

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 d'autres hommes (HSH)

7 novembre 2014

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 26 septembre 2014 une saisine de la Direction générale de la santé relative aux recommandations de vaccination contre les infections invasives à méningocoque C (IIM C) au-delà de 24 ans, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) en Ile-de-France (IDF).

Une analyse globale de la situation des IIM C en Ile-de-France chez les HSH réalisée par l'Institut de veille sanitaire souligne un risque 11,5 fois plus élevé de contracter une IIM C par rapport à la population générale des hommes en France sur la période de 12 mois allant de juillet 2013 à juin 2014 (sur-risque significatif pour les HSH en IDF âgés de 25 ans et plus).

Il est demandé au HCSP de rendre un avis « sur l'opportunité de l'extension de l'âge de la vaccination contre les IIM C pour la population qui fréquente des lieux de convivialité gay, au-delà de 24 ans en Ile-de-France, voire pour la population générale au-delà de 24 ans au regard de la distribution des cas d'IIM C dans cette tranche d'âge ».

Rappel du contexte

Après le signalement de premiers cas d'IIM C survenus dans la communauté HSH à Toronto (2001) puis à Chicago (2003), plusieurs dizaines de cas d'IIM C sont survenus chez des HSH dans la ville de New-York entre octobre 2010 et février 2013 et une recommandation de vaccination a été faite spécifiquement pour les hommes résidant à New-York et ayant eu des rapports sexuels avec des hommes [1-3]. D'autres cas en lien avec cet épisode ont été également rapportés à Los Angeles et les départements de santé publique d'autres villes comme San Francisco et Toronto ont également émis des recommandations de vaccination pour les HSH prévoyant de voyager à New York.

Entre octobre 2012 et mai 2013, plusieurs cas d'IIM C ont été signalés chez des HSH vivant à Berlin, qui ont été à l'origine d'un rapport décrivant l'émergence d'un génotype particulier, soit le groupe C, PorA Type P1.5-1,10-8, FetA3-6, complexe clonal (cc)11 [4]. En outre, tous les isolats appartenaient au ET-15, un dérivé du cc11, qui avait été observé pour la première fois au Canada dans les années 1980 et s'était ensuite propagé à travers le monde, provoquant des flambées dans différents pays [5]. Un autre cas a été également rapporté en Belgique.

En France, un regroupement de trois cas d'IIM C au sein de la communauté HSH d'Ile-de-France a été signalé au cours du mois de juin 2013. Les souches ont montré les mêmes caractéristiques que les souches HSH en Allemagne. Les analyses des marqueurs génétiques additionnels ainsi que le séquençage du génome entier des souches a permis de montrer la circulation des nouvelles souches dérivé du ET-15 dans cette communauté [6]. Ces souches ont été également observées dans des cas d'urétrites chez l'homme en Allemagne et en France. Cette similitude suggère l'introduction récente d'une nouvelle souche dans le milieu des HSH canadiens et américains puis la diffusion de cette souche particulière du continent

nord-américain vers l'Europe. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a alors émis en urgence le 1^{er} juillet 2013, un avis 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 [7].

Le 10 juillet 2014, l'Agence régionale de santé (ARS) d'Ile-de-France (IDF) a saisi l'Institut de veille sanitaire (InVS) suite à la recrudescence, depuis cet épisode de juin 2013, de signalements de cas d'IIM C survenant dans la région, notamment chez des personnes fréquentant la communauté de vie HSH. Du fait de l'importance de cette communauté dans la région Ile-de-France, l'ARS IDF a souhaité savoir si la répétition de ces signalements d'IIM C depuis juin 2013 traduisait la persistance de la circulation active des souches particulières détectées en 2013 dans la population HSH et si un excès de risque était avéré pour cette population par rapport à la population générale.

Le HCSP a pris connaissance des éléments suivants

➤ Données épidémiologiques

Depuis 2012, l'incidence globale des IIM C est en augmentation en Ile-de-France (IDF) comme sur le reste du territoire. Pour la dernière saison épidémiologique (juillet 2013 à juin 2014) le taux d'incidence (pour 100 000 habitants) des IIM C était de 0,22 en IDF et de 0,20 sur le reste du territoire. Cependant, l'incidence glissante sur 12 mois des IIM C a doublé dans la région IDF entre mars et juillet 2013 passant de 0,13 cas/100 000 hab. à 0,25 cas/100 000 hab. (de 0,16 à 0,19 cas/100 000 hab. pour le reste de la France). Un nouveau pic d'incidence a été observé en IDF en mars 2014. Cette augmentation du nombre de cas signalés d'IIM C a principalement porté sur les populations adultes âgées de 25 à 49 ans et de 50 ans et plus. Au cours des deux dernières saisons épidémiologiques (juillet 2012 à juin 2014), la distribution des cas par groupe d'âge en IDF différait de celle sur le reste du territoire national ($p=0,02$). Les groupes d'âge de 15 à 24 ans et de plus de 60 ans ont représenté respectivement 25 % et 13,5 % des IIM C déclarées en IDF (23 % et 20 % sur le reste du territoire) mais les adultes âgés de 25 à 59 ans ont représenté 46 % des cas déclarés d'IIM C en IDF et 23 % sur le reste du territoire. Dans ce groupe d'âge, les hommes représentaient 71 % des cas en IDF (53 % sur le reste du territoire, différence non significative).

La mortalité globale par IIM C en IDF était de 16 % (8/51) sur les deux dernières saisons épidémiologiques (*versus* 9 % pour le reste du territoire national, différence non significative). Cependant, les formes sévères avec *purpura fulminans* ont été plus fréquentes en IDF (44 % *versus* 20 %, $p=0,01$) lors de la dernière saison épidémiologique (juillet 2013 à juin 2014). L'incidence des IIM C dans la population HSH âgée de 25 à 64 ans en IDF définie par les personnes masculines qui ont eu une pratique homosexuelle dans leur vie (N estimé à environ 181 000 selon les données de l'enquête CSF 2006 [8]) a été de 1,66 /100 000 pendant la saison 2013-2014 (*versus* 0,20/100 000 dans le reste de la population masculine de cet âge). Dans la population HSH âgée de 25 à 64 ans, l'excès de risque a été estimé à 11,5 (standardisation indirecte, référence population France) (IC95% : 2,31- 33,61).

➤ Données microbiologiques (épidémiologie moléculaire)

Le Centre national de référence (CNR) procède au typage complet des cas d'IIM (groupe : porA : FetA : complexe clonal) par le séquençage selon la technique MLST (« Multi Locus Sequence Typing ») qui définit le complexe clonal (cc) et le séquençage de porA et FetA. Le complexe clonal « cc :11 » a prédominé entre juillet 2012 et juin 2014 parmi les IIM C en IDF comme dans le reste du territoire national (79 % contre 71 % dans le reste de la France, différence non significative). Deux combinaisons génotypiques de ce complexe clonal « cc :11 » prédominent en France parmi les 203 souches IIM C qui ont été analysées par le CNR : « C :P1.5,2 :F3-3 :cc11 » et « C:P1.5-1,10-8 :F3-6 :cc11 ».

La combinaison génotypique « C:P1.5,2:F3-3:cc11 » est majoritaire en France (106/216), mais elle n'a pas montré de différence de distribution géographique sur le territoire national (40 % des génotypes analysés en IDF *versus* 51 % hors IDF).

Par contre, on observe une nette prédominance en IDF du second génotype majoritaire « C:P1.5-1,10-8:F3-6:cc11 » (45/203). Il s'agit du génotype trouvé dans les cas d'IIMC chez les HSH en 2013. Il a représenté, entre juillet 2012 et juin 2014, 40 % des génotypes analysés en IDF (17/43) *versus* 14 % hors IDF ($p < 0,05$). En Ile-de-France, deux autres cas de génotypage incomplet « C:P1.5-1,10-8:cc11 » ont été rapprochés de ce clone. Par ailleurs, certaines de ces souches possèdent des marqueurs génétiques complémentaires portant sur les protéines fHbp et penA qui sont comparables à ceux des souches caractérisées en Allemagne et en France en 2012-2013.

Pour ce génotype « C:P1.5-1,10-8:F3-6:cc11 », la distribution par classes d'âge diffère significativement de celle observée sur le reste de la France ($p = 0,02$). En effet, les principales classes d'âge touchées par ce génotype sont les 25-59 ans (13/19) en IDF et les 15-24 ans dans le reste de la France (15/26). La sévérité observée en IDF est en partie liée à une plus grande sévérité des IIM C liées à ce génotype prédominant pour lesquelles on retrouve en France 13 % de décès (6/45), 53 % de notion de *purpura fulminans* (24/45) et 18 % de séquelles (8/45) contre respectivement 10 %, 18 % et 8 % pour les cas liés aux autres génotypes C ($p < 0,05$).

Depuis l'alerte de juin 2013, 11 nouveaux cas liés au clone « C:P1.5-1,10-8:F3-6:cc11 » (et 11 cas liés à d'autres souches) ont été signalés en IDF. Pour 7 cas, il existe des marqueurs génétiques fHbp et penA identiques à ceux des souches caractérisées en Allemagne et en France en 2012-2013 (« variant HSH »). Cinq de ces cas ont un lien déclaré avec la communauté gay : 4 hommes (3 HSH « actifs ») et une femme. Pour les deux autres, le lien avec la communauté gay n'a pas été identifié.

L'analyse de la distribution spatiale des cas d'IIM liés au génotype « C:P1.5-1,10-8:F3-6:cc11 » a montré que la souche a circulé non seulement en Ile-de-France mais en Nord-Pas-de-Calais (6 cas) et en Languedoc-Roussillon (4 cas) lors de la saison 2012-2013. Entre juillet 2013 et juin 2014, 10 cas sont survenus hors Ile-de-France (cas dispersés et plutôt localisés dans la moitié Sud de la France).

Ce clone a conduit à des grappes de deux cas intrafamiliaux ou chez des contacts proches à quatre reprises depuis mars 2013 (trois autres clusters liés à d'autres souches sur la même période). Deux clusters familiaux de 2 cas (1 décès dans chaque) sont survenus en Ile-de-France (un cluster lié au « variant HSH » et un cluster sans lien identifié avec la communauté gay), un autre cluster est survenu en Provence-Alpes-Côte d'Azur (sans lien identifié avec la communauté gay, les deux cas sont décédés) et la grappe la plus récente est survenue début octobre 2014 en Lorraine. Elle a impliqué deux jeunes adultes HSH qui ont présenté une infection sévère à méningocoque lié au « variant HSH ». Un des deux cas est décédé. Il n'a pas été retrouvé de lien épidémiologique entre ces deux cas et la région Ile-de-France.

La transmission importante des souches de méningocoque dans la communauté HSH s'explique par un taux de portage naso-pharyngé plus élevé chez les HSH que chez hommes hétérosexuels et par la possibilité de colonisation uréthrale et anale.

➤ **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 est restée notablement insuffisante et n'a pas atteint les taux nécessaires à l'obtention d'une immunité de groupe.

Selon les données EGB (Cnam-TS, InVS), elle est en progression constante chez les 1-4 ans depuis 2010, atteignant au 31/12/2013, 56,4 % chez les nourrissons âgés de 24 mois. Elle reste cependant très faible dans les autres tranches d'âge ciblées par la stratégie recommandée en France :

- inférieure à 20 % chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans ;

- et inférieure à 5 % chez les jeunes adultes et sans accélération notable (4 % en 2013 chez les 20-25 ans *versus* 1,7 % en 2011).

➤ **Population HSH en Ile-de-France**

La population HSH en Ile-de-France (IDF) a été estimée à partir de l'enquête « CSF » 2006 [8]. Les HSH ont été classés en deux catégories selon leurs pratiques :

- HSH dits « occasionnels » : personnes ayant eu une pratique sexuelle avec des hommes dans leur vie ;
- HSH dits « actifs » : personnes ayant eu une pratique sexuelle avec des hommes au cours des 12 derniers mois.

A partir des données de cette enquête, la population de HSH âgée de 18 à 69 ans active sexuellement en IDF a été estimée à 91 691 (IC95%: 42 025-14 1357) (données non publiées). D'autre part, l'enquête Presse Gays et Lesbiennes de 2011 a estimé que 30 % fréquentaient des lieux de rencontre ou de convivialité gays (bars, saunas, *backrooms*) de manière régulière.

➤ **Données concernant les vaccins méningococciques monovalents et quadrivalents**

Les vaccins méningococciques conjugués actuellement disponibles en France sont de deux types :

- vaccins monovalents C : Meningitec® (Nuron), Neisvac® (Baxter) et Menjugate-Kit® (Novartis Vaccines and Diagnostics) ;
- vaccins tétravalents ACWY : Nimenrix® (Glaxo-SmithKline) et Menveo® (Novartis Vaccines and Diagnostics).

Le vaccin méningococcique quadrivalent non conjugué ACYW135 n'est plus commercialisé en France. Par contre, le vaccin polysidique méningococcique non conjugué A+C est théoriquement disponible en France. L'utilisation de ce vaccin n'est actuellement plus jugée pertinente dans la mesure où il induit une hyporéactivité susceptible d'obérer la réponse ultérieure à un vaccin méningococcique conjugué.

Les vaccins conjugués monovalents ont une AMM à partir de l'âge de 2 mois et sont disponibles à la vente en officine. Tous les trois ont obtenu un remboursement à 65 % par la sécurité sociale.

Le laboratoire Nuron a informé les autorités de santé européennes de la présence de particules dans un nombre limité de seringues de certains lots de vaccin conjugué C monovalent Meningitec®. En raison de ce défaut de qualité, le laboratoire CSP, exploitant de cette spécialité pharmaceutique en France, a entrepris, en lien avec le laboratoire Nuron, le rappel de tous les lots actuellement commercialisés en France. Un rappel similaire a été organisé à l'échelle européenne. Ce rappel a été effectué à titre de précaution.

Les stocks des deux spécialités restant disponibles sur le marché français et leurs prochains approvisionnements devraient permettre de couvrir les besoins de vaccination mensuels jusqu'en janvier 2015. Compte tenu des doses disponibles en vaccins méningococciques C conjugués, le HCSP a maintenu les recommandations actuelles concernant la vaccination contre les infections à méningocoque C. Cependant, le HCSP a estimé que les personnes âgées de 15-24 ans, potentiellement voyageurs, pourraient bénéficier de l'utilisation de vaccins tétravalents conjugués ACYW, Nimenrix® et Menveo®.

Les vaccins conjugués tétravalents ont respectivement une AMM à partir de l'âge de 1 an pour le Nimenrix® et de 2 ans pour le Menveo®. Ils ont tous les deux un agrément collectivité et sont disponibles à la vente en officine. Aucun de ces deux vaccins n'est remboursé actuellement par la sécurité sociale.

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 nettement insuffisante, notamment chez les adolescents et les adultes jeunes.

Par ailleurs, le HCSP recommande la 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. Des cas d'IIM C liés au « variant HSH » ayant été observés également hors Ile-de-France, cette recommandation concerne les personnes résidant en France, et pour une période d'un an à dater de la publication de cet avis. Une mise à jour du statut vaccinal vis-à-vis du méningocoque C est particulièrement recommandée pour les personnes âgées de moins de 25 ans, non antérieurement vaccinées et qui répondent aux mêmes conditions.

Compte tenu de la pénurie prévisible en doses de vaccin méningococcique conjugué monovalent C pour les mois à venir, le HCSP recommande durant la période de pénurie, l'utilisation d'un des vaccins tétravalents conjugués ACWY pour la vaccination des personnes concernées par cet avis. L'utilisation de ce vaccin chez des personnes susceptibles de voyager présente l'avantage d'une protection plus large. Une protection de longue durée vis-à-vis du méningocoque de sérotype C est attendue avec ce type de vaccin dans cette catégorie de population. Le schéma vaccinal recommandé est celui correspondant aux AMM des vaccins méningococciques conjugués et comporte une seule dose de vaccin.

Le CTV a tenu séance le 22 octobre 2014 : 12 membres qualifiés sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 11 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 7 novembre 2014 : 8 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Références

[1] Simon MS, Weiss D, Gulick RM. Invasive meningococcal disease in men who have sex with men. *Ann Intern Med.* 2013; 159(4):300-1 doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00674. ;

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3962794/> (consulté le 19/10/2014).

[2] Notes from the field: serogroup C invasive meningococcal disease among men who have sex with men - New York City, 2010-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 61: 1048.

[3] Schmink S, Watson JT, Coulson GB, et al. Molecular epidemiology of Neisseria meningitidis isolates from an outbreak of meningococcal disease among men who have sex with men, Chicago, Illinois, 2003. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3768-70.

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2168499/> (consulté le 19/10/2014).

[4] Marcus U, Vogel U, Schubert A, Claus H, Baetzing-Feigenbaum J, Hellenbrand W, Wichmann O. A cluster of invasive meningococcal disease in young men who have sex with men in Berlin, October 2012 to May 2013. *Euro Surveill.* 2013; 18(28):pii=20523

Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20523> (consulté le 19/10/2014).

[5] Ashton FE, Ryan JA, Borczyk A, Caugant DA, Mancino L, Huang D. Emergence of a virulent clone of Neisseria meningitidis serotype 2a that is associated with meningococcal group C disease in Canada. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2489-93.

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC270360/> (consulté le 19/10/2014).

[6] Veyrier FJ, Hong E, Deghmane AE, Taha MK. Draft Genome Sequence of a Neisseria meningitidis Serogroup C Isolate of Sequence Type 11 Linked to an Outbreak among Men Who Have Sex with Men. *Genome Announc* 2013; 1(6). pii: e01095-13. doi: 10.1128/genomeA.01095-13.

Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3868871/> (consulté le 19/10/2014).

[7] Avis relatif aux recommandations de vaccination contre le méningocoque C au-delà de 24 ans, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH), Haut Conseil de la santé publique, 1er juillet 2013.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=356> (consulté le 19/10/2014).

[8] Bajos N, Bozon M, Beltzer N. Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé, Ed. La Découverte, 200.

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

Le 7 novembre 2014

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr