

AVIS

relatif à la vaccination ciblée contre les infections invasives à méningocoque de phénotype B :14 :P1.16 avec le vaccin MenBvac® dans la zone d'Avesne-sur-Helpe dans le département du Nord

13 décembre 2011

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi le 1^{er} décembre 2011 par le Directeur général de la santé afin, au vu des données épidémiologiques disponibles et des résultats de l'étude d'immunogénicité du vaccin MenBvac® vis-à-vis de la souche B:14:P1.16, d'émettre un avis sur la stratégie vaccinale à mettre en œuvre pour la population d'Avesne-sur-Helpe (département 59) exposée à cette souche particulière de méningocoque de sérogroupe B.

Trois cas d'infection invasive à méningocoque (IIM) sévère, tous liés à un même clone de sérogroupe B sont survenus entre le 15 décembre 2010 et le 29 septembre 2011 chez des personnes âgées de 13 à 20 ans, résidant de façon permanente ou occasionnelle dans le département du Nord. Ces trois cas résidaient au sud du département, dans une zone limitée appelée « zone d'Avesne-sur-Helpe » constituée par les deux cantons d'Avesne sud et de Trélon (annexe 1) et conduisent à une incidence, sur les 52 dernières semaines (semaine 44-2010 à semaine 39-2011) égale à 6,9 cas pour 100 000 habitants. Sur la même période, l'incidence des IIM B était de 1,01 dans le département du Nord et de 0,7 au niveau national (après correction pour la sous-notification). Rapportée à la population des 1-24 ans de la zone concernée, l'incidence est de 20,7/100 000 (1,7 au niveau national).

La situation épidémiologique présente, à ce jour, les caractéristiques d'une grappe de trois cas liés, pour lesquels on retrouve un lien épidémiologique à type de contacts proches ou appartenance à une même communauté. Les deux cas secondaires ont été successivement en contact avec le frère du premier cas. Par contre, l'intervalle entre les cas est important (2 mois entre le cas index et le cas n°2, et 7 mois entre les cas n°2 et n°3). Ces éléments sont en faveur de l'installation à bas bruit de ce clone au sein d'un groupe social et font craindre la survenue de nouveaux cas et la diffusion potentiellement plus large de cette souche.

Les trois cas sont liés à un même clone de méningocoque du groupe B, de phénotype B:14:P1,16 et qui appartient au complexe clonal ST-32 (annexe 2). Ils ont en commun les caractères génotypiques PorA (VR1=7-2, VR2=16) et FetA=F3-3. Ces souches partagent un épitope (porté par la région VR2 de la protéine de membrane externe PorA) avec la souche clonale B:14:P1.7,16 responsable de l'hyperendémie observée en Seine-Maritime depuis 2003 et la souche norvégienne de phénotype B:15:P1.7,16 constituant le vaccin de type OMV MenBvac®. La protéine PorA est l'antigène immunodominant des vaccins de type OMV. Le vaccin MenBvac® ayant montré une immunogénicité comparable (activité bactéricide du sérum en présence de complément humain ou hSBA) vis-à-vis de la souche vaccinale et de la souche normande, il a été utilisé avec succès pour contrôler l'hyperendémie en Seine-Maritime (Avis du CSHPF du 24 mars 2006)¹. La souche isolée dans le département du Nord présentant la même similitude

¹ Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 24 mars 2006 relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoques B:14:P1.7,16 avec le vaccin norvégien anti-méningococcique B:15:P1.7,16 (MenBvac®).

antigénique (PorA) avec la souche normande et la souche du vaccin MenBvac®, l'immunogénicité de ce vaccin a été testée vis-à-vis de la souche du Nord et comparée à celle de la souche normande. Le dosage de l'activité bactéricide des sérums (hSBA) montre une efficacité du MenBvac® sur la souche isolée dans le département du Nord (B:14:P1,16) similaire à celle obtenue sur la souche normande (B:14:P1.7,16).

Enfin, à l'occasion de chaque épisode d'IIM, les membres de l'entourage familial et amical du cas ont bénéficié d'une antibioprofylaxie par rifampicine. Pour le dernier cas, le Centre national de référence des méningocoques (CNR) a secondairement mis en évidence sur l'ADN de la souche l'allèle *rpoB* qui confère la résistance à la rifampicine. Le frère du cas index, contact commun aux trois cas, avait reçu à trois reprises de la rifampicine. Ces éléments suggèrent que la mise en œuvre répétée de traitements prophylactiques pour certains sujets contact a probablement conduit à la sélection d'un variant résistant à la rifampicine.

En conséquence, compte tenu de la situation épidémiologique actuelle des IIM B:14: P1,16 dans le département du Nord, le Haut Conseil de la santé publique, afin d'éviter la survenue de cas secondaires tardifs dans le réseau social identifié, recommande la mise en œuvre le plus rapidement possible d'une vaccination par le vaccin MenBvac® chez les personnes appartenant à ce réseau social dont sont issus les cas.

Le réseau social a été défini par la Cire-Nord après investigation autour des cas et comporte :

- 10 jeunes correspondant au noyau dur d'amis du frère du cas index se fréquentant souvent et leurs petites amies. Parmi ces 10 jeunes, 4 ont bénéficié au moins deux fois d'une antibioprofylaxie par rifampicine ;
- 5 personnes de l'entourage familial du cas index (parents, grand-père, tante et son compagnon) ayant des liens familiaux étroits dont certains ayant bénéficié au moins deux fois d'une antibioprofylaxie par rifampicine ;
- environ 10 personnes appartenant à l'équipe de volley du frère du cas index pour les liens étroits et répétés avec le jeune homme.

Les sujets éligibles pour la vaccination recevront le schéma vaccinal à 4 doses (3 doses de primo vaccination suivies d'une dose de rappel) identique à celui qui est actuellement recommandé en Normandie (Avis du HCSP du 9 septembre 2011)².

La recommandation de vaccination avec le vaccin MenBvac® s'appliquera également, le cas échéant, aux contacts de cas supplémentaires d'IIM B:14:P1,16 qui pourraient survenir dans les semaines ou mois suivant cet avis dans la « zone d'Avesne-sur-Helpe » et ses environs (cantons limitrophes : dans le département du Nord (59) Soire-le-Château, Maubeuge-sud, Hautmont, Berlaimont, Landrecies et dans le département de l'Aisne (02) Hirson, La Capelle, Le Nouvion-en-Thiérarchie) ou chez des personnes liées socialement à au moins un des trois cas précédents.

Le typage des souches préalable à la vaccination, nécessite un envoi de celles-ci au CNR des méningocoques dans les meilleurs délais.

En effet, pour garantir une efficacité optimale, cette vaccination autour des cas devra être effectuée le plus rapidement possible et si possible dans un délai de dix jours après le début de l'hospitalisation du nouveau cas index et parallèlement à l'antibioprofylaxie (Avis du HCSP du 17 octobre 2008)³.

² Avis du HCSP du 9 septembre 2011 relatif au schéma vaccinal recommandé pour l'administration du vaccin MenBvac®.

Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110909_MenBVac.pdf (consulté le 6/12/11).

³ Avis du HCSP du 17 octobre 2008 relatif à la vaccination en Seine-Maritime contre les infections invasives à méningocoque B et C avec le vaccin MenBvac®.

Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20081017_Meningo76.pdf

En l'absence de nouveau cas d'IIM B:14:P1,16 rapporté dans la zone d'Avesne-sur-Helpe et ses environs (cantons limitrophes) dans les 12 mois suivant la date de survenue du dernier cas, la pertinence de ces mesures sera réévaluée par la Cellule d'aide à la décision (CAD).

Le CTV a tenu séance le 8 décembre 2011 : 13 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 13 décembre 2011 : 9 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

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

Le 13 décembre 2011

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Annexe 1 – Description du phénomène

Trois cas d'IIM B dus à un même clone (VR1=7-2, VR2=16) du complexe clonal ST-32 ont été signalés dans les environs d'Avesne-sur-Helpe (département du Nord) du 15 décembre 2010 au 29 septembre 2011.

Le premier cas est survenu le 15 décembre 2010 chez une adolescente, âgée de 13 ans, qui a présenté un sepsis grave ayant entraîné le décès de la patiente au domicile. Les prélèvements post-mortem ont confirmé une infection invasive à méningocoque de génogroupe B poravr1 (7-2) poravr2 (16). Au total, 29 personnes ont bénéficié d'une antioprophylaxie dans l'entourage familial et amical de ce cas. Le cas et sa famille résident à Anor, commune proche de Fourmies.

Le 2^e cas est survenu le 5 février 2011 chez une jeune fille, âgée de 20 ans et petite amie du frère aîné du cas index, hospitalisée dans un tableau de méningite purulente sévère ayant nécessité une prise en charge en réanimation (intubée et ventilée). La ponction lombaire (PL) a retrouvé la présence d'un méningocoque de génogroupe B poravr1 (7-2), poravr2 (16), FetA (F3-3), PenA (3) appartenant au complexe clonal ST-32. Pour ce cas la souche a pu être typée et sa formule antigénique est B:14:P1.16.

La jeune femme, domiciliée à Trélon, commune distante d'environ 10 km d'Anor, résidait aussi régulièrement chez son petit ami, au domicile du cas index. Elle-même et son petit ami avaient bénéficié d'une antibioprofylaxie lors de la survenue du cas index. La jeune fille était par ailleurs scolarisée au lycée d'Avesne-sur-Helpe avec son petit ami. Au total, 25 contacts familiaux ou amicaux ont bénéficié d'une antibioprofylaxie.

Le 3^e cas est survenu le 29 septembre 2011 chez une jeune fille âgée de 18 ans et petite amie du meilleur ami du frère du cas index. Elle a été hospitalisée dans un tableau de sepsis sévère avec purpura fulminans ayant nécessité une réanimation (intubée et ventilée). Un méningocoque de génogroupe B poravr1 (7-2), poravr2 (16), FetA (F3-3), PenA (3) du complexe clonal ST-32 a été mis en évidence sur une biopsie de lésion purpurique. La jeune fille, scolarisée et domiciliée à Lille la semaine, avait, le week-end précédant le début des signes, participé à une soirée organisée par le frère du cas index à Anor. La jeune fille, scolarisée depuis le début de l'année scolaire 2011 dans un lycée à Lille, avait fréquenté le lycée d'Avesne-sur-Helpe durant l'année scolaire 2010-2011. Elle réside le week-end chez sa mère à Marbaix, commune distante de plus de 20 km d'Anor (commune du cas index) et autant de Trélon (commune du 2^e cas) mais aucun lien direct n'a été retrouvé entre les trois cas. Au total, 23 contacts familiaux et amicaux ont bénéficié d'une antibioprofylaxie.

Pour ce cas, le CNR des méningocoques a mis en évidence l'allèle rpob qui confère la résistance de la souche à la rifampicine.

Analyse de la situation

La survenue de ces trois cas conduit à une incidence, sur les 52 dernières semaines, égale à 20,7 cas pour 100 000 personnes âgées de 1 à 24 ans (3/14 497) résidant dans les cantons d'Avesne sud et de Trélon où résidaient les trois cas.

D'après les données transmises par le CNR à l'Institut de veille sanitaire (InVS), le clone B:14:P1.16 est rare en France. En dehors des cas du Nord, parmi les 238 souches de méningocoque B typées en 2010, seules deux souches de B:14:P1.16, ST-32 isolées en région Rhône-Alpes (sans lien rapporté entre les deux cas) et une PCR positive (VR1=7-2, VR2=16) en Seine-Maritime ont été recensées. Entre janvier et août 2011, parmi les 200 typages de méningocoque B, trois souches B:14 (VR1=7-2; VR2=16) et une PCR (VR1=7-2, VR2=16) ont été transmises respectivement des départements 14, 38, 71 et du département 93.

Pour mémoire, un clone de phénotype B:14:P1.16 du CC ST-32 avait déjà été impliqué, en 2008, dans une augmentation de l'incidence des IIM B dans les Hautes-Pyrénées, sur Tarbes et ses environs (5 cas dont 2 décès). Pour cet épisode, la Cellule d'aide à la décision méningocoque (CAD) avait demandé au CNR de consolider des premiers résultats montrant que le vaccin MenBvac® (utilisé en Seine-Maritime contre une souche B:14:P1.7,16, VR1=7, VR2=16, ST-32)

était d'efficacité comparable sur ce clone B:14:P1.16. La situation épidémiologique est revenue à la normale sur Tarbes sans que des vaccinations soient initiées.

Une première réunion de la CAD méningocoque s'est tenu le 24 octobre 2011 afin d'évaluer la situation épidémiologique et discuter de la nécessité de mettre en œuvre des mesures de prévention complémentaires dans la zone département du Nord, suite à la survenue de ces trois cas d'IIM liés à un même clone. La CAD a conclu à un phénomène inhabituel se caractérisant par une sévérité accrue. L'hypothèse d'une utilisation du MenBvac® a été évoquée dans l'attente d'analyses complémentaires, notamment de tests d'efficacité du vaccin MenBvac® sur le clone à l'origine de ces trois cas.

Enfin, une antibioprofylaxie des sujets contacts par ciprofloxacine (suite à l'identification d'un gène de résistance à la rifampicine chez le 3^e cas) a fait l'objet d'une recommandation autour de tout cas d'IIM B ou de séro groupe inconnu qui pourrait survenir (annexe 3).

Au total, trois cas sévères d'IIM liés à un même clone de méningocoque B (VR1=7-2, VR2=16) du complexe clonal ST-32 ont été recensés ces dix derniers mois au sein d'un même groupe social résidant ou ayant fréquenté une zone constituée par deux cantons situés au sud d'Avesne-sur-Helpe dans le département du Nord. La situation épidémiologique présente, à ce jour, les caractéristiques d'une grappe de trois cas liés, sans contact direct mais pour lesquels on retrouve un lien épidémiologique (contacts proches ou appartenance à une même communauté). Les délais importants entre la survenue de ces trois cas sont en faveur de l'installation de ce clone au sein d'un groupe social et font craindre la survenue de nouveaux cas et la diffusion potentiellement plus large de cette souche.

Cette situation a donné lieu à la mise en œuvre répétée de traitements prophylactiques pour certains sujets contacts ayant probablement conduit à l'émergence d'une résistance de la souche à la rifampicine.

Une deuxième réunion de la CAD s'est tenue le 28 novembre 2011, au cours de laquelle le CNR a présenté les résultats concluants des tests d'efficacité du vaccin MenBvac® sur le clone responsable des trois cas liés.

A la lumière de ces nouveaux résultats, les experts de la CAD sollicitent l'avis du Comité technique des vaccinations (CTV) sur la mise en œuvre d'une vaccination par le MenBvac® chez les personnes appartenant au groupe social dont sont issus les trois cas.

Le groupe social a été défini par la Cellule de l'InVS en région (Cire) en réinterrogeant le frère du cas index qui était aussi le petit ami du cas n°2 et dans l'entourage amical du cas n°3.

Au total, 25 personnes ont été identifiées comme cible de la vaccination :

- 10 jeunes correspondant au noyau dur d'amis du frère du cas index se fréquentant souvent et leurs petites amies. Parmi ces 10 jeunes, 4 ont bénéficié au moins deux fois d'une antibioprofylaxie par rifampicine ;
- 5 personnes de l'entourage familial du cas index (parents, grand-père, tante et son compagnon) ayant des liens familiaux étroits dont certains ayant bénéficié au moins deux fois d'une antibioprofylaxie par rifampicine ;
- environ 10 personnes appartenant à l'équipe de volley du frère du cas index pour les liens étroits et répétés avec le jeune homme.

Annexe 2 - Données microbiologiques et immunogénicité du vaccin norvégien MenBvac®

Données microbiologiques

Les trois cas sont liés à un même clone (groupe B, complexe clonal ST-32, VR1=7-2, VR2=16, FetA=F3-3). Comme la souche normande, la souche isolée à Avesne-sur-Helpe présente le même épitope de PorA VR2=16. Cependant, la souche d'Avesne-sur-Helpe possède l'épitope VR1= 7-2 qui diffère de l'épitope VR1= 7 de la souche normande par la délétion de trois acides aminés ce qui empêche la reconnaissance de cet épitope par l'anticorps monoclonal P1.7 (on parle alors d'épitope caché). La souche est donc du génotype VR1=7-2 VR2=16 pour PorA mais elle n'est pas reconnue par l'anticorps P1.7 et elle n'est pas du sous-type P1.7,16 comme la souche normande mais du sous-type P1.16 (phénotype).

Immunogénicité du vaccin norvégien MenBvac®

L'immunogénicité du vaccin norvégien MenBvac® vis-à-vis la souche isolée dans le département du Nord a été testée et comparée à celle vis-à-vis la souche normande. Le dosage de l'activité bactéricide des sérums (hSBA) montre une efficacité du MenBvac® sur la souche isolée dans le département du Nord (B :14 :P1.16) similaire à celle sur la souche normande (B :14 :P1.7,16). A noter que ce sont des tests similaires qui avaient été utilisés afin de démontrer l'efficacité similaire du MenBvac® sur la souche normande (B :14 :P1.7,16) à celle sur la souche vaccinale (B :15 :P1.7,16).