

AVIS

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

5 septembre 2008

I - Schéma vaccinal recommandé avec le vaccin MenBvac® pour les enfants et adolescents de 1 à 19 ans qui résident ou sont scolarisés ou sont en mode de garde collectif (crèche, assistante maternelle, halte garderie) dans la zone de Dieppe.

- Le département de Seine-Maritime présente depuis 2003 une situation d'hyper endémie des infections invasives à méningocoque (IIM) de sérogroupe B en lien avec la circulation d'une souche particulière de méningocoque du groupe B : le clone B : 14 : P1.7, 16. Le vaccin MenBvac®¹, développé par l'Institut norvégien de santé publique (NIPH) à partir d'une souche B voisine B 15 : P1.7, 16, a montré une protection croisée contre la souche hyper endémique de Seine-Maritime [1]. Dans ce contexte, le Comité technique des vaccinations (CTV) et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) ont recommandé de proposer la vaccination avec le MenBvac® des enfants et adolescents de 1 à 19 ans résidant, scolarisés ou en mode de garde collectif dans le département de Seine-Maritime selon le schéma recommandé par le NIPH soit quatre doses (3+1) : les trois premières doses à six semaines d'intervalle et rappel un an après. Ce schéma était toutefois dépendant du calendrier de livraison des vaccins [2].
- Du fait d'un nombre limité de doses vaccinales disponibles, la vaccination qui a débuté en juin 2006 a été mise en place progressivement, ciblant dans un premier temps les tranches d'âge et la zone géographique les plus touchées, soit les enfants âgés de 1 à 5 ans de trois cantons de la zone de Dieppe². La mise à disposition itérative de nouveaux lots de MenBvac® a permis de poursuivre la campagne de vaccination et de l'étendre d'abord aux enfants de 1 à 5 ans des trois autres cantons de la zone de Dieppe³ puis, à partir de janvier 2008, aux autres tranches d'âge de l'ensemble de la zone de Dieppe : 15-19 ans, puis 11-14 ans, puis 6-10 ans.
- Toutefois, dans l'objectif d'interrompre le plus rapidement possible la transmission du clone hyper endémique dans l'ensemble de la population de cette zone, le Haut Conseil de la santé publique et le Comité technique des vaccinations ont recommandé la modification du schéma vaccinal pour un schéma à trois doses (2+1, soit primo-vaccination à deux doses et rappel six mois après) pour les enfants et adolescents de la tranche d'âge 6-19 ans de la zone de Dieppe [3] en se basant sur les résultats de deux études :

¹ Le vaccin MenBvac® est un vaccin de type OMV (*Outer Membrane Vesicle*).

² C'est-à-dire les cantons de Dieppe-Est, Dieppe-Ouest et Offranville.

³ C'est-à-dire les cantons d'Envermeu, Longueville et Bacqueville.

- Une étude évaluant la réponse en anticorps bactéricides chez des sujets de 1-5 ans des trois premiers cantons ayant reçu les trois premières doses de MenBvac® selon un schéma équivalent à un 2+1 (deux doses à six semaines d'intervalle et troisième dose sept à huit mois plus tard). Cette étude a montré la présence d'anticorps à un taux détectable après les deux premières doses de vaccin et un effet rappel significatif après la troisième dose [4]. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans l'étude du NIPH avec un schéma 2+1 similaire (deux doses à six semaines d'intervalle et un rappel à dix mois) [5].
- Une analyse réalisée par l'InVS montrant qu'un tel schéma, à deux doses plus un rappel, permettrait de finaliser plus précocement la vaccination des enfants et adolescents de 6 à 19 ans de la zone de Dieppe et une réallocation optimale des doses de vaccin.
- Par ailleurs, le CTV et le HCSP avaient demandé dans leur précédent avis que soit réalisé, chez les enfants inclus dans l'étude citée *supra* [4], un second volet visant à évaluer la persistance des anticorps contre la souche B : 14 : P1-7, 16 après la troisième dose équivalente à une première dose de rappel [3]. Cette étude, réalisée quatorze mois après la troisième dose chez 193 des 235 premiers enfants inclus, montre une baisse significative des taux d'anticorps par rapport à ceux détectés six semaines après la troisième dose mais ces taux restent significativement plus élevés par rapport à ceux détectés avant la troisième dose. La pente de décroissance est comparable à celle mesurée par Holst en 2003 [5]. Toutefois, 56 % des sujets (IC 90 % 49-63) conservent un titre considéré comme protecteur car supérieur ou égal à 4 en hSBA⁴.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique confirme son précédent avis et recommande l'administration du vaccin MenBvac® selon un schéma à trois doses (2+1 soit primo-vaccination à deux doses à six semaines d'intervalle et rappel six mois après la seconde dose) pour les enfants et adolescents de 1 à 19 ans qui résident ou sont scolarisés ou sont en mode de garde collectif (crèche, assistante maternelle, halte garderie), pour la poursuite de la vaccination dans la zone de Dieppe.

II - Extension de la recommandation de vaccination par le vaccin MenBvac® chez les nourrissons de moins de un an dans la zone de Dieppe.

- Il n'existe pas de recul suffisant pour analyser l'impact épidémiologique de la campagne de vaccination avec le MenBvac®⁵. Les données de la surveillance épidémiologique en Seine-Maritime montrent la persistance d'un nombre élevé de cas d'IIM liés au méningocoque du groupe B : 14 : P1.7, 16 et notamment sur la zone de Dieppe. Toutefois, l'analyse des taux d'incidence glissante sur douze mois montre une baisse récente des cas confirmés et possibles d'infection à B : 14 : P1.7, 16 dans les six cantons de la zone de Dieppe et une stabilisation des IIM B en Seine-Maritime depuis avril 2008.

Deux cas d'infection invasive à méningocoque B : 14 : P1.7, 16 sont survenus chez des sujets vaccinés depuis 2006 : le premier âgé de deux ans n'avait reçu que deux doses de vaccin, et le second, plus récemment, âgé de 5 ans avait reçu sa troisième dose quatre semaines avant l'infection mais a été identifié comme un non-répondeur au vaccin.

⁴ Méthode hSBA : dosage de l'activité bactéricide des sérums (SBA) contre la souche B : 14 : P1-7, 16 en utilisant du sérum humain comme source de complément. Un titre égal à 4 est considéré comme corrélé à une protection contre une infection par cette souche.

⁵ L'administration des deuxièmes doses ayant été terminée à la fin du mois de juin 2008.

- La vaccination des nourrissons de moins de 1 an avait été initialement écartée en raison d'une part de l'insuffisance des données concernant l'utilisation de ce vaccin chez les jeunes enfants et d'autre part du fait du faible nombre de cas survenus dans cette tranche d'âge.
- Les données réactualisées montrent que toutes les tranches d'âge sont concernées par les infections à B : 14 : P1.7, 16 avec un impact significatif de cette souche chez les moins de un an (incidence des cas possibles et confirmés de 7,6/100 000 en Seine-Maritime) en particulier dans la zone de Dieppe où le taux d'incidence des cas possibles et confirmés chez les moins de un an est particulièrement élevé (35,5/100 000), comparable à celui de la tranche d'âge des 15-19 ans (39,3/100 000)⁶.
- Des données d'immunogénicité du vaccin MenBvac® chez le nourrisson de moins de un an peuvent être extraites de l'étude effectuée par Tappero et *al.* en 1999 qui montre une réponse immune homologue satisfaisante après un schéma de primo-vaccination à trois doses dans cette tranche d'âge [6]. Dans cette étude, les pourcentages de sujets ayant multiplié leur titre d'anticorps sériques bactéricides par un facteur d'au moins 4 (critère d'immunogénicité reconnu) six semaines après la deuxième dose et la troisième dose étaient respectivement de 96 % et 98 %. Il est toutefois à noter que cette étude concerne un faible effectif de sujets (n = 62). De même, la tolérance est apparue satisfaisante avec la même réserve portant sur la faiblesse de l'effectif.
En outre, la campagne menée en Nouvelle-Zélande⁷ avec un vaccin proche de MenBvac® apporte des éléments rassurants quant à son utilisation dans cette tranche d'âge [7, 8].
- Par contre, les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour permettre de spéculer sur une efficacité protectrice adéquate avec un schéma réduit de type 2+1 chez le nourrisson de moins de un an.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande d'étendre la vaccination avec le MenBvac® aux nourrissons de moins de un an, résidant ou en mode de garde collectif dans la zone de Dieppe. Celle-ci pourra être proposée dès l'âge de deux mois, selon un schéma à quatre doses (trois premières doses à six semaines d'intervalle et rappel un an après la troisième dose).

Le Haut Conseil de la santé publique demande que la pharmacovigilance active mise en place par l'Afssaps soit élargie aux moins de un an.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances et du calendrier de livraison des doses vaccinales.

⁶ Du 01/08/2003 au 31/07/2008.

⁷ Cette campagne de vaccination a concerné environ 1,2 million d'enfants et adolescents de 6 semaines à 20 ans, de 2004 à 2006.

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 CTV (9 mars 2006) et du CSHPF (24 mars 2006) relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque B : 14 : P 1.7, 16 avec le vaccin norvégien anti-méningococcique B : 15 : P1.7, 16 (MenBvac®).
3. Avis du CTV (28 février 2008) et du HCSP (19 mars 2008)¹ 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.
4. *Evaluation de la réponse en anticorps contre la souche B : 14 : P1-7, 16 des enfants de 1-5 ans vaccinés avec trois doses MenBvac®*, Etude financée par la direction générale de la santé, ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative (non publiée).
5. Holst J 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.
6. Tappero JW et al. *Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines. A randomized controlled trial in Chile*. *JAMA* April 28, 1999; 281(16): 1520-27.
7. Oster P, O'Hallahan J, Aaberge I, Tilman S, Ypma E, Martin D. *Immunogenicity and safety of a strain-specific MenB OMV vaccine delivered to under 5-year olds in New Zealand*. *Vaccine* 2007;25(16):3075-9.
8. McNicholas A et al. *Post-marketing safety monitoring of a new group B meningococcal vaccine in New Zealand, 200-2006* *Human Vaccine* 3:5, 196-204 [September/October 2007].

1. Avis rectifié sans modification de fond le 20 juin 2008.

Avis produit par la Commission spécialisée sécurité sanitaire, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 5 septembre 2008

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr