

AVIS

relatif à l'introduction du vaccin Bexsero® dans la campagne de vaccination contre le méningocoque B:14:P1.7,16 dans les départements de Seine-Maritime et de la Somme

7 février 2013

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi le 22 janvier 2013 par le Directeur général de la santé afin d'émettre un avis sur l'intérêt de substituer le vaccin Bexsero® au vaccin MenBvac® actuellement utilisé dans le cadre de la campagne de vaccination contre une souche invasive particulière de méningocoque de séro groupe B (souche clonale de phénotype/génotype B:14:P1.7,16) responsable depuis 2003 d'une situation hyperendémique en Normandie puis en Picardie.

L'objectif de cet avis est de répondre, dans un contexte d'urgence, à la première question de la saisine relative aux nouveaux sujets éligibles, aux sujets en cours de schéma de vaccination ayant déjà reçu une, deux ou trois injections et aux sujets contacts autour d'un cas.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les éléments suivants :

Rappel historique de la campagne de vaccination par le MenBvac®

La campagne de vaccination a été mise en place initialement dans le département de Seine-Maritime en juin 2006 avec un vaccin de type « OMV », seul disponible à l'époque et compatible avec la souche épidémique, le vaccin MenBvac®, développé par l'Institut norvégien de santé publique (NIPH) à partir d'une souche de phénotype/génotype différente mais proche (B:15:P1.7,16), et qui avait montré une protection croisée contre la souche hyperendémique.

En l'absence d'Autorisation de mise sur le marché (AMM), ce vaccin a été utilisé au titre de l'article L.31-31 du code de la santé publique et l'est encore actuellement en l'absence de disponibilité d'un vaccin alternatif doté d'une AMM.

Du fait des capacités limitées de production de ce vaccin par le NIPH, la vaccination, qui devait initialement concerner la totalité des sujets âgés de 1 à 19 ans résidant, scolarisés ou en mode de garde collectif dans l'ensemble du département de Seine-Maritime, a été ciblée et étendue progressivement par priorité aux tranches d'âge et aux zones géographiques les plus touchées.

Devant l'émergence en 2008 d'un nouveau foyer épidémique dans le département limitrophe de la Somme, la campagne de vaccination a été étendue en 2009 à quatre cantons de ce département.

En 2011, la persistance à bas niveau de la circulation du germe en Seine-Maritime et dans la Somme dans les zones non vaccinées a justifié la poursuite de la campagne vaccinale avec le vaccin MenBvac® dans les trois zones ciblées et pour les groupes d'âge concernés (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 [1].

Des stocks de vaccin MenBvac® ont été constitués et renouvelés de façon régulière et itérative par commande de la Direction générale de la santé auprès du NIPH, afin d'assurer les objectifs de la campagne vaccinale en cours et son extension éventuelle à un nouveau foyer d'hyperendémie.

Données disponibles concernant le vaccin Bexsero®

Le vaccin Bexsero® (Novartis Vaccines and Diagnostics) a obtenu une AMM européenne le 14 janvier 2013 pour « l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B ». Du fait de la faible incidence des infections invasives à méningocoque, rendant impossible des essais cliniques d'efficacité, il a été accepté, en accord avec les agences réglementaires européennes, que l'évaluation des vaccins méningococciques ne se ferait que sur des critères d'immunogénicité et de tolérance. C'est sur cette base qu'a été octroyée l'AMM ainsi que sur des données de similarité des profils antigéniques des différentes souches de méningocoques invasifs B circulants avec les antigènes du vaccin (RCP).

➤ Couverture antigénique de la souche B:14:P1.7,16 par le vaccin Bexsero®

Il n'est pas attendu que le vaccin Bexsero® assure une protection contre la totalité des souches de méningocoque B en circulation. Ce vaccin comporte quatre antigènes vaccinaux majeurs, NHBA, NadA, fHbp et PorA P1.4 (antigène immunodominant présent dans le composant OMV) susceptibles d'induire la synthèse d'anticorps bactéricides protecteurs contre les infections invasives à méningocoque (IIM). Comme ces antigènes sont exprimés différemment en fonction des souches, les méningocoques qui les expriment à des taux suffisants sont susceptibles d'être tués par les anticorps produits par le vaccin. Le MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*) a été développé pour corréler les niveaux d'expression antigéniques de différentes souches de méningocoque B à la destruction de ces souches lors de l'étude *in vitro* de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA). Cette méthode a été appliquée à un panel de 1 052 souches invasives isolées entre juillet 2007 et juin 2008 en Angleterre et au Pays de Galles, en France, en Allemagne, en Norvège et en Italie [2]. Sur une population de nourrissons âgés de 13 mois vaccinés, 78 % des souches testées sont apparues potentiellement couvertes par le vaccin (IC95 % : 66-91). Le taux de couverture vis-à-vis des souches de méningocoque B invasives circulant en France entre juillet 2007 et juin 2008 était de 82 % [IC95 % : 70-93].

La souche B:14:P1.7,16 isolée en Normandie présente un profil antigénique prédisant une couverture par deux des antigènes du vaccin Bexsero® (fHbp et NHBA). De plus, une étude d'immunogénicité (hSBA) a été réalisée avec la souche B:14:P1.7,16 en utilisant 12 sérums de nourrissons prélevés 4 semaines après la troisième dose d'un schéma 2, 4, 6 mois. Cette étude a montré que 100 % des nourrissons avaient des titres hSBA ≥ 4 après la 3^e dose *versus* 8 % avant vaccination [3].

La protection contre les souches de méningocoque de séro groupe non B n'est pas connue.

➤ Immunogénicité

L'immunogénicité du vaccin a été évaluée chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte, avec divers schémas vaccinaux selon l'âge, en mesurant la réponse en anticorps bactéricides (hSBA) vis-à-vis de quatre souches de référence de méningocoque B, correspondant à chacun des quatre antigènes vaccinaux NadA, fHbp, NHBA et PorA P1.4 (antigène dominant de la fraction OMV du vaccin).

Chez le nourrisson, les deux schémas de primo-vaccination évalués (2, 3, 4 mois et 2, 4, 6 mois) sont immunogènes, une séroprotection étant obtenue (titre hSBA ≥ 5) pour les 4 antigènes avec des titres généralement élevés : fHbp 99-100 % ; NadA 99-100 % ; NHBA 37-84 % ; PorA P1.4 78-84 %. On observe une baisse rapide de la séroprotection après la fin de la primo-vaccination et une réponse de type anamnétique après le rappel effectué à 12 mois avec les deux schémas de primo-vaccination. La persistance de la réponse immune a été évaluée après rappel à 12 mois avec le schéma 2, 4, 6 mois montrant une nouvelle baisse relative de séroprotection 12 mois plus tard (Tableaux 1 et 2).

Tableau 1 - Titres d'anticorps bactéricides sériques (hSBA) avant et après le rappel à 12 mois suivant une primo-vaccination administrée chez les nourrissons entre 2 et 6 mois selon le schéma à 2-3-4 mois.

% hSBA ≥ 5 [IC95%] MGT* hSBA [IC95%]	Avant rappel	1 mois après rappel	12 mois après rappel
fHbp	58% [47-69] 5,79 [4,54-7,39]	100% [96-100] 135 [108-170]	-
NadA	97% [91-100] 63 [49-83]	100% [96-100] 1558 [1262-1923]	-
NHBA	25% [15-36] 2,36 [1,75-3,18]	76% [64-86] 12 [8,52-17]	-
PorA P1.4	19% [11-29] 1,61 [1,32-1,96]	97% [90-99] 47 [36-62]	-

* MGT : moyenne géométrique des titres

Tableau 2 - Titres d'anticorps bactéricides sériques (hSBA) avant et après le rappel à 12 mois suivant une primo-vaccination administrée chez les nourrissons entre 2 et 6 mois selon le schéma à 2-4-6 mois, et persistance des titres bactéricides un an après le rappel.

% hSBA ≥ 5 [IC95%] MGT* hSBA [IC95%]	Avant rappel	1 mois après rappel	12 mois après rappel
fHbp	82% [78-85] 10 [9,55-12]	100% [99-100] 128 [118-139]	62% [56-67] 6,5 [5,63-7,5]
NadA	99% [97-100] 81 [74-89]	100% [99-100] 1465 [1350-1590]	97% [95-99] 81 [71-94]
NHBA	61% [51-71] 8,4 [6,4-11]	98% [93-100] 42 [36-50]	36% [31-42] 3,35 [2,88-3,9]
PorA P1.4	22% [18-26] 2,14 [1,94-2,36]	95% [93-97] 35 [31-39]	17% [13-22] 1,91 [1,7-2,15]

* MGT : moyenne géométrique des titres

Dans les groupes d'âge 6-11 mois, 12-23 mois, et 2-10 ans, la réponse vaccinale est élevée (fHbp 100 % ; NadA 99-100 % ; NHBA 63-97 % ; PorA P1.4 95-100 %) après un schéma à deux doses espacées de deux mois. Une baisse significative des titres hSBA est observée 12 mois après la seconde dose chez le nourrisson et un effet rappel est obtenu après une dose supplémentaire administrée dans la seconde année de vie. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie chez l'enfant âgé de 2 à 10 ans.

Chez l'adolescent et l'adulte, un schéma à deux doses génère une réponse vaccinale élevée (fHbp 100 % ; NadA 99-100 % ; NHBA 100 % ; PorA P1.4 91-100 %), sans différence significative (% de séroprotection) selon les titres pré-vaccinaux. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie chez l'adolescent et l'adulte.

➤ Tolérance

Le profil de tolérance du vaccin a été évalué dans huit études portant sur un effectif total de 6 427 sujets comportant des nourrissons, des enfants, des adolescents et des adultes.

Chez le nourrisson et l'enfant, les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées sont la sensibilité et l'érythème au site d'injection, la fièvre et l'irritabilité. La fièvre est plus fréquente lorsque le vaccin Bexsero® est co-administré avec des vaccins de routine du nourrisson (contenant les antigènes suivants : pneumococcique heptavalent conjugué, diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, hépatite B, poliomyélite inactivée et *Haemophilus influenzae* de type b) que lorsqu'il était administré seul. Lorsque Bexsero® est administré seul, la fréquence de la fièvre est similaire à celle associée aux vaccins

de routine administrés aux nourrissons. Les cas de fièvre suivent généralement un schéma prévisible, se résolvant généralement le lendemain de la vaccination.

Chez les adolescents et les adultes, les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées étaient : douleur au point d'injection, malaise et céphalée.

Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été constatée avec les doses successives du schéma de vaccination.

➤ Schémas vaccinaux recommandés

Les schémas vaccinaux recommandés et figurant au Résumé des caractéristiques du produit [4] qui accompagne l'AMM du vaccin Bexsero® sont :

Tranche d'âge	Primo-vaccination	Intervalles entre les doses de primo-vaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois	Trois doses de 0,5 ml chacune, avec une première dose administrée à l'âge de 2 mois	1 mois minimum	Une dose entre 12 et 23 mois
Nourrissons non vaccinés de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primo-vaccination et la dose de rappel
Enfants non vaccinés de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primo-vaccination et la dose de rappel
Enfants de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Besoin non établi
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi

➤ Co-administration du vaccin Bexsero® avec les vaccins du calendrier vaccinal du nourrisson

Aucune interférence immune n'a été observée lors de l'administration concomitante du vaccin Bexsero® avec les vaccins DTCaP-Hib+/-HB, vaccin pneumococcique conjugué 13-valent et vaccins trivalents Rougeole-Oreillons-Rubéole du calendrier vaccinal du nourrisson. Cependant, une augmentation des effets indésirables locaux et généraux (fièvre, sensibilité au niveau du site d'injection, changements d'habitudes alimentaires et irritabilité) a été observée lorsque le vaccin Bexsero® est co-administré avec les vaccins DTCaP-Hib+/-HB, et le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

La co-administration avec les vaccins méningococciques conjugués monovalents C et tétravalents ACYW135 n'a pas été étudiée.

➤ Comparaison du vaccin Bexsero® avec le vaccin MenBvac®

Les deux vaccins n'ont fait l'objet, à ce jour, d'aucune étude comparative portant sur :

- leur tolérance et leur immunogénicité ;
- leur efficacité en terme de séroprotection vis-à-vis de la souche endémique B:14:P1.7,16 ;

De plus, leur interchangeabilité au sein d'un schéma vaccinal complet ou incomplet, ou dans le cadre d'une vaccination de rappel itératif, n'a pas été étudiée.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande que, dans le cadre de la campagne de vaccination actuellement mise en place en Seine-Maritime et dans la Somme vis-à-vis de la souche hyper endémique B:14:P1.7,16, le vaccin Bexsero® soit substitué au vaccin MenBvac® dès qu'il sera disponible :

- pour les nouvelles personnes éligibles à cette vaccination ;
- pour les sujets contacts, quel que soit leur âge, autour d'un nouveau cas d'IIM B:14:P1.7,16 survenant dans les départements de Seine-Maritime, de la Somme et de la Manche non antérieurement vaccinés par le MenBvac®.

Les schémas vaccinaux recommandés sont ceux qui figurent au Résumé des caractéristiques du produit [4] correspondant à son AMM et rappelés plus haut dans l'avis. Cependant, afin de garantir une tolérance optimale, une administration séparée dans le temps, d'au moins une semaine, des vaccins DTCaP-Hib+/-HB et pneumococcique conjugué 13-valent du calendrier vaccinal du nourrisson doit être envisagée lorsque cela est possible.

En l'absence de données d'interchangeabilité entre les deux vaccins, l'utilisation exclusive du vaccin MenBvac® doit être poursuivie pour les sujets en cours de vaccination et n'ayant reçu qu'une, deux ou trois doses de vaccin MenBvac®.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande enfin que le suivi renforcé de pharmacovigilance mis en place par l'ANSM pour le vaccin MenBvac® soit poursuivi lors de l'utilisation du vaccin Bexsero®.

La poursuite de la campagne de vaccination en cours en Seine-Maritime et dans la Somme vis-à-vis de la souche hyper endémique B:14:P1.7,16 et son champ d'application (zones géographiques et groupes cibles) feront l'objet d'un prochain avis spécifique du Haut Conseil de la santé publique, après une nouvelle réévaluation de la situation épidémiologique.

Références

[1] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la poursuite de la campagne de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime, dans la Somme et les départements limitrophes. 11 février 2012.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=197> (consulté le 30/01/2013).

[2] Vogel U, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4cmenb) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. Lancet Infect Dis 2013 (in press).

[3] Findlow J, Taha M-K, Lucidarme J, Bai X, Holland A, Oster P, Borrow R. Immunogenicity of a recombinant meningococcal vaccine with and without outer membrane vesicles, against a group B strain representative of the normandy outbreak. 2009, Proceedings of the 10th European Meningococci Disease Society meeting, Manchester, UK. (P081).

[4] Résumé des caractéristiques du produit.

Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130114125155/anx_125155_fr.pdf (consulté le 30/01/2013).

Le CTV a tenu séance le 7 février 2013 : 12 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Avis validé par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr