

AVIS

relatif au schéma vaccinal recommandé pour l'administration du vaccin MenBvac®

9 septembre 2011

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 10 mai 2011 par le Directeur général de la santé sur la pertinence de modifier ou non le schéma vaccinal actuellement recommandé à partir de l'âge de 1 an pour l'administration du vaccin MenBvac®.

Il est également demandé au HCSP d'évaluer la nécessité éventuelle d'une dose supplémentaire chez les enfants, adolescents et jeunes adultes vaccinés avec le schéma à trois doses (2 + 1) depuis 2008.

L'analyse épidémiologique ainsi que les éléments nécessaires à la réponse à cette saisine sont détaillés dans le rapport accompagnant cet avis.

En résumé, une campagne de vaccination a été mise en place dans le département de Seine-Maritime en 2006 afin de lutter contre une hyper endémie d'infections invasives à méningocoque de sérotype B (IIMB) liée à une souche particulière de méningocoque (B :14 :P1.7,16).

Les objectifs de cette campagne étaient au minimum de ramener l'incidence des IIMB dans les zones concernées à un niveau comparable à la moyenne observée sur le reste du territoire national et idéalement de mettre fin à la circulation de cette souche.

Cette campagne de vaccination a été effectuée avec un vaccin mis au point en Norvège pour lutter contre une épidémie d'IIMB liée à une souche homologue à la souche circulant en Normandie et démontré efficace *in vitro* sur cette dernière souche. Le vaccin MenBvac® est produit de manière non industrielle par le *Norwegian Institute of Public Health* (NIPH), de sorte que les doses nécessaires à la campagne de vaccination telle qu'elle avait été définie initialement et qui ciblait toutes les personnes âgées de 2 mois à 24 ans révolus dans tout le département de Seine-Maritime, n'ont jamais été disponibles. Ainsi, la campagne de vaccination a dû se limiter aux zones géographiques les plus touchées et aux groupes d'âge où l'incidence d'IIM B liées de façon certaine ou possible à la souche B :14 :P1.7,16¹ était la plus élevée.

Cette campagne de vaccination, qui s'est échelonnée depuis 2006, en fonction de l'épidémiologie et des doses disponibles :

- a permis de réduire de façon significative l'incidence des IIMB liées à la souche B :14:P1.7,16 dans les deux zones identifiées (Zones I et II) et de ramener l'incidence des IIMB en Seine-Maritime à un niveau comparable à celui du reste du territoire français,

¹ Les cas d'IIM liés de manière certaine ou possible à la souche B:14:P1.7,16 sont définis comme suit :

Cas confirmé : cas d'IIM de sérotype B, de sérotype 14 et de sous-type P1.7,16, ou cas d'IIM B diagnostiqué par PCR, de sérotype indéterminé mais de sous-type P1.7,16 déterminé par séquençage du gène *porA* (VR1:7 VR2:16).

Cas possible : cas d'IIM B de sérotype ou sous-type inconnu ne permettant pas d'exclure la souche B:14:P1.7,16, ou cas d'IIM de sérotype inconnu.

Autre cas : cas d'IIM B de sérotype et sous-type différent de la souche B:14:P1.7,16, et cas d'IIM d'un autre sérotype.

notamment dans le foyer de Dieppe, dans la Zone I² initialement la plus affectée par l'hyperendémie ;

- n'a pas empêché l'émergence en 2008 d'un nouveau foyer dans la Somme (Zone III) où l'incidence (6,4/100 000) dans la zone III reste celle d'une hyper endémie ;
- n'a pas permis d'arrêter la circulation du germe en Seine-Maritime et dans la Somme dans les zones non vaccinées, ni son apparition (bien que non circonscrite à une zone précise) dans la Manche en 2010.

À ce stade, la poursuite des campagnes initiées en 2006 apparaît logique mais avec un schéma qui mérite d'être reconsidéré.

Un schéma vaccinal simplifié, comportant deux doses de primovaccination et un rappel a été utilisé chez les personnes âgées de plus de 1 an pour les raisons détaillées dans le rapport. Ce schéma vaccinal est différent de celui recommandé par le NIPH qui comportait trois doses de primovaccination et un rappel. Les recommandations du NIPH s'appuyaient sur une étude d'immunogénicité effectuée en Norvège avec le vaccin actuellement délivré, montrant une forte réduction du pourcentage de sujets séroprotégés 10 mois après l'administration de la 3^e dose de primovaccination alors que plus de 60 % des sujets restaient séroprotégés un an après l'administration en rappel d'une 4^e dose.

L'étude d'immunogénicité correspondant le plus à la situation épidémiologique actuelle dans les zones concernées et effectuée vis-à-vis de la souche normande montre qu'un an après l'administration de la dose de rappel du schéma simplifié (3^e dose), seuls 42 % des sujets vaccinés conservent un taux d'anticorps considéré comme protecteur contre 72 % dans une étude norvégienne dans laquelle le sérum des sujets vaccinés à quatre doses a été testé vis-à-vis de la souche normande. Il est à noter que dans les études norvégiennes initiales un pourcentage de sujets séroprotégés inférieur à 40 % est apparu corrélé à l'apparition de cas chez les vaccinés (10 mois après la dernière dose).

Il est vraisemblable que le schéma vaccinal simplifié utilisé dans les deux départements vaccinés aurait pu avoir sa pleine efficacité si une couverture vaccinale optimale avait pu être obtenue dans un délai court. La situation actuelle est caractérisée par une augmentation du pourcentage de sujets réceptifs liée au déclin des anticorps bactéricides dans la population ciblée. Ceci expose à la survenue de cas chez des sujets vaccinés avec des conséquences délétères quant à la confiance du public dans la vaccination.

Par contre, la vaccination des sujets contacts, conformément aux recommandations, pose un problème dans les zones non ciblées par la campagne de vaccination, dans la mesure où elle nécessite l'administration de plusieurs doses à distance de l'événement initial.

D'autre part, après 150 000 doses de vaccin administrées à ce jour, le suivi de pharmacovigilance ne remet pas en cause le rapport bénéfice-risque de la vaccination.

En conséquence, compte tenu de la situation épidémiologique actuelle des IIMB B:14:P1.7,16 en Seine-Maritime, dans la Somme et dans les autres départements, des données actualisées d'immunogénicité et de tolérance du vaccin MenBvac® et de la disponibilité des doses de vaccin, le Haut Conseil de la santé publique recommande :

► **la poursuite en 2011 des campagnes vaccinales 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 arrivants éligibles ;**

² La **Zone I** correspond aux cantons de Dieppe-Est, Dieppe-Ouest, Offranville, Envermeu, Longueville et Bacqueville.

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

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

► que le schéma vaccinal à quatre doses préconisé par le NIPH pour le vaccin MenBvac® (trois premières doses à six semaines d'intervalle et rappel un an après) soit désormais utilisé chez tous les sujets nouvellement éligibles à la vaccination, âgés de 2 mois à 24 ans révolus, dans les trois zones définies dans les précédents avis (zones I, II et III) ;

► le rattrapage chez les sujets ayant reçu un schéma réduit à trois doses :

- les sujets qui ont déjà reçu les deux premières doses selon le schéma précédent à trois doses (deux doses à six semaines d'intervalle et rappel six mois après) continuent leur vaccination selon le schéma à quatre doses. Ils reçoivent une troisième dose six semaines au moins après la deuxième dose puis un rappel un an après ;
- un deuxième rappel est proposé à tous les sujets ayant été complètement vaccinés avec un schéma à trois doses (deux doses à six semaines d'intervalle et un rappel six mois après). Cette dose est administrée au moins un an après le premier rappel.

Ce schéma à quatre doses est également recommandé lors de la vaccination autour d'un cas confirmé d'IIM B:14:P1.7,16³ dans les trois zones vaccinées de la Seine-Maritime et de la Somme pour les personnes restant dans l'entourage du cas et appartenant aux classes d'âge ciblées par la vaccination.

En dehors de ces zones et notamment dans la Manche, ainsi que pour les personnes n'appartenant pas aux classes d'âge ciblées par la vaccination, le schéma vaccinal sera limité à deux doses espacées de six semaines. En effet, la première étude norvégienne a montré une efficacité clinique immédiate et transitoire avec un schéma à deux doses.

Par ailleurs, le Haut Conseil de la santé publique recommande la poursuite du suivi de pharmacovigilance.

Enfin, le HCSP demande que soit réalisé, chez les enfants inclus dans l'étude d'immunogénicité citée dans le rapport afférent à l'avis, un second volet visant à évaluer la persistance à plus long terme des anticorps contre la souche B:14:P1.7,16 chez les enfants vaccinés avec le MenBvac®. Cette étude pourra être effectuée également lors de l'administration du deuxième rappel.

Le CTV a tenu séance le 1^{er} septembre 2011 : 16 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votants, 1 abstention (du fait d'une participation partielle au débat), 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 9 septembre 2011 : 10 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 10 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

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

Le 9 septembre 2011

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne 75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

³ Instruction n° DGS/RI/ 1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque :

http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/instruction_dgs_ri1_relative_prophylaxie_des_iim_du_27_01_2011.pdf