

AVIS

relatif à la poursuite de la campagne de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime, dans la Somme et les départements limitrophes

11 février 2011

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 7 décembre 2010 par le directeur général de la santé sur la poursuite de la campagne de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime et dans la Somme en 2011.

Par ailleurs, il est demandé au HCSP d'estimer la population susceptible d'être vaccinée en 2012 dans ces deux départements.

L'analyse épidémiologique ainsi que les éléments nécessaires à la réponse à cette saisine sont présentés dans les chapitres *infra*.

1. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque de séro groupe B (IIM B) en Seine-Maritime, dans la Somme et dans les départements limitrophes

Rappel historique de l'hyperendémie d'IIMB en Seine-Maritime et dans les départements limitrophes et de l'utilisation du vaccin MenBvac®

Une situation d'hyperendémie d'IIMB a été mise en évidence en 2003 dans le département de Seine-Maritime, en lien avec la circulation d'une souche clonale de méningocoque B:14:P1.7,16 du groupe clonal ST32, souche particulièrement virulente pour laquelle il n'existe pas de vaccin produit à l'échelle industrielle.

Le vaccin MenBvac®, développé par l'Institut norvégien de santé publique (NIPH) à partir d'une souche de phénotype proche B:15:P1.7,16, a montré une protection croisée contre cette souche [1].

Dans ce contexte, et dans l'objectif d'interrompre la transmission du clone B:14:P1.7,16 dans la population, le Comité technique des vaccinations (CTV) et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) ont recommandé en mars 2006 la vaccination avec le vaccin MenBvac® des enfants et adolescents âgés de 1 à 19 ans de l'ensemble du département de Seine-Maritime.

Toutefois, du fait des contraintes liées à la mise à disposition limitée des doses de vaccin par le NIPH, la vaccination a dû se limiter initialement aux groupes d'âge les plus exposés au risque d'IIM B et aux zones géographiques les plus touchées. Ainsi, en juin 2006, la vaccination a ciblé dans un premier temps trois des six cantons de la zone de Dieppe où l'incidence était la plus élevée (**Zone I¹**) et le groupe des enfants âgés de 1 an à 5 ans, tranche d'âge dans laquelle était observé le taux d'incidence le plus élevé [2]. Elle a pu ensuite être étendue aux autres enfants de la même tranche d'âge des trois autres cantons de cette même zone dès la fin 2007.

La stratégie de vaccination a ensuite été régulièrement réexaminée et adaptée en fonction du calendrier de livraison des vaccins par le NIPH et de l'évolution épidémiologique en Seine-Maritime (arrondissements de Dieppe, du Havre et de Rouen) mais également dans les

¹ La **zone I** correspond aux cantons de Dieppe-Est, Dieppe-Ouest, Offranville, Envermeu, Longueville et Bacqueville.

départements limitrophes de l'Eure (27) au sud, de l'Oise (60) au sud-est et de la Somme (80) à l'est.

Le choix des populations et des zones géographiques prioritaires pour la poursuite de la vaccination a reposé sur les critères suivants :

- les taux d'incidence glissante sur les 52 dernières semaines des cas, confirmés et possibles, d'IIM B : 14 : P1.7,16 ;
- le pourcentage de souches B : 14 : P1.7,16 parmi les souches de méningocoque B typées au CNR des méningocoques ;
- le nombre de cas récents, confirmés et possibles, d'IIM B : 14 : P1.7,16.

A partir de 2008, selon ces critères, l'absence de contrôle de l'hyperendémie en Seine-Maritime et son extension vers les départements limitrophes ont justifié l'élargissement de la campagne de vaccinations [3, 4, 5 et 6] :

- aux zones géographiques suivantes :
 - **zone II**² : huit cantons à l'est de l'arrondissement de Dieppe en Seine-Maritime ;
 - **zone III**³ : quatre cantons à l'ouest d'Abbeville dans la Somme.
- et aux classes d'âge suivantes dans les zones concernées :
 - 6-19 ans ;
 - 2-11 mois ;
 - 20-24 ans.

Par ailleurs, le HCSP a recommandé une adaptation du schéma vaccinal à partir de l'âge de 1 an (primo vaccination à deux doses et rappel 6 mois après la seconde dose) avec le maintien du schéma initial de 2 mois à 1 an (primo-vaccination à trois doses et rappel 12 mois après la troisième dose) [4].

En juin 2010, sur la base des recommandations du HCSP du 23 avril 2010 [7], la campagne de vaccination s'est poursuivie dans les trois zones, y compris les cinq derniers cantons de la zone II, pour tous les nourrissons, enfants, adolescents et adultes âgés de 2 mois à 24 ans révolus, en incluant les sujets nouvellement éligibles de ces zones (nourrissons à partir de 2 mois et nouveaux résidents).

Situation épidémiologique des IIM B :14 :P1.7,16 en 2010 en Seine-Maritime, dans la Somme et les départements limitrophes

Aucun nouveau foyer d'hyperendémie présentant des caractéristiques comparables aux foyers de Dieppe et de l'ouest Abbeville n'a été identifié en Seine-Maritime, dans la Somme et dans les départements limitrophes.

Sur l'année 2010, la situation épidémiologique a été la suivante :

- En Seine-Maritime : zones I et II et reste du département
 - Trois cas confirmés (1 par culture, 2 par PCR) et aucun cas possiblement lié à cette souche (« cas possibles ») ont été observés en 2010 sur l'ensemble du département ce qui correspond à un taux d'incidence des cas certains et possibles de 0,2/100 000. Ces chiffres confirment la diminution globale de l'incidence observée depuis 2008 (1,8 en 2008 et 0,6 en 2009) dans ce département, y compris dans la zone I où elle était égale à 1,1/100 000 en 2010 avec un cas (7,5 en 2008 et 1,1 en 2009).
 - Le pourcentage de souches B : 14 : P1.7,16 parmi les souches de méningocoque B typées au CNR des méningocoques était de 20 % (1/5).
 - Un cas confirmé B :14 :P1.7,16 âgé de 11 mois, non vacciné par le MenBvac® est survenu en zone I en janvier 2010 (un seul cas âgé de 5 ans, également non vacciné,

² La **zone II** correspond aux cantons d'Argueil, Aumale, Blangy-sur-Bresle, Eu, Forges-les-Eaux, Gournay-en-Bray, Londinières et Neufchâtel-en-Bray.

³ La **zone III** correspond aux cantons de Friville-Escarbotin, Gamaches, Saint-Valéry-sur-Somme et Ault.

était survenu en 2009 sur cette même zone). Il n'y a pas eu de cas B:14:P1.7,16 dans la zone II et deux cas sont survenus dans le reste du département en 2010.

Ainsi, la baisse de l'hyperendémie observée dans la zone I témoigne d'un impact favorable de la vaccination réalisée depuis 2006. Toutefois, la survenue en décembre 2009 et janvier 2010 de deux cas liés à la souche B:14:P1.7,16 dans cette zone, montre que la souche persiste localement.

- Dans la Somme : zone III et reste du département
 - Huit cas, 4 confirmés (2 par culture et 2 par PCR) et 4 possibles B:14:P1.7,16, ont été observés en 2010 sur l'ensemble du département ce qui correspond à un taux d'incidence de 1,4/100 000 (il était de 1,2 en 2008 et de 1,1 en 2009). Le taux d'incidence dans la zone III a été de 2,1/100 000 avec un cas.
 - Le pourcentage de souches B:14:P1.7,16 parmi les souches de méningocoque B typées au CNR des méningocoques est de 50 % (2/4).
 - Les 8 cas confirmés ou possibles de 2010 étaient dispersés sur le département. Le cas confirmé sur la zone III était un enfant âgé de 1 an (décédé), non vacciné par MenBvac®. En 2009 sur cette zone, 3 cas (2 confirmés et un possible) avaient été observés.
 - Il faut cependant noter que 2 nouveaux cas confirmés B:14:P1.7,16 sont survenus en janvier 2011 en zone III chez des enfants non vaccinés et âgés respectivement de 15 et 2,5 mois. Le taux d'incidence des cas certains et possibles B:14:P1.7,16 calculé sur les 52 dernières semaines est de 6,3/100 000 à la semaine 2011-04.

L'incidence des IIM liées de façon certaine ou possible à la souche B:14:P1.7,16 avait nettement diminué en 2010 dans la zone III mais la survenue récente de 3 cas confirmés depuis fin novembre 2010 témoigne de la circulation persistante de la souche dans la zone III.

Situation épidémiologique des IIM B:14:P1.7,16 en 2010 dans la Manche

La surveillance nationale des IIM B:14:P1.7,16 a permis d'identifier 4 cas (2 isolats et 2 cas confirmés par PCR) dans ce département en 2010, avec, ici encore, une dispersion dans le temps et l'espace.

- Le taux d'incidence des cas, confirmés et possibles, d'IIM B:14:P1.7,16 a été de 0,8/100 000.
- Le pourcentage de souches B:14:P1.7,16 parmi les souches de méningocoque B typées au CNR des méningocoques était de 40 % (2/5).

La souche épidémique B:14:P1.7,16 a donc circulé dans ce département sans toutefois conduire à l'émergence à ce jour d'un nouveau foyer d'hyperendémie. Une surveillance renforcée a été mise en place dans ce département.

2 – Données de tolérance sur le vaccin MenBvac® utilisé en Seine-Maritime et dans la Somme

Depuis juin 2006 jusqu'à décembre 2010, plus de 26 000 notifications d'effet indésirable (dont 64 considérés comme graves et qui ont été d'évolution favorable) ont été recueillies et analysées pour environ 142 000 doses vaccinales administrées chez des sujets d'âge compris entre 2 mois et 24 ans. Quelle que soit la tranche d'âge considérée, la majorité des réactions indésirables non graves présente un caractère bénin et transitoire : prédominance de fièvre $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ et de tuméfaction au site d'injection chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois (9,2 % et 8,1 %, respectivement/n=7 700) et les enfants d'âge compris entre 1-5 ans (8,3 % et 7,4 %, respectivement/n=44 600) et de douleur locale et céphalées chez les 6-24 ans (7,0 % et 4,6 %, respectivement/n=90 000). Ont conduit majoritairement à l'hospitalisation du sujet, les réactions indésirables suivantes : réactions fébriles, vomissements, céphalées et diarrhées. Parmi les quatre cas de purpura rhumatoïde rapportés durant la période d'analyse, seul l'un d'entre eux d'évolution favorable survenu chez un garçon âgé de 6 ans dans les 14 jours suivant l'administration d'une troisième dose de MenBvac® a été jugé possiblement imputable à la

vaccination. Les purpuras vasculaires sont mentionnés dans la section « Effets indésirables » du RCP du produit.

Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée durant la période d'analyse.

Aucun signal de pharmacovigilance susceptible de remettre en cause la balance bénéfique risque de ce vaccin n'a été identifié, et ce, quelle que soit la classe d'âge vaccinée.

Compte-tenu de l'ensemble des données de tolérance disponibles à ce jour, l'Afssaps considère que le profil de sécurité d'emploi de ce vaccin reste satisfaisant et proche de celui qui a été défini au moment de sa mise à disposition en juin 2006.

3- Ressources vaccinales en 2011

Selon les données transmises par la direction générale de la santé, il n'existerait pas à ce jour de contraintes liées à la mise à disposition de doses de vaccin de MenBvac® en 2011 (stock Etat à l'Eprus et calendrier prévisionnel des livraisons par le NIPH).

Par ailleurs, en avril 2009, le Comité technique des vaccinations a exploré, en collaboration avec l'Afssaps, la possibilité d'utiliser un autre vaccin méningococcique B (rMenB-OMV) de Novartis Vaccines, en cours de développement. Ceci a fait l'objet d'un avis du HCSP en juin 2009 [9] dans lequel le HCSP, selon les données disponibles alors, ne recommandait pas l'utilisation du vaccin rMenB+OMV dans le contexte d'hyperendémie d'infection invasive à méningocoque B:14:1.7,16 notamment en Seine-Maritime.

A ce jour, il n'existe toujours pas d'alternative envisageable à courte échéance au vaccin MenBvac®, qui demeure le seul vaccin disponible ayant démontré son efficacité sur le terrain vis-à-vis de la souche B:14:1.7,16 qui sévit depuis 2003 en Seine-Maritime et dans les départements limitrophes.

4 - Mesures concernant la prophylaxie autour des cas d'IIM B : 14 : P1.7,16

En mars 2006, le CSHPF recommandait la vaccination des sujets contacts autour d'un cas confirmé d'IIM B:14:P1.7,16 sur l'ensemble du territoire national, selon les modalités alors en vigueur.

En décembre 2008, le HCSP a réévalué ces mesures de prophylaxie autour des cas d'IIM B:14:P1.7,16 sur la base des éléments suivants :

- les données épidémiologiques et bactériologiques actualisées qui montraient que la circulation de la souche B:14:P1.7,16 sur l'ensemble du territoire national ne concernait guère les départements autres que celui de la Seine-Maritime et de la Somme ;
- la protection conférée par une antibioprofylaxie, mise en œuvre dans les plus brefs délais, permettait une prévention des cas secondaires d'IIM à B:14:P1.7,16 ;
- les contraintes liées à la mise à disposition des doses de MenBvac® ;
- la complexité de mise en œuvre de la vaccination autour des cas, notamment du fait du schéma vaccinal.

En conséquence, dans son avis du 17 octobre 2008 [3], le HCSP a limité la recommandation de vaccination avec le vaccin MenBvac® autour d'un cas d'IIM à B:14:P1.7,16, aux seuls départements de la Seine-Maritime et de la Somme où la circulation de la souche épidémique était importante.

Par ailleurs, il recommandait que la vaccination autour d'un cas d'IIM de séro groupe B soit réalisée sans attendre la confirmation biologique par le CNR dans les zones ciblées par la campagne de vaccination dans ces deux départements.

5 – Etude d'immunogénicité

A l'occasion de la campagne de vaccination démarrée en 2009, une nouvelle étude d'immunogénicité a été demandée par les autorités sanitaires afin d'évaluer l'immunité naturelle de la population ainsi que l'immunité vaccinale et la persistance des anticorps [10].

Cette étude, réalisée chez des enfants de Seine-Maritime âgés de 1 à 5 ans vaccinés avec deux doses de MenBvac® et un rappel.

Les résultats préliminaires sont similaires à la première étude avec une augmentation puis une diminution des titres bactéricides respectivement six semaines et un an après le rappel.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande :

- **La poursuite en 2011 de la campagne vaccinale avec le vaccin MenBvac® dans les trois zones définies dans les précédents avis (zones I, II et III) pour tous les nourrissons, enfants, adolescents et adultes âgés de 2 mois à 24 ans révolus, en incluant les nouvelles cohortes de nourrissons et les nouveaux résidents éligibles.**
- **Le maintien de la recommandation de vaccination avec le vaccin MenBvac® autour d'un cas d'IIM B:14:P1.7,16, confirmé biologiquement par le CNR, dans les départements de Seine-Maritime et de la Somme et son extension au département de la Manche⁴.**

Par ailleurs, le Haut Conseil de la santé publique recommande :

- **La poursuite par l'Afssaps du suivi renforcé proactif de pharmacovigilance sur l'utilisation du vaccin MenBvac® :**
 - **aux effets indésirables graves chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes âgés entre 2 mois et 24 ans ;**
 - **et à l'ensemble des effets indésirables chez les enfants âgés entre 2 mois et 12 ans.**
- **La poursuite de la surveillance épidémiologique, sérotypique et génotypique des IIMB.**

Ces recommandations pourront être réexaminées à tout moment en fonction de l'évolution épidémiologique des IIM B:14:P1.7,16 dans la Seine-Maritime, dans la Somme et dans les autres départements, notamment les départements limitrophes.

Enfin, le Haut Conseil de la santé publique rappelle la difficulté à ce jour d'estimer la population susceptible d'être vaccinée en 2012. Cependant, compte-tenu de la circulation persistante de la souche B:14:P1.7,16, le Haut Conseil de la santé publique estime qu'il est concevable de prévoir la poursuite d'une campagne de vaccination avec un vaccin efficace contre cette souche. Il souligne l'importance pour les autorités sanitaires de pouvoir disposer de ressources vaccinales afin d'être en mesure de répondre à l'émergence d'un nouveau foyer d'hyperendémie d'IIM B:14:P1.7,16.

Le CTV a tenu séance le 10 février 2011 : 16 membres qualifiés sur 20 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 16 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CsMT a tenu séance le 11 février 2011 : 10 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

⁴ Il est rappelé que l'antibioprophylaxie, administrée dans les plus brefs délais, permet une prévention des cas secondaires d'IIM à B:14:P1.7,16. L'antibioprophylaxie doit être mise en œuvre selon les recommandations de l'instruction « Circulaire n° DGS/RI 1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques ».

Références

1. Taha MK et al. Use of available outer membrane vesicle vaccines to control serogroup B meningococcal outbreaks. *Vaccine* 2007; 25: 2537-8.
2. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoques B:14:P1.7,16 avec le vaccin norvégien anti-méningococcique B:15:P1.7,16 (MenBvac®)-.24 mars 2006.
3. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B:14:P1.7,16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime, dans la zone de Dieppe -19 mars 2008.
4. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination en Seine-Maritime contre les infections invasives à méningocoque B:14:P1.7,16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime, dans la zone de Dieppe - 5 septembre 2008.
5. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination en Seine-Maritime contre les infections invasives à méningocoque B:14:P1.7,16 avec le vaccin MenBvac® et contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe C - 17 octobre 2008.
6. Avis du Haut Conseil de la santé publique du relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B : 14 : P1.7,16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime (zone II de la campagne de vaccination) et à l'élargissement dans la Somme (zone ouest d'Abbeville) - 13 février 2009.
7. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif aux modalités d'application de la campagne de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime et dans les départements limitrophes pour le reste de l'année 2010 - 23 avril 2010.
8. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoques (IIM) en Seine-Maritime et dans la Somme (80) au 30/05/2010 – Disponible sur le site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr>
9. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'utilisation du vaccin (rMenB + OMV NZ) dans le contexte d'hyper endémie d'infections invasives à méningocoque B:14:P1.7,16, notamment en Seine-Maritime – 26 juin 2009.
10. Evaluation de la réponse en anticorps bactéricides contre la souche l'étude B:14 :P1.7,16 chez des enfants de 1 à 5 ans vaccinés avec deux doses de MenBvac® et un rappel. Etude 2009-2010 financée par la direction générale de la santé du ministère du travail, de l'emploi et de la santé (non publié).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 11 février 2011

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr