

AVIS

relatif aux recommandations de vaccination contre les infections invasives à méningocoque C au-delà de 24 ans, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les d'autres hommes (HSH)

Actualisation

29 janvier 2016

Entre 2012 et 2015, plusieurs clusters d'infections invasives à méningocoque de sérotype C (IIM C) ont été décrits en Amérique du nord dans la communauté d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) [1]. Les facteurs de risque d'IIM C identifiés sur un cluster à New-York comprenaient l'usage de certaines drogues et la notion d'infection sexuellement transmissible dans l'année précédant l'IIM [2].

En Allemagne, à Berlin, plusieurs cas d'IIM C ont également été signalés chez des HSH entre octobre 2012 et mai 2013 [3].

En Ile-de-France au cours du mois de juin 2013, un regroupement de trois cas d'IIM C au sein de la communauté HSH a été signalé. La formule génotypique déterminée par le CNR, (VR1-porA, VR2-PorA, FetA et complexe clonal), était « C:P1.5-1,10-8:F3-6:cc11 ». Les analyses de marqueurs génétiques additionnels puis le séquençage du génome entier a permis de montrer que les souches françaises pouvaient être regroupées avec les souches identifiées en Allemagne et correspondaient à l'émergence d'une nouvelle souche clonale virulente particulière au sein du complexe clonal ST-11 (cc11) qui sera nommée « variant HSH ». Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a alors émis un avis en urgence le 1^{er} juillet 2013, préconisant pour une période de trois mois, l'extension de l'âge de la vaccination contre les IIM C au-delà de 24 ans chez les HSH vivant en Ile-de-France et fréquentant des lieux de convivialité et de rencontre gays parisiens et ceux résidant en France et souhaitant se rendre à un ou des rassemblements gays organisés sur le territoire national ou en Europe [4].

Entre juillet 2013 et décembre 2014, 14 nouveaux cas d'IIM C liés au clone « C:P1.5-1,10-8:F3-6:cc11 » ont été signalés en région Ile-de-France dont 9 étaient dus à une souche qui présentait les marqueurs additionnels du « variant HSH ». Un cas additionnel, qui n'a pas pu être typé, était lié épidémiologiquement à un de ces cas. Sept cas avaient un lien déclaré direct ou indirect avec la communauté gay. L'incidence globale des IIM C dans la population HSH âgée de 25 à 59 ans en Ile-de-France a été estimée sur cette période à 2,28/100 000 (*versus* 0,24/100 000 dans le reste de la population masculine de cet âge), l'excès de risque étant de 10,2 (standardisation indirecte, référence population France) (IC95% : 2,7- 26,0) [5].

Au cours de l'année 2014, trois clusters de deux cas d'IIM C liés au « variant HSH » sont survenus, dont deux hors Ile-de-France.

Le 7 novembre 2014, le HCSP a recommandé la vaccination méningococcique C conjuguée pour les HSH et les autres personnes âgées de 25 ans et plus qui fréquentaient les lieux de convivialité ou de rencontre gays ou qui souhaitaient se rendre à un ou des rassemblements gays. Cette recommandation concernait les personnes résidant en France. Cette recommandation portait sur une période limitée à un an (jusqu'en novembre 2015) [6].

L'objet du présent avis du HCSP est de définir la nécessité de reconduire ou non cette recommandation et le cas échéant, d'en définir la durée.

Le HCSP a pris en considération les éléments suivants :

➤ **Situation épidémiologique actualisée au 31/12/2015 (données provisoires au 29/12/2015)**

▪ **Infections invasives à méningocoque (IIM)**

En 2015, l'incidence des IIM, tous sérogroupes confondus, était de 0,69/100 000 (0,76 après correction pour sous-notification), soit légèrement supérieure à celle observée en 2014 (0,71/100 000). Parmi les IIM de séro groupe connu (n=436), 54 % étaient de séro groupe B, 27 % de séro groupe C, 6 % de séro groupe W, 12 % de séro groupe Y et 1 % autre. Cette distribution ne diffère pas de celle observée en 2014.

▪ **Infections invasives à méningocoque de séro groupe C (IIM C)**

En 2015, l'incidence des IIM C était de 0,17/100 000 (0,18 après correction pour la sous-notification) avec 116 cas notifiés. Ces chiffres sont proches de ceux de 2014 (0,20/100 000 après correction avec 122 cas notifiés) montrant qu'après une augmentation entre 2010 et 2013 (0,13 à 0,22/100 000), l'incidence a baissé entre 2013 et 2014 et est restée plutôt stable en 2015.

Alors que l'incidence avait particulièrement augmenté chez les moins de 1 an entre 2010 et 2014 et chez les plus de 24 ans entre 2010 et 2013, une diminution d'incidence a été observée entre 2014 et 2015 dans ces groupes d'âge (2,43 à 1,66/100 000 chez les moins de 1 an et 0,13 à 0,09/100 000 chez les plus de 24 ans). Par contre, l'incidence a augmenté dans les autres groupes d'âge, particulièrement chez les 5-14 ans (0,10 en 2014 à 0,22/100 000 en 2015).

La proportion d'hommes était de 45 % en 2015 (54 % en 2014, p=0,11). Le ratio H/F ne diffère pas selon le groupe d'âge.

La proportion de purpura fulminans était de 31 % en 2015 (32 % en 2014). La létalité des IIM C était de 12 % en 2015 (13 % en 2014). Elle était de 7,5 % et de 22,9 % en absence ou en présence de purpura fulminans respectivement (p=0,02).

Par rapport à 2014, l'incidence a été multipliée en 2015 d'un facteur 2 à 3 en Franche-Comté, Lorraine, Auvergne, Rhône-Alpes, Limousin, Poitou-Charentes et Picardie. En 2015, c'est en Bretagne, Pays de la Loire et Auvergne que l'incidence des IIM C était la plus élevée (>0,30/100 000).

En Ile-de-France, l'incidence en 2015 était de 0,12 avec 15 cas (contre 0,22 en 2014 avec 27 cas). Cette baisse a concerné les hommes et les femmes. Une seule IIM C est survenue chez une femme appartenant au groupe d'âge 25-59 ans en 2015 en Ile-de-France.

▪ **Infections invasives à méningocoque de séro groupe C liées au génotype « C:P1.5-1,10-8:F3-6:cc11 »**

En 2015, parmi les souches de séro groupe C pour lesquelles le génotypage a détecté l'ensemble des marqueurs de routine (VR1-porA, VR2-PorA, FetA et complexe clonal), 15 cas, soit 18 % (15/83), étaient de génotype « C:P1.5-1,10-8:F3-6:cc11 ». Cette proportion était de 24 % (19/81) en 2014.

Le ratio H/F était de 0,67 (6/9) en 2015 (5,3 en 2014, p=0,004). L'âge moyen n'a pas significativement évolué, passant de 30 ans en 2014 à 31 ans en 2015. Cependant, la proportion de cas liés au clone et âgés de plus de 24 ans est passée de 68 % à 27 % (p=0,04).

En 2015, la proportion de cas avec purpura fulminans est restée plus élevée pour le clone « C:P1.5-1,10-8:F3-6:cc11 » que pour les autres souches génotypées (53 % contre 24 %, p=0,02). La létalité est restée comparable, 22 % (4/18) en 2014 et 29 % (4/14) en 2015 ainsi que la part des séquelles (11 % et 7 %, respectivement).

Les régions de résidence des 15 cas de 2015 étaient : l'Ile-de-France avec 4 cas (dont 3 à Paris) ; Rhône-Alpes avec 5 cas (dont 4 dans le Rhône) ; Auvergne avec 2 cas (dans l'Allier) ; Languedoc-Roussillon (1 cas dans l'Hérault) ; Limousin (1 cas dans la Creuse) ; Champagne-Ardenne (1 cas dans l'Aude) ; PACA (1 cas dans les Bouches-du-Rhône).

▪ **Infections invasives à méningocoque de sérotype C liées au « variant HSH »**

En 2015, parmi les 15 cas pour lesquels le génotype «C:P1.5-1,10-8:F3-6:cc11» a été caractérisé, 6 (40 %) correspondaient au « variant HSH ».

Un autre cas pour lequel le typage n'est pas disponible était lié épidémiologiquement à un cas dû au « variant HSH ».

De plus, une souche «C:P1.5-1,10-1:F3-6:cc11» présentait également les caractéristiques génétiques de ce variant.

Au total en 2015, 8 cas de sérotype C ont été considérés comme liés au « variant HSH ». Trois cas sont décédés. Pour 5 cas (3 femmes et 2 hommes), aucun lien avec la communauté gay n'a été rapporté lors des investigations (ARS et Cire). Pour les 3 autres (2 femmes et un enfant <1 an), l'existence d'un tel lien est resté inconnue. Parmi ces 8 cas, un regroupement temporo-spatial de 3 cas avec 2 cas liés épidémiologiquement a été identifié.

A titre de comparaison, en 2014, on retrouvait 11 cas dus au « variant HSH » (dont 2 ne présentant pas les marqueurs PorA et fetA) et 1 cas lié épidémiologiquement à un de ces cas. Parmi ces 12 cas, 4 sont décédés. Pour 7 hommes, un lien avec la communauté gay avait été retrouvé après investigation. Pour 3 autres, ce lien n'avait pas été retrouvé et il était resté inconnu pour une femme.

Au total, l'incidence des IIM C en France a un peu augmenté en 2015 par rapport à 2014 mais cette augmentation a, contrairement à l'année passée, concerné les âges ciblés par la vaccination.

Le nombre de cas notifiés par la déclaration obligatoire (DO) et dus à la souche « C:P1.5-1,10-8 :F3-6 :cc11 » est passé de 19 en 2014 à 15 en 2015. En Ile-de-France, ce nombre est passé de 11 à 4. La prédominance d'adultes masculins observée en 2014 pour cette souche n'est plus observée en 2015.

Le nombre de cas liés de façon directe ou indirecte au « variant HSH » de cette souche était de 8 en 2015 mais, au vu des données qui ont pu être recueillies, il semble que le lien des cas à la communauté gay (appartenance ou fréquentation) ne soit plus prédominant.

➤ **Données microbiologiques (CNR)**

▪ **Méthodes de typage**

Le CNR réalise d'abord un génotypage (VR1-porA, VR2-PorA, FetA et complexe clonal) et le séquençage des gènes penA et fhbp. Ce typage permet de suspecter l'appartenance d'une souche donnée au « variant HSH ». Ensuite, le séquençage complet du génome entier permet de confirmer l'appartenance de la souche à ce variant.

▪ **Evolution des souches HSH**

Les souches « C:P1.5-1,10-8 :F3-6 :cc11 » isolées chez les HSH en Allemagne et en France et sur la base du séquençage du génome entier, se regroupent ensemble dans une nouvelle branche (clade) au sein du complexe clonal cc11.

A noter ici que des souches « B :P1.5-1,10-8, F3-6 :cc11 » sont liées aux souches HSH par séquençage complet du génome suggérant ainsi une commutation capsulaire C vers B. De plus, Le CNR signale la détection de souches dépourvues du gène porA mais qui sont liées épidémiologiques à la communauté HSH (confirmées également par séquençage complet du génome). Ces observations soulignent l'évolution rapide de ces souches.

▪ Observations des cas d'urétrites provoquées par les souches HSH

Les infections sexuellement transmissibles représentent un facteur de risque pour les IIM C chez les HSH [2]. Des contacts oro-génitaux et ano-génitaux ont été postulés pour expliquer les infections invasives et la transmission des méningocoques observées chez les HSH [7]. En effet, des cas d'urétrite ont été déjà rapportés chez les HSH [8,9]. Une étude ancienne conduite chez des HSH aux Etats-Unis rapportait une prévalence de 43 % pour le portage oropharyngé, et des proportions de colonisation rectale et urétrale de 2 % et 1 % respectivement [10]. Dans ce contexte, les CNR des méningocoques en France et en Allemagne ont également reçu des souches du méningocoque C provenant de cas d'urétrite masculine/proctite. Le lien de ces isolats avec la communauté HSH n'a pas été exploré. Ces cas ne représentent pas une surveillance active des ces infections. L'exhaustivité et la représentativité ne sont pas évaluées. Ainsi, en France et depuis l'an 2000, le CNR a reçu 86 souches isolées des cas d'urétrites et dont 25 souches (29 %) sont du séro groupe C. Ces cas d'urétrites à méningocoque C proviennent plus fréquemment de Paris avec 6 souches des 25 NmC reçues (24 %). Les données de typage sont disponibles pour 20 souches de ces 25 souches de méningocoque C et dont 17 sont « C:P1.5-1, 10-8 :F3-6 :cc11 ». Les marqueurs additionnels sont disponibles pour 10 de ces 17 souches avec 6 souches ayant les marqueurs additionnels des souches HSH.

L'hypothèse d'un lien entre les cas d'IIM C dans la communauté HSH et la transmission sexuelle du méningocoque a pu être explorée par des analyses génomiques et protéomiques.

Les résultats génomiques montrent clairement que les souches invasives chez les HSH sont groupées avec des souches des cas d'urétrite/proctite dans la nouvelle branche du cc11 distincte des autres isolats cc11, prouvant ainsi l'émergence d'un nouveau variant (clade) au sein du cc11. Les souches de méningocoque retrouvées dans ces cas d'urétrite/proctite partagent des caractéristiques génomiques et protéomiques communes avec les souches de gonocoque habituellement retrouvées dans ces situations cliniques.

▪ Evolution de la sensibilité aux bêta-lactamines des souches HSH

Le méningocoque reste sensible aux bêta-lactamines même si 24 % des souches invasives en France présentent actuellement une diminution de sensibilité à la pénicilline G et à l'amoxicilline. Cependant, toutes les souches restent sensibles aux céphalosporines de troisième génération (C3G) avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) très basses (CMI90 est de 0,006 mg/L) [11,12]. La diminution de la sensibilité à la pénicilline G et à l'amoxicilline résulte de la modification par recombinaison génétique du gène *penA* qui code pour la protéine affine à la pénicilline de type 2 (PLP2). Ces recombinaisons génèrent des allèles altérés du gène *penA*. Les *Nisseriaceae* possèdent en commun ce gène *penA* et qui peut s'échanger entre les espèces du genre *Neisseria* par échanges génétiques horizontaux [11-12]. Certaines souches du gonocoque porte un allèle particulier de ce gène qui est responsable d'une augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des bêta-lactamines (incluant les céphalosporines de troisième génération (C3G) [5]. Il est important de noter ici que plusieurs souches de méningocoque C (à la fois des cas d'IIM et d'urétrite) portent désormais un allèle similaire à celui trouvé chez le gonocoque. Cela a provoqué non seulement la réduction de la sensibilité à la pénicilline G et à l'amoxicilline mais également une augmentation des CMI des C3G (des CMI entre 0.064 et 0.125 mg/L) sans dépasser pour autant le seuil critique de 0.25mg/L.

L'ensemble des ces données suggère que méningocoques et gonocoques ont probablement pu échanger du matériel génétique par contact à l'occasion d'infection ou de portage muqueux pharyngé ou génital dans la communauté HSH. Cette augmentation des CMI des C3G est à surveiller attentivement.

➤ Données de couverture vaccinale méningococcique C conjuguée en France

Depuis la mise en place de la vaccination méningococcique C conjuguée en France en 2009, la couverture vaccinale n'a pas atteint les taux nécessaires à l'obtention d'une immunité de groupe.

Selon les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (Cnam-TS, InVS), elle est en progression dans tous les groupes d'âge ciblés par la stratégie de vaccination. Au 31/12/2014, elle atteignait 64 % chez les enfants à 24 mois (contre 56,4 % en 2013). Elle reste cependant faible voire très faible dans d'autres tranches d'âge où la progression est moins marquée : 20,5 % chez les 15-19 ans (17 % en 2013); 5,4 % chez les adultes de 20-24 ans (4 % en 2013).

Le Comité technique des vaccinations ne dispose pas de données de couverture vaccinale méningococcique C conjuguée spécifique à la communauté HSH. L'enquête PREVAGAY (enquête séro-comportementale auprès des HSH fréquentant les lieux de convivialité gay) a été renouvelée en 2015 et s'est déroulée entre septembre et décembre dans cinq grandes villes en France (Nice, Montpellier, Lyon, Lille et Paris). Le statut vaccinal contre le méningocoque C a été recueilli auprès des participants et les résultats de cette étude seront disponibles courant 2016.

Compte tenu de l'ensemble de ces données, le HCSP rappelle que la protection des adultes âgés de plus de 24 ans, non ciblés par les recommandations actuelles, repose sur l'obtention d'une couverture vaccinale élevée dans la tranche d'âge ciblée dans le calendrier vaccinal en cours (1 à 24 ans révolus). Cette couverture vaccinale est encore nettement insuffisante, notamment chez les adolescents et les adultes jeunes.

Les données épidémiologiques 2015 sur les infections invasives à méningocoque de séro groupe C liées au « variant HSH » due la souche « C:P1.5-1,10-8 :F3-6 :cc11 » ne sont plus, à ce jour, seulement observées dans la communauté gay mais montrent que ce variant a diffusé en population générale.

Cependant, le CNR a mis en évidence la circulation des souches « variant HSH » vraisemblablement par transmission sexuelle en termes d'infection du tractus uro-génital masculin avec des caractéristiques proches de celles du gonocoque incluant une altération du gène responsable de la réduction de la sensibilité à la pénicilline G et à l'amoxicilline associée à une augmentation des CMI aux C3G, mais ces souches restent pour l'instant sensibles aux C3G.

En l'absence de donnée de couverture vaccinale permettant d'évaluer les recommandations de vaccinations contre le méningocoque C faites en juillet 2013 puis en novembre 2014, l'interprétation des données épidémiologiques est rendue difficile. En particulier les données disponibles ne permettent pas de faire la part, dans la diminution observée du nombre de cas chez lesquels un lien avec la communauté HSH est identifié, entre une évolution naturelle des IMM ou bien un impact de la vaccination dans la communauté HSH.

Le HCSP recommande ainsi de prolonger jusqu'à fin 2016 la recommandation de vaccination méningococcique C conjuguée pour les HSH et les autres personnes âgées de 25 ans et plus qui fréquentent les lieux de convivialité ou de rencontre gays ou qui souhaitent se rendre à un ou des rassemblements gays.

Cette recommandation permettra d'évaluer avant la fin de cette période l'impact de la précédente recommandation en termes de couverture vaccinale au sein de la communauté HSH.

Le CTV a tenu séance le 21 janvier 2016 : 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 29 janvier 2016 : 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] Kamiya H, et al. Meningococcal Disease Among Men Who Have Sex with Men - United States, January 2012-June 2015. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(44): 1256-67. doi: 10.15585/mmwr.mm6444a6. Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6444a6.htm> (consulté le 13/01/2015).
- [2] Ridpath A, Greene SK, Robinson BF, Weiss D. Risk Factors for Serogroup C Meningococcal Disease during Outbreak among Men who Have Sex with Men, New York City, New York, USA. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(8):1458-1461.
- [3] Marcus U, et al. A cluster of invasive meningococcal disease in young men who have sex with men in Berlin, October 2012 to May 2013. *Eurosurveillance* 2013; 18(28). pii: 20523. Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20523> (consulté le 13/01/2015).
- [4] Haut Conseil de la santé publique. Recommandations de vaccination contre le méningocoque C, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes. Avis du 1^{er} juillet 2013. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=356> (consulté le 13/01/2015).
- [5] Aubert L et al. Serogroup C invasive meningococcal disease among men who have sex with men and in gay-oriented social venues in the Paris region: July 2013 to December 2014. *Eurosurveillance* 2015 ; 20(3). pii: 2101 Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21016> (consulté le 13/01/2015).
- [6] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination contre les infections invasives à méningocoque C au-delà de 24 ans, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). Avis du 7 novembre 2014. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=474> (consulté le 13/01/2015).
- [7] Janda WM, Morello JA, Lerner SA, Bohnhoff M. Characteristics of pathogenic *Neisseria* spp. isolated from homosexual men. *J Clin Microbiol.* 1983;17(1):85-91.
- [8] Hayakawa K, Itoda I, Shimuta K, Takahashi H, Ohnishi M. Urethritis caused by novel *Neisseria meningitidis* serogroup W in men who has sex with men, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(9):1585-1587.
- [9] Janda WM, Bohnhoff M, Morello JA, Lerner SA. Prevalence and site-pathogen studies of *Neisseria meningitidis* and *N gonorrhoeae* in homosexual men. *JAMA.* 1980;244(18):2060-2064.
- [10] Antignac A, Ducos-Galand M, Guiyoule A, Pires R, Alonso JM, Taha MK. *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive infections in France (1999-2002): phenotypes and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis.* 2003;37(7):912-920.
- [11] Taha MK, Vazquez JA, Hong E, et al. Target gene sequencing to characterize the penicillin G susceptibility of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(8):2784-2792.
- [12] Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3538-3545.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du
Comité technique des vaccinations
Le 29 janvier 2016

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr