

AVIS

relatif à la nécessité de poursuivre les campagnes de vaccination contre le clone B :14 :P1.7,16 en Seine-Maritime, dans la Somme et les Pyrénées-Atlantiques

10 juillet 2014

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 23 décembre 2013 une saisine de la Direction générale de la santé relative à la revaccination éventuelle par Bexsero® de sujets précédemment vaccinés par MenBvac® en cas de persistance d'une hyper endémie dans les zones actuellement concernées (départements de la Seine-Maritime, de la Somme et des Pyrénées-Atlantiques).

Le Haut Conseil de la santé publique apporte un complément à son avis du 22 janvier 2014 en réponse à cette saisine et évalue la nécessité de poursuivre ou non les campagnes de vaccination en cours en Seine-Maritime, dans la Somme et les Pyrénées-Atlantiques.

➤ Rappel historique de la campagne de vaccination

A partir de 2003, le département de **Seine-Maritime** a connu une augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoques (IIM) de sérotype B liée à une souche clonale hyper virulente de phénotype « B:14:P1.7,16 ».

Le vaccin MenBvac® est un vaccin de type « OMV » développé par l'Institut norvégien de santé publique (NIPH) à partir d'une souche invasive de méningocoque B de phénotype/génotype différent (B:15:P1.7,16) mais proche du phénotype B:14:P1.7,16, et qui a montré une protection croisée contre la souche hyper endémique de Seine-Maritime.

Une campagne de vaccination a été mise en place initialement dans ce département à partir de juin 2006 avec le vaccin MenBvac®, seul vaccin disponible à l'époque. En l'absence d'Autorisation de mise sur le marché (AMM), ce vaccin a été utilisé au titre de l'article L.31-31 du code de la santé publique.

Du fait des capacités limitées de production de ce vaccin par le NIPH, la vaccination, qui devait initialement concerner la totalité des sujets âgés de 1 à 19 ans résidant, scolarisés ou en mode de garde collectif dans l'ensemble du département de Seine-Maritime, a dû être ciblée et étendue progressivement par priorité aux tranches d'âge et aux zones géographiques les plus touchées.

Ainsi, une première zone de six cantons englobant Dieppe et 74 communes environnantes a été identifiée en 2006 par l'analyse épidémiologique comme un foyer d'hyper endémie (définissant la **zone 1**) [1]. La campagne qui ciblait initialement les sujets âgés de 1 à 19 ans a secondairement été étendue en septembre 2008 aux jeunes nourrissons à partir de 2 mois et aux jeunes adultes jusqu'à 24 ans [2].

En octobre 2008, la campagne a été étendue à un second foyer d'hyper endémie identifié à l'Est de la zone de Dieppe (définissant la **zone 2**) [3], puis en février 2009 à un troisième foyer identifié dans la **Somme**, notamment dans un secteur situé à l'Ouest d'Abbeville, limitrophe avec la Seine-Maritime (définissant la **zone 3**) [4].

Les campagnes de vaccination auront concerné à ce jour quatorze cantons de Seine-Maritime et quatre cantons de la Somme couvrant au total une population de près de 230 000 habitants parmi lesquels environ 68 000 personnes âgées de moins de 25 ans.

Une diminution de l'incidence des IIM B:14:P1.7,16 a été observée après la mise en œuvre de la vaccination. Toutefois, la surveillance épidémiologique des cas d'IIM B:14:P1.7,16 a montré la persistance de la circulation de la souche invasive dans les zones de vaccination de Seine-Maritime et de la Somme et les départements limitrophes et a justifié la poursuite en 2010 et en 2011 de la campagne de vaccination dans ces zones d'hyper endémie (zones 1, 2 et 3), sans toutefois nécessiter d'étendre la campagne au-delà de ces zones [5,6].

Une analyse faite avant l'été 2013 a suggéré que la baisse de l'incidence des IIM B:14:P1.7,16 en Seine-Maritime, observée sur les zones de vaccination depuis 2009, témoignait d'un impact favorable de la campagne de vaccination et que le foyer d'hyper endémie de la zone de Dieppe (zone 1) semblait contrôlé depuis fin 2010. Dans le reste de la Seine Maritime et dans le département de la Somme, la dynamique temporo-spatiale de la survenue de cas d'IIM confirmés B:14 :P1.7,16, a conduit à définir une **zone 2/3 résiduelle** d'hyper endémie composée de trois cantons de la zone 2 et de 3 cantons de la zone 3.

En conséquence, le HCSP a recommandé en juillet 2013 [7] :

- de poursuivre la campagne de vaccination dans la zone résiduelle 2/3 des 6 cantons jusqu'au 31 mars 2014 (la recommandation de ne plus initier de vaccination après cette date devait cependant être revue si une nouvelle IIM B :14 :P1.7,16 survenait après juillet 2013 dans cette zone) ;
- et de suspendre la campagne de vaccination dans la zone 1 et dans les cantons des zones 2 et 3 en dehors de ceux inclus dans la zone résiduelle.

Par ailleurs, une augmentation d'incidence des IIM B a été signalée entre décembre 2011 et novembre 2012 dans le département des **Pyrénées-Atlantiques** (incidence sur les 12 derniers mois de $2,29/10^5$). L'analyse épidémiologique a montré que la majorité des cas était survenue au sein de la zone côtière des départements des Pyrénées-Atlantiques et des Landes sans lien épidémiologique ni caractéristique microbiologique évoquant l'émergence d'un clone particulier. Par contre, 4 cas d'IIM B de caractéristiques identiques à celles de la souche B:14:P1.7,16 hyper endémique de Normandie et Picardie sont survenus dans le département des Pyrénées-Atlantiques entre juillet et septembre 2012 au sein d'une zone géographique circonscrite aux deux cantons limitrophes de Lagor et de Navarrenx. Deux cas appartenaient à la même fratrie. Dans cette zone, le taux d'attaque des IIM B:14:P1.7,16 a été estimé à 14,0 pour 100 000 habitants.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique a recommandé en février 2013, dans l'hypothèse où un ou plusieurs nouveaux cas d'IIM B liée à la souche B :14 :P1.7,16 surviendraient dans les 12 mois suivant le dernier cas (i.e., d'ici le 15 septembre 2013) dans la zone constituée des deux cantons de Lagor et Navarrenx du département des Pyrénées-Atlantiques, la mise en place immédiate d'une campagne de vaccination par le vaccin MenBvac® ciblant les personnes âgées de 2 mois à 24 ans résidant, étudiant ou travaillant dans cette zone géographique ainsi que les personnes contacts autour des cas [8].

En avril 2013, deux autres cas B:14:P1.7,16 sont survenus dans une même fratrie dans une commune située à 20 km de la zone Lagor-Navarrenx. Les sujets contacts de ces deux cas ont été vaccinés avec MenBvac® selon un schéma à deux doses. La famille fréquentant régulièrement la zone Lagor-Navarrenx, une campagne de vaccination de la population âgée de 2 mois à 24 ans a été mise en œuvre dans cette zone à partir de juillet 2013.

➤ **Evolution de la couverture vaccinale par le MenBvac® en Seine-Maritime et dans la Somme**

La couverture vaccinale par le MenBvac® en **Seine-Maritime** et dans la **Somme** a fait l'objet de trois calculs successifs, le premier sur la période 2006-2009 dans la zone 1, le deuxième au 1^{er} janvier 2013 dans les trois zones et le troisième au 1^{er} janvier 2014 dans les trois zones.

Au 1^{er} janvier 2014, sur l'ensemble des trois zones, la couverture vaccinale était de 68,3% pour la primo-vaccination (trois doses) et de 45,6 % pour un schéma complet de vaccination à quatre doses. La couverture vaccinale pour trois doses sur l'ensemble des trois zones a été estimée à 60 % pour les 2-5 ans, 74 % pour les 6-10 ans, 76 % pour les 11-18 ans et 54 % pour les 19-24 ans. La couverture vaccinale pour quatre doses a été estimée à 37 % pour les 2-5 ans, 55 % pour les 6-10 ans, 57 % pour les 11-18 ans et 21 % pour les 19-24 ans¹.

Ces données de couverture vaccinale montrent une stagnation de l'adhésion à la campagne entre les estimations de 2013 et 2014, avec des taux de couverture à 4 doses (schéma vaccinal complet) proches entre les trois zones, d'environ 45 %, et plus faibles chez les 2-5 ans et les 19-24 ans.

Dans les **Pyrénées-Atlantiques**, la population éligible pour la campagne de vaccination représentait 6 900 personnes entre 2 mois et 24 ans. Le taux d'adhésion à la 1^{ère} dose et mesuré au 30 avril 2014 était de 23 %. Le taux était plus élevé sur Navarrenx (32 %) que sur Lagor (18 %). Parmi les personnes ayant initié un schéma vaccinal, 70 % ont reçu trois doses (données ARS et Cire Aquitaine).

➤ **Indication et utilisation du vaccin Bexsero® dans le contexte d'hyperendémie d'IIM B:14 :P1.7,16 en Seine-Maritime et dans la Somme**

Le vaccin Bexsero® (Novartis Vaccines and Diagnostics) a obtenu une AMM européenne le 14 janvier 2013 pour « l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B » [9].

Le HCSP a évalué en octobre 2013 la place du vaccin Bexsero® dans la stratégie de prévention des IIM en France. L'utilisation du vaccin Bexsero® n'a pas été recommandée dans le cadre d'une stratégie généralisée de prévention des IIM B en France chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte au profit cependant d'une vaccination des personnes à risque élevé de contracter une IIM ainsi que des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (grappes de cas, situations épidémiques et hyper endémiques) [10].

La souche B:14:P1.7,16 isolée en Normandie présente un profil antigénique prédisant une couverture par deux des antigènes du vaccin Bexsero® (fHbp et NHBA). De plus, une étude d'immunogénicité (hSBA) a été réalisée avec la souche B:14:P1.7,16 en utilisant 12 sérums de nourrissons prélevés quatre semaines après la troisième dose d'un schéma 2, 4, 6 mois. Cette étude a montré que 100 % des nourrissons vaccinés avaient des taux HSBAs \geq 4 (taux considérés comme protecteurs) après la 3^e dose *versus* 8 % avant vaccination [11].

Compte tenu de ces éléments relatifs au vaccin Bexsero®, et de l'absence d'AMM pour le vaccin MenBvac®, seul vaccin disponible jusqu'alors et en quantités limitées, le HCSP a recommandé dès février et juillet 2013 la substitution du vaccin MenBvac® par le vaccin Bexsero® dès sa disponibilité pour les nouveaux éligibles, dans les campagnes de vaccination contre les infections invasives à méningocoque B:14:P1.7,16 menées dans les départements de la Seine-Maritime, de la Somme et des Pyrénées-Atlantiques [12]. En l'absence de données d'interchangeabilité entre les deux vaccins, le HCSP a toutefois recommandé que les personnes ayant initié leur vaccination avec le vaccin MenBvac® complètent leur schéma vaccinal avec ce même vaccin.

En réponse à la saisine du 23 décembre 2013 de la Direction générale de la santé relative au schéma vaccinal par le vaccin MenBvac® et à une éventuelle revaccination par Bexsero®, le HCSP a confirmé en janvier 2014 ses recommandations de substitution du MenBvac® par le Bexsero® [13].

Cependant, compte tenu de l'arrivée à péremption en novembre 2014 des dernières doses livrées de MenBvac®,

- les personnes ayant reçu leur troisième dose de MenBvac® au plus tard en mai 2014 pourront achever leur vaccination avec MenBvac® ;

¹ http://www.ars.basse-normandie.sante.fr/fileadmin/BASSE-NORMANDIE/CIRE/BVS_10.pdf

- et celles qui auraient initié leur vaccination avec MenBvac® mais n'auraient pas reçu leur troisième dose en mai 2014 devront (dans l'hypothèse où la décision de poursuite des campagnes vaccinales serait prise) ré initier un schéma vaccinal avec le vaccin Bexsero® en respectant un délai d'un mois minimum entre la dernière dose de MenBvac® et la première dose de Bexsero®.

La question posée désormais est celle de la persistance d'une hyper endémie dans les zones concernées par la campagne de vaccination et de la poursuite éventuelle de celle-ci, avec le cas échéant, la nécessité à terme d'une revaccination avec le vaccin Bexsero® des sujets précédemment vaccinés par le MenBvac®.

➤ **Situation épidémiologique récente des IIM B:14 :P1.7,16 en Seine-Maritime et dans la Somme pendant la période comprise entre les semaines 2013-14 et 2014-14**

En Seine-Maritime, 12 cas d'IIM ont été notifiés entre le 1^{er} avril 2013 et le 30 mars 2014, portant l'incidence globale départementale à 0,95/100 000 habitants, du même ordre que l'incidence nationale (0,86/100 000) pour la même période (le département est au 32^e rang après classement par incidences départementales décroissantes). Ce taux d'incidence global des IIM survenues en Seine-Maritime sur la période des 52 semaines était le plus faible depuis 2002 (0,86/100 000 habitants).

Le sérotype a été identifié pour les 12 cas notifiés : 8 (66,6 %) étaient dus au sérotype B et 4 au sérotype C. L'incidence des IIM B est de 0,64/100 000 (0,45 au niveau national) et le département se situe au 20^e rang national après classement par incidences départementales décroissantes.

Au cours des 12 derniers mois, aucun cas d'IIM B:14:P1.7,16 n'est survenu dans la zone 1.

Le seul cas confirmé d'IIM B:14:P1.7,16 dans le département est survenu en novembre 2013 dans un des cantons de Seine-Maritime situé dans la zone 2-3 résiduelle. Il était âgé de plus de 50 ans et n'a pas présenté de *purpura fulminans* ; son évolution a été favorable.

Dans la Somme, 9 cas d'IIM ont été notifiés sur la même période de 52 semaines, portant l'incidence globale départementale à 1,56/100 000 habitants, le double de l'incidence nationale (0,86/100 000) pour la même période (le département est au 5^e rang après classement par incidences départementales décroissantes). Ce taux d'incidence global des IIM survenues dans la Somme lors des 52 dernières semaines est l'un des plus bas observé depuis 2009 mais reste plus élevé que les taux observés entre 2004 et 2008.

Le sérotype a été identifié pour les 9 cas notifiés : ils étaient tous dus au sérotype B. L'incidence des IIM B est ainsi de 1,56/100 000 (0,45 au niveau national) et le département se situe au 1^{er} rang national après classement par incidences départementales décroissantes. Ce taux est trois fois plus élevé que sur le reste du territoire mais est très inférieur à celui observé en 2008.

La souche de méningocoque en cause a pu être identifiée et typée pour 8 des 9 cas d'IIM B. Le sous-type P1.7,16 était en cause dans trois cas seulement. Ces trois cas confirmés B:14:P1.7,16 sont tous survenus en dehors de la zone 3 de vaccination, l'un en juillet 2013, les deux autres en novembre 2013. Un cas a présenté un *purpura fulminans* et aucun n'est décédé. Deux d'entre eux étaient âgés de moins de 5 ans et le troisième avait entre 20 et 24 ans. Il n'existe pas de regroupement géographique permettant de suspecter la survenue d'un nouveau foyer hyper endémique dans le département de la Somme.

Ainsi, pendant les 12 derniers mois, l'incidence observée des IIM B:14:P1.7,16 a été nulle dans les zones où la campagne de vaccination a été suspendue en 2013 (zone 1 et cantons des zones 2 et 3 en dehors de ceux inclus dans la zone résiduelle).

Dans la zone résiduelle 2-3, l'incidence des cas confirmés d'IIM B:14:P1.7,16, qui avait atteint le chiffre élevé de 7,9 cas/10⁵ habitants en 2012, a chuté à 1,1 cas/10⁵ habitants sur les 12 derniers mois (incidence observée au 31/03/2014), chiffre le plus faible observé depuis 2004. Le seul cas identifié pendant cette période n'était pas ciblé par la campagne de vaccination (âge : 50 ans).

Les niveaux actuels d'incidence des IIM B:14 :P1.7,16 dans les zones ciblées par les campagnes de vaccination (le dernier cas d'IIM B :14 :P1.7,16 datant de novembre 2013) sont comparables à ceux observés avant l'émergence des foyers et justifient l'arrêt des vaccinations ciblées.

Cependant, le clone est toujours présent dans les deux départements, notamment dans la Somme en dehors des zones vaccinées. L'incidence des IIM B est élevée dans ce département, sans toutefois atteindre les critères requis pour le déclenchement d'une campagne de vaccination tels que définis dans l'avis du 25 octobre 2013. La souche B:14 :P1.7,16 ne représente qu'un tiers des cas de ce département entre les semaines 2013-14 et 2014-13 et la distribution des cas survenus en dehors de cette zone ne permet pas de définir un foyer géographique résiduel.

Même si la circulation est moins active qu'il y a quelques années, le suivi renforcé en lien avec le CNR reste toutefois de mise afin de suivre l'évolution de sa circulation et détecter d'éventuels nouveaux regroupements temporo-spatiaux.

➤ **Situation épidémiologique récente des IIM B:14 :P1.7,16 dans les Pyrénées-Atlantiques**

En juillet 2013, une nouvelle IIM B:14 :P1.7,16 est survenue chez une personne âgée de plus de 24 ans résidant près de Pau, donc en dehors des zones de vaccination.

Le 9 juin 2014, un nouveau cas lié au clone B:14:P:1.7,16 a été déclaré dans le canton de Lagor des Pyrénées-Atlantiques. Il s'agit d'une enfant âgée de 9 ans précédemment vaccinée par MenBvac® (trois doses dont la dernière en janvier), des investigations ont été entreprises pour explorer cet échec vaccinal. La chimioprophylaxie des sujets contacts a été réalisée. La survenue récente de ce cas, unique depuis juillet 2013 et isolé, témoigne de la persistance de la circulation de la souche dans le département des Pyrénées-Atlantiques comme ailleurs (trois départements en France) mais ne permet pas de craindre la résurgence d'un foyer d'hyper endémie.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande l'arrêt de la campagne de vaccination par MenBvac® et Bexsero® dans les zones ciblées des départements de la Seine-Maritime, de la Somme et des Pyrénées-Atlantiques.

Les personnes ayant initié une vaccination avec MenBvac® complèteront leur vaccination en conformité avec les recommandations de l'avis du 22 janvier 2014. Toutefois, du fait de la décision d'arrêt de la campagne de vaccination, les personnes qui auraient initié leur vaccination avec MenBvac® mais n'auraient pas reçu leur troisième dose en mai 2014 ne ré-initieront pas un nouveau schéma vaccinal avec le vaccin Bexsero®.

Par contre, compte tenu du bénéfice attendu du vaccin Bexsero® sur les IIM B au-delà de la souche hyper virulente B:14 :P1.7,16, les personnes ayant initié une vaccination avec Bexsero® en mai 2014 en conformité avec l'avis de janvier 2014, complèteront leur vaccination selon les schémas recommandés par l'AMM du vaccin [9].

Enfin, le Haut Conseil de la santé publique rappelle l'importance de la surveillance épidémiologique, sérotypique et génotypique des IIM B en France, dans l'ensemble des départements.

Le CTV a tenu séance le 19 juin 2014 : 16 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 15 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 10 juillet 2014 : 11 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

[1] Avis du CSHPF relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoques B:14:P1.7,16 avec le vaccin méningococcique B:15:P 1.7,16 (MenBvac®). 25 mars 2006 (consulté le 15 mai 2014).

- [2] Avis du HCSP 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.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=35> (consulté le 15 mai 2014).
- [3] Avis du HCSP relatif à la vaccination en Seine-Maritime contre les infections invasives à méningocoque B : 14 : P 1.7, 16 avec le vaccin MenBvac® et contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe C. 17 octobre 2008.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=52> (consulté le 15 mai 2014).
- [4] Avis du HCSP 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.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=57> (consulté le 15 mai 2014).
- [5] Avis du HCSP relatif à la poursuite des campagnes de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime et dans les départements limitrophes. 26 mars 2010.
Disponible sur [<http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=127> (consulté le 15 mai 2014).
- [6] Avis du HCSP relatif à la poursuite de la campagne de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime, dans la Somme et les départementaux limitrophes. 11 février 2011.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=197> (consulté le 15 mai 2014).
- [7] Avis du HCSP relatif à la poursuite de la campagne de vaccination contre le méningocoque B :14 :P1.7,16 dans les départements de la Seine-Maritime et de la Somme. 11 juillet 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=374>] (consulté le 15 mai 2014).
- [8] Avis du HCSP relatif à la vaccination ciblée contre les infections invasives à méningocoque liées au clone B14:P1.7,16 du complexe clonal ST-32 avec les vaccins MenBvac® et Bexsero® dans le département des Pyrénées-Atlantiques. 22 février 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=324>] (consulté le 15 mai 2014).
- [9] BEXSERO®. Résumé des caractéristiques du produit.
Disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130114125155/anx_125155_fr.pdf (consulté le 15 mai 2014).
- [10] Avis du HCSP relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero® (Novartis Vaccines and Diagnostics). 25 octobre 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386> (consulté le 15 mai 2014).
- [11] Findlow J, Taha M-K, Lucidarme J, Bai X, Holland A, Oster P, Borrow R. Immunogenicity of a recombinant meningococcal vaccine with and without outer membrane vesicles, against a group B strain representative of the normandy outbreak. 2009, Proceedings of the 10th European Meningococci Disease Society meeting, Manchester, UK. (P081).
- [12] Avis du HCSP relatif à l'introduction du vaccin Bexsero® dans la campagne de vaccination contre le méningocoque B:14:P1.7,16 dans les départements de Seine-Maritime et de la Somme. 7 février 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=373> (consulté le 15 mai 2014).
- [13] Avis du HCSP relatif au schéma vaccinal par le vaccin MenBvac® et à une éventuelle revaccination par Bexsero®, 22 janvier 2014.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=403> (consulté le 15 mai 2014).

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

Le 10 juillet 2014

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr