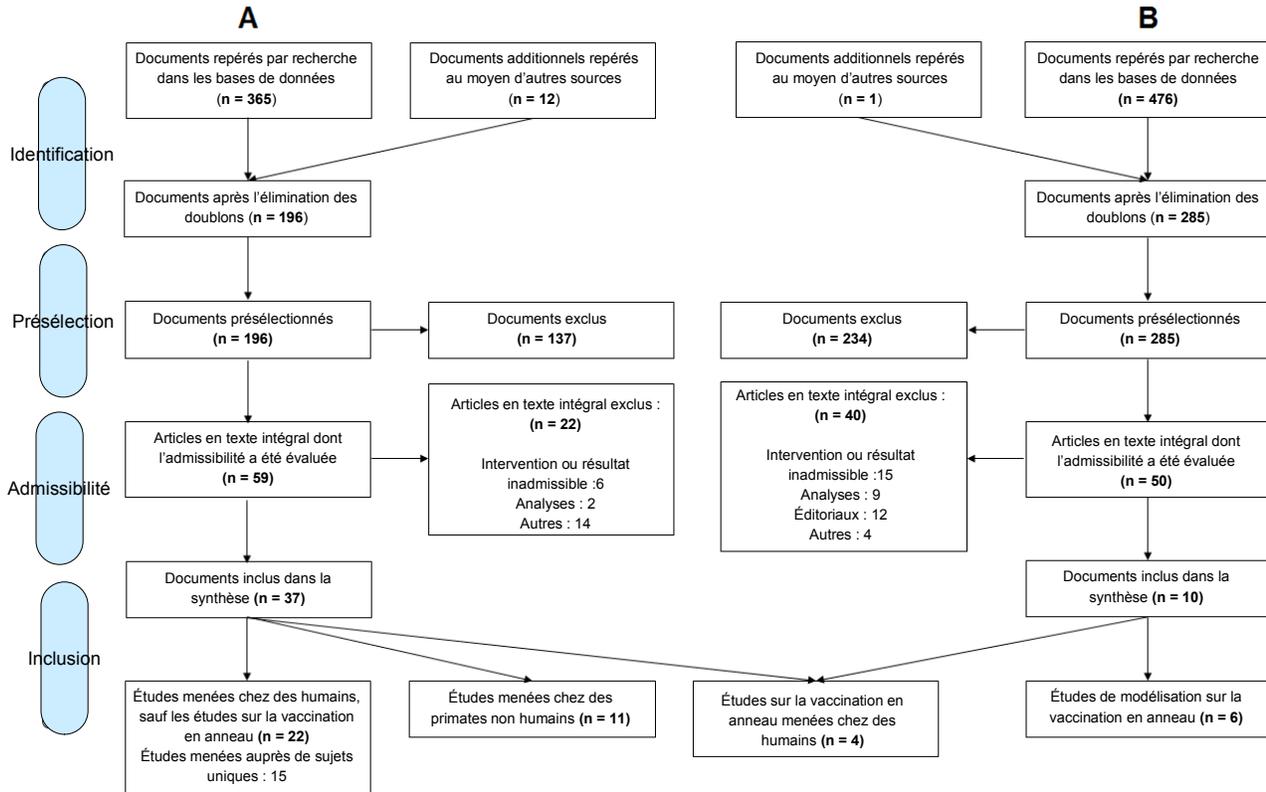
Stratégie de recherche (en anglais) sur la vaccination en anneau dans Scopus

TITLE-ABS-KEY ((RING OR RINGS) W/5 (IMMUNIS* OR IMMUNIZ* OR VACCIN* OR INOCULAT*)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "ENGLISH") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "FRENCH"))

Stratégie de recherche (en anglais) sur la vaccination en anneau dans ClinicalTrials.gov

Ring Vaccine; Ring Vaccination; Ring Immunization; or Ring Inoculation

ANNEXE B : DIAGRAMME DU PROCESSUS DE SÉLECTION DES ÉTUDES PARMIS LES RÉSULTATS DE RECHERCHE SUR (A) LE VACCIN RSVΔG-ZEBOV-GP ET (B) LA VACCINATION EN ANNEAU



ANNEXE C : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES SUR L'INNOCUITÉ, L'IMMUNOGÉNÉICITÉ, L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET L'EFFICACITÉ RÉELLE DU VACCIN RVSVDG-ZEBOV-GP CHEZ LES HUMAINS

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
Essais cliniques de phase I					
<p>Référence Regules <i>et al.</i>, 2017 ⁽¹²⁾</p> <p>Farooq <i>et al.</i>, 2016 ⁽¹¹⁾ (analyse additionnelle)</p> <p>Numéros des études V920-001 (NCT02269423); V920-002 (NCT02280408)</p>	<p>Méthodologie ECR de phase I contrôlé par placebo avec doses croissantes mené à double insu (multicentrique)</p> <p>Lieu États-Unis</p> <p>Financement Issu du secteur</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 × 10⁶ UFP • 2 × 10⁷ UFP • 1 × 10⁸ UFP <p>Placebo de solution saline</p>	<p>Définition de la population Adultes de 18 à 65 ans en bonne santé.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et celles qui allaitent, les personnes infectées par le VIH, les personnes ayant des antécédents de stomatite vésiculaire (VSV) ou une prédisposition à cette maladie, les personnes exposées à un filovirus et celles atteintes de maladies cliniquement significatives.</p>	<p>Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un taux d'anticorps IgG spécifiques à la GP du virus (valeurs ≥ 4 fois supérieures aux valeurs initiales) correspondant à la séroconversion a été observé au jour 14 suivant la vaccination chez 80 % (n = 16), 95 % (n = 19) et 90 % (n = 18) des sujets ayant reçu le vaccin à une dose de 3 × 10⁶ UFP, 2 × 10⁷ UFP ou 1 × 10⁸ UFP. La séroconversion a pu être observée chez tous les sujets au jour 28. Chez les sujets ayant reçu l'une des deux hautes doses (2 × 10⁷ et 1 × 10⁸ UFP), la MGT était plus élevée que chez les sujets ayant reçu la faible dose (3 × 10⁶ UFP). La MGT a atteint son maximum au jour 28 chez les sujets qui avaient reçu la dose de 2 × 10⁷ UFP et au jour 56 chez ceux qui avaient reçu la dose de 3 × 10⁶ ou celle de 1 × 10⁸ UFP. Aucune différence 	I Bonne

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>Taille de l'échantillon Total : 78</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 × 10⁶ UFP : 20 (10 ont reçu une deuxième dose au jour 28) • 2 × 10⁷ UFP : 20 (10 ont reçu une deuxième dose au jour 28) • 1 × 10⁸ UFP : 20 (10 ont reçu une deuxième dose au jour 28) • Placebo : 18 <p>La deuxième dose a été administrée à des sujets d'un seul centre.</p> <p>Caractéristiques initiales Semblables d'un groupe à l'autre. Âge moyen de 35,8 ans. Proportion de femmes : 29 %.</p>	<p>significative n'a été observée entre ceux qui avaient reçu 2 × 10⁷ et ceux qui avaient reçu 1 × 10⁸ UFP. Tous les groupes avaient des valeurs comparables au jour 180.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les sujets de tous les groupes qui avaient reçu une deuxième dose ont vu leur MGT augmenter du jour 28 au jour 56. Les sujets du groupe ayant reçu la faible dose et n'ayant reçu qu'une seule dose du vaccin ont vu leur MGT diminuer du jour 28 au jour 84. Au jour 180, aucune différence significative n'a été observée entre la MGT des groupes qui avaient reçu une deuxième dose de vaccin et celle des groupes qui n'en avaient reçu qu'une seule. • Une réponse proportionnelle à la dose administrée a été observée sur le plan du taux d'anticorps neutralisants, et la tendance de cette réponse était conforme à celle du titre d'IgG, y compris un pic au jour 28 et une diminution / un plateau à partir du jour 180. Le titre d'anticorps neutralisants était semblable dans les deux groupes de hautes doses (2 × 10⁷ et 1 × 10⁸ UFP). 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une douleur d'intensité légère à modérée au point d'injection a été observée chez la majorité des sujets. La réactogénicité générale était transitoire et d'intensité légère à modérée chez la majorité des sujets vaccinés. Aucune association n'a été établie entre la dose du vaccin et la fréquence ou la gravité des ÉI. • Une fièvre a été observée chez 33 % (n = 20) des sujets vaccinés. Par ailleurs, la déclaration de la fièvre et la fréquence de celle-ci ne semblaient pas être proportionnelles à la dose administrée. La fièvre s'est généralement déclarée de 12 à 24 heures après la vaccination et s'est résorbée au cours du jour 1 suivant la vaccination. Les autres symptômes généraux couramment signalés comprenaient la céphalée, la myalgie et la fatigue, et ils se manifestaient généralement de 12 à 24 heures après la vaccination. • Des ulcères buccaux se sont 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>formés de 4 à 16 jours après la vaccination chez 5 sujets ayant reçu le vaccin.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une arthralgie a été signalée par 31,7 % (n = 19) des sujets vaccinés. Dans la plupart des cas, elle s'est déclarée au cours de la semaine suivant la vaccination. Aucun cas clinique d'arthrite n'a été diagnostiqué. • Une lymphopénie transitoire d'intensité légère à modérée, atténuée le jour 3 suivant la vaccination, s'est manifestée chez 40 % (n = 24) des sujets vaccinés. Une neutropénie d'intensité légère à modérée, atténuée au cours des 2 à 4 jours suivant la vaccination, s'est également manifestée chez 23 % (n= 14) des sujets vaccinés. • Tous les sujets avaient une virémie décelable à l'égard du rVSV au jour 1 ou au jour 3, mais cette virémie, confirmée par réaction en chaîne de la polymérase (PCR), est devenue indécelable au jour 14 suivant la vaccination chez tous les sujets. • Aucun ÉIG n'a été signalé. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
<p>Référence EISherif <i>et al.</i>, 2017 ⁽¹³⁾</p> <p>Numéro de l'étude V920-003 (NCT02374385)</p>	<p>Méthodologie ECR de phase I contrôlé par placebo mené à l'insu de l'observateur et visant l'étude du dosage (dans un seul centre)</p> <p>Lieu Canada</p> <p>Financement Aucun issu du secteur</p>	<p>Vaccin rVSV-ZEBOV :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 × 10⁵ UFP • 5 × 10⁵ UFP • 3 × 10⁶ UFP <p>Placebo de solution saline</p>	<p>Définition de la population Adultes de 18 à 65 ans en bonne santé.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et celles qui allaitent, les personnes immunodéprimées, les personnes ayant des antécédents de stomatite vésiculaire (VSV) ou une prédisposition à cette maladie, les personnes exposées à un filovirus et celles qui sont atteintes de maladies sous-jacentes.</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 40</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 × 10⁵ UFP : 10 • 5 × 10⁵ UFP : 10 • 3 × 10⁶ UFP : 10 • Placebo : 10 	<p>Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le taux de séroconversion au jour 14 suivant la vaccination pour ce qui est des anticorps IgG spécifiques à la GP du virus (valeurs ≥ 4 fois supérieures aux valeurs initiales chez des sujets dont les valeurs n'étaient pas élevées au départ) était significativement plus élevé chez les sujets qui avaient reçu le vaccin que chez ceux qui avaient reçu le placebo (83,7 % vs 2,8 %, $p < 0,001$). Le taux de séroconversion est resté significativement plus élevé dans le groupe rVSVΔG-ZEBOV-GP 12 mois après la vaccination (79,5 % vs 6,8 %, $p < 0,001$). La MGT a progressivement augmenté jusqu'au jour 180 suivant la vaccination chez les patients qui avaient reçu la dose de 1 × 10⁵ ou celle de 5 × 10⁵ UFP et a atteint un pic 28 jours après la vaccination chez les patients qui avaient reçu 3 × 10⁶ UFP. La réponse a été plus rapide chez les patients qui avaient reçu la plus haute dose. Les valeurs étaient comparables dans tous les groupes ayant reçu 	<p>I</p> <p>Bonne</p>

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>Caractéristiques initiales Semblables d'un groupe à l'autre. Âge moyen de 35,6 ans. Proportion de femmes parmi les sujets vaccinés : 60 %.</p>	<p>un vaccin actif au jour 180 et étaient significativement plus élevées que dans le groupe placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La séroconversion a été observée chez la plupart des sujets au jour 28 suivant la vaccination (même chez ceux ayant reçu les faibles doses). Le taux de séroconversion était semblable pour ce qui est des anticorps IgG ou des anticorps neutralisants, mais la réponse à la dose administrée n'était pas évidente pour les anticorps neutralisants. <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les ÉI à déclaration sollicitée étaient d'intensité légère à modérée. La céphalée était la réaction générale la plus fréquente. Ces symptômes se sont manifestés entre le jour de la vaccination et le jour 14 suivant la vaccination et ont duré de 1 à 9 jours. La douleur d'intensité légère à modérée était également plus courante chez les sujets qui avaient reçu le vaccin que chez ceux qui avaient reçu le placebo, et plus la dose était haute, plus la douleur était fréquente. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>L'arthralgie et la myalgie au cours des 14 jours suivant la vaccination étaient fréquentes, d'intensité légère à modérée, et plus la dose était haute, plus la douleur était fréquente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des ÉI à déclaration non sollicitée ont été signalés par 60 % des sujets vaccinés, mais la plupart étaient d'intensité légère à modérée, sauf un cas d'arthralgie grave signalé au jour 18 suivant la vaccination et qui a duré 1 jour. Aucun cas d'arthrite n'a été observé. • La virémie du rVSV était décelable au jour 2 suivant la vaccination chez 2 sujets ayant reçu la dose de 3×10^6 UFP et au jour 3 suivant la vaccination chez 60 % (n = 18) des sujets. La fréquence la plus élevée a été observée dans le groupe ayant reçu la plus haute dose. La virémie n'a pas été décelée au jour 7 suivant la vaccination. Aucune trace du virus n'a été décelée dans la salive ou l'urine. • Aucun ÉIG lié au vaccin n'a été signalé. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
<p>Référence Heppner <i>et al.</i>, 2017 ⁽¹⁴⁾</p> <p>Numéro de l'étude V920-004 (NCT02314923)</p>	<p>Méthodologie ECR de phase Ib et contrôlé par placebo mené à double insu et visant l'évaluation de l'effet dose/réponse (multicentrique)</p> <p>Lieu États-Unis</p> <p>Financement Issu du secteur</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 × 10³ UFP • 3 × 10⁴ UFP • 3 × 10⁵ UFP • 3 × 10⁶ UFP • 9 × 10⁶ UFP • 2 × 10⁷ UFP • 1 × 10⁸ UFP <p>Placebo de solution saline</p>	<p>Définition de la population Adultes de 18 à 60 ans en bonne santé.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et celles qui allaitent, et les personnes présentant une immunodéficience, dont l'infection par le VIH.</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 513 (2 cohortes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 × 10³ UFP : 64 • 3 × 10⁴ UFP : 64 • 3 × 10⁵ UFP : 64 • 3 × 10⁶ UFP : 80 • 9 × 10⁶ UFP : 50 • 2 × 10⁷ UFP : 50 • 1 × 10⁸ UFP : 50 • Placebo : 90 	<p>Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> • La séroconversion pour ce qui est des anticorps IgG spécifiques à la GP du virus a été atteinte chez la plupart des sujets ayant reçu le vaccin au jour 28 suivant la vaccination, même dans les groupes ayant reçu les plus faibles doses. Les valeurs ont atteint un pic au jour 56 ou au jour 84 (elles n'ont pas été vérifiées au jour 84 dans les groupes ayant reçu les doses ≥ 9 × 10⁶ UFP) et ont très peu changé jusqu'au jour 360. Une réponse proportionnelle à la dose administrée a été observée au jour 28 suivant la vaccination : les valeurs étaient plus élevées chez les groupes ayant reçu la dose de 1 × 10⁸ ou celle de 2 × 10⁷ UFP (aucune différence statistiquement significative entre ces deux groupes) et les valeurs étaient plus faibles chez les groupes ayant reçu la dose de 3 × 10³ et celle de 3 × 10⁴ UFP. Le délai avant la manifestation de la réponse immunitaire était proportionnel à la dose administrée, et le taux de séroconversion était inférieur 	<p>I</p> <p>Bonne</p>

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>Caractéristiques initiales Semblables d'un groupe à l'autre. Âge moyen de 37,1 ans. Proportion de femmes parmi les sujets vaccinés : 47,4 %.</p>	<p>dans les groupes ayant reçu une faible dose, comparativement aux groupes ayant reçu les hautes doses.</p> <ul style="list-style-type: none"> Le taux d'anticorps IgG et le taux d'anticorps neutralisants étaient tous deux proportionnels à la dose administrée, fortement corrélés au jour 28 et persistants pendant 1 an. <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> La plupart des ÉI courants sont survenus au cours du premier jour suivant la vaccination et étaient d'intensité légère à modérée, de courte durée et proportionnels à la dose administrée. Les ÉI locaux les plus courants associés à l'administration de la dose de 2×10^7 UFP et apparus au cours des 14 jours suivant la vaccination étaient la douleur au bras (57,4 %) et la sensibilité locale (59,6 %). Les ÉI généraux les plus courants associés à cette dose au cours des 14 jours suivant la vaccination étaient la céphalée (46,8 %), la fatigue (38,3 %), la myalgie (34,0 %), la fièvre subjective (29,8 %), les tremblements ou les frissons 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>(27,7 %), les sueurs profuses (23,4 %), les douleurs articulaires (19,1 %), la fièvre objective (14,9 %) et la sensibilité ou l'enflure des articulations (14,9 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des cas d'arthrite spontanément résolutive sont survenus après la vaccination chez 4,5 % des sujets ayant reçu le vaccin vs 2,1 % des sujets ayant reçu le placebo. Le délai médian avant la manifestation de l'arthrite était le jour 12, et la durée de cet ÉI était de 8 jours chez les sujets vaccinés. Cet évènement n'a pas semblé entretenir de lien avec la dose administrée, mais le risque d'arthralgie suivant la vaccination augmentait avec l'âge. Des cas de dermatite spontanément résolutive sont survenus après la vaccination chez 5,7 % des sujets ayant reçu le vaccin vs 3,2 % des sujets ayant reçu le placebo. Des cas d'ulcère buccaux et de lésions des muqueuses ont été décelés chez 1,9 % des sujets ayant reçu le vaccin vs 1,1 % des sujets ayant reçu le placebo. • Une réduction, transitoire et proportionnelle à la dose 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>administrée du nombre initial de lymphocytes et de neutrophiles a été observée au jour 7 chez les sujets vaccinés. Les valeurs étaient toutes revenues à la normale au jour 28.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des cas de virémie faible, transitoire et liée à la dose administrée sont survenus chez 19,6 % des sujets ayant reçu le vaccin, surtout au cours des 2 jours suivant la vaccination. Parmi ces cas, un seul sujet vacciné a présenté des traces décelables d'ARN du virus dans son urine et sa salive. • Aucun ÉIG lié au vaccin n'a été signalé. 	
<p>Référence Huttner <i>et al.</i>, 2015 ⁽¹⁵⁾</p> <p>Agnandji <i>et al.</i>, 2016 ⁽¹⁶⁾ (données complémentaires)</p> <p>Huttner <i>et al.</i>, 2018 ⁽²⁹⁾ (données complémentaires)</p>	<p>Méthodologie ECR de phases I et II contrôlé par placebo mené à double insu et visant la détermination de la dose (mené dans un seul centre)</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3×10^5 UFP (faible dose) • 1×10^7 UFP (haute dose) • 5×10^7 UFP (haute dose) <p>Placebo de solution saline</p>	<p>Définition de la population Adultes de 18 à 65 ans en bonne santé.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et celles qui allaitent, et les personnes non immunocompétentes.</p>	<p>Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le taux de séroposivité au jour 28 pour ce qui est des anticorps IgG spécifiques à la GP du virus (titre ≥ 50) était semblable chez les sujets qui avaient reçu une faible dose (94 %) et chez ceux qui avaient reçu une haute dose (100 %), mais la MGT des anticorps IgG était significativement plus faible (titre environ 3 fois supérieur) chez les sujets qui avaient reçu 	<p>I</p> <p>Passable (vaccination en mode ouvert et interruption de l'étude menant à des retraits)</p>

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
<p>Numéro de l'étude V920-005 (NCT02287480)</p>	<p>Lieu Suisse</p> <p>Financement Aucun issu du secteur</p>		<p>Taille de l'échantillon Total : 115</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 × 10⁵ UFP : 51 (13 en mode ouvert) • 1 × 10⁷ UFP : 35 (19 en mode ouvert) • 5 × 10⁷ UFP : 16 • Placebo : 13 <p>Caractéristiques initiales Semblables d'un groupe à l'autre. Âge moyen de 36 ans. Proportion de femmes en tout : 46 %.</p>	<p>une faible dose vs ceux qui avaient reçu une haute dose ($p = 0,002$). Le délai avant la manifestation de la réponse immunitaire était proportionnel à la dose administrée. Le taux d'anticorps spécifiques à la GP du virus a augmenté de façon significative au jour 28 et a atteint un pic au jour 84 suivant la vaccination. Les sujets qui avaient reçu la dose de 5 × 10⁷ UFP ont présenté une MGT plus élevée au jour 84 que ceux qui avaient reçu la dose de 1 × 10⁷ UFP, mais les IC à 95 % étaient larges et se chevauchaient. La persistance des anticorps était corrélée avec le temps (plus élevée au suivi à 1 an qu'au suivi à 2 ans) et avec la dose administrée (100 % des participants qui avaient reçu la dose de 1 × 10⁷ ou celle de 5 × 10⁷ UFP avaient toujours des anticorps après 2 ans, alors que seulement 89 % de ceux qui avaient reçu la dose de 3 × 10⁵ UFP sont restés séropositifs au cours de la même période).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le taux d'anticorps neutralisants avaient augmenté de façon 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>significative au jour 28 dans tous les groupes peu importe la dose reçue. Le taux de séropositivité était de 64 à 71 %. Au jour 180, le taux avait baissé de façon significative dans tous les groupes peu importe la dose reçue. Le taux de séropositivité était alors de 27 à 31 %. La réponse des anticorps neutralisants était moins durable que celle des IgG. La réponse n'était pas proportionnelle à la dose administrée.</p> <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> Des cas de réactogénicité à déclaration sollicitée et des événements à déclaration non sollicitée, ou les deux, survenus au cours des 14 jours suivant l'injection ont été notés chez 88 % (n = 45) des sujets ayant reçu une faible dose vs 98 % (n = 50) des sujets ayant reçu une haute dose et 15 % (n = 2) des sujets ayant reçu le placebo (p = 0,141). La plupart des événements étaient d'intensité légère ou modérée. De plus, leur incidence et leur intensité n'étaient pas significativement différentes entre 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>les sujets ayant reçu une faible dose et ceux ayant reçu le placebo. La douleur au point d'injection, la fièvre subjective ou objective et la myalgie étaient significativement moins courantes et moins intenses chez les sujets ayant reçu une faible dose vs les sujets ayant reçu une haute dose. La réactogénicité s'est déclarée significativement plus tard chez les sujets ayant reçu une faible dose vs les sujets ayant reçu une haute dose. La durée de la réactogénicité était semblable chez les sujets ayant reçu une faible dose vs les sujets ayant reçu une haute dose (durée médiane de 1 jour avec écart interquartile [ÉIQ] de < 24 heures à 3 jours).</p> <ul style="list-style-type: none"> • La numération des lymphocytes, des neutrophiles et des plaquettes a diminué du jour 1 au jour 3 suivant l'injection. Les diminutions étaient significativement moins importantes chez les sujets ayant reçu une faible dose vs les sujets ayant reçu une haute dose du vaccin. • La virémie du rVSV, négligeable, 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>avait généralement atteint un taux indécélable au jour 7 et était significativement plus faible chez les sujets ayant reçu une faible dose vs les sujets ayant reçu une haute dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une proportion de 25 % (n = 13) des sujets ayant reçu une faible dose a souffert d'arthralgie après un délai médian de 10 jours suivant la vaccination, comparativement à 22 % (n = 11) des sujets ayant reçu une haute dose. L'arthrite était associée au vieillissement chez les sujets ayant reçu une faible dose, mais pas chez les sujets ayant reçu une haute dose. La durée médiane de la douleur était de 18 jours, et celle-ci était généralement d'intensité légère à modérée. • Une dermatite s'est déclarée chez 54 % (n = 7) des sujets atteints d'arthrite ayant reçu une faible dose vs 27 % (n = 3) des sujets atteints d'arthrite ayant reçu une haute dose. • Une vasculite s'est déclarée chez 1 sujet ayant reçu une faible dose et chez 1 sujet ayant reçu une haute dose. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<ul style="list-style-type: none"> Aucun ÉIG n'a été signalé. 	
<p>Référence Agnandji <i>et al.</i>, 2016 ⁽¹⁶⁾</p> <p>Dahlke <i>et al.</i>, 2017 ⁽¹⁷⁾ (analyse additionnelle)</p> <p>Fischer <i>et al.</i>, 2018 ⁽¹⁸⁾ (analyse additionnelle)</p> <p>Numéro de l'étude V920-006 (NCT02283099)</p>	<p>Méthodologie Essai de phase I ouvert, non randomisé et non contrôlé avec doses croissantes (mené dans un seul centre)</p> <p>Lieu Allemagne</p> <p>Financement Aucun issu du secteur</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3×10^5 UFP • 3×10^6 UFP • 2×10^7 UFP 	<p>Définition de la population Adultes de 18 à 55 ans en bonne santé.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et celles qui allaitent, et les personnes présentant une immunosuppression ou une immunodéficiences.</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 30</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3×10^5 UFP : 10 • 3×10^6 UFP : 10 • 2×10^7 UFP : 10 <p>Caractéristiques initiales Semblables d'un groupe à l'autre. Âge moyen de 38,8 ans. Proportion de femmes</p>	<p>Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> Tous les sujets vaccinés étaient séropositifs au jour 28. Une augmentation significative du taux d'anticorps IgG spécifiques à la GP du virus a été observée après l'administration de toutes les doses du vaccin au jour 28. Après ce pic initial observé au jour 28, le taux a persisté, puis il a décliné de façon non significative jusqu'au jour 180 suivant la vaccination. La tendance de la réponse des anticorps neutralisants était semblable à celle des IgG : augmentation proportionnelle à la dose administrée observée au jour 28 et persistance jusqu'au jour 180 suivie d'un déclin non significatif. <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> Des ÉI sont survenus chez 97 % (n = 29) des sujets. La majorité étaient d'intensité légère, et tous les ÉI étaient transitoires (durée médiane de 2,14 jours) avec un pic 1 à 2 jours suivant la vaccination. Aucun effet 	<p>II-1</p> <p>Bonne</p>

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			en tout : 66,7 %.	<p>significatif lié à la dose administrée n'a été observé. Les ÉI les plus fréquents étaient la douleur au point d'injection, la myalgie et la céphalée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La fièvre, la virémie du rVSV et la lymphopénie ont été observées chez les sujets ayant reçu une des hautes doses, mais pas chez ceux ayant reçu la plus faible dose. • En tout, 4 sujets ont présenté des ÉI à déclaration non sollicitée (3 dans le groupe ayant reçu la plus faible dose) : 3 cas d'arthralgie et 1 cas d'oligoarthrite. Tous ces événements étaient transitoires et d'intensité légère à modérée. • Aucun ÉIG associé au vaccin n'a été signalé. 	
<p>Référence Agnandji <i>et al.</i>, 2017 ⁽¹⁹⁾</p> <p>Numéro de l'étude V920-007 (PACTR-201411000919191)</p>	<p>Méthodologie Essai de phase I, ouvert et randomisé visant à déterminer la dose (mené dans un seul centre)</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3×10^3 UFP • 3×10^4 UFP • 3×10^5 UFP • 3×10^6 UFP • 2×10^7 UFP 	<p>Définition de la population Sujets de 6 à 50 ans en bonne santé.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et celles qui allaitent, et</p>	<p>Immunogénicité</p> <p><i>Adultes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Au début de l'essai, 11 % (13/114) des adultes avaient un titre d'anticorps IgG spécifiques à la GP du virus > 200 UE/mL et 27 % (31/115) avaient un titre > 500 UE/mL. Les adultes ayant reçu certaines doses du 	<p>I</p> <p>Bonne</p>

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
	<p>Lieu Gabon</p> <p>Financement Aucun issu du secteur</p>	Placebo de solution saline	<p>les personnes présentant une immunodéfiance, dont l'infection par le VIH.</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 115 adultes, et 40 enfants (6 à 12 ans) et adolescents (13 à 17 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3×10^3 UFP : 20 adultes • 3×10^4 UFP : 20 adultes • 3×10^5 UFP : 20 adultes • 3×10^6 UFP : 39 adultes • 2×10^7 UFP : 16 adultes et 40 enfants et adolescents <p>Caractéristiques initiales Semblables d'un groupe à l'autre. Âge moyen de 23 à 28 ans pour les adultes, de</p>	<p>vaccin ont présenté une concentration significativement plus élevée d'anticorps que ceux qui ne présentaient pas d'anticorps IgG spécifiques à la GP du virus au jour 56 suivant la vaccination.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez de 70 à 100 % des sujets qui avaient reçu une dose $\geq 3 \times 10^4$ UFP, la MGT des anticorps IgG spécifiques à la GP du virus avait augmenté ≥ 4 fois au jour 28. Le titre a atteint un pic au jour 56 et est resté supérieur aux valeurs observées au début de l'essai jusqu'à 180 jours après la vaccination. Le taux le plus élevé a été observé dans le groupe ayant reçu la dose de 2×10^7 UFP, peu importe le statut à l'égard des anticorps au début de l'essai. <p><i>Enfants et adolescents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • La proportion d'enfants et d'adolescents séropositifs à l'égard des anticorps IgG spécifiques à la GP du virus au début de l'essai était de 0 % et de 7 %, respectivement. Comme chez les adultes, ceux qui avaient une immunité pré-existante ont 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>15 ans pour les adolescents et de 9 ans pour les enfants. Proportion de femmes parmi les sujets vaccinés : 18,3 %.</p>	<p>mieux répondu au vaccin au jour 28 et au jour 56 suivant la vaccination.</p> <ul style="list-style-type: none"> Chez 95 % des enfants et 100 % des adolescents ayant reçu la dose de 2×10^7 UFP, la MGT des anticorps IgG spécifiques à la GP du virus avait augmenté ≥ 4 fois au jour 28. Le titre a atteint un pic 180 jours après la vaccination. <p><i>Tous les sujets vaccinés</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Chez les sujets à vacciner qui présentaient déjà un titre décelable d'anticorps IgG spécifiques à la GP du virus ZEBOV, il a suffi d'une dose de 3×10^4 UFP pour induire un taux d'anticorps élevé. Le titre le plus élevé d'anticorps neutralisants a été observé au jour 28 chez les sujets qui avaient reçu la dose de 2×10^7 UFP. Les enfants ont présenté un taux d'anticorps neutralisants plus élevé que les adolescents et les adultes. <p>Innocuité</p> <p><i>Adultes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Les céphalées, la fatigue, la 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>douleur au point d'injection, les symptômes gastro-intestinaux et la fièvre subjective étaient les événements les plus fréquemment signalés, et la plupart étaient d'intensité légère à modérée. Leur fréquence était semblable peu importe la dose jusqu'au jour 28.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le taux de monocytes a augmenté et le taux de lymphocytes a diminué de façon proportionnelle à la dose administrée au cours de la première semaine suivant la vaccination. • Aucun ÉIG lié au vaccin n'a été signalé. <p><i>Femmes enceintes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Après la vaccination, 3 femmes sont devenues enceintes. Aucune complication liée à l'innocuité n'a été observée chez leur nouveau-né. <p><i>Enfants et adolescents</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Les céphalées, la fatigue, la douleur au point d'injection, les symptômes gastro-intestinaux et la fièvre subjective étaient les événements les plus 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>fréquemment signalés. Tous les symptômes étaient d'intensité légère à modérée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les taux de monocytes et de lymphocytes ont augmenté du jour 2 au jour 7, et le taux de leucocytes a diminué au cours de la première semaine suivant la vaccination. Le taux de leucocytes est graduellement retourné aux valeurs initiales pour les atteindre au jour 28, et le taux de lymphocytes est rapidement retourné aux valeurs initiales pour les atteindre au jour 7. • Aucun ÉIG lié au vaccin n'a été signalé. <p><i>Tous les sujets vaccinés</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le nombre de copies d'ARN du rVSVΔG-ZEBOV-GP dans le plasma était significativement plus élevé chez les enfants et adolescents au jour 2 suivant la vaccination, comparativement aux adultes. La salive d'une proportion considérablement plus élevée d'enfants et adolescents contenait des traces du virus. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
<p>Référence Agnandji <i>et al.</i>, 2016 ⁽¹⁶⁾</p> <p>Numéro de l'étude V920-008 (NCT02296983)</p>	<p>Méthodologie Essai de phase I ouvert, non randomisé et non contrôlé par placebo avec doses croissantes</p> <p>Lieu Kenya</p> <p>Financement Aucun issu du secteur</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3×10^6 UFP • 1×10^7 UFP 	<p>Définition de la population Adultes de 18 à 55 ans en bonne santé.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et celles qui allaitent.</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 40</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3×10^6 UFP : 20 • 2×10^7 UFP : 20 <p>Caractéristiques initiales Semblables d'un groupe à l'autre, sauf pour ce qui est de la race. Âge moyen de 42 à 43 ans. Proportion de femmes parmi les sujets vaccinés : 25 %.</p>	<p>Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des anticorps IgG spécifiques à la GP du virus ont été décelés au jour 28 chez tous les sujets ayant reçu la dose de 3×10^6 UFP du vaccin. Après ce pic observé au jour 28, le titre a persisté, suivant un déclin non significatif jusqu'au jour 180. Des anticorps spécifiques à la GP du virus ont été décelés au jour 180 dans le groupe ayant reçu la dose de 2×10^7 UFP (jour 28 non présenté). L'administration de la dose de 2×10^7 UFP a donné lieu à une MGT plus élevée au jour 180 que celle associée à l'administration de la dose de 3×10^6 UFP. <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au cours des 14 jours suivant la vaccination, 85 % des sujets ayant reçu la dose de 3×10^6 UFP du vaccin ont signalé un ÉI. La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée. Les symptômes courants comprenaient la douleur au point d'injection, la fièvre objective, la myalgie et la céphalée. 	<p>II-3</p> <p>Bonne</p>

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<ul style="list-style-type: none"> Quatre événements d'arthralgie d'intensité modérée ont été observés au cours de la première semaine suivant la vaccination (20 % des sujets vaccinés) et 1 événement d'arthrite a été observé au cours de la deuxième semaine chez les sujets qui avaient reçu la dose de 3×10^6 UFP. Aucune vésicule buccale n'a été observée dans ce groupe. Une virémie faible a été décelée chez la plupart des sujets de 1 à 3 jours suivant la vaccination. Le nombre de copies était supérieur dans le groupe ayant reçu la haute dose. Dans la plupart des cas, le taux était revenu à la normale au jour 7. Aucun ÉIG lié au vaccin n'a été observé. 	
Essais cliniques de phases II et III					
Référence Kennedy <i>et al.</i> , 2017 ⁽²⁰⁾ Numéro de l'étude V920-009 (« PREVAIL »);	Méthodologie ECR de phases II et III à double insu, contrôlé par placebo (mené dans un seul centre)	Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : • 2×10^7 UFP ChAd3-EBO-Z (vaccin à adénovirus de	Définition de la population Adultes de 18 ans ou plus Les critères d'exclusion comprenaient les	Immunogénicité <ul style="list-style-type: none"> Le taux de séroconversion 1 mois après la vaccination, selon le taux d'anticorps IgG spécifiques à la GP du virus (taux ≥ 4 fois plus élevé que le taux non élevé au début de l'essai) était significativement plus élevé chez 	I Bonne (la phase III n'a pas pu être menée en raison du déclin rapide des cas de

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
NCT02344407)	<p>Lieu Libéria</p> <p>Financement Aucun issu du secteur</p>	<p>chimpanzé de type 3)</p> <p>Placebo de solution saline</p>	<p>femmes enceintes et celles qui allaitent, et les personnes ayant des antécédents de MVE.</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 1500</p> <ul style="list-style-type: none"> • rVSVΔG-ZEBOV-GP : 500 • ChAd3-EBO-Z : 500 • Placebo : 500 <p>Caractéristiques initiales Semblables d'un groupe à l'autre. Âge médian de 30 ans. Proportion de femmes en tout : 36,6 %.</p>	<p>les sujets qui avaient reçu le rVSVΔG-ZEBOV-GP vs ceux qui avaient reçu le placebo (83,7 % vs 2,8 %, $p < 0,001$). Le taux de séroconversion est resté significativement plus élevé dans le groupe rVSVΔG-ZEBOV-GP 12 mois après la vaccination (79,5 % vs 6,8 %, $p < 0,001$). La MGT a atteint un pic 1 mois après la vaccination, puis elle a décliné à 6 mois et persisté jusqu'à 12 mois.</p> <p><i>Sujets infectés par le VIH</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le taux de séroconversion 1 mois après la vaccination, selon le taux d'anticorps IgG spécifiques à la GP du virus, était significativement plus faible chez les sujets infectés par le VIH ($n = 13$) vs les sujets non infectés qui avaient reçu le rVSVΔG-ZEBOV-GP (61,9 % vs 84,7 %, $p < 0,01$). <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des réactions au point d'injection ont été signalées chez 30,9 % des sujets du groupe rVSVΔG-ZEBOV-GP et chez 6,8 % des sujets du groupe placebo 	MVE)

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>($p < 0,001$). Les évènements les plus courants étaient la céphalée (31,9 %), la fièvre (30,5 %), les douleurs musculaires (26,9 %) et la fatigue (15,4 %). Les évènements à déclaration sollicitée ont été signalés plus souvent à la semaine 1, comparativement au groupe placebo ($p < 0,001$), mais la différence entre les deux groupes n'était pas significative au mois 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les douleurs articulaires n'étaient pas significativement différentes entre le groupe rVSVΔG-ZEBOV-GP et le groupe placebo. • L'ARN du rVSVΔG-ZEBOV-GP a été décelé dans le plasma de 2 sujets sur 8, mais il n'a été décelé chez aucun des sujets qui avaient reçu le ChAd3-EBO-Z ou le placebo. • Au cours du mois suivant la vaccination, 20 sujets ont présenté un ÉIG, dont 6 (1,2 %) dans le groupe rVSVΔG-ZEBOV-GP vs 8 (1,6 %) dans le groupe placebo ($p = 0,68$). La proportion d'ÉIG attribués à la malaria était de 70 %. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p><i>Sujets infectés par le VIH</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sur les 22 sujets infectés par le VIH qui avaient reçu le vaccin, 1 sujet a connu 2 ÉIG attribués à la gastro-entérite et à l'insuffisance respiratoire. 	
<p>Référence Henao-Restrepo <i>et al.</i>, 2017 ⁽²¹⁾</p> <p>Henao-Restrepo <i>et al.</i>, 2015 ⁽²²⁾ (résultats provisoires)</p> <p>Numéro de l'étude V920-010 (« Ebola ça suffit »; PACTR-201503001057193)</p>	<p>Méthodologie Essai de phase III ouvert randomisé par grappes sur la vaccination en anneau (multicentrique)</p> <p>Lieu Guinée et Sierra Leone</p> <p>Financement Aucun issu du secteur</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : • 2×10^7 UFP</p>	<p>Définition de la population Sujets-contacts de cas confirmés de MVE et leurs sujets-contacts (par grappe, ou « en anneau »).</p> <p>Les sujets-contacts étaient définis comme étant les personnes qui vivaient dans la même maison que le cas index, qui avaient rendu visite au cas index (ou l'inverse) après la manifestation des symptômes, ou encore les personnes qui avaient prodigué des soins au cas index sans se protéger ou préparé son corps pour la cérémonie funéraire</p>	<p>Caractéristiques de la vaccination en anneau</p> <ul style="list-style-type: none"> Le délai moyen entre la manifestation des symptômes chez les cas index et l'inclusion dans l'anneau était de 7,3 à 10,9 jours; et la taille médiane des grappes, de 80 à 105 sujets. Plus de 80 % des sujets-contacts et des sujets-contacts de ces derniers ont été définis comme étant des sujets-contacts de sujets-contacts; 15 % des sujets immédiatement vaccinés et 9 % des sujets vaccinés tardivement ou jamais vaccinés étaient des sujets-contacts à haut risque. <p>Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> L'efficacité de la vaccination en anneau immédiate comparativement à celle de la vaccination tardive (y compris chez les sujets qui n'avaient jamais été vaccinés) contre la 	<p>I</p> <p>Passable (Des grappes non randomisées permettant la vaccination immédiate et la prolongation de l'admissibilité à l'étude pour inclure les enfants ont été intégrées plus tard au cours de la période de l'essai.)</p>

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>traditionnelle. Ces sujets-contacts comprenaient des sujets-contacts à haut risque, c'est-à-dire des personnes qui avaient été en contact physique étroit avec le corps ou les liquides organiques du patient, sa literie ou ses vêtements.</p> <p>Les sujets-contacts des sujets-contacts étaient les voisins du cas index, jusqu'à la limite géographique pertinente la plus proche, et les membres du ménage de tout sujet-contact à haut risque vivant à l'extérieur de la résidence du cas index.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et celles qui allaitent, les</p>	<p>MVE confirmée ≥ 10 jours après la vaccination était de 100 % (IC à 95 % : 77,0 à 100,0 %). Aucun cas de MVE ne s'est déclaré ≥ 10 jours après la vaccination (et jusqu'à la fin de la période de suivi de 84 jours) chez les 3775 sujets ayant reçu la vaccination immédiate, alors que 34 cas se sont déclarés chez 7995 sujets affectés au groupe de vaccination tardive. Les cas de MVE se sont déclarés au cours des 10 jours suivant la randomisation à des taux d'attaques semblables (0,3 à 0,8 %), quel que soit le statut à l'égard de la vaccination ou de l'admissibilité à l'étude.</p> <p>Puisqu'aucun cas de MVE ne s'est déclaré ≥ 10 jours après la vaccination dans le groupe de sujets immédiatement vaccinés, l'efficacité réelle du vaccin au cours de cette période contre le décès causé par la MVE était de 100 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité réelle du vaccin pour ce qui est de protéger tous les sujets-contacts et les sujets-contacts de ces derniers dans les grappes randomisées 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>personnes gravement malades, les personnes de < 18 ans (la vaccination a été offerte plus tard aux enfants de 6 à 17 ans) et celles qui avaient des antécédents de MVE.</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 117 grappes comprenant 5837 sujets vaccinés (dont 194 étaient des enfants de 6 à 17 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccination immédiate : 70 grappes (51 sujets randomisés et 19 sujets non randomisés) • Vaccination tardive (21 jours après l'inscription à l'essai) : 47 grappes 	<p>(vaccination immédiate vs vaccination tardive, y compris les membres non vaccinés de la grappe) contre la MVE confirmée ≥ 10 jours après la vaccination était de 64,6 % (IC à 95 % : -44,2 à 91,3 %), et le taux de vaccination était de 65,6 % chez les sujets-contacts et leurs sujets-contacts admissibles.</p> <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au cours des 14 jours suivant la vaccination, 53,9 % des sujets ont signalé au moins un ÉI. Presque tous les évènements étaient d'intensité légère à modérée. Les plus fréquemment signalés étaient la céphalée (25,4 %), la fatigue (18,9 %) et les douleurs musculaires (13,1 %). Une arthralgie a été signalée par 17,9 % des sujets vaccinés. La durée moyenne de cet évènement spontanément résolutif et sans séquelles était de 2 jours. • Au total, 2 ÉIG ont été jugés comme liés au vaccin (1 réaction fébrile et 1 cas d'anaphylaxie) et 1 comme possiblement lié au vaccin (affection pseudo-grippale). Les 3 évènements se 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>Caractéristiques initiales Largement comparables entre les cas index, les sujets-contacts et leurs sujets-contacts. Âge médian de 35 ans. La proportion de femmes vaccinées était de 53 % et la proportion de celles vaccinées tardivement était de 66 %.</p>	<p>sont résorbés sans séquelles.</p> <p><i>Enfants</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Au cours des 3 jours suivant la vaccination, sur les 97 ÉI à déclaration sollicitée survenus chez des enfants, les plus courants étaient la céphalée (52,6 %), la fatigue (11,3 %) et la douleur au point d'injection (9,3 %); alors que chez les adultes, les ÉI les plus courants étaient la céphalée (25,0 %), la fatigue (19,0 %) et les douleurs musculaires (13,2 %). Une arthralgie a été signalée par 2,2 % des enfants vaccinés et 18,5 % des adultes vaccinés. La durée moyenne de cet ÉI était de 2 jours. 	
<p>Référence Samai <i>et al.</i>, 2018⁽²⁴⁾</p> <p>Conteh <i>et al.</i>, 2018⁽²³⁾ (données complémentaires)</p> <p>Numéro de l'étude</p>	<p>Méthodologie Essai de phases II et III ouvert et randomisé (multicentrique)</p> <p>Lieu Sierra Leone</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : • 2 × 10⁷ UFP</p>	<p>Définition de la population TS, dont ceux de première ligne en matière d'Ebola de ≥ 18 ans.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et</p>	<p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au total, 91,2 % des sujets ayant reçu le vaccin dans le cadre de la sous-étude ont signalé des ÉI généraux au cours des 7 jours suivant la vaccination, comparativement à 35,5 % des sujets non vaccinés. Les sujets vaccinés étaient plus susceptibles d'avoir de la fièvre, d'être fiévreux, d'éprouver de la fatigue, 	<p>I Bonne</p>

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
V920-011 (« STRIVE »; NCT02378753)	Financement Aucun issu du secteur		celles qui allaitent, et les personnes présentant une immunodéficience, dont l'infection par le VIH. Taille de l'échantillon Total : 8651 dans l'étude principale et 436 dans la sous-étude <ul style="list-style-type: none"> • Vaccination immédiate (au cours des 7 jours suivant l'inscription) : 4319 • Vaccination tardive (18 à 24 semaines après l'inscription) : 4332 Caractéristiques initiales Semblables entre les participants à l'étude principale et les participants à la sous-	de ne pas se sentir bien et d'avoir des douleurs musculaires ou articulaires, des frissons, des céphalées, des nausées, des douleurs abdominales, des éruptions cutanées et des vésicules cutanées. La plupart de ces EI se sont déclarés au cours des 2 jours suivant la vaccination et étaient d'intensité légère à modérée et spontanément résolutifs en 5 jours. <ul style="list-style-type: none"> • De 5 à 28 jours après la vaccination, les sujets vaccinés étaient significativement plus susceptibles que les sujets non vaccinés de signaler des douleurs articulaires (16,7 % vs 4,8 %) et des éruptions cutanées (7,8 % vs 1,7 %). Les sujets vaccinés étaient significativement plus susceptibles de signaler des vésicules cutanées (2,0 % vs 0 %) et des ulcères buccaux (2,0 % vs 0 %) au cours de la deuxième semaine suivant la vaccination. • Aucun ÉIG lié au vaccin n'a été signalé dans le cadre de l'étude principale. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>étude d'innocuité. Âge médian de 30,7 ans. Proportion de femmes parmi les sujets vaccinés : 36,9 %.</p>	<p><i>Femmes enceintes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Au cours des 2 mois suivant la vaccination ou l'inscription, 104 grossesses ont été signalées chez 103 femmes (43 vaccinées et 60 non-vaccinées). Parmi les grossesses dont on connaît l'issue, le nombre de fausses-couches était comparable entre les vaccinées et les non-vaccinées. Aucune anomalie congénitale n'a été diagnostiquée chez les 38 nourrissons suivis pendant 28 jours ni chez un nouveau-né décédé. Un rapport de l'OMS publié le 12 juillet 2019 a fourni des données d'innocuité additionnelles sur les femmes enceintes de cette étude : sur 261 femmes enceintes ayant reçu le vaccin, la fréquence des fausses-couches était supérieure dans le groupe ayant reçu la vaccination immédiate, comparativement au groupe ayant reçu la vaccination tardive. Les raisons de cette différence ne sont pas connues. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
<p>Référence Halperin <i>et al.</i>, 2017 ⁽²⁵⁾</p> <p>Halperin <i>et al.</i>, 2019 ⁽³⁰⁾ (données complémentaires)</p> <p>Numéro de l'étude V920-012 (NCT02503202)</p>	<p>Méthodologie ECR de phase III à double insu, contrôlé par placebo (multicentrique)</p> <p>Lieu Canada (1 centre), Espagne (1 centre) et États-Unis (40 centres)</p> <p>Financement Issu du secteur</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2×10^7 UFP • 1×10^8 UFP <p>Placebo de solution saline</p>	<p>Définition de la population Adultes de 18 à 65 ans en bonne santé.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et celles qui allaitent, et les personnes présentant une altération du fonctionnement de leur système immunitaire, dont l'infection par le VIH.</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 1197</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2×10^7 UFP : 798 (3 lots évalués pour déterminer leur uniformité) • 1×10^8 PFU : 266 • Placebo : 133 <p>Caractéristiques initiales Semblables d'un</p>	<p>Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le taux de séroconversion, selon le taux d'anticorps IgG spécifiques à la GP du virus (taux ≥ 2 fois plus élevé qu'au début de l'essai et taux d'anticorps ≥ 200 UE/mL, ou taux ≥ 4 fois plus élevé qu'au début de l'essai) était $> 94\%$ au jour 28 suivant la vaccination dans chaque groupe vacciné et $> 88\%$ au mois 24 suivant la vaccination. Le taux d'anticorps IgG spécifiques à la GP du virus avait augmenté de façon significative au jour 28 et persisté pendant 24 mois sans déclin significatif dans tous les groupes vaccinés. Une augmentation de la MGT ≥ 58 fois le titre initial a été observée dans tous les groupes vaccinés et a persisté plus de 24 mois (taux ≥ 43 fois supérieur à tous les moments prédéterminés et dans tous les groupes vaccinés). • Le titre d'anticorps neutralisants avait augmenté au jour 28 suivant la vaccination dans tous les groupes vaccinés. Ce titre a ensuite atteint un pic à 18 mois et n'a pas diminué à 24 mois. Le 	<p>I</p> <p>Bonne</p>

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>groupe à l'autre. Âge moyen de 41 ans. Proportion de femmes parmi les sujets vaccinés : 52,1 %.</p>	<p>taux de séroréaction pour ce qui est des anticorps neutralisants (taux ≥ 4 fois supérieur par rapport au début de l'essai) est resté élevé (≥ 82 %) à tous les moments prédéterminés et dans tous les groupes vaccinés.</p> <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au moins un EI a été signalé par de 81 à 85 % des sujets vaccinés, comparativement à 44 % des sujets ayant reçu le placebo. La plupart étaient d'intensité légère à modérée et s'étaient résorbés en une semaine. Les plus courants étaient la fièvre, la céphalée et l'arthralgie. • Un taux supérieur d'éruptions cutanées a été observé dans le groupe ayant reçu la dose de 2×10^7 UFP (3,8 %) et le groupe ayant reçu la dose de 1×10^8 UFP (3,8 %), comparativement au groupe ayant reçu le placebo (1,5 %), mais les différences entre les groupes n'étaient pas statistiquement significatives. Le délai médian d'apparition des éruptions cutanées était de 7,5 jours, et leur durée médiane était de 6 jours. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<ul style="list-style-type: none"> Le taux déclaré d'arthralgie et d'arthrite était significativement plus élevé sur le plan statistique dans les groupes vaccinés que dans le groupe placebo. En tout, 17,1 % des sujets vaccinés ont présenté une arthralgie. Le délai médian d'apparition de l'arthralgie était de 2 jours; et sa durée médiane, de 3 jours. La proportion de sujets vaccinés qui ont souffert d'arthrite était de 5,1 %. Le délai médian d'apparition de l'arthrite était de 11 jours; et sa durée médiane, de 7 jours. L'arthrite a été plus couramment signalée chez les sujets vaccinés de 46 à 65 ans que chez les sujets vaccinés de 18 à 45 ans. La durée médiane de l'arthrite était de 7 jours et de 5 jours dans le groupe ayant reçu la dose de 2×10^7 UFP et dans celui ayant reçu la dose de 1×10^8 UFP, respectivement. Ces EI étaient d'intensité légère à modérée. Une arthralgie grave a été signalée par 0,8 % (2×10^7 UFP) et 3,1 % (1×10^8 UFP) des participants, et une arthrite grave a été signalée par 0,4 % d'entre eux (tous les 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>groupes vaccinés confondus). Le sexe féminin et les antécédents d'arthrite ont été ciblés comme facteurs de risque possibles d'apparition de l'arthrite après la vaccination, mais la dose administrée, l'indice de masse corporelle, l'âge et la race n'étaient pas des facteurs de risque significatifs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au cours des 6 mois suivant la vaccination, 21 ÉIG et 2 décès ont été signalés. Selon les chercheurs, aucun de ces événements n'était lié au vaccin. Au cours des 24 mois suivant la vaccination, 35 participants (4,4 %) du groupe ayant reçu la dose de 2×10^7 UFP, 8 participants (3,1 %) du groupe ayant reçu la dose de 1×10^8 UFP et 4 participants (3,0 %) du groupe placebo ont signalé des ÉIG. Aucun de ces événements n'était considéré comme lié au vaccin. Aucun traitement n'a été interrompu en raison d'ÉI. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
Études d'observation					
Référence Bolay <i>et al.</i> , 2019 (26)	Méthodologie Étude sur la vaccination en anneau menée du 19 nov. au 11 déc. 2015 Lieu Libéria Financement Aucun issu du secteur	Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : • 2×10^7 UFP	Définition de la population Sujets-contacts étroits et sujets-contacts de ces derniers dans une grappe de MVE (2 frères et leur père) âgés de 6 ans ou plus et ayant consenti à la vaccination. Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et celles qui allaitent, les enfants de moins de 6 ans et les personnes ayant des antécédents de MVE. Les sujets-contacts étroits étaient définis comme ceux qui vivaient dans la même maison que les cas, ceux qui avaient rendu visite aux cas depuis la déclaration de la maladie et ceux	Caractéristiques de l'anneau <ul style="list-style-type: none"> • Parmi les 650 sujets-contacts étroits et les sujets-contacts de ces derniers qui ont été identifiés, 57 étaient des TS et 4, des patients qui avaient été vus à l'hôpital au moment où les cas avaient reçu le diagnostic de MVE. En tout, 32 % des sujets-contacts étroits et des sujets-contacts de ces derniers ont consenti à la vaccination. Au total, 3,3 % ont déclaré avoir été en contact avec des liquides organiques, 92,4 % ont déclaré avoir été en contact avec des sujets-contacts étroits et 7,1 % ont déclaré être un TS dans une installation visitée par l'un des cas. Le nombre médian de jours entre la confirmation du diagnostic de MVE chez le cas index par le laboratoire et la vaccination des sujets-contacts était de 15 jours (plage de 4 à 22 jours). Efficacité <ul style="list-style-type: none"> • Aucun cas additionnel de MVE n'a été identifié au cours de la période de suivi de 1 à 6 mois de 	III

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>qui avaient été en contact physique étroit avec le corps, les liquides organiques, la literie, les vêtements ou la vaisselle des cas. Ces sujets-contacts comprenaient les personnes qui vivaient dans une maison de l'anneau autour de la famille atteinte de la MVE, les TS de l'unité de traitement associée de l'Ebola et les patients recevant des soins à l'hôpital où se trouve l'unité de traitement.</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 210 des 650 (32 %) sujets-contacts et de leurs sujets-contacts énumérés ont été vaccinés.</p> <p>Caractéristiques initiales Âge médian de</p>	<p>la réponse à l'éclosion.</p> <p>Immunogénicité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une augmentation significative du taux d'anticorps IgG spécifiques à la GP du virus a été observée 1 mois après la vaccination (taux médian 8,6 fois supérieur). <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au moins un ÉI a été signalé par 56 % (n = 106) des sujets. Les ÉI à déclaration sollicitée les plus courants étaient la céphalée (40 %), la fièvre (31 %), la fatigue (13 %), les douleurs musculaires (13 %) et les douleurs articulaires (10 %). La plupart étaient d'intensité légère (90 %). • Aucun ÉIG n'a été signalé. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			33 ans. Proportion de femmes : 14 %.		
Référence Gsell <i>et al.</i> , 2017 (27)	Méthodologie Étude sur la vaccination en anneau menée du 17 mars au 21 avril 2016 Lieu Guinée Financement Aucun issu du secteur	Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : • 2×10^7 UFP	Définition de la population Sujets-contacts étroits du cas index de MVE et sujets-contacts de ces derniers. Les sujets-contacts étaient des personnes qui avaient rendu visite au cas index (ou l'inverse) après la manifestation des symptômes, qui avaient vécu dans la même maison que le cas index ou qui avaient été en contact physique étroit avec le corps, les liquides organiques, la literie ou les vêtements du patient au cours des 21 jours précédents. Les sujets-contacts des sujets-contacts étaient définis comme les voisins, les	Caractéristiques de l'anneau <ul style="list-style-type: none"> En tout, 20 % des sujets vaccinés étaient âgés de 6 à 17 ans, et 20 % étaient des TS de première ligne. Le délai entre la manifestation des symptômes et la confirmation du cas index était de 4 à 7 jours, sauf dans un cas diagnostiqué le jour de la manifestation des symptômes. Le délai moyen entre l'inclusion dans l'anneau et la vaccination était de 0,5 à 5,0 jours. La taille moyenne des grappes était de 414 personnes (plage de 75 à 715). De 73 à 96 % des sujets-contacts et des sujets-contacts de ces derniers étaient définis comme étant des sujets-contacts de sujets-contacts, et de 4 à 27 % des sujets-contacts et des sujets-contacts de ces derniers étaient définis comme étant à haut risque. Efficacité <ul style="list-style-type: none"> Aucun cas secondaire de MVE ne s'est déclaré au cours des 10 jours ou plus suivant la 	III

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>membres de la famille et de la famille élargie qui vivaient à l'intérieur de la limite géographique la plus proche de tous les sujets-contacts, et les membres du ménage de tout sujet-contact à haut risque.</p> <p>Les sujets-contacts à haut risque étaient définis comme dans le cadre de l'essai « Ebola ça suffit » et comprenaient ceux qui avaient touché les liquides organiques, la literie, les vêtements ou la vaisselle du cas index, été en contact physique direct avec le cas index ou dormi et mangé dans la même maison que le cas index.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes et</p>	<p>vaccination (jusqu'à la fin de la période de suivi de 21 jours) chez les sujets vaccinés. Tous les cas subséquents de MVE étaient des personnes qui ne faisaient pas partie de la grappe à titre de sujets-contacts de sujets-contacts ou qui avaient été infectées avant la détermination de l'éclosion.</p> <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suivant la vaccination, 17 % des 303 enfants de 6 à 17 ans et 36 % des 1207 adultes ont signalé au moins un ÉI. Tous les événements signalés par des enfants étaient d'intensité légère; et 98 %, signalés par des adultes étaient d'intensité légère. La plupart des ÉI sont survenus de 31 minutes à 3 jours après la vaccination. Les plus souvent signalés par les adultes : la céphalée (15 %), les douleurs musculaires (13 %), la myalgie (13 %), la fatigue (10 %) et l'arthralgie (7 %). Les plus souvent signalés par les enfants de 6 à 17 ans : la céphalée (12 %), les douleurs musculaires (4 %) et la myalgie (3 %). Les enfants ont signalé moins 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>celles qui allaitent, les enfants de moins de 6 ans, les personnes gravement malades ou immunodéficientes et celles qui avaient des antécédents d'anaphylaxie suivant une vaccination.</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 1510 des 1659 (91 %) sujets-contacts du cas index et des sujets-contacts de ces derniers qui avaient été énumérés ont été vaccinés (303 des sujets vaccinés étaient des enfants de 6 à 17 ans).</p> <p>Caractéristiques initiales Proportion de femmes : 20 à 48 %.</p>	<p>d'évènements d'arthralgie que les adultes. Une arthralgie a été signalée par 1 sujet vacciné de 6 à 17 ans (< 1 %), comparativement à 7 % des adultes vaccinés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucun ÉIG lié au vaccin n'a été signalé. 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
Référence Günther <i>et al.</i> , 2011 ⁽²⁸⁾	Méthodologie Rapport de cas Lieu Allemagne Financement Aucun issu du secteur	Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : • 5×10^7 UFP	Description de cas Employée de laboratoire qui a reçu le vaccin en PPE (48 heures après l'exposition) suivant une piqûre d'aiguille dans un laboratoire de biosécurité de niveau 4.	Efficacité <ul style="list-style-type: none"> Les épreuves de laboratoire ne révélaient aucun signe d'infection par le virus ZEBOV. Innocuité <ul style="list-style-type: none"> Une fièvre et une myalgie se sont déclarées le jour de la vaccination, et la température du sujet est revenue à la normale le jour même. La virémie du rVSV était décelable les jours 1 et 2 suivant la vaccination. 	III
Référence Huttner <i>et al.</i> , 2018 ⁽²⁹⁾ Numéro de l'étude V920-005/-007/-008 (NCT02933931)	Méthodologie Étude prospective de cohortes Lieu Gabon, Genève et Kenya Financement Aucun issu du secteur	Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : • 3×10^5 UFP • 3×10^6 UFP • 1×10^7 UFP • 5×10^7 UFP	Définition de la population Les participants à 3 essais cliniques de phase I ont été vaccinés une fois en 2014-2015 par rVSVΔG-ZEBOV-GP, après quoi, ils n'ont reçu aucun autre vaccin du genre. Aucune exposition clinique soupçonnée ou confirmée au virus Ebola n'a été notée au cours de la période de l'étude.	Immunogénicité <ul style="list-style-type: none"> La séropositivité (taux d'anticorps IgG spécifiques à la GP du virus $\geq 58,84$ UE/mL) était de 94 % au jour 28 suivant la vaccination (100 % dans le cas de l'administration de la dose de $\geq 3 \times 10^6$ UFP). La dose du vaccin a influé sur la réponse précoce (jour 28) des anticorps. Après 1 an et 2 ans, la séropositivité était encore élevée, et la réponse n'entretenait plus de lien avec la dose administrée. La séropositivité à 100 % chez les sujets qui avaient reçu $\geq 3 \times 10^6$ UFP du vaccin a 	II-2 Bonne

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>Taille de l'échantillon Total : 217 sujets aux essais de phase I originaux</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabon : 75 • Genève : 102 • Kenya : 40 	<p>persisté jusqu'à 1 an (groupes Gabon et Kenya) ou 2 ans (groupe Genève) après la vaccination, alors qu'une séropositivité tardive a été observée chez certains sujets ayant reçu la faible dose, soit 3×10^5 UFP.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La MGT a atteint un pic de 1 à 3 mois après la vaccination, puis elle a diminué jusqu'au mois 6 pour ensuite atteindre un plateau du mois 6 au mois 12 (jusqu'à 2 ans chez les sujets du groupe Genève ayant reçu une haute dose), peu importe la dose administrée et le centre de l'étude. Dans le groupe Genève, le taux observé était plus faible après 2 ans qu'après 1 an chez les sujets qui avaient reçu une faible dose du vaccin (rapport des MGT : 0,61, $p < 0,0001$). • La cause de la MGT plus faible au jour 28 chez les sujets ayant reçu une faible dose du vaccin (3×10^5 UFP) était la lenteur de la réponse chez certaines personnes et l'induction d'une réponse plus prompte et plus forte par les plus hautes doses ($\geq 3 \times 10^6$ UFP). L'absence 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				d'anticorps décelables, rare après 6 mois, n'a été observée que chez 9 % des sujets ayant reçu la faible dose.	
<p>Référence Juan-Giner <i>et al.</i> (sous presse) ⁽⁴¹⁾</p> <p>Numéro de l'étude V920-010 (sous-étude de « Ebola ça suffit »; PACTR-20150300105719 3)</p>	<p>Méthodologie Étude prospective de cohortes (multicentrique)</p> <p>Lieu Guinée</p> <p>Financement Aucun issu du secteur</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : • 2 × 10⁷ UFP</p>	<p>Définition de la population Personnel adulte du milieu de la santé, entre autres celui des centres de traitement de l'Ebola, des programmes d'intervention locale liés à l'Ebola et des services de santé non liés à l'Ebola. Les TS de première ligne qui refusaient la vaccination étaient admissibles à participer à titre de témoins.</p> <p>Les critères d'exclusion comprenaient l'infection antérieure par le VME ou l'exposition récente à ce virus, une immunodéficience</p>	<p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au cours des 14 jours suivant la vaccination, 74,7 % des sujets vaccinés ont signalé un ÉI. Les plus fréquemment signalés : la céphalée, la fatigue, l'arthralgie, la myalgie et la fièvre subjective. La plupart étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée (leur durée médiane était de 2 jours et, dans la plupart des cas, ils s'étaient résorbés en 3 à 4 jours). • La plupart des ÉI ont été signalés au cours des 3 jours suivant la vaccination. Seulement 13,3 % des sujets vaccinés ont signalé un ÉI survenu après la visite de suivi du jour 3. La combinaison la plus fréquente de symptômes signalés au cours des 3 jours suivant la vaccination : la fatigue et la céphalée (31,6 % des sujets), et cette combinaison était fréquemment accompagnée d'une arthralgie (37,4 %), d'une myalgie (33,2 %) et d'une fièvre (32,7 %). La fièvre était l'ÉI le plus courant 	<p>II-2</p> <p>Bonne</p>

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			<p>cliniquement importante auto-déclarée, les antécédents de réaction anaphylactique à un vaccin ou à une composante de vaccin, la maladie grave, la grossesse et la fièvre.</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 2016 sujets vaccinés et 99 témoins non vaccinés</p> <p>Caractéristiques initiales Les témoins étaient plus jeunes et plus susceptibles d'être des femmes et de travailler dans un centre de santé. L'âge moyen était de 33,4 ans chez les sujets vaccinés et de 28,3 ans chez les sujets non vaccinés.</p>	<p>au cours des 48 heures suivant la vaccination. La différence était significative entre les réactions locales, la fatigue, la céphalée, l'arthralgie, la myalgie et la fièvre subjective survenues au cours des 3 jours suivant la vaccination dans le groupe de sujets vaccinés et dans le groupe de sujets non vaccinés. La différence n'était pas significative entre les autres symptômes et les symptômes apparus 3 jours après la vaccination chez le groupe vacciné et le groupe non vacciné.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Du jour 2 au jour 250 suivant la vaccination, 8 ÉIG ont été décelés chez les participants. Aucun ÉIG lié au vaccin n'a été signalé. <p><i>Femmes enceintes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • De 14 à 160 jours après la vaccination, 12 grossesses chez 11 femmes vaccinées ont été signalées (moyenne de 14,2 semaines). Sur les 12 grossesses, il n'y a eu aucune anomalie congénitale, mais 1 femme vaccinée 34 jours après ses dernières menstruations a eu une fausse-couche. Cette même femme est à nouveau devenue 	

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			Proportion de femmes parmi les sujets vaccinés : 25 %. Proportion de femmes parmi les sujets non vaccinés : 37,4 %.	enceinte 4 mois plus tard et a donné naissance à un bébé en bonne santé. Une mortinaissance à terme est survenue chez une femme vaccinée 37 jours après ses dernières menstruations. Cette même femme avait déjà accouché d'un bébé mort-né 2 ans auparavant.	
Référence Kasereka <i>et al.</i> , 2019 ⁽⁴²⁾	Méthodologie Enquête transversale Lieu RDC Financement Aucun issu du secteur	Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP (dose non précisée dans l'article, mais on suppose qu'il s'agissait de 2×10^7 UFP, étant donné le contexte de l'étude)	Définition de la population Échantillon de commodité de sujets vaccinés et de membres non vaccinés de la communauté de 18 ans ou plus. Taille de l'échantillon Total : 186 • Sujets vaccinés : 90 Caractéristiques initiales Différences significatives entre le milieu de vie (rural/urbain), le	Innocuité • Au moins un ÉI a été signalé par 83 % (n = 75) des sujets vaccinés. Les ÉI les plus courants : la céphalée (69 %), la fatigue (43 %), la douleur au point d'injection (43 %) et la myalgie (24 %). Des nausées, de la fièvre, des arthralgies, des diarrhées, des éruptions cutanées généralisées et des vomissements ont été signalés par de 4 à 9 % des sujets.	III

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
			niveau de scolarité et le travail des sujets vaccinés et des sujets non vaccinés.		
<p>Référence Wong <i>et al.</i>, 2016⁽⁴³⁾</p> <p>Lai <i>et al.</i>, 2015⁽⁶⁴⁾ (données complémentaires)</p>	<p>Méthodologie Série de cas</p> <p>Lieu Cas en Afrique de l'Ouest évacués aux États-Unis pour des raisons médicales au cours des 2 à 3 jours après la blessure par piqûre.</p> <p>Financement Aucun issu du secteur</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : • 1 × 10⁸ UFP</p> <p>TKM-100802 (interférence ARN antivirale)</p>	<p>Description de cas TS ayant reçu une PPE après l'exposition potentielle au virus ZEBOV en Afrique de l'Ouest (de 1 à 3 jours après).</p> <p>Taille de l'échantillon Total : 6</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP administré en PPE : 5 	<p>Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> Les épreuves de laboratoire ne révélaient aucun signe d'infection par le virus ZEBOV. Aucune aiguille n'était connue pour être contaminée par le virus ZEBOV. <p>Innocuité</p> <ul style="list-style-type: none"> Tous les sujets ont connu des ÉI transitoires au cours de la journée suivant la vaccination. La fièvre, la céphalée et les nausées étaient les ÉI les plus fréquemment signalés. La fièvre s'est déclarée de 12 à 24 heures après la vaccination. Une diarrhée a été signalée chez 2 sujets. Une arthralgie, des vomissements et des éruptions cutanées ont tous été signalés par 1 sujet. Une douleur au point d'injection a été signalée par 3 sujets. Tous les symptômes étaient résorbés au jour 21 après l'exposition potentielle au virus ZEBOV. La virémie du rVSV était décelable chez 3 sujets. 	III

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
<p>Référence OMS, 2019 ⁽⁴⁴⁾</p>	<p>Méthodologie Étude sur la vaccination en anneau menée du 1^{er} août 2018 au 25 mars 2019</p> <p>Lieu RDC</p> <p>Financement Aucun issu du secteur</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : • 2×10^7 UFP</p>	<p>Définition de la population Sujets-contacts de cas index et leurs sujets-contacts.</p> <p>Taille de l'échantillon Au total, 91 492 des 100 754 (90,8 %) sujets-contacts des 951 cas confirmés et probables de MVE et de leurs sujets-contacts ont été vaccinés.</p> <p>Caractéristiques initiales L'âge médian des cas index et des sujets vaccinés était de 28 ans. Proportion de femmes parmi les cas index : 53 %. Proportion de femmes parmi les sujets vaccinés : 42 %.</p>	<p>Caractéristiques de l'anneau</p> <ul style="list-style-type: none"> En tout, 679 anneaux ont été définis autour de 776 cas. Des limites de faisabilité et d'acceptabilité ont empêché la définition d'anneaux autour de 175 cas. Le délai moyen entre la manifestation des symptômes et la confirmation de la MVE dans le cas index était de 6 jours, et le délai moyen entre la manifestation des symptômes et le commencement de la vaccination en anneau était de 7 jours. Le nombre médian de sujets par anneau était de 104 (plage de 59 à 157). Au total, 73 % des sujets-contacts énumérés de l'anneau étaient des sujets-contacts de sujets-contacts, et 9 % des membres de l'anneau étaient des sujets-contacts à haut risque. <p>Efficacité</p> <ul style="list-style-type: none"> L'efficacité estimée du vaccin chez ceux dont la maladie s'est déclarée 10 jours ou plus après la vaccination était de 97,5 % (IC à 95 % : 92,4 à 99,1 %). Chez les sujets atteints de la MVE peu importe le moment de la 	<p>III</p>

Étude	Plan de l'étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions	Niveau et qualité des données probantes
				<p>déclaration de la maladie, l'efficacité estimée du vaccin était de 88,1 % (IC à 95 % : 79,9 à 92,9 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parmi les 56 sujets dont les symptômes se sont manifestés de 0 à 9 jours après la vaccination, il y a eu 9 décès. Aucun décès n'est survenu chez les sujets dont la maladie s'est déclarée 10 jours ou plus après la vaccination. Par conséquent, l'efficacité du vaccin à 10 jours ou plus après la vaccination pour ce qui est de lutter contre la mortalité liée à la MVE était de 100 % (IC à 95 % : 90,3 à 100 %). 	

Abréviations : ARN : acide ribonucléique; ÉIG : événement indésirable grave; ÉIQ : écart interquartile; GP : glycoprotéine; IC : intervalle de confiance; IgG : immunoglobuline G; MGT : moyenne géométrique des titres; PCR : réaction en chaîne de la polymérase; RDC : République démocratique du Congo; rVSV : vaccin recombinant à virus de la stomatite vésiculaire; rVSVΔG-ZEBOV-GP : vaccin recombinant à virus de la stomatite vésiculaire contre le virus Ebola Zaïre; UE : unité ELISA; UFP : unité formant plaque; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; ZEBOV : virus Ebola Zaïre.

* Le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP est également appelé « vaccin V920 à virus Ebola Zaïre ».

ANNEXE D : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES SUR L'INNOCUITÉ, L'IMMUNOGÉNÉICITÉ, L'EFFICACITÉ POTENTIELLE ET L'EFFICACITÉ RÉELLE DU VACCIN RSVΔG-ZEBOV-GP CHEZ LES PRIMATES NON HUMAINS

Étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions
Référence Feldmann <i>et al.</i> 2007 ⁽³¹⁾	Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : <ul style="list-style-type: none"> • 2×10^7 UFP Vaccins rVSV témoins (GP du virus de Marburg ou du virus Lassa) : <ul style="list-style-type: none"> • 2×10^7 UFP Moment de l'administration Post-exposition : 20 à 30 minutes après l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale Voie d'administration IM	Dix macaques rhésus adultes en bonne santé ont reçu 1 000 UFP du virus ZEBOV (variante Mayinga) par inoculation IM. De ceux-là, huit ont reçu le vaccin après l'administration d'une dose létale et deux ont servi de témoins expérimentaux (l'un a reçu un vaccin rVSV exprimant la GP du virus de Marburg, l'autre a reçu un vaccin rVSV exprimant la GP du virus Lassa).	<ul style="list-style-type: none"> • Quatre des huit animaux ont survécu sans montrer de signe de maladie grave après avoir reçu le vaccin dans les 20 à 30 minutes suivant l'administration de la dose létale du virus ZEBOV. Les animaux ayant reçu le vaccin qui ont succombé à la MVE entre les jours 8 et 10 suivant l'administration du virus ZEBOV présentaient une virémie plasmatique pour le virus ZEBOV au jour 6, tandis que les animaux qui ont survécu présentaient une faible virémie plasmatique transitoire. Un animal dont l'infection par le virus ZEBOV s'était résolue au jour 10 est décédé au jour 18 en raison de complications de <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Une virémie pour le rVSV a été détectée chez la plupart des animaux vaccinés au jour 3 suivant la vaccination et n'était pas associée à la survie. • De faibles titres d'anticorps IgM ont été détectés aux jours 6 à 14, des titres d'anticorps IgG modérés, aux jours 10 à 22, et des titres d'anticorps neutralisants (1:80), aux jours 14 à 37, chez les survivants de l'administration du virus ZEBOV et chez l'animal qui a survécu jusqu'au jour 18. Une réponse immunitaire humorale n'a pu être détectée chez aucun des animaux n'ayant pas survécu. • La plupart des animaux présentaient une légère baisse du nombre de lymphocytes T CD4+ et CD8+ circulants au jour 6 après l'administration du

Étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions
			<p>virus ZEBOV peu importe l'intervention ou le résultat. Le nombre de cellules NK et de lymphocytes B a augmenté au jour 6 peu importe l'intervention ou le résultat, et le nombre de lymphocytes B a diminué au jour 10.</p>
<p>Référence Geisbert <i>et al.</i> 2008 ⁽³²⁾</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : <ul style="list-style-type: none"> • 2 × 10⁷ UFP <p>Vaccin rVSV témoin (GP du virus de Marburg) : <ul style="list-style-type: none"> • 2 × 10⁷ UFP <p>Moment de l'administration Pré-exposition : 28 jours avant l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale par voie aérogène</p> <p>Voie d'administration IM</p> </p></p>	<p>Six macaques de Buffon mâles, dont trois ont reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP et trois, le vaccin témoin, ont été exposés à 1 000 UFP du virus ZEBOV par voie aérogène. Les résultats sur les six autres singes qui ont reçu le virus de Marburg ne sont pas résumés ici.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les animaux témoins ont commencé à montrer des signes cliniques de maladie et des titres plasmatiques élevés de virus ZEBOV au jour 6 après l'administration du virus et ont succombé à l'infection par le virus ZEBOV aux jours 6, 7 et 8. Aucun des trois animaux ayant reçu le vaccin n'est devenu malade à la suite de l'administration du virus ZEBOV, et les trois ont survécu. Une faible virémie transitoire pour le rVSV a été détectée au jour 2 après la vaccination dans le plasma de quatre des six animaux ayant reçu le vaccin. Le rVSV n'a été détecté dans les écouvillonnages d'aucun animal. • Le jour de l'administration du virus ZEBOV (28 jours après la vaccination), tous les animaux ayant reçu le vaccin ont présenté des titres d'anticorps IgG modérés contre la GP du virus ZEBOV, et ces titres ont augmenté après l'administration du virus ZEBOV. • Aucun signe de production d'IFN-γ ni de TNF-α n'a été détecté dans les lymphocytes T CD4+ ou CD8+ avant ou après l'administration du virus ZEBOV chez les animaux. • Aucun animal n'a montré de signe de symptôme clinique après la vaccination. • La virémie dans les tissus après l'administration du virus par voie aérogène correspondait à celle obtenue après l'administration du virus par voie IM.

Étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions
<p>Référence Geisbert <i>et al.</i> 2008 ⁽³³⁾</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 × 10⁷ UFP <p>Placebo en solution saline</p> <p>Moment de l'administration Pré-exposition : 31 jours avant l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale</p> <p>Voie d'administration IM</p>	<p>Des neuf macaques rhésus adultes qui ont montré des signes cliniques d'infection par le VIH1 (nombre réduit de lymphocytes T CD4+ et virémie pour le VIH1 chez quatre des neuf animaux), six ont reçu le vaccin et trois, le placebo. Tous les animaux qui ont reçu le vaccin et deux des animaux témoins ont reçu 1 000 UFP du virus ZEBOV (variante hétérologue Kikwit) par inoculation IM 31 jours après.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Quatre des six animaux infectés par le VIH1 qui ont reçu le vaccin et les deux animaux témoins qui ont reçu le placebo ont commencé à montrer des signes cliniques de maladie au jour 6 après l'administration du virus. La maladie a évolué chez deux des animaux infectés qui ont reçu le vaccin et chez les deux animaux témoins qui ont reçu le placebo. Les deux animaux qui ont reçu le vaccin sont décédés aux jours 9 et 13, et les animaux témoins qui ont reçu le placebo sont décédés aux jours 9 et 10. Les animaux qui n'ont pas survécu présentaient le plus faible nombre de cellules CD4+, ce qui semble indiquer que les lymphocytes T CD4+ pourraient contribuer à conférer la protection contre le virus ZEBOV. La vaccination a entraîné une virémie transitoire pour le rVSV détectée au jour 2 après la vaccination, sans excrétion du virus contenu dans le vaccin. • Aucun des six animaux ayant reçu le vaccin n'a présenté de titres d'anticorps IgG contre la GP du virus ZEBOV au jour de l'administration du virus ZEBOV. Deux animaux ont présenté des titres d'anticorps IgG modérés au jour 15 après l'administration du virus ZEBOV (jour 46 après la vaccination), et un troisième animal a présenté un titre au jour 28 après l'administration du virus ZEBOV (jour 59 après la vaccination). • Aucun animal n'a montré de signe clinique de maladie ni de fièvre manifeste pendant les 31 jours suivant la vaccination.

Étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions
<p>Référence Geisbert <i>et al.</i> 2009 ⁽³⁴⁾</p>	<p>Vaccin Vaccin rVSV mélangé contenant un total de 3×10^7 UFP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1×10^7 UFP de GP du virus ZEBOV • 1×10^7 UFP de GP du virus de Marburg • 1×10^7 UFP de GP du virus Ebola Soudan. <p>rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3×10^7 UFP <p>Vaccin rVSV témoin (GP de virus autres que des filovirus) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3×10^7 UFP <p>Moment de l'administration Pré-exposition : 28 jours avant l'administration du virus à une concentration létale</p> <p>Voie d'administration IM</p>	<p>Vingt macaques de Buffon ont été affectés par répartition aléatoire à cinq groupes de traitement expérimental. Il est intéressant de noter qu'un groupe (n = 3) a reçu le vaccin mélangé, puis $1\ 000$ UFP du virus ZEBOV par inoculation IM 28 jours après. Un animal témoin ayant reçu le vaccin rVSV autre qu'un filovirus a aussi reçu le virus ZEBOV 28 jours après. D'autres animaux vaccinés ont reçu le virus de Marburg, le virus Ebola Soudan et le virus Ebola Côte d'Ivoire.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les trois animaux qui ont reçu le vaccin mélangé contenant le rVSVΔG-ZEBOV-GP ont survécu à l'administration du virus ZEBOV. L'animal témoin est décédé au jour 8 après l'administration du virus ZEBOV. Le taux d'ARN du rVSV n'a été détecté qu'au jour 2 après la vaccination chez un animal. • Tous les animaux ont présenté des titres d'IgG modérés contre le virus ZEBOV au jour de l'administration du virus (jour 28 après la vaccination). • Aucun animal n'a montré de signe clinique de maladie à la suite de la vaccination. • L'animal qui a reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP et le virus Ebola Soudan présentait une virémie pour le virus Ebola Soudan au jour 6 et a succombé à l'infection au jour 10.

Étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions
<p>Référence Jones <i>et al.</i> 2005 (35)</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 × 10⁷ UFP <p>Vaccin rVSV témoin (GP du virus de Marburg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 × 10⁷ UFP <p>Moment de l'administration Pré-exposition : 28 jours avant l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale</p> <p>Voie d'administration IM</p>	<p>Six macaques de Buffon adultes en bonne santé, dont quatre ont reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP et deux, le vaccin témoin, ont reçu 1 000 UFP du virus ZEBOV (variante Kikwit) par inoculation IM 28 jours après la vaccination. Six autres singes ont reçu le virus de Marburg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun animal ayant reçu le vaccin n'a montré de signe clinique de maladie après avoir reçu le virus ZEBOV homologue. Les animaux ayant reçu le vaccin qui ont reçu le virus de Marburg hétérogène ont montré les premiers signes cliniques de maladie au jour 4. Les animaux ayant reçu le vaccin témoin ont commencé à montrer des signes cliniques de maladie au jour 3 après l'administration du virus ZEBOV. Une légère virémie pour le rVSV, de nature transitoire, a été détectée au jour 2 après la vaccination. • Au jour 28 après la vaccination, tous les animaux ayant reçu le vaccin présentaient des titres d'anticorps IgG faibles à modérés contre la GP du virus ZEBOV. Les titres d'anticorps neutralisants n'étaient pas détectables avant l'administration du virus, mais sont devenus positifs 14 et 28 jours après. • Après la vaccination, aucun animal ne montrait de symptômes cliniques. • Les taux d'IFN-γ et de TNF-α n'étaient pas détectables avant l'administration du virus ZEBOV, mais sont devenus positifs par la suite. • Tous les animaux ayant reçu le vaccin qui ont survécu à l'administration du virus homologue ont reçu le virus Ebola Soudan (souche présente dans les régions de Gulu) hétérologue. Trois animaux sont décédés aux jours 6 et 7 après l'administration du deuxième virus et présentaient des signes clairs de virémie pour le virus Ebola Soudan. Le modèle d'administration du virus à des macaques n'était pas uniformément létal.

Étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions
<p>Référence Marzi <i>et al.</i> 2015 (36)</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5×10^7 UFP <p>Vaccin rVSV témoin (GP du virus de Marburg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5×10^7 UFP <p>Moment de l'administration Pré-exposition : 28, 21, 14, 7 ou 3 jours avant l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale</p> <p>Voie d'administration IM</p>	<p>Quinze macaques de Buffon, dont deux ou trois ont été affectés de façon aléatoire pour recevoir le vaccin 28, 21, 14, 7 ou 3 jours avant l'administration du virus, ont reçu 1 000 UFP du virus ZEBOV (variante Makona) par inoculation IM. Trois animaux ont reçu le vaccin témoin.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les animaux témoins et un animal vacciné depuis 3 jours ont présenté une grave fièvre hémorragique à virus Ebola et ont été euthanasiés de 5 à 8 jours après l'administration du virus. Deux autres animaux vaccinés depuis 3 jours ont présenté des symptômes de maladie légers ou modérés et ont survécu, l'un ne présentant plus aucun signe d'infection par le virus ZEBOV au jour 9 et l'autre ne présentant aucune virémie détectable pour le virus ZEBOV. Les animaux qui ont reçu le vaccin aux jours 28, 21, 14 et 7 avant l'administration du virus n'ont présenté aucun signe clinique de maladie ni aucune virémie pour le virus ZEBOV, et tous ont survécu. • Au moment de l'administration du virus, les animaux des groupes de vaccination au jour 28, 21 et 14 ont présenté une puissante réponse des IgG spécifiques de la GP du virus ZEBOV. Les titres, chez les animaux des groupes de vaccination aux jours 7 et 3, étaient à peu près semblables aux valeurs initiales au moment de l'administration du virus. Seuls les animaux vaccinés aux jours 28, 21 et 14 présentaient un taux d'anticorps neutralisants au moment de l'administration du virus, et tous les animaux survivants présentaient une hausse des titres sériques d'anticorps neutralisants. • Les animaux avaient un comportement normal après la vaccination et ne présentaient aucun effet indésirable détectable. • Tous les animaux témoins montraient une augmentation marquée de l'IL-1β, de l'IL-6, de l'IL-15, de l'IFN-γ, de l'IL-10 et de la protéine MCP-1 après l'administration du virus, conforme au choc cytokinique indiquant une fièvre hémorragique à virus Ebola grave ou létale. Les animaux vaccinés

Étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions
			<p>aux jours 28, 21, 14 et 7 présentait un taux faible à indétectable de ces cytokines et chimiokines, faisant état d'une maîtrise efficace de la réplication du virus ZEBOV. Les animaux vaccinés au jour 3 présentait des taux intermédiaires de ces cytokines et chimiokines aux jours 3, 6 et 9 après l'administration du virus. Un animal de ce groupe a succombé à l'infection et présentait des taux semblables à ceux des animaux témoins, tandis que les survivants présentait au jour 14 des taux semblables à ceux observés dans les autres groupes vaccinés.</p>
<p>Référence Marzi <i>et al.</i> 2013 (37)</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP : • 1 × 10⁷ UFP</p> <p>Vaccin rVSV témoin (GP du virus de Marburg) : • 1 × 10⁷ UFP</p> <p>Moment de l'administration Pré-exposition : 35 ou 28 jours avant l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale</p> <p>Voie d'administration IM</p>	<p>Une cohorte de 20 macaques de Buffon mâles, dont 16 ont reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP et quatre, le vaccin témoin, ont reçu 1 000 UFP du virus ZEBOV (variante Kikwit) par inoculation IM au jour 28 après la vaccination. Des 16 animaux ayant reçu le vaccin, quatre étaient des témoins ne présentant aucune carence en cellules, quatre présentait une carence en lymphocytes T CD4+ avant et pendant la vaccination, quatre présentait une carence en lymphocytes T CD8+ avant et pendant la vaccination et quatre</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les animaux présentant une carence en lymphocytes T CD4+ et les animaux témoins ont succombé à la maladie au jour 5 à 8 après l'administration du virus ZEBOV. Ceux qui présentait une carence en CD8+ ont survécu, ce qui semble indiquer que les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle minime dans la protection conférée par le vaccin. Les animaux qui présentait une carence en lymphocytes B CD20+ ont survécu, ce qui semble indiquer un dysfonctionnement de leur modèle de déplétion. Aucun anticorps IgG spécifique de la GP du virus ZEBOV n'a été détecté chez les animaux qui ont succombé à l'infection. La déplétion des lymphocytes T CD4+ avant et pendant la vaccination a empêché ces lymphocytes de favoriser la réponse médiée par les lymphocytes B ou les anticorps, ce qui a entraîné une pénurie complète d'anticorps spécifiques de la GP identique à celle des animaux témoins et, à terme, le décès. Les animaux qui présentait une déplétion des lymphocytes T CD4+ lors de l'administration du virus ont survécu, ce qui indique que l'immunité des

Étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions
		<p>présentaient une carence en lymphocytes B CD20+ avant et pendant la vaccination. Une deuxième cohorte de six animaux, dont cinq ont reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP et un a reçu le vaccin témoin, ont reçu le virus au jour 35. Dans cette deuxième cohorte, quatre animaux présentaient une carence en lymphocytes T CD4+ au moment de l'administration du virus, et deux étaient des témoins ne présentant aucune carence qui ont reçu soit le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP, soit le vaccin rVSV témoin.</p>	<p>lymphocytes T CD4+ joue un rôle minime dans la protection conférée par le rVSV, comparativement aux lymphocytes T favorisant la réponse humorale. Les animaux qui présentaient une carence en lymphocytes B CD20+ ont présenté une solide réponse des IgG, ce qui pourrait indiquer que la déplétion était sans doute incomplète dans les tissus lymphoïdes secondaires. À part le groupe présentant une carence en lymphocytes T CD4+, tous les animaux ayant reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP ont obtenu une solide réponse des anticorps neutralisants au jour de l'administration du virus (jour 28 après la vaccination).</p>
<p>Référence Marzi <i>et al.</i> 2016 (38)</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 × 10⁷ UFP (1 dose) • 1 × 10⁷ UFP (2 doses) <p>Vaccin rVSV témoin (GP du virus de Marburg) : 1 × 10⁷ UFP (2 doses)</p>	<p>En tout, 15 macaques rhésus adultes ont reçu 1 000 UFP du virus ZEBOV (variante Makona) par inoculation IM. De ceux-là, trois ont reçu une dose complète du vaccin une heure après l'administration du virus à une concentration létale; trois, une dose complète 24 heures après; trois, une demi-dose une heure et 24 heures après; trois, le</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes quant à la survie au jour 10 : tous les témoins non vaccinés, un animal vacciné à une heure, un animal vacciné à 24 heures et deux animaux vaccinés à une heure et à 24 heures ont été euthanasiés parce qu'ils présentaient des symptômes de fièvre hémorragique à virus Ebola. Un autre animal vacciné une heure après l'administration du virus a été euthanasié au jour 28 après avoir survécu à la phase aiguë de la MVE, car il présentait des symptômes neurologiques et une pneumonie. Tous les autres animaux ayant reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP ont survécu. En tout, les animaux ayant reçu le vaccin montraient un taux

Étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions
	<p>Moment de l'administration Post-exposition : 1 heure ou 24 heures après l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale</p> <p>Voie d'administration IM</p>	vaccin témoin une heure et 24 heures après; et trois témoins n'ont pas été vaccinés.	<p>de survie de 44 %. Un taux d'ARN du rVSV a été détecté chez tous les animaux vaccinés dès 12 heures après la vaccination et a persisté au moins jusqu'au jour 3 après l'infection par le virus ZEBOV, et était indétectable au jour 6. Une protection semblable a été conférée par le vaccin témoin (deux animaux sur trois ont survécu à l'administration du virus).</p> <ul style="list-style-type: none"> • La réponse des anticorps IgM spécifiques à la GP du virus ZEBOV était indétectable ou très faible au cours des neuf premiers jours suivant l'administration du virus ZEBOV et était semblable entre les survivants et les non-survivants. Au jour 9, le taux d'IgM a augmenté chez les survivants à peu près au moment où le taux sérique d'IgG est devenu détectable. • Tous les animaux présentaient un faible taux d'IFN-α jusqu'à trois jours après l'administration du virus, puis ce taux a augmenté sans différence significative entre les groupes. Au jour 6 après l'administration du virus, le taux d'IFN-α a diminué chez les survivants (peut-être grâce à la maîtrise de l'infection au virus ZEBOV) et a augmenté chez les non-survivants et les témoins non vaccinés. La production d'IFN-γ était faible chez tous les animaux jusqu'au jour 6 après l'administration du virus, est restée faible chez les survivants et a augmenté significativement chez les non-survivants et les témoins non vaccinés.
<p>Référence Mire <i>et al.</i> 2012 (39)</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1×10^7 UFP 	En tout, 21 macaques de Buffon mâles en bonne santé ont reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP (n = 7), le vaccin rVSV	<ul style="list-style-type: none"> • Deux des trois animaux qui ont reçu le rVSV de type sauvage ont montré des symptômes neurologiques graves, contrairement aux animaux qui ont reçu le véhicule témoin, le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP ou le vaccin rVSV contenant la GP du virus de

Étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions
	<p>Vaccin rVSV témoin (GP du virus de Marburg ou de type sauvage) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 × 10⁷ UFP <p>Véhicule témoin de surnageant de culture de cellule Vero clarifié et inactivé par la chaleur</p> <p>Voie d'administration Injection intrathalamique</p>	<p>contenant la GP du virus de Marburg (n = 7), le rVSV de type sauvage (n = 3) ou le véhicule témoin (n = 4) par inoculation intrathalamique.</p>	<p>Marburg. D'importantes lésions des tissus neurax ont été décelées par examen histologique chez les trois animaux qui ont reçu le vaccin rVSV de type sauvage, mais aucune lésion significative n'a été observée dans les groupes filovirus ni véhicule témoin.</p>
<p>Référence Qiu <i>et al.</i> 2009 (40)</p>	<p>Vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 × 10⁷ UFP <p>Vaccin rVSV témoin (GP du virus de Marburg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 × 10⁷ UFP <p>Moment de l'administration Pré-exposition : 28 jours avant l'administration du virus ZEBOV à une concentration létale</p> <p>Voie d'administration IM, orale ou intranasale</p>	<p>Sur 12 macaques de Buffon adultes, 10 ont reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP par voie orale (n = 4), par voie intranasale (n = 4) ou par voie IM (n = 2), et deux ont reçu le vaccin témoin, puis 1 000 UFP du virus ZEBOV (variante Kikwit) par inoculation IM 28 jours après la vaccination.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun des animaux qui ont reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP n'a montré de signes de maladie clinique après l'administration du virus ZEBOV. Les témoins ont présenté des symptômes associés à la fièvre hémorragique à virus ZEBOV et ont été euthanasiés au jour 6. • Une puissante réponse des anticorps a été détectée chez tous les animaux qui ont reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP, quelle que soit la voie d'administration. Entre les jours 14 et 21 après la vaccination, tous les animaux qui ont reçu le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP présentaient des taux élevés d'IgA, d'IgM et d'IgG contre la GP du virus ZEBOV. Les titres d'anticorps neutralisants étaient faibles, mais détectables, après la vaccination. • Une augmentation, faible ou relativement stable, du nombre de cellules T CD3+, CD4+ et CD8+ a été observée après l'administration du virus par toutes

Étude	Intervention*	Population	Résumé des principales conclusions
			les voies de vaccination, tandis que les témoins ont démontré une perte typique de lymphocytes. Les trois voies d'administration du vaccin induisent la production d'IL-2 et d'IFN-γ et les réponses de la mémoire à long terme.

Abréviations : GP : glycoprotéine; IgG : immunoglobuline G; IgM : immunoglobuline M; IM : intramusculaire; rVSV : vaccin recombinant au virus de la stomatite vésiculaire; rVSVΔG-ZEBOV-GP : vaccin recombinant constitué du virus de la stomatite vésiculaire contre le virus Ebola Zaïre; UFP : unité formant plaque; VIH1 : virus de l'immunodéficience humaine-simienne; ZEBOV : virus Ebola Zaïre.

* Le vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP est également appelé « vaccin V920 à virus Ebola Zaïre ».

ANNEXE E : MOYENNE GÉOMÉTRIQUE DES TITRES OBSERVÉE DANS LES ÉTUDES RETENUES SUR L'HUMAIN, PAR DOSE DU VACCIN RVSVDG-ZEBOV-GP

Étude	n	Estimation de la MGT après la vaccination, UE/mL (IC à 95 %)*								
		Jour 0	Jour 7	Jour 14	Jour 28	Jour 56	Jour 84	Jour 180	Année 1	Année 2
3 × 10³ UFP										
Agnandji <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁹⁾	20	24 (9-60)	-	-	81 (35-184)	43 (14-131)	-	-	-	-
Heppner <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁴⁾	64	-	54,1 (48,4-60,6)	96,6 (70,9-131,8)	921,0 (629,4-1347,5)	1162,3 (819,3-1650,7)	1314,7 (896,2-1928,6)	959,5 (680,0-1354,0)	941,7 (628,5-1411,1)	-
3 × 10⁴ UFP										
Agnandji <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁹⁾	20	23 (9-63)	-	-	489 (264-908)	633 (305-1314)	-	-	-	-
Heppner <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁴⁾	64	-	58,1 (51,3-65,8)	150,9 (109,5-207,8)	866,2 (616,5-1217,1)	1015,6 (739,4-1394,9)	1099,7 (794,1-1522,1)	709,9 (515,2-978,1)	789,4 (538,2-1157,9)	-
1 × 10⁵ UFP										
EISherif <i>et al.</i> 2017 ⁽¹³⁾	10	-	-	96,8 (36,9-253,7)	636,2 (258,6-1565,2)	824,9 (341,7-1991,4)	993,6 (469,6-2102,1)	1169,7 (586,4-2333,2)	-	-
3 × 10⁵ UFP										
Agnandji <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁹⁾	20	33,7 (27,6-41,1)	-	-	540,2 (254,4-1146,7)	809,9 (355,3-1846,1)	654,0 (333,1-1283,9)	375,2 (189,9-741,2)	602,3 (357,9-1013,7)	-
Heppner <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁴⁾	64	-	53,9 (49,1-59,2)	140,6 (104,5-189,3)	1131,4 (847,1-1511,1)	1405,0 (1037,1-1903,5)	1449,2 (1059,4-1982,4)	927,4 (670,5-1282,6)	975,2 (659,9-1441,1)	-
Huttner <i>et al.</i> 2015 ⁽¹⁵⁾	51	30,0 (28,9-31,1)			267,4 (175,3-407,9)		824,9 (576,7-1179,9)	583,9 (407,5-836,5)	618,2 (412,0-927,6)	440,8 (297,8-652,5)

Étude	n	Estimation de la MGT après la vaccination, UE/mL (IC à 95 %)*								
		Jour 0	Jour 7	Jour 14	Jour 28	Jour 56	Jour 84	Jour 180	Année 1	Année 2
5 × 10⁵ UFP										
EISherif <i>et al.</i> 2017 ⁽¹³⁾	10	-	-	110,5 (34,0- 359,1)	603,5 (286,0- 1273,5)	792,8 (279,1- 2252,2)	876,7 (410,1- 1874,3)	928,1 (481,4- 1789,4)	-	-
3 × 10⁶ UFP										
Agnandji <i>et al.</i> 2016 ⁽¹⁶⁾	10	25,0 (-)	-	-	1392,9 (893,7- 2170,8)	-	-	903,9 (506,7- 1612,2)	-	-
Agnandji <i>et al.</i> 2016 ⁽¹⁶⁾	20	34,0 (25,1- 46,2)	-	-	1005,2 (655,2- 1542,1)	1054,9 (721,6- 1542,3)	1018,9 (711,0- 1460,2)	756,9 (520,1- 1101,5)	667,9 (484,7- 920,2)	-
Agnandji <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁹⁾	39	40,6 (29,2- 56,5)	-	-	1245,0 (778,4- 1991,2)	1330,7 (829,7- 2134,1)	994,0 (629,0- 1571,0)	684,6 (479,6- 977,2)	616,1 (441,3- 860,1)	-
EISherif <i>et al.</i> 2017 ⁽¹³⁾	10	-	-	187,3 (126,0- 278,4)	1321,3 (830,2- 2102,9)	1152,6 (771,3- 1722,5)	992,6 (583,3- 1689,1)	895,7 (437,2- 1835,1)	-	-
Heppner <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁴⁾	80	-	54,9 (50,4- 59,8)	249,2 (197,1- 315,0)	1376,7 (1063,7- 1781,7)	1547,4 (1207,8- 1982,6)	1600,0 (1224,7- 2090,2)	1087,6 (831,4- 1422,7)	1201,4 (908,0- 1589,7)	-
Regules <i>et al.</i> 2017 ⁽¹²⁾	10*	-	-	283 (150-534)	1300 (831- 2034)	2599 (1537- 4395)	2263 (1485- 3449)	2786 (1248- 6218)	-	-
9 × 10⁶ UFP										
Heppner <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁴⁾	50	-	56,7 (45,3- 70,9)	241,6 (160,4- 364,1)	919,0 (660,0- 1279,6)	1029,3 (743,8- 1424,4)	-	786,6 (555,6- 1113,6)	942,7 (644,8- 1378,4)	-
1 × 10⁷ UFP										
Huttner <i>et al.</i> 2015 ⁽¹⁵⁾	35	32,6 (28,2- 37,7)	-	-	821,2 (579,7- 1163,5)	-	1332,1 (955,9- 1856,5)	747,6 (539,1- 1036,9)	1005,7 (697,4- 1450,4)	761,3 (516,2- 1122,8)

Étude	n	Estimation de la MGT après la vaccination, UE/mL (IC à 95 %)*								
		Jour 0	Jour 7	Jour 14	Jour 28	Jour 56	Jour 84	Jour 180	Année 1	Année 2
2 × 10⁷ UFP										
Agnandji <i>et al.</i> 2016 ⁽¹⁶⁾	10	30,8 (23,0-41,1)	-	-	1969,8 (1249,6-3105,2)	-	-	1600,0 (974,3-1612,2)	-	-
Agnandji <i>et al.</i> 2016 ⁽¹⁶⁾	20	29,4 (29,4-29,4)	-	-	785,3 (571,8-1078,7)	944,6 (625,8-1425,7)	946,8 (695,5-1288,9)	877,9 (625,7-1231,9)	1083,1 (766,8-1529,8)	-
Agnandji <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁹⁾	56	69,1 (39,7-120,2)	-	-	1503,0 (943,6-2394,0)	2589,5 (1625,2-4126,0)	1825,7 (1133,6-2940,2)	1514,4 (972,1-2359,3)	1433,3 (571,8-3592,7)	-
Bolay <i>et al.</i> 2019 ⁽²⁶⁾	210	161 (-)	-	-	1357 (1122-1641)	-	-	-	-	-
Halperin <i>et al.</i> 2017 ⁽²⁵⁾	796	< 36,1 (< 36,1 - < 36,1)	-	-	1262,0 (1168,9-1362,6)	-	-	1113,4 (1029,5-1204,0)	1078,4 (960,6-1210,7)	1029,9 (916,3-1157,5)
Heppner <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁴⁾	50	-	54,8 (48,9-61,5)	426,0 (286,8-632,8)	1624,3 (1146,4-2301,5)	1805,0 (1356,6-2401,6)	-	1520,9 (1151,3-2009,1)	1387,9 (1050,6-1833,6)	-
Kennedy <i>et al.</i> 2017 ⁽²⁰⁾	500	-	83 (76-89)	-	1000 (910-1099)	-	-	781 (721-847)	818 (752-889)	-
Regules <i>et al.</i> 2017 ⁽¹²⁾	10**	-	-	857 (502-1465)	4079 (2601-6396)	3733 (2085-6682)	2743 (1634-4604)	2540 (1196-5396)	-	-
5 × 10⁷ UFP										
Huttner <i>et al.</i> 2015 ⁽¹⁵⁾	16	31,9 (28,4-36,0)	-	-	1383,0 (996,0-1920,4)	-	1993,7 (1547,9-2567,8)	865,7 (6306-1188,6)	1037,9 (804,2-1339,6)	707,8 (546,6-916,4)

Étude	n	Estimation de la MGT après la vaccination, UE/mL (IC à 95 %)*								
		Jour 0	Jour 7	Jour 14	Jour 28	Jour 56	Jour 84	Jour 180	Année 1	Année 2
1 × 10 ⁸ UFP										
Halperin <i>et al.</i> 2017 ^(25, 30)	264	< 36,1 (< 36,1- < 36,1)	-	-	1291,9 (1126,9- 1481,2)	-	-	1189,5 (1036,7- 1364,9)	1135,5 (934,8- 1379,3)	1123,2 (923,1- 1366,5)
Heppner <i>et al.</i> 2017 ⁽¹⁴⁾	45	-	65,0 (51,3- 82,3)	475,7 (344,8- 656,2)	1837,9 (1366,3- 2472,3)	2078,9 (1655,7- 2610,4)	-	1927,0 (1419,6- 2615,8)	1786,5 (1345,4- 2372,4)	-
Regules <i>et al.</i> 2017 ⁽¹²⁾	10**	-	-	888 (448- 1760)	4079 (2740- 6070)	4525 (1933- 10597)	3940 (1501- 10343)	2786 (1169- 6638)	-	-

Abréviations : n : taille de l'échantillon; UFP : unité formant plaque; UE : unité ELISA.

* Les résultats d'immunogénicité correspondent à l'unité ELISA relative aux anticorps de la classe des immunoglobulines G spécifiques de la glycoprotéine d'enveloppe du virus Ebola Zaïre.

** Sujets vaccinés qui n'ont pas reçu une deuxième dose du vaccin rVSVΔG-ZEBOV-GP au jour 28 après l'administration de la première dose.

