

Rapport d'évaluation

Spécialité concernée

**MENBVAC, suspension injectable,
Vaccin méningococcique du groupe B (adsorbé)**

INTRODUCTION

Le département de Seine-Maritime (et particulièrement la zone de Dieppe) connaît depuis 2003 une situation d'hyper-endémie d'infections invasives à méningocoque (IIM) en lien avec une souche spécifique de méningocoque B, souche B:14:P1.7,16, appartenant au complexe clonal ST32. Cette souche se caractérise par une sévérité accrue des cas avec une proportion importante de *purpura fulminans* et de décès. En mars 2006, les données de l'Institut de veille sanitaire (InVS) montraient que les taux d'incidence les plus élevés des cas confirmés au cours des 52 dernières semaines étaient observés chez les 1-4 ans.

Très vite, le recours à une vaccination a été envisagé comme une mesure de lutte contre cet état d'hyper-endémie. Toutefois, pour mener à bien cette option, il fallait pouvoir disposer d'un vaccin spécifique anti méningocoque B.

LA PROBLEMATIQUE : les vaccins disponibles

Les vaccins méningococciques actuellement disponibles sont dirigés contre les méningocoques de type A, C, Y ou W135. Ils sont chacun composés des polysides purifiés de la capsule de *N. meningitidis* de chaque type. Ces vaccins sont disponibles sur le marché, ils disposent d'une AMM, soit comme vaccin monovalent (vaccins méningococciques C conjugué), bivalent (vaccin méningococcique A+C) ou tétravalent (ACYW135).

En revanche, un vaccin de type polysidique n'est pas actif pour la prévention des infections à méningocoque de type B. En effet, pour le type B, il existe une communauté antigénique entre le polyside capsulaire B et certains composants du cerveau humain, ce qui rend ce polyside d'une part non immunogène, et d'autre part, potentiellement dangereux car pouvant provoquer des réactions auto-immunes.

Pour pallier cette difficulté immunologique, des vaccins méningococciques B spécifiques ont été développés en exploitant comme antigène les vésicules membranaires (OMV) exprimant l'ensemble des structures d'enveloppe de la souche concernée [protéines et lipopolysides (abréviés LPS, en anglais pour lipopolysaccharides)], à l'exclusion de la capsule polysidique. Ces vaccins de type "OMV" ont été fabriqués, à la demande d'autorités sanitaires, dans le cadre de stratégies de contrôle vis à vis de souches invasives spécifiques. Dans ce contexte, trois vaccins de type OMV ont été développés à ce jour, pour répondre à des situations épidémiques caractérisées :

1- A Cuba ; le vaccin « Cubain » couvre la souche épidémique B:4:P1.15.

2- En Norvège, le vaccin « Norvégien » (MENBVAC) couvre la souche épidémique B:15:P1.7,16.

3- En Nouvelle Zélande, le vaccin « Nouvelle-Zélande » (MENZB) couvre la souche épidémique B:4:P1.4

Il faut cependant noter qu'aucun de ces vaccins ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe.

La souche circulante en Seine Maritime B:14:P1.7,16 et la souche vaccinale norvégienne B:15:P1.7,16 appartiennent au même complexe clonal ST-32 et partagent sur leur membrane externe la même protéine majeure dite "PorA" qui définit le sous-type P1.7,16. Comme précisé dans le paragraphe consacré à l'immunogénicité (cf infra), la réponse immunitaire est majoritairement dirigée contre cette protéine PorA (1). C'est sur cette base d'homologie antigénique que le vaccin MENBVAC a été sélectionné pour l'évaluation de son bénéfice/risque avant d'être proposé comme le candidat à la stratégie vaccinale en Seine-Maritime.

L'Afssaps a donc obtenu du fabricant les éléments disponibles qui étaient indispensables pour évaluer la qualité, sécurité et efficacité de ce vaccin. En bref, les éléments évalués permettent de retenir les points suivants :

LE VACCIN SELECTIONNE

Données pharmaceutiques

Le vaccin MENBVAC a été développé et produit par le Norwegian Institute of Public Health (NIPH), à la demande des autorités Norvégiennes. Une dose de vaccin (flacon monodose sans conservateur contenant 0,5 ml d'une solution pour injection) contient 25 µg de protéines de vésicules membranaires externes (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B souche 44/76 adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. Les composants antigéniques sont les protéines de la membrane externe ainsi que les LPS.

Données cliniques

Entre 1987 et 2004, plus de 180 000 sujets ont été exposés au MENBVAC (360 000 doses vaccinales administrées) au cours d'études cliniques menées majoritairement en Norvège. Environ 85% du total de la population incluse dans les études cliniques sont des adultes et adolescents (≥ 13 ans). Les effectifs des études menées chez le nourrisson et le jeune enfant sont donc relativement faibles. Le dossier comprend des études randomisées, contrôlées, comparant MENBVAC à d'autres vaccins méningococciques B [notamment la souche cubaine et la souche néo-zélandaise (vaccin MENZ)], vaccin méningococcique C conjugué ainsi qu'une étude de non-infériorité versus un groupe historique.

Classiquement pour un vaccin, l'efficacité est évaluée i) sur des données d'immunogénicité et ii) sur des données d'efficacité protectrice, en situation d'exposition à l'agent pathogène.

Le critère d'évaluation le plus pertinent de l'immunogénicité est la mesure de l'activité bactéricide du sérum (SBA) vis-à-vis de la souche ciblée. Un titre SBA d'au moins 4 lorsque l'on utilise du complément humain ainsi qu'une augmentation du titre d'au moins 4 fois le titre original, après une dose de vaccin semblent corrélés à la protection (2, 3)

L'efficacité est évaluée sur le nombre de cas d'infections invasives à méningocoque B observés.

Immunogénicité

Dans les études rapportées, le pourcentage de sujets ayant multiplié leur titre d'anticorps sériques bactéricides par un facteur d'au moins 4 vis-à-vis de souches homologues, 6 semaines après la 2^{ème} dose et la 3^{ème} dose, était respectivement :

- chez les adultes 52-88% et 65-96% (4, 5, 6)
- chez les adolescents : 49-80% et 61-96% () (2, 7, 8)
- chez les enfants de 2-4 ans : 75% et 98% (4)
- chez les nourrissons de moins de 1 an : 96% et 98% (4)

La protection croisée contre d'autres souches a été observée mais d'une façon inconstante, et elle était variable selon les études et selon les tranches d'âge (faible protection croisée particulièrement chez les nourrissons).

Ces données renforcent la nécessité d'utiliser, en situation épidémique ou hyper-endémique, une souche vaccinale la plus proche au sens antigénique. Dans ce contexte, des données fournies par le Centre National de Référence (CNR) des Méningocoques en France ont permis de considérer la souche circulante en Seine Maritime B:14:P.1.7,16 et la souche vaccinale B:15:P.1.7,16 comme des souches homologues. En effet :

- la réponse immunitaire est majoritairement dirigée contre la protéine Por A [P1.7,16] (1). Les isolats cliniques obtenus dans le département de Seine Maritime, de phénotype B:14:P.1.7,16 partagent donc le même séro-soustype que la souche vaccinale à l'origine du vaccin MENBVAC (B:15:P.1.7,16). En outre, la souche du vaccin et les souches du Département de la Seine Maritime appartiennent au complexe clonal ST-32 (même génotype).
- Par ailleurs, en collaboration avec le Norwegian Institute of Public Health (NIPH) de Norvège, le CNR a étudié l'activité bactéricide (SBA) des sérums d'adolescents Norvégiens, vaccinés avec le vaccin MENBVAC, contre la souche circulant actuellement en Seine Maritime. Les sérums testés ont montré une augmentation du titre SBA contre la souche B:14:P.7,16 après deux doses en comparaison avec les sérums pré-vaccination. Cette augmentation était plus importante après trois doses dans la majorité des sérums testés. La réponse immunitaire contre la souche B :15:P.1.7,16 était similaire à celle contre la souche B:14:P1.7,16.(données CNR) (9, 10)

Efficacité (2, 11)

Une étude d'efficacité a été réalisée en Norvège entre 1988 et 1991 chez près de 180 000 adolescents Les adolescents recevaient 2 doses de vaccins ou de placebo à 6 semaines d'intervalle. L'efficacité était évaluée sur le nombre de cas d'infections invasives à méningocoque B survenant plus de 2 semaines après l'administration de la 2^{ème} dose.

Le taux de protection sur une période de 29 mois a été estimée à 57% (IC95% : 21-78%) ce qui a justifié le recours à une 3^{ème} dose. Sur la période des 10 premiers mois suivant l'administration de la 2^{ème} dose, l'efficacité

(sur la base de la protection contre l'infection) était estimée à 87% (IC95% : 62-100%).

Schéma de vaccination (8)

Suite à la création d'une nouvelle unité de production de vaccin (1995), de nouvelles études de phase II ont été réalisées avec les nouveaux lots de vaccins produits par le NIPH. Ainsi une étude réalisée chez des adolescents de 12-17 ans a montré que la réponse immunitaire après 2 doses du vaccin MENBVAC (même production, même formulation, mais optimisation des procédés de production et des méthodes d'analyse et de contrôle) n'était pas équivalente à celle rapportée dans une des études cliniques réalisées en 1989 en période d'épidémie avec la même souche de vaccin. Notamment, il est apparu que la réponse en anticorps bactéricides après 3 doses apparaissait similaire à celle obtenue avec deux doses du vaccin produit dans les années 80. Les adaptations du système de production du vaccin, ainsi que les situations épidémiologiques différentes entre les périodes des 2 études et notamment des titres en anticorps bactéricides avant vaccination plus élevés dans l'étude de 1989, peuvent expliquer ces résultats.

Aussi, et pour tenir compte de cette nouvelle information, le schéma de vaccination préconisé pour la situation hyper-épidémique en Seine Maritime consiste en 3 doses administrées chacune à au moins 6 semaines d'intervalle.

Tolérance

Classiquement, au cours des études cliniques, la tolérance d'un vaccin est évaluée à partir du recueil des effets indésirables observés au cabinet médical pour les événements survenant dans les premières minutes suivant la vaccination, des réactions colligées à l'aide d'un carnet au cours de la période de suivi définie dans chaque étude et de tout événement indésirable grave survenu au cours des études.

Chez l'adulte et l'adolescent (4, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18)

L'analyse de l'ensemble des données de tolérance chez l'adulte et l'adolescent issus des études cliniques contrôlées (correspondant à plus de 140 000 sujets exposés au MENBVAC) a permis de conclure à une tolérance globale satisfaisante du vaccin MENBVAC. L'analyse des données publiées concernaient principalement des douleurs au site d'injection (dans plus de 80% des cas) et de céphalées (plus de 20% des cas) transitoires et de faible intensité. Quant aux adolescents, un total de 511 cas de pharmacovigilance a été rapporté (330 dans le groupe MENBVAC versus 181 dans le groupe placebo). La majorité des réactions observées étaient de nature identique avec une prédominance de réactions locales de type douleur, érythème et, de réactions systémiques tels que myalgies, céphalées et malaise dans le groupe MENBVAC. Ces effets indésirables étaient généralement transitoires et d'intensité faible à modérée.

Des observations d'atteintes neurologiques graves qui sont survenues dans les 6 semaines suivant l'injection du vaccin MENBVAC ont été rapportées [selon les publications (15, 17, 18) : 1 cas de myélopathie, 1 cas de syndrome encéphalomyélitique myalgique, 1 cas de myélite transverse aiguë, 1 cas de syndrome de Guillain-Barré, 1 cas d'atteinte démyélinisante non précisée, 1 cas de tumeur cérébrale et 1 cas de mononucléose associé à un syndrome cérébelleux aigu]. Une étude épidémiologique a été réalisée pour évaluer le possible risque d'effet secondaire neurologique, suggéré par ces cas. Elle a porté sur 345 000 adolescents suivis pendant 3,5 ans, parmi lesquels 149 000 ont été vaccinés par le vaccin MENBVAC (c.-à-d. l'ensemble des adolescents vaccinés contre le méningocoque B en Norvège entre 1988 et 1990).

L'analyse statistique n'a pas mis en évidence, dans la cohorte d'adolescents vaccinés par MENBVAC, d'élévation statistiquement significative du risque d'atteinte démyélinisante et inflammatoire centrale dans les 56 jours suivant la vaccination (RR = 3,2 ; IC95% = [0,62 ; 11], p = 0,16), ni du risque de syndrome de Guillain-Barré (RR = 2,1 ; IC95% = [0,048 ; 14], p = 0,80). Les résultats ne montrent pas non plus de différence statistiquement significative pour les événements survenus dans les 30 jours suivant la vaccination.

Chez le jeune enfant et le nourrisson (4, 12, 18)

Les études, menées chez le jeune enfant et le nourrisson, étaient de plus faible effectif (en moyenne, 60 sujets exposés au MENBVAC pour chacune des études). Les réactions postvaccinales prédominantes n'ont pas été différentes de celles couramment observées dans les populations d'enfants et nourrissons vaccinés par d'autres vaccins pédiatriques. Ce sont surtout des signalements de douleur au site d'injection (70% des cas chez les 16-24 mois, 80% des cas chez les 8-12 ans), irritabilité (40% des cas chez les 16-24 mois), troubles du sommeil (plus de 15% des cas chez les 16-24 mois), fièvre (moins de 10% des cas chez les 16-24 mois et les 8-12 ans), vomissement (10% des cas chez les 16-24 mois) et diarrhée (plus de 10% chez les 16-24 mois) qui ont été rapportés. En général, ces effets indésirables transitoires et d'intensité faible à modérée sont survenus dans les 2-3 jours suivant la vaccination. Aucun cas grave n'a été signalé pour ces tranches d'âge. Par ailleurs, sur l'ensemble des études cliniques, un seul cas de réaction anaphylactique a été signalé chez un adolescent.

Expérience acquise en Nouvelle-Zélande (19)

En complément des données d'efficacité et de tolérance acquise avec MENBVAC, dans les populations norvégiennes exposées à ce vaccin, on peut considérer aussi les données d'efficacité et de tolérance rapportées

avec un vaccin OMV très proche au plan des caractéristiques de l'antigène et de la production/formulation, mais qui diffère en terme de souche contenue dans le vaccin. Dans ce contexte, l'expérience Néo-Zélandaise doit être considérée. Le programme de vaccination méningococcique B en Nouvelle Zélande, avec le vaccin MENZ a débuté en juillet 2004.

En juillet 2006, plus de 3 millions de doses de vaccin ont été administrées pour environ 1 million de sujets âgés entre 6 mois et 19 ans ayant reçu au moins une dose. L'analyse des données de pharmacovigilance recueillies durant ces deux années par les autorités de santé Néo-Zélandaise fait état d'un total de 2 212 notifications spontanées d'effets indésirables postvaccinaux, soit un taux de notifications de l'ordre de 2,2 cas/1 000 vaccinés. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des réactions attendues de réactogénicité immédiate. Il s'agit de : réactions au site d'injection (41,8%) avec une prédominance de douleur, fièvre (31,9%) et troubles gastro-intestinaux (26,1%). Très rarement ont été rapportées des réactions anaphylactiques (0,9/100 000 vaccinés), des convulsions non fébriles (3,3/100 000), des convulsions fébriles (2,7/100 000) et des purpuras thrombocytopéniques idiopathiques (0,6/100 000).

RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Avec le méningocoque de souche B, il est nécessaire, pour des raisons complexes d'antigénicité, de disposer d'un vaccin le plus proche, au plan phénotypique et génotypique, de la souche épidémique circulante (cf. supra). Ainsi, pour un vaccin donné, la protection croisée contre d'autres souches est observée mais d'une façon inconstante et variable selon les études et selon les tranches d'âge avec notamment une faible protection croisée particulièrement chez les nourrissons. Pour la situation de la Seine-Maritime, il a été vérifié, comme expliqué plus haut, avec les données fournies par le CNR des méningocoques, que la souche circulante en Seine Maritime B:14:P1.7,16 et la souche vaccinale B:15:P1.7,16 pouvaient être considérées comme des souches homologues, et que le taux de séroprotection croisé était assuré.

Après analyse des données disponibles, tant en réponse immunitaire (production d'anticorps à activité bactéricide contre la souche circulante) qu'en termes de taux de protection en situation épidémique, de tolérance et de réactogénicité, la balance bénéfique/risque a été considérée comme favorable pour toutes les tranches d'âge, ce qui a permis de valider l'utilisation du vaccin dans ces populations, y compris chez le nourrisson et le jeune enfant compte tenu de l'incidence des IIM observée en Seine-Maritime dans cette tranche d'âge et bien que les données de tolérance issues des études cliniques n'aient pas permis de préciser le profil de sécurité d'emploi du vaccin en raison des faibles effectifs. Cependant, aucun élément inquiétant n'a été mis en évidence.

En raison notamment de la possibilité de survenue d'accidents neurologiques postvaccinaux non spécifiques à ce type de vaccins, mais attendue pour toute vaccination, un suivi renforcé de pharmacovigilance a été mis en place lors de la campagne de vaccination.

Conclusion

Les autorités de santé par arrêté du 7 juin 2006, après avis des agences (Afssaps, InVS), du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France et du Comité Technique des Vaccinations, ont engagé une campagne de vaccination par MENBVAC pour l'ensemble des enfants et adolescents âgés de 1 à 19 ans résidant dans ce département, en commençant par la tranche d'âge des 1-5 ans dans la zone de Dieppe (20). Un suivi renforcé du profil de sécurité d'emploi de ce vaccin a été mis en place par l'Afssaps. Le Centre Régional de pharmacovigilance de Rouen (CRPV) a été chargé de ce suivi.

Les vaccinations ont eu lieu en juin 2006 (administration de la première dose), juillet 2006 (administration de la 2^{ème} dose), tandis que la troisième dose a été administrée début février 2007. Environ 2 800 enfants âgés de 1 à 5 ans ont reçu un schéma de primovaccination complet.

A ce jour, et à 6 mois de la deuxième dose administrée, sur la base des effets indésirables post-vaccinaux recueillis et analysés par le CRPV de Rouen, aucun signal anormal de pharmacovigilance n'a été identifié. Les événements rapportés au système de pharmacovigilance mis en place concernent en majorité, des réactions bénignes, transitoires de type douleur au site d'injection, fébricules et troubles gastro-intestinaux (vomissements). Ces réactions post vaccinales ne diffèrent pas de celles habituellement observées dans les populations vaccinées par d'autres vaccins pédiatriques. Ont été également signalés quelques cas de purpura vasculaire d'évolution favorable.

Références

1/ Rosenqvist E, Hoiby EA, Wedege E, Bryn K, Kolberg J, Klem A, et al. Human antibody responses to meningococcal outer membrane antigens after three doses of the Norwegian group B meningococcal vaccine. *Infect Immun* 1995; 63: 4642-52

2/ Holst, J, Feiring B, Fuglesang JE, et al. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer

- membrane vesicle vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease Vaccine 2003;21:734-7.
- 3/ Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection-serum bactericidal antibody activity. Vaccine 2005;23:2222-27
- 4/ Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, et al. 1999. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. JAMA 1999;281(16):1520-7.
- 5/ Fisher M, Carlone GM, Holst J, et al. *Neisseria meningitidis* serogroup B outer-membrane vesicle vaccine in adults with occupational risk for meningococcal disease Vaccine 1999;17:2377-83
- 6/ Thornton V, Lennon D, Martin D, et al. Safety and immunogenicity of New Zealand strain meningococcal serogroup B OMV vaccine in healthy adults: beginning of epidemic control Vaccine 2006;24:1395-1400
- 7/ Perkins, BA, Jonsdottir K, Briem H, et al. Immunogenicity of two efficacious outer membrane protein-based serogroup B meningococcal vaccines among young adults in Iceland. J. Infect. Dis. 1998 ;177:683-91.
- 8/ Feiring B, Fuglesang JE, Oster P, et al. Persisting immune responses indicating long-term protection after booster dose with meningococcal group B outer membrane vesicle vaccine Clin Vaccine Immunol. 2006 Jul;13(7):790-6.
- 9/ Holst J, et coll Potentials for the use of "tailor-made" outer membrane vesicle (OMV) vaccines against meningococcal disease IPNC, Milwaukee September 2004. (Poster)
- 10/ Holst J, Feiring B, Næss LM, et al The concept of « tailor-made », protein-based, outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease Vaccine 2005;23:2202-05
- 11/ Bjune G, Høiby E.A, Grønnesby JK, O. Arnesen JH, Fredriksen A, Halstensen E, Holten AK, Lindbak H, Nøkleby E, Rosenqvist L, Solberg K, Closs O, Eng J, Froholm L, Lystad A, Bakketein L, and Hareide B. 1991. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 1991;338(8775):1093-6.
- 12/ Oster P A safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain Tsukuba october 2004
- 13/ Sexton K, Lennon D, Oster P, et al. Proceedings of the Meningococcal Vaccine Strategy World Health Organization Satellite Meeting, 10 March 2004, Auckland, New Zealand. N Z Med J. 2004;117(1200). URL: <http://www.nzma.org.nz/journal/117-1200/1026>
- 14/ Sexton K, Lennon D, Oster P, et al. The New Zealand meningococcal vaccine strategy:a tailor-made vaccine to combat a devastating epidemic N Z Med J. 2004;117(1200).
- 15/ Aavisland PJ, Bjune G, Aasen S, Halvorsen S Adverse events following vaccine or placebo injection in an efficacy trial of an outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in norwegian secondary schools 1998-1991 NIPH Annals 1991, 14, 133-134
- 16/ Halvorsen S The meningococcal serogroup B vaccine protection trial in Norway 1988-1991: trial surveillance by an independent group NIPH Annals 1991, 14, 135-137
- 17/ Aavitsland P, Nokleby H, Fuglesang J, Bjune G Report of the epidemiological investigation of serious demylinating and inflammatory neurological diseases with onset in the period after serogroup B meningococcal vaccination NIPH 2001
- 18/ Nokleby H, et al., Safety review : Two outer membrane vesicle (OMV) vaccines against systemic *Neisseria meningitidis* serogroup B disease, Vaccine (2007), doi:10.1016/j.vaccine.2007.01.022 (in press)
- 19/ Centre for adverse reaction monitoring (CARM) University of Otago, MeNZB Adverse event assessments (19/07/2004-30/06/2006)
- 20/ Arrêté du 7 juin 2006 relatif à la recommandation d'une vaccination en Seine-Maritime contre les infections invasives à méningocoque B:14:P1-7,16 en application de l'article L. 3110-1 du code de la santé publique (juin 2006)

