

MALADIES
INFECTIEUSES

DÉCEMBRE 2022

DONNÉES DE SURVEILLANCE

BILAN DU SUIVI DES CONTACTS
À RISQUE DES CAS PROBABLES
ET CONFIRMÉS D'INFECTION
PAR LE VIRUS MONKEYPOX,
MAI - JUILLET 2022

Résumé

Bilan du suivi des contacts à risque des cas probables et confirmés d'infection par le virus Monkeypox, mai - juillet 2022

Le suivi des personnes-contacts à risque des cas probables et confirmés d'infection par le virus Monkeypox (MKP) a permis de documenter les caractéristiques de transmission secondaire du virus. Entre le 19 mai et le 10 juillet 2022, au niveau national, 833 personnes-contacts à risque ont été déclarées par les cas, 72 % étaient des hommes et l'âge médian était de 36 ans. Les partenaires sexuels étaient le groupe le plus à risque d'infection avec un taux d'attaque secondaire de 21,8 %. Le taux d'attaque secondaire était significativement plus faible pour les autres types de contact (6,1 % pour l'entourage familial/amical/voisinage et 1,9 % pour les personnes appartenant au même foyer). L'étude a également montré que parmi 495 personnes-contacts retenues pour analyser la proportion de sujets vaccinés, 57 % ont bénéficié d'une vaccination en post-exposition (VPE) avec un vaccin antivariolique de 3^e génération. La proportion chez les contacts partenaires sexuels était de 68 %. Les délais médians entre le premier contact ou le dernier contact à risque et la vaccination étaient de 11,5 jours et 7 jours respectivement. Nos résultats montrent que la vaccination en post-exposition a permis de réduire le risque d'infection secondaire chez les sujets-contacts, en particulier pour les partenaires sexuels chez qui ce risque était près de quatre fois plus élevé chez les non vaccinés par rapport aux vaccinés. L'efficacité de la vaccination en post-exposition a pu être estimée à 79,3 % (IC95 % : 51,9-92,1) pour l'ensemble des sujets-contacts et à 75,8 % (IC95 % : 35,9-91,8) pour les partenaires sexuels. Malgré les différents biais inhérents à l'étude, celle-ci apporte des résultats et des enseignements utiles pour évaluer les stratégies de *contact-tracing* et de vaccination en post-exposition mises en œuvre pour freiner la diffusion du virus. Elle permet de disposer de premières données d'efficacité vaccinale en vie réelle de cette stratégie d'utilisation des vaccins antivarioliques de 3^e génération pour la prévention des infections secondaires par le virus MKP.

MOTS CLÉS : MONKEYPOX, VARIOLE DU SINGE, VACCIN ANTIVARIOLIQUE, VACCINATION POST-EXPOSITION, SUIVI DE CONTACTS

Citation suggérée : Bilan du suivi des contacts à risque des cas probables et confirmés d'infection par le virus Monkeypox, mai - juillet 2022. Saint-Maurice : Santé publique France, 2022. 20 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2534-6539 / ISBN-NET : 979-10-289-0819-5 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : DÉCEMBRE 2022

Abstract

Follow-up of at-risk contacts of confirmed and probable cases of Monkeypox virus, May – July 2022

Contact tracing was implemented to follow-up at-risk contacts of probable and confirmed cases of Monkeypox (MPX) and characterize secondary transmission. Between 19 May and 10 July 2022, 833 at-risk contacts were reported by MPX cases; 72% were male and the median age was 36 years. Sexual partners were the group with the highest risk of transmission with a secondary attack rate of 21.8%. The secondary attack rate was significantly lower for other types of contact (6.1% for family/friends/neighbours, and 1.9% for persons living in the same household). The study also showed that among 495 contacts included in the analysis of vaccine uptake, 57% received post-exposure vaccination with the post-exposure vaccination with the third generation smallpox vaccines. The vaccine uptake among sexual partners was 68%. The median time between the first contact or the last contact and vaccination was 11.5 days and 7 days respectively. Our results show that post-exposure vaccination reduced the risk of secondary infection among at-risk contacts especially for sexual partners, where the risk was almost 4 times higher in unvaccinated individuals than in vaccinated individuals. The effectiveness of post-exposure vaccination was estimated at 79.3% (IC 95%: 51.9-92.1) for all contacts and 75.8% (IC 95%: 35.9-91.8) for sexual partners. Despite the various biases in the study, it provides useful results and lessons for evaluating contact-tracing and post-exposure vaccination strategies implemented to limit the spread of the virus. It provides the first real-life vaccine effectiveness estimate of the post-exposure strategy using third generation smallpox vaccines to prevent secondary MPX infections.

KEY WORDS: MONKEYPOX, SMALLPOX VACCINE, POST-EXPOSURE VACCINATION, CONTACT TRACING

Abréviations

ARS	Agence régionale de santé
EV	Efficacité de la vaccination
HAS	Haute Autorité de santé
HSH	Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes
MKP	<i>Monkeypox</i> (variole du singe)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
VPE	Vaccination post-exposition

Remerciements

Santé publique France tient à remercier les équipes d'investigation dans les ARS ayant contribué au recueil des données sur les personnes-contacts, ainsi que les professionnels de santé de la Réserve sanitaire mobilisés à Santé publique France ayant apporté leur appui pour rappeler les contacts et améliorer la complétude des informations.

Sommaire

Résumé.....	2
Abstract.....	3
Abréviations	4
Remerciements	4
1. INTRODUCTION	6
2. OBJECTIFS.....	6
3. MÉTHODES	7
3.1. Définition des contacts à risque	7
3.2. Recueil de données	7
3.3. Saisie et traitement des données	7
3.4. Analyse de données	8
4. RÉSULTATS	10
4.1. Description de la population d'étude	10
4.2. Mise en œuvre de la vaccination post-exposition.....	10
4.3. Proportion de personnes-contacts ayant reçu une vaccination post-exposition selon leurs caractéristiques individuelles.....	11
4.4. Estimation du taux d'attaque secondaire.....	13
4.5. Évaluation de l'efficacité de la stratégie de vaccination post-exposition	14
4.6. Analyse de sensibilité	15
5. DISCUSSION	16
Références bibliographiques	19
Annexe 1 : Diagramme de flux de traitement des données sur les personnes-contacts à risque des cas probables et confirmés d'infection par Monkeypox	20

1. INTRODUCTION

Le virus de la variole du singe, ou Monkeypox (MKP), est un virus de la famille des Orthopoxvirus endémique dans certains pays africains. Entre les mois de mai et juillet 2022, une épidémie de Monkeypox a été observée dans de nombreux pays européens et dans le monde avec une majorité de cas chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Lors de cette épidémie, une transmission de personne à personne a été observée. La transmission peut être directe lors de contacts rapprochés avec des personnes symptomatiques (contact avec des lésions, des fluides biologiques, ou des gouttelettes respiratoires) ou indirecte par le biais d'objets contaminés [1].

Dès l'apparition des premiers cas d'infection par le virus Monkeypox (MKP) en France en mai 2022, un dispositif d'identification et de suivi des personnes-contacts a été mis en place par les autorités sanitaires. Les objectifs de ce dispositif étaient d'évaluer le niveau de risque de contracter la maladie des personnes-contacts (selon le type de lien avec le cas index) et de recommander aux personnes considérées comme contacts à risque une auto-surveillance des symptômes évocateurs pendant 21 jours et une vaccination post-exposition (VPE).

En France, la VPE a été recommandée par la Haute Autorité de santé (HAS) dès le 20 mai 2022 aux personnes adultes identifiées comme personne-contact à risque autour des cas probables et confirmés d'infection par MKP [2]. La VPE repose sur l'administration de vaccin antivariolique de 3^e génération (Imvanex[®] ou Jynneos[®]) et doit être idéalement administrée dans les 4 jours suivant le contact à risque et au maximum 14 jours plus tard, selon un schéma à 2 doses (ou 1 seule dose pour les personnes ayant été vaccinées contre la variole dans l'enfance, ou 3 doses pour les sujets immunodéprimés). Selon l'avis HAS du 16 juin 2022, la VPE est à envisager au cas par cas chez les enfants-contacts à risque [3].

2. OBJECTIFS

Un recueil des données de suivi des personnes-contacts à risque des cas probables et confirmés d'infection par MKP a été mis en place, avec les objectifs suivants :

- Estimer la proportion de personnes-contacts à risque vaccinées ;
- Estimer le taux d'attaque secondaire selon le type de lien avec le cas index, l'âge et le statut vaccinal des personnes-contacts ;
- Évaluer l'efficacité en vie réelle de la stratégie de VPE pour prévenir les cas secondaires d'infection par MKP.

3. MÉTHODES

3.1. Définition des contacts à risque

Le dispositif de suivi des personnes-contacts a concerné les contacts à risque tels que définis dans la conduite à tenir de Santé publique France [4] :

- Personnes ayant eu un contact physique direct non protégé sans notion de durée avec la peau lésée ou les fluides biologiques d'un cas probable ou confirmé symptomatique (ex : rapports sexuels...) ou contact physique indirect (partage d'ustensiles de toilette, contact avec textile...)
- Personnes ayant eu un contact non protégé à moins de 2 mètres pendant au moins trois heures avec un cas probable ou confirmé symptomatique (ex : ami proche, partage d'un bureau ou lieu de vie...)

Les personnes-contacts à risque étaient identifiées autour des cas probables et des cas confirmés d'infection par MKP selon les définitions de cas élaborées par Santé publique France (cf. définitions de cas du 20/05/2022, du 24/05/2022 et du 13/06/2022).

3.2. Recueil de données

Les personnes-contacts à risque ont été incluses entre le 19 mai et le 10 juillet 2022, avec un suivi des derniers contacts inclus jusqu'au 31 juillet 2022. Chaque contact à risque identifié lors de l'entretien avec les cas probables ou confirmés a été suivi par l'ARS pendant 21 jours après le dernier contact à risque avec le cas probable ou confirmé. La période de 21 jours a été définie en référence au délai d'incubation rapporté pour l'infection par MKP, en moyenne de 8,5 jours et pouvant aller jusqu'à 21 jours [5]. Les données individuelles ont été recueillies à partir d'un questionnaire incluant des données sociodémographiques, le code d'anonymat du contact et du cas index (généré en utilisant la calculette d'anonymisation pour les maladies à déclaration obligatoire), le type de lien entre le contact et le cas index, les dates de premier et de dernier contact à risque, le statut vaccinal pour la vaccination antivariolique avant 1980, le statut vaccinal pour la VPE par vaccin antivariolique de 3^e génération (Imvanex[®] ou Jynneos[®]) et la date de vaccination, et le classement final à l'issue des 21 jours de suivi (selon l'apparition de symptômes évocateurs d'infection par MKP et le résultat des tests éventuels réalisés).

3.3. Saisie et traitement des données

Les données ont été recueillies par les ARS et saisies par les personnes chargées des investigations (ARS ou Santé publique France) selon différentes modalités d'organisation : saisie dans Excel, saisie dans un questionnaire dématérialisé (DematSocial©). Santé publique France a ensuite centralisé et compilé les données pour constituer une base nationale anonymisée.

Des recodages ont été réalisés pour le classement final à la fin des 21 jours de suivi afin de conserver trois modalités selon la définition de cas en vigueur pendant cette période :

- 1) contact devenu cas confirmé : personne-contact ayant un résultat positif en RT-PCR MKP ou qPCR générique du genre Orthopoxvirus ;
- 2) contact devenu cas probable : personne-contact ayant déclaré avoir développé des symptômes évocateurs d'infection par MKP mais sans résultat de test biologique (non testée ou test prévu lors du dernier appel par l'ARS sans résultat biologique connu) ;
- 3) contact n'ayant pas développé de symptômes évocateurs d'infection par MKP pendant toute la durée du suivi.

Neuf personnes-contacts pour lesquelles il était rapporté des symptômes évocateurs d'infection par MKP mais un test PCR négatif n'ont pas été intégrées dans les analyses.

Compte-tenu de la proportion importante de personnes-contacts perdues de vue au cours du suivi, le classement final des perdus de vue a été complété en croisant la base des contacts (1) avec la base des cas probables et confirmés d'infection par MKP au 31/07/2022 (2). Le croisement a été réalisé à partir du code d'anonymat des individus lorsque celui-ci était valide et après vérification de la chronologie des événements (date de contact et/ou date d'entretien renseignées dans la base des contacts vs. date de début des signes renseignée dans la base des cas). Les recodages suivants ont été appliqués :

- Personne-contact figurant dans la base des contacts (1) mais pas dans celle des cas (2) => non cas
- Personne-contact figurant dans la base des contacts (1) et dans la base des cas (2) => contact devenu cas probable ou confirmé selon le statut renseigné dans la base des cas (2)

Le délai entre le contact à risque avec le cas index et la VPE de la personne-contact a été documenté à partir de la date de premier contact (ou seulement dernier contact si premier contact non renseigné). La date de premier contact a été privilégiée car elle permet d'éviter de conclure à tort à un échec vaccinal alors que celui-ci est en fait lié à une vaccination trop tardive.

3.4. Analyse de données

Le traitement et l'analyse des données ont été réalisés avec le logiciel R.

Une analyse descriptive des personnes-contacts a été réalisée à partir des données sociodémographiques renseignées. L'âge est décrit de façon quantitative ou à l'aide d'une variable catégorielle à trois modalités : 0-14 ans, 15-42 ans, 43 ans et plus. Le seuil de 43 ans correspond aux personnes nées avant ou après l'arrêt de la vaccination obligatoire contre la variole en France (arrêt ayant été déclaré en 1979). Dans cette analyse, nous considérons que les personnes âgées de moins de 43 ans n'ont pas pu être vaccinées dans leur enfance. La couverture vaccinale de la vaccination antivariolique a été estimée pour les personnes âgées de 43 ans et plus.

Les variables décrivant le type de lien entre le contact et le cas ont été regroupées en une seule variable pour ne conserver que des catégories mutuellement exclusives selon la hiérarchie suivante lorsque plusieurs catégories étaient cochées : partenaire sexuel, même foyer (hors partenaire sexuel), voisin/ami/famille (hors partenaire sexuel et même foyer), puis les autres catégories (milieu de soins, milieu scolaire ou universitaire, partenaire de sport, voisin de transport, collègues).

Les taux d'attaque ont été estimés à partir du nombre de cas probables et confirmés parmi l'ensemble des contacts et en fonction de certaines caractéristiques individuelles (âge, type de lien, statut vaccinal). Les analyses bivariées ont été réalisées en utilisant un test de Chi-deux ou un test exact de Fisher en fonction des effectifs. Pour l'ensemble des analyses, les proportions sont présentées en excluant les données manquantes pour la variable considérée.

Une proportion importante de données manquantes a été observée pour les dates (premier contact, dernier contact, vaccination) ne permettant pas de calculer le délai de vaccination après le(s) contact(s) à risque pour l'ensemble des personnes-contacts vaccinées. Différentes méthodes ont été utilisées pour décrire les indicateurs relatifs à la vaccination contre Monkeypox en fonction des délais connus ou inconnus entre le(s) contact(s) à risque et la vaccination (tableau 1). Les personnes avec un délai inconnu ont été incluses dans l'analyse principale portant sur l'efficacité vaccinale pour permettre une puissance suffisante dans les analyses. Toutefois, pour vérifier la cohérence des résultats, nous avons conduit une analyse de sensibilité en incluant uniquement les personnes pour lesquelles il était possible d'estimer le délai entre le(s) contact(s) et la vaccination (vaccination \leq 14 jours après le contact à risque).

Tableau 1 : Personnes vaccinées incluses dans les analyses descriptives de la vaccination en fonction du délai entre contact(s) à risque et vaccination

Inclusion des personnes vaccinées selon l'information disponible sur le délai entre contact(s) à risque et vaccination			
Indicateurs	Délai entre contact et vaccination inconnu	Délai entre premier (ou dernier) contact et vaccination 0-14 jours	Délai entre contact et vaccination 15-21 jours
Description du délai de mise en œuvre de la vaccination	Non	Oui	Oui
Proportion de personnes ayant reçu une VPE	Oui	Oui	Non
Efficacité vaccinale VPE – Analyse principale (1)	Oui	Oui	Non
Efficacité vaccinale VPE – Analyse de sensibilité (2)	Non	Oui Comparaison 1 ^{er} contact vs. dernier contact	Non

L'efficacité de la vaccination (EV) post-exposition pour prévenir les cas secondaires d'infection par MKP a été estimée par une approche de cohorte à partir du risque relatif d'infection par MKP chez les personnes-contacts vaccinées par rapport aux non vaccinées en utilisant la formule suivante décrite pour les études observationnelles de cohorte [6] :

$$EV = [1 - (\text{Taux d'attaque}_{\text{vaccinés}} / \text{Taux d'attaque}_{\text{non vaccinés}})] \times 100$$

Une analyse multivariée basée sur une régression de Poisson a été réalisée pour estimer l'EV ajustée sur certaines variables (âge, région de résidence).

L'EV est présentée pour les personnes-contacts âgées de 15 ans et plus : soit pour l'ensemble des personnes-contacts, soit dans une analyse restreinte aux personnes-contacts rapportées comme étant des partenaires sexuels des cas. Cette dernière analyse a été décidée compte-tenu du risque de contamination et de la couverture vaccinale qui étaient plus élevés chez les partenaires sexuels par rapport aux autres types de contacts documentés.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées pour évaluer la cohérence des résultats. Ces analyses ont été réalisées sur l'ensemble des contacts :

- Événement d'intérêt : cas confirmés d'infection par MKP (vs. cas probables et confirmés dans l'analyse principale) ;
- Exclusion des perdus de vue (ces derniers étant inclus dans l'analyse principale s'ils avaient un code d'anonymat renseigné pour le croisement avec la base des cas) ;
- Analyse limitée aux personnes ayant un délai documenté entre le premier (ou dernier) contact à risque et la vaccination, en comparant l'EV en fonction du délai (≤ 8 jours ou 9-14 jours après le premier ou dernier contact).

4. RÉSULTATS

4.1. Description de la population d'étude

Entre le 19 mai et le 10 juillet 2022, 833 personnes-contacts à risque de cas probables ou confirmés d'infection par MKP ont été rapportées au niveau national ; 72 % des personnes-contacts étaient des hommes. La distribution des personnes-contacts selon leur région de résidence était la suivante : 46 % en Île-de-France, 18 % en Occitanie, 9 % en PACA, 7 % en Nouvelle-Aquitaine, 6 % en Auvergne-Rhône-Alpes, 6 % dans le Grand Est, 4 % dans les Hauts-de-France (les autres régions représentant chacune moins de 3 % des contacts rapportés).

L'âge était connu pour 644 (77 %) personnes-contacts à risque :

- Leur âge médian était de 36 ans (Q1-Q3: 29-46 ans) ;
- 404 (63 %) personnes-contacts étaient âgées de 15 à 42 ans, 209 (33 %) de 43 ans et plus et 31 (4,8 %) étaient des enfants âgés de moins de 15 ans.

Parmi les 108 personnes-contacts âgées de 43 ans et plus avec un statut vaccinal renseigné, 69 (62 %) déclaraient avoir reçu un vaccin antivariolique dans l'enfance.

Le type de lien entre la personne-contact et le cas était renseigné pour 617 personnes-contacts (74%) :

- 194 (31 %) partenaires sexuels ;
- 186 (30 %) personnes appartenant au même foyer (hors partenaire sexuel) ;
- 178 (29 %) personnes appartenant à l'entourage familial/amical/voisinage (hors partenaire sexuel et hors foyer) ;
- 59 (10 %) personnes rapportant un autre type de contact (8 % de collègues de travail, 1 % de partenaires de sport, < 1 % de voisins de transport et de contacts en milieu scolaire/universitaire).

Les personnes-contacts partenaires sexuels étaient en très grande majorité des hommes (97 %), alors que la proportion d'hommes était plus faible dans les autres catégories : entourage familial/amical/voisinage (72 %), même foyer (62 %), autres types de contacts (44 %) ($p < 10^{-3}$).

4.2. Mise en œuvre de la vaccination post-exposition

Parmi les 510 personnes-contacts avec un statut vaccinal renseigné (61 %), 297 (58 %) ont été vaccinées. Le délai entre le contact à risque et la VPE a pu être documenté pour 120 personnes-contacts, soit 40 % des personnes vaccinées :

- 29 contacts (24 %) avec un délai renseigné uniquement entre le premier contact à risque et la vaccination ;
- 62 (52 %) contacts avec un délai renseigné uniquement entre le dernier contact à risque et la vaccination ;
- 29 contacts (24 %) ayant à la fois une date de premier contact et de dernier contact renseignée. Pour 13 d'entre eux, ces deux dates étaient identiques. Pour 16 d'entre eux, les deux dates étaient différentes (délai médian de 2 jours) et seule la date de premier contact a été considérée pour calculer le délai entre le contact et la vaccination.

Le tableau 2 et la figure 1 présentent la distribution des personnes vaccinées en fonction du délai entre le contact et la vaccination : la distribution était décalée selon que l'on considère la date de premier ou de dernier contact.

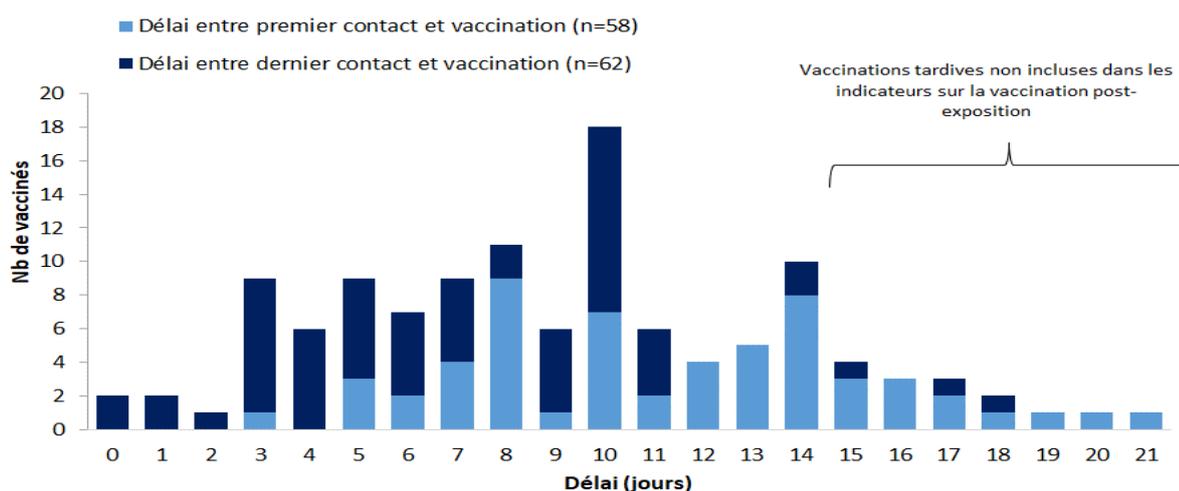
Tableau 2 : Description des délais entre le(s) contact(s) à risque et la VPE (n=120)

	Délai entre premier contact et VPE (n=58)	Délai entre dernier contact et VPE (n=91)	Délai entre premier ou dernier contact et VPE (n=120)*
Délai			
0-4 jours	1 (2 %)	22 (24 %)	20 (17 %)
5-9 jours	19 (33 %)	42 (46 %)	42 (35 %)
10-14 jours	26 (45 %)	23 (25 %)	43 (36 %)
15-21 jours	12 (21 %)	4 (4 %)	15 (13 %)
Délai médian (Q1 – Q3)	11,5 jours (3 – 14 jours)	7 jours (5 – 10 jours)	9 jours (6 – 12 jours)

* Pour 29 personnes ayant les deux dates renseignées, la date de premier contact a été utilisée

Si on exclut les vaccinations réalisées entre 15 et 21 jours après le contact, soit parmi 495 personnes-contacts à risque, 282 (57 %) ont bénéficié d'une VPE : 177 (63 %) avec un délai de vaccination inconnu, et 105 (37 %) avec un délai de vaccination renseigné (délai calculé depuis le premier ou le dernier contact ≤ 14 jours).

Figure 1 : Nombre de personnes-contacts vaccinées selon le délai entre le premier (ou dernier) contact et la VPE



4.3. Proportion de personnes-contacts ayant reçu une vaccination post-exposition selon leurs caractéristiques individuelles

Le tableau 3 présente la proportion de personnes-contacts de plus de 15 ans vaccinées en fonction des caractéristiques individuelles. La proportion de vaccinés était plus élevée chez les partenaires sexuels des cas par rapport aux personnes rapportant d'autres types de liens, ainsi que chez les hommes par rapport aux femmes. La proportion de personnes-contacts ayant reçu une VPE était plus élevée chez les personnes âgées de 43 ans et plus par rapport aux personnes plus jeunes, mais la différence n'était pas significative. Parmi les personnes âgées de 43 ans et plus, celles rapportant n'avoir jamais reçu de vaccination antivariolique dans l'enfance avaient plus souvent reçu une VPE. Parmi les 17 contacts âgés de moins de 15 ans avec une information sur la VPE, 5 (29,4 %) ont été vaccinés.

Dans les trois semaines ayant suivi les premières recommandations de VPE (S20 à S22), la proportion de personnes-contacts ayant reçu une vaccination était de 43 %. Par la suite, entre la S23 et la S28, la proportion de personnes vaccinées s'est élevée à 61 %.

Parmi les 213 personnes-contacts non vaccinées, une raison de non vaccination était renseignée pour 149 d'entre elles : refus (62 %), vaccination non indiquée (19 %), vaccination non proposée (7 %), ou autre motif sans précision (12 %).

Tableau 3 : Proportion de personnes-contacts vaccinées en fonction de leurs caractéristiques individuelles (analyse restreinte aux personnes-contacts âgées de 15 ans et plus)

Caractéristiques	Non vaccinés (%) N=199	Vaccinés (%) N=277	P-value
Sexe			0,003
Féminin	66 (53,2 %)	58 (46,8 %)	
Masculin	133 (38,1 %)	216 (61,9 %)	
Age			0,08
15-42 ans	119 (42,7 %)	160 (57,3 %)	
≥ 43 ans	41 (33,3 %)	82 (66,7 %)	
Antécédent antivariolique (≥ 43 ans)			0,03
Oui	19 (44,2 %)	24 (55,8 %)	
Non	4 (17,4 %)	19 (82,6 %)	
Type de lien			<0,001
Partenaires sexuels	42 (31,8 %)	90 (68,2 %)	
Même foyer	50 (43,9 %)	64 (56,1 %)	
Famille/amis/voisins	44 (48,9 %)	46 (51,1 %)	
Autres liens	19 (70,4 %)	8 (29,6 %)	
Région*			NC**
ARA	8 (36,4 %)	14 (63,6 %)	
BFC	4	1	
BRE	6	1	
CVL	0	1	
GE	17 (54,8 %)	14 (45,2 %)	
HDF	11 (44,0 %)	14 (56,1 %)	
IDF	87 (48,3 %)	93 (51,7 %)	
NAQ	22 (56,4 %)	17 (43,6%)	
NORM	5	5	
OCC	32 (28,6 %)	80 (71,4 %)	
PACA	7 (15,9 %)	37 (84,1 %)	

* Les proportions ne sont pas présentées pour les régions pour lesquelles le nombre de contacts est inférieur ou égal à 10

** Non calculable du fait des effectifs trop faibles

4.4. Estimation du taux d'attaque secondaire

Le classement final à la fin de la période de suivi des 21 jours était connu pour 688 (82,6 %) personnes-contacts : l'information a été documentée par les équipes d'investigation pour 478 personnes-contacts et complétée après le croisement avec la base des cas pour 210 personnes-contacts.

Parmi les 688 personnes-contacts avec un classement documenté :

- 50 (7,3 %) sont devenues des cas confirmés ;
- 11 (1,6 %) sont devenues des cas probables ayant développé des symptômes évocateurs d'infection par MKP sans confirmation biologique ;
- 627 (91,1 %) n'ont développé aucun symptôme d'infection par MKP.

Parmi les 688 personnes-contacts, le taux d'attaque secondaire d'infection par MKP était de 8,9 % (IC 95 % : 6,9 - 11,2 %). Le taux d'attaque était significativement différent en fonction du type de lien entre la personne-contact et le cas ($p < 0,001$) (tableau 4). Le taux d'attaque était également significativement associé au statut vaccinal pour la VPE et les résultats sont présentés dans la partie suivante.

Tableau 4 : Taux d'attaque secondaire d'infection par Monkeypox chez les personnes-contacts des cas probables ou confirmés d'infection par Monkeypox en fonction du type de liens entre la personne-contact et le cas

Type de liens*	Nb cas secondaires / Nb total de contacts	Taux d'attaque (%)	IC 95 %
Partenaires sexuels	37 / 170	21,8 %	15,8 – 28,8 %
Famille/amis/voisins	9 / 148	6,1 %	2,8 – 11,2 %
Même foyer	3 / 154	1,9 %	0,4 – 5,6 %

* Aucun cas rapporté pour les autres types de liens

Parmi les 27 enfants (< 15 ans) contacts à risque avec un classement final connu, 1 seul cas secondaire a été rapporté. Chez les 583 personnes âgées de 15 ans et plus, le taux d'attaque était de 9,1 % chez les 15-42 ans (IC 95 % : 6,4 - 12,4 %) et de 6,1 % (IC 95 % : 3,2 - 10,4 %) chez les 43 ans et plus ($p=0,21$).

4.5. Évaluation de l'efficacité de la stratégie de vaccination post-exposition

L'efficacité de la VPE par un vaccin antivariolique de 3^e génération a été estimée chez les personnes-contacts âgées de 15 ans et plus. Le tableau 5 présente les taux d'attaque selon le statut vaccinal et les estimations d'EV brute et ajustée. L'efficacité de la VPE ajustée est estimée à 79 % en considérant l'ensemble des contacts et à 76 % chez les partenaires sexuels.

Tableau 5 : Taux d'attaque et efficacité de la vaccination post-exposition pour prévenir l'infection secondaire par Monkeypox parmi les personnes-contacts (âgées de 15 ans et plus) des cas probables et confirmés d'infection par Monkeypox : analyse pour l'ensemble des contacts et restreinte aux partenaires sexuels

Population d'étude	Statut vaccinal VPE	Nb cas secondaires / Nb total de contacts	Taux d'attaque (IC 95 %)	Efficacité vaccinale non ajustée (IC 95 %)	Efficacité vaccinale ajustée (IC 95 %)
Ensemble des contacts (n=444)	Vaccinés	11 / 261	4,2 % (2,1 - 7,4 %)	70,3 % (41,5 - 85,9 %)	79,3 % (51,9 - 92,1 %) a
	Non vaccinés	26 / 183	14,2 % (9,5 - 20,1 %)		
Partenaires sexuels (n=127)	Vaccinés	9 / 87	10,3 % (4,8 - 18,7 %)	74,1 (42,6 - 89,1 %)	75,8% (35,9 - 91,8 %) b
	Non vaccinés	16 / 40	40,0 % (24,9 - 56,7 %)		

a Modèle ajusté sur l'âge, la région de résidence, et le type de lien entre le cas et la personne-contact

b Modèle ajusté sur l'âge et la région de résidence

À noter que parmi les 18 cas survenus chez des partenaires sexuels ayant un statut vaccinal et un âge renseignés, 15 sont survenus chez des personnes âgées de 15 à 42 ans, et 3 chez des personnes âgées de 43 ans et plus. Les taux d'attaque et l'EV stratifiés par âge sont présentés dans le tableau 6. Les effectifs sont trop faibles pour mettre en évidence des différences significatives, mais ces résultats suggèrent que le taux d'attaque est équivalent chez les personnes ayant reçu une VPE quel que soit leur âge, tandis que le taux d'attaque semble inférieur chez les personnes non vaccinées âgées de 43 ans et plus par rapport à celles âgées moins de 43 ans (ces dernières n'ayant pas reçu de vaccination antivariolique dans l'enfance).

Tableau 6 : Taux d'attaque et efficacité de la vaccination post-exposition selon l'âge parmi les personnes-contacts déclarées comme partenaires sexuels de cas probables et confirmés d'infection par Monkeypox (personnes-contacts âgées de 15 ans et plus)

Âge des personnes-contacts	Statut vaccinal VPE	Nb cas secondaires / Nb total de contacts	Taux d'attaque (IC 95 %)	Efficacité vaccinale non ajustée (IC 95 %)
15-42 ans	Vaccinés	4 / 51	7,8 % (2,2 – 18,9 %)	80,0 % (41,6 – 95,4 %)
	Non vaccinés	11 / 28	39,3 % (21,5 – 59,4 %)	
≥ 43 ans	Vaccinés	2 / 24	8,3 % (1,0 – 27,0 %)	58,3 % (-796 – 96,0 %)
	Non vaccinés	1 / 5	20,0 % (0,5 – 71,6 %)	

4.6. Analyse de sensibilité

L'EV ajustée (sur l'âge, la région de résidence et le type de lien avec le cas) estimée pour l'ensemble des contacts variait peu dans les différentes analyses de sensibilité réalisées :

- En ne considérant que les cas confirmés d'infection par MKP : 74,0 % (30,2 – 91,3 %)
- En excluant les perdus de vue sans complétude du classement final : 80,2 % (53,5 – 92,5 %)

Des analyses en fonction du délai entre le contact(s) à risque et la vaccination ont été réalisées (tableau 7) et montraient une efficacité de 68,0 % (-6,9 – 94,9 %) pour les personnes pour lesquelles la vaccination avait été réalisée dans les 14 jours après le premier contact, et de 73,9 % (26,0 – 93,8 %) pour les personnes vaccinées dans les 14 jours après le dernier contact à risque.

L'analyse en considérant la date de premier contact est la plus conservatrice. Il est noté qu'aucun cas secondaire n'est survenu parmi les personnes vaccinées dans les 8 jours suivant le premier contact à risque. En revanche, 3 cas secondaires sont survenus alors qu'ils avaient été vaccinés dans les 8 jours après le dernier contact à risque. Toutefois pour ces cas, une seule date a été rapportée : il n'est pas possible de déterminer avec certitude s'il s'agit de la date de contagion et il n'y a pas d'information sur le nombre de contacts à risque successifs.

Tableau 7 : Taux d'attaque et efficacité de la vaccination post-exposition selon le délai entre le(s) contact(s) à risque et la vaccination parmi les personnes-contacts de cas probables et confirmés d'infection par Monkeypox (personnes-contacts âgées de 15 ans et plus)

Date de contact rapportée	Statut vaccinal VPE et délai entre contact et vaccination	Nb cas secondaires / Nb total de contacts	Taux d'attaque (IC 95 %)	Efficacité vaccinale non ajustée (IC 95 %)
Premier contact	Non vaccinés	26/183	14,2 % (9,5 – 20,1 %)	
	0-14 jours	2 / 44	4,5 % (0,6 – 15,5%)	68,0 % (- 6,9 – 94,9 %)
	0-8 jours	0 / 18	-	
	9-14 jours	2 / 26	7,7 % (1,0 – 25,1%)	
Dernier contact	Non vaccinés	26/183	14,2 % (9,5 – 20,1 %)	
	0-14 jours	3 / 81	3,7 % (0,8 – 10,4%)	73,9 % (26,0 – 93,8 %)
	0-8 jours	3 / 51	5,9 % (1,2 – 16,2%)	
	9-14 jours	0 / 30	-	
Premier (ou dernier) contact	Non vaccinés	26 / 183	14,2 % (9,5 – 20,1 %)	
	0-14 jours	4 / 99	4,0 % (1,1 – 10,0%)	71,6 % (27,0 – 91,6 %)
	0-8 jours	2 / 51	3,9 % (0,5 – 13,5 %)	
	9-14 jours	2 / 48	4,2 % (0,5 – 14,2%)	

5. DISCUSSION

Le suivi des personnes-contacts à risque des cas probables et confirmés d'infection par MKP a permis de documenter les caractéristiques de transmission secondaire dans le contexte de l'épidémie actuelle affectant en grande majorité des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) [1]. Malgré les limites inhérentes au *design*, à la rapidité de réalisation de cette étude observationnelle et à la qualité des données recueillies, les résultats permettent d'estimer certains paramètres de transmission et de mise en œuvre de la VPE par les vaccins antivarioliques de 3^e génération, et de tirer des enseignements sur la stratégie de *contact-tracing* et de vaccination des personnes-contacts.

Parmi les personnes-contacts à risque déclarées par les cas, les partenaires sexuels étaient le groupe le plus à risque d'infection avec un taux d'attaque secondaire de 21,8 %. Le taux d'attaque secondaire était significativement plus faible pour les autres types de contact (6,1 % pour l'entourage familial/amical/voisinage, et 1,9 % pour les personnes appartenant au même foyer). Le taux d'attaque de 6,1 % observé dans l'entourage amical/familial/voisinage était supérieur à celui observé pour les personnes vivant dans le même foyer que le cas. Cela pourrait être expliqué par le fait que le cercle amical peut être en partie constitué par des HSH multipartenaires pouvant avoir des expositions multiples (autres que le contact avec le cas). Même si le contexte est très différent, les taux d'attaque pour les personnes appartenant au foyer familial sont cohérents par rapport à ceux rapportés autour des cas d'infection par Monkeypox au Zaïre en 1981-1986, où le taux d'attaque était de 3,7 % parmi les personnes du foyer familial (1,3 % chez les personnes ayant une cicatrice indiquant un antécédent de vaccination antivariolique vs. 9,3 % chez les personnes non vaccinées, ces dernières étant en majorité des enfants) [7].

Par ailleurs, 57 % des personnes-contacts à risque ont bénéficié d'une VPE. Il est possible que cette estimation soit surestimée en supposant que les personnes vaccinées ont davantage répondu aux appels des ARS et que les perdus de vue étaient plus fréquemment non vaccinés. La proportion de personnes-contacts vaccinées était plus élevée chez les partenaires sexuels (68 %) par rapport aux autres types de contact (56 % pour les personnes du foyer, 51 % pour l'entourage familial/amical/voisinage). Ces différences pourraient être liées à une perception du risque plus élevée chez les partenaires sexuels et/ou à une meilleure sensibilisation, orientation et prise en charge des partenaires sexuels pour la VPE et/ou à une meilleure acceptabilité de la vaccination parmi les HSH multipartenaires dans un objectif de prévention du risque de transmission pour les expositions potentielles à venir. Dans un contexte de tensions dans la disponibilité des vaccins au début de l'épidémie, il est possible que la VPE ait été priorisée pour les partenaires sexuels présentant un risque plus élevé d'infection.

Il n'a pas été possible d'estimer de manière fiable le délai entre le contact à risque considéré comme le contage potentiel et la vaccination, en raison de la proportion importante de dates de premier et dernier contact ou de date de vaccination non renseignées. Lorsqu'une seule date de contact était renseignée, il n'était pas possible de déterminer s'il s'agissait d'un contact unique. Pour certaines personnes, l'exposition au risque a pu être répétée pendant plusieurs jours sans qu'il soit possible de les identifier. Lorsqu'il a pu être calculé, le délai médian entre le premier contact à risque et la vaccination était de 11,5 jours, tandis que le délai médian entre le dernier contact à risque et la vaccination était de 7 jours. Cela représente un nombre important de vaccinations réalisées au-delà du délai d'incubation moyen de 8,5 jours rapporté au début de l'épidémie actuelle [5]. La VPE des personnes-contacts a pu être retardée du fait des délais de diagnostic des cas, des délais d'appel des cas et de leurs contacts, ou des délais de prise en charge des personnes-contacts pour la vaccination (dépendant des disponibilités des doses et des prises de rendez-vous pendant une période d'activité intense de l'épidémie). Il n'est pas possible de retracer précisément ces délais en dehors du délai entre le premier/dernier contact à risque et la date d'entretien avec la personne-contact avec un délai médian de 7 jours (Q1-Q3 : 4-10 jours) dans notre étude. Ce délai pourrait être réduit avec des outils plus performants et automatisés pour le *contact tracing*. Le dispositif de *contact tracing* a connu de nombreuses difficultés lors de cette épidémie de MKP et il apparaît

aujourd'hui nécessaire de revoir son organisation, en particulier sur les plans du dimensionnement, du pilotage, des moyens humains et des outils, afin de le rendre plus efficace.

Toutes les analyses réalisées pour estimer l'EV, que ce soit l'analyse principale ou les analyses de sensibilité, sont concordantes avec une efficacité plutôt élevée de la VPE pour prévenir l'infection secondaire par MKP, comprise entre 70 et 80 % en fonction de l'analyse. Dans l'étude réalisée au Zaïre en 1984, les taux d'attaque chez les personnes vaccinées et non vaccinées au sein du foyer familial des cas ont permis d'estimer une efficacité de la vaccination antivariolique de 85 % pour la prévention de l'infection par MKP [7, 8]. Nos estimations ne sont pas réellement comparables avec cette étude qui a considéré les antécédents de vaccination par les vaccins de 1^{re} génération avant 1980 dans un contexte très différent d'immunité naturelle dans la population et de mode de transmission [7]. Toutefois ce sont ces estimations d'efficacité de la vaccination antivariolique en vie réelle qui ont été considérées dans le cadre recommandations de vaccination émises au début de l'épidémie de MKP.

Chez les partenaires sexuels, le risque d'infection secondaire était près de 4 fois plus élevé chez les non vaccinés par rapport aux vaccinés. À ce jour, aucune étude n'a été publiée sur l'efficacité de la vaccination post-exposition par les vaccins de 3^e génération pour prévenir l'infection par Monkeypox, et les études publiées ont plutôt porté sur l'efficacité de la vaccination préventive. En Israël, selon une étude publiée en pré-print, l'efficacité de la vaccination préventive dans la population ciblée par la vaccination a été estimée à 79 % (IC 95 % : 24-94 %) ; les auteurs notent que cette estimation pourrait être sous-estimée si des individus ont été vaccinés après une exposition à risque [9]. Aux États-Unis, une étude a montré que dans la population ciblée par la vaccination contre MKP, le taux d'incidence de l'infection par MKP était 14 fois plus élevé chez les hommes non vaccinés par rapport aux hommes vaccinés (1^{re} dose de vaccin plus de 14 jours avant l'infection) [10].

Par ailleurs, même si les analyses selon l'âge manquent de puissance et ne permettent pas de mettre en évidence des différences statistiquement significatives, les taux d'attaque stratifiés selon l'âge et le statut vaccinal suggèrent un risque plus faible d'infection secondaire chez les personnes non vaccinées âgées de 43 ans et plus par rapport aux personnes non vaccinées âgées de moins de 43 ans. L'hypothèse d'une possible protection résiduelle de la vaccination antivariolique réalisée avant 1980 vis-à-vis du risque d'infection par MKP en 2022 devrait être explorée dans d'autres études.

Dans notre étude, il est possible que l'estimation d'efficacité de la VPE soit surestimée pour plusieurs raisons :

- Inclusion de personnes-contacts vaccinées au-delà de 8 jours après le contact à risque : si on suppose que la majorité de ces personnes n'avait pas été contaminée (absence de symptômes au 8^e jour qui correspond au délai d'incubation moyen pour MKP), cela pourrait conduire à une certaine surestimation de l'EV ;
- Les personnes vaccinées ont pu adopter plus fréquemment des mesures de réduction des risques les exposant moins à la transmission du virus, par exemple en cas de vie commune avec le cas. L'EV estimée chez les partenaires sexuels reflète probablement mieux le risque en cas de contact à risque ponctuel ;
- Chez les partenaires sexuels, il est possible que les personnes non vaccinées aient davantage continué à s'exposer au risque de transmission dans les jours ayant suivi le contact à risque. Compte-tenu du suivi pendant 21 jours, en cas d'expositions multiples, des infections ont pu être attribuées au contact à risque alors qu'elles étaient liées à d'autres expositions ;
- Le classement final des contacts reposait sur des données déclaratives en fonction des symptômes apparus au cours du suivi et des tests réalisés. Si les personnes vaccinées ont développé des symptômes moins marqués (exemple : fièvre isolée), elles ont pu être considérées à tort comme des non cas, entraînant une possible surestimation de l'EV.

Les indicateurs produits dans cette étude doivent être interprétés avec précaution compte-tenu des points suivants :

- Il y a probablement eu une sous-déclaration du nombre de personnes-contacts à risque, en particulier parmi les partenaires sexuels en cas de rapports sexuels anonymes ou du refus de certains contacts d'être déclarés et suivis. Chaque cas a déclaré un nombre médian de 2 personnes-contacts à risque suivi. Le nombre de cas secondaires pourrait alors être sous-estimé dans l'hypothèse où les rapports sexuels sont associés à un risque plus élevé de transmission. Toutefois on ne dispose pas de donnée suggérant que l'exposition serait différente entre les personnes-contacts non déclarées par rapport aux personnes-contacts déclarées (absence de biais différentiel). Cette sous-déclaration ne devrait donc pas avoir d'impact sur les taux d'attaque et l'EV présentés chez les partenaires sexuels ;
- Les données sont déclaratives et leur complétude est insuffisante pour certaines variables clés pour l'analyse (en particulier, les antécédents de vaccination antivariolique ainsi que les dates de contact et de vaccination). Ceci ne permet pas de mener des analyses plus détaillées de l'EV en fonction du délai entre le contact et la vaccination ou en fonction des antécédents vaccinaux.

Malgré les biais de déclaration et de complétude des données, la reproductibilité de l'analyse principale et des analyses de sensibilité ont permis de vérifier la robustesse des résultats.

En conclusion, cette étude apporte des résultats utiles pour évaluer l'efficacité en vie réelle de la VPE par les vaccins antivarioliques de 3^e génération pour la prévention des infections secondaires par MKP. Dans la mesure où elle a été réalisée pendant une période où seule la VPE était recommandée, elle permet de décrire l'efficacité de cette stratégie de manière distincte de la vaccination préventive recommandée depuis le 7 juillet 2022 aux personnes à haut risque d'exposition au virus Monkeypox.

La vaccination post-exposition semble efficace pour réduire le risque immédiat d'infection secondaire chez les personnes exposées au virus, en particulier pour les partenaires sexuels exposés à un risque plus élevé. Cette stratégie a toutefois rencontré des limites ne permettant pas une vaccination réactive des contacts et un grand nombre d'entre eux ont été vaccinés assez tardivement. Compte-tenu de la possible surestimation de l'EV dans notre étude, l'efficacité en vie réelle devrait être confirmée par d'autres études basées sur différents designs et méthodologies. En raison des possibles expositions multiples dans la population affectée par l'épidémie de MKP entre mai et juillet 2022, il est attendu que l'EV de la vaccination préventive dans le milieu HSH multipartenaires soit proche de l'EV de la vaccination post-exposition. Enfin, au-delà de la bonne efficacité de la vaccination post-exposition pour réduire le risque immédiat d'infection par MKP, il est important de rappeler que les personnes ayant reçu une 1^{re} dose de vaccin doivent recevoir une seconde dose (si elles n'ont pas été antérieurement vaccinées) pour leur apporter une protection durable [11]. Les mesures de réduction des risques (en particulier la réduction du nombre de partenaires sexuels) restent enfin importantes tant que les personnes à risque n'ont pas terminé leur schéma vaccinal.

Références bibliographiques

- [1] Vaughan AM, Cenciarelli O, Colombe S, Alves de Sousa L, Fischer N, Gossner CM, *et al.* A large multi-country outbreak of monkeypox across 41 countries in the WHO European Region, 7 March to 23 August 2022. *Eurosurveillance*. 2022;27(36):2200620
- [2] Haute Autorité de santé. Avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre Monkeypox. Disponible à l'adresse suivante : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340378/fr/avis-n2022-0034/sespev-du-20-mai-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-contre-monkeypox.
- [3] Haute Autorité de santé. Avis n°2022.0037/AC/SESPEV du 16 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination des primovaccinés et des populations pédiatriques contre le virus Monkeypox. Disponible à l'adresse suivante : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3345054/fr/avis-n-2022-0037/ac/sespev-du-16-juin-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-vaccination-des-primovaccines-et-des-populations-pediatriques-contre-le-virus-monkeypox.
- [4] Santé publique France. Cas de Monkeypox en Europe, définitions et conduite à tenir au 13 juin 2022.
- [5] Miura F, van Ewijk CE, Backer JA, Xiridou M, Franz E, Op de Coul E, *et al.* Estimated incubation period for monkeypox cases confirmed in the Netherlands, May 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(24)
- [6] Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, *et al.* Field evaluation of vaccine efficacy. *Bulletin of the World Health Organization*. 1985;63(6):1055-68
- [7] Jezek Z, Grab B, Szczeniowski MV, Paluku KM, Mutombo M. Human monkeypox: secondary attack rates. *Bull World Health Organ*. 1988;66(4):465-70
- [8] Fine PE, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. *Int J Epidemiol*. 1988;17(3):643-50
- [9] Arbel R, Sagy YW, Zucker R, Ariei NG, Markovits H, Abu-Ahmad W, *et al.* Effectiveness of a single-dose Modified Vaccinia Ankara in Human Monkeypox: an observational study. *Research Square*; 2022.
- [10] Payne AB, Ray LC, Kugeler KJ, Fothergill A, White EB, Canning M, *et al.* Incidence of Monkeypox Among Unvaccinated Persons Compared with Persons Receiving ≥ 1 JYNNEOS Vaccine Dose - 32 U.S. Jurisdictions, July 31-September 3, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(40):1278-82
- [11] Haute Autorité de santé. Avis n° 2022.0054/AC/SESPEV du 6 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la stratégie de vaccination contre le Monkeypox. Disponible à l'adresse suivante : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3376041/fr/avis-n2022-0054/ac/sespev-du-6-octobre-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-strategie-de-vaccination-contre-le-monkeypox

Annexe 1 : Diagramme de flux de traitement des données sur les personnes-contacts à risque des cas probables et confirmés d'infection par Monkeypox

