Haut Conseil de la Santé Publique

Schéma vaccinal recommandé pour l'administration du vaccin MenBvac®

Collection
Avis et Rapports

Haut Conseil de la Santé Publique

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

COMMISSION SPECIALISEE MALADIES TRANSMISSIBLES
COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS

Schéma vaccinal recommandé pour l'administration du vaccin MenBvac®

Rapport du groupe de travail

9 septembre 2011

SOMMAIRE

SAISINE **5**

GROUPE DE TRAVAIL **7**

1 - Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque de sérogroupe B (IIM B) en Seine-Maritime, dans la Somme et les autres départements **9**

1.1 - Rappel historique de l'hyperendémie d'IIM B en Seine-Maritime et dans les départements limitrophes et de l'utilisation du vaccin MenBvac® 9

1.2 - Situation épidémiologique récente des IIM B : 14 : P1.7,16 en Seine-Maritime, dans la Somme et les autres départements 11

1.2.1 - En Seine-Maritime : zones I et II et reste du département 11

1.2.2 - Dans la Somme : zone III et reste du département 12

1.2.3 - Dans la Manche 13

2 - Données de tolérance sur le vaccin MenBvac® utilisé en Seine-Maritime et dans la Somme **14**

3 - Ressources vaccinales **15**

4 - Mesures concernant la prophylaxie autour des cas d'IIM B : 14 : P1.7,16 **15**

5 - Etudes d'immunogénicité effectuées avec le MenBvac® **16**

REFERENCES **20**

GLOSSAIRE **21**

ANNEXE **23**

TABLE DES MATIERES **33**

SAISINE

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé

Secrétariat d'Etat à la santé

Direction générale de la Santé
Sous-direction Prévention des risques infectieux
Bureau Risques infectieux et politique vaccinale
DGS/ RI1 - N°
Personne chargée du dossier :
Dr Sabine Henry

10 MAI 2011

Le Directeur général de la santé
A
Monsieur le Président du
Haut Conseil de la santé publique
18 places des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Objet : saisine du Haut Conseil de la santé publique relative au schéma vaccinal du MenBvac®

Une situation d'hyperendémie d'infections invasives à méningocoque (IIM) de sérogroupe B a été mise en évidence en 2003 dans le département de Seine-Maritime, en lien avec la circulation d'une souche particulière de méningocoque : le clone B:14:P1.7,16. Le vaccin MenBvac®, développé par l'Institut norvégien de santé publique (NIPH) à partir d'une souche de phénotype proche B:15:P1.7,16, a montré une protection croisée contre la souche épidémique.
Dans ce contexte, le Comité technique des Vaccinations (CTV) et le Conseil Supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) ont recommandé en mars 2006 la vaccination avec le vaccin MenBvac® des enfants et adolescents de 1 à 19 ans de l'ensemble du département de Seine-Maritime, selon le schéma vaccinal à quatre doses recommandé par le NIPH (3 +1 : c'est-à-dire trois doses à six semaines d'intervalle en primo vaccination et rappel un an après la troisième dose)[1].

Toutefois, du fait des contraintes liées à la mise à disposition limitée des doses de vaccin par le NIPH, la vaccination a été mise en place progressivement à partir de juin 2006, ciblant dans un premier temps la tranche d'âge la plus exposée au risque d'IIM B et la zone géographique la plus touchée, soit les enfants âgés de 1 à 5 ans de trois cantons de la zone de Dieppe. La mise à disposition itérative de nouveaux lots de MenBvac® a permis ensuite d'étendre la vaccination aux enfants de la même tranche d'âge des trois autres cantons de la zone de Dieppe dés la fin 2007, puis aux autres tranches d'âge de l'ensemble de la zone de Dieppe.

La stratégie de vaccination a été régulièrement réexaminée et adaptée en fonction du calendrier de livraison des vaccins par le NIPH et de l'évolution épidémiologique.
Dans l'objectif d'interrompre le plus rapidement possible la transmission du clone B:14:P1.7,16 dans la population de cette zone, le HCSP a ainsi recommandé [2]:
- La modification du schéma vaccinal pour un schéma à trois doses (c'est à dire deux doses à six semaines d'intervalle en primo vaccination et rappel six mois après la deuxième dose) pour les enfants et adolescents de la tranche d'âge des 6-19 ans de la zone de Dieppe puis secondairement pour tous les enfants âgés de 1 an à 5 ans.

---

[1] **Avis du CSHPF 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 antiméningococcique B:15:P1.7,16 (MenBvac®)-.
[2] **Avis du HCSP des 19 mars et 5 septembre 2008** relatifs 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.

1

Cette recommandation se basait sur les résultats d'une étude d'immunogénicité[3] et d'une modélisation, réalisée par l'InVS, qui montrait que ce schéma à trois doses permettrait de finaliser plus précocement la vaccination dans la zone de Dieppe et une réallocation optimale des doses de vaccin.

- L'élargissement de la vaccination avec le MenBvac® aux nourrissons de moins d'un an de la zone (dès l'âge de deux mois et selon le schéma à quatre doses).

A partir de 2008, l'absence de contrôle de l'hyper endémie en Seine-Maritime et son extension vers les départements limitrophes ont justifié l'élargissement de la campagne de vaccination[4] :

- à deux autres zones géographiques : huit cantons à l'est de Dieppe puis quatre cantons à l'ouest d'Abbeville ;
- à l'ensemble des classes d'âge, de 2 mois à 24 ans révolus, de ces zones.

Depuis l'été 2009, selon les recommandations du HCSP, la campagne de vaccination se poursuit dans les trois zones pour tous les nourrissons, enfants, adolescents et adultes de 2 mois à 24 ans révolus, en incluant les sujets nouvellement éligibles de ces zones (nourrissons et nouveaux arrivants).
Dans son dernier avis du 11 février 2011, le HCSP recommande également le maintien de la vaccination autour d'un cas d'IIM B:14:P1.7,16 dans les départements de Seine-Maritime et de la Somme et son extension au département de la Manche[5].

Par ailleurs, une deuxième étude d'immunogénicité a été réalisée lors de la campagne 2009-2010 afin d'évaluer l'immunité naturelle de la population ainsi que l'immunité vaccinale et la persistance des anticorps[6]. Les résultats de cette nouvelle étude sont maintenant disponibles.

En conséquence, au vu de l'analyse des résultats de cette étude, je souhaite que les experts du HCSP émettent un avis sur la pertinence de modifier ou non le schéma vaccinal actuellement recommandé à partir d'un an pour l'administration du vaccin MenBvac®. Les experts devront également 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.

Je souhaiterais pouvoir disposer des conclusions du Haut Conseil de la santé publique dans les meilleurs délais.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, en l'expression de ma haute considération.

Le Directeur Général de la Santé,

Pr Didier HOUSSIN

---

[3] « *Evaluation de la réponse en anticorps bactéricides contre la souche B: 14: P1.7, 16 chez des enfants de 1 à 5 ans vaccinés avec deux doses MenBvac® et un rappel* » réalisée par le CHU de Rouen et le CNR des méningocoques.

[4] - **Avis du HCSP du 17 octobre 2008** relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B:14:P1.7,16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime et contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe C.
- **Avis du HCSP du 13 février 2009** relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B : 14 : P1.7,16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime (zone II) et à l'élargissement dans la Somme (zone ouest d'Abbeville).

[5] **Avis du HCSP du 11 février 2011** relatif à la poursuite de la campagne de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime, dans la Somme et les départements limitrophes.

[6] Cette étude a concerné des enfants de 1 à 5 ans de Seine-Maritime et vaccinés avec un schéma à trois doses

GROUPE DE TRAVAIL

Daniel FLORET, HCSP-CTV, Président du CTV,
Emmanuel GRIMPREL, HCSP-CTV, Président du groupe de travail
Alexis JACQUET, Afssaps
Corinne LE GOASTER, SG - HCSP
Daniel LEVY-BRUHL, InVS
Isabelle MORER, Afssaps
Isabelle PARENT du CHATELET, InVS
Christian PERRONNE, HCSP-CSMT, Président de la CSMT
Dominique SALMON-CERON, HCSP-CTV
Muhammed-Kheir TAHA, HCSP-CTV

1 - Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque de sérogroupe B (IIM B) en Seine-Maritime, dans la Somme et les autres départements

1.1 - Rappel historique de l'hyperendémie d'IIM B en Seine-Maritime et dans les départements limitrophes et de l'utilisation du vaccin MenBvac®

En 2003, une situation d'hyper endémie d'IIMB a été mise en évidence dans le département de Seine-Maritime, en lien avec la circulation d'une souche clonale de méningocoque de phénotype B:14:P1.7,16 du complexe clonal ST-32, souche particulièrement virulente pour laquelle il n'existe pas de vaccin produit à l'échelle industrielle.

Le vaccin MenBvac®, développé par l'Institut norvégien de santé publique (*Norwegian Institute of Public Health* [NIPH]) à partir d'une souche de phénotype proche B:15:P1.7,16, et même complexe clonal ST-32, a montré une protection croisée contre la souche normande [1].

En mars 2006, dans ce contexte, et dans l'objectif de contrôler cette hyperendémie, le Comité technique des vaccinations (CTV) et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) ont recommandé la vaccination avec le vaccin MenBvac®, des enfants et adolescents âgés de 1 à 19 ans de l'ensemble du département de Seine-Maritime (cf. Annexe). Le schéma vaccinal, recommandé par le NIPH, comportait quatre doses (primovaccination à trois doses à six semaines d'intervalle suivie d'un rappel un an après).

Toutefois, du fait des contraintes liées à la mise à disposition limitée des doses de vaccin par le NIPH, l'objectif initial de vaccination de l'ensemble de la population cible du département n'a pas pu être réalisé et s'est limité à une vaccination plus ciblée dans les zones géographiques les plus touchées et pour les groupes d'âge où l'incidence d'IIM B liées de façon certaine ou possible à la souche B14 :P1.7,16,[1] était la plus élevée.

Ainsi, la vaccination a ciblé dans un premier temps :

- la **Zone I**[2] (dite zone de Dieppe) constituée de six cantons parmi les 20 cantons de l'arrondissement de Dieppe où l'incidence était la plus élevée ;
- et le groupe des enfants âgés de 1 an à 5 ans, tranche d'âge dans laquelle était observé le taux d'incidence le plus élevé [2].

En juin 2006, la vaccination a débuté dans trois des six cantons (Dieppe-Est, Dieppe-Ouest et Offranville) pour 2700 enfants entre 1 et 5 ans qui ont reçu initialement deux doses (1ère dose mi-juin, 2ème fin juillet). La troisième dose n'a été administrée que 7-8 mois plus tard entre mi-février 2007 et fin mars 2007. A cette époque, l'efficacité du lot du vaccin correspondant à ces deux doses a été mise en doute à cause d'une modification dans la procédure de la fabrication et une première étude sérologique a été menée pour évaluer le schéma à trois doses réellement administré (primovaccination à deux doses à six semaines d'intervalle suivie d'un rappel 7-8 mois plus tard : schéma 2 +1).

---

[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 sérogroupe 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 sérogroupe 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 sérogroupe.

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

Dès la fin 2007, la vaccination a pu être étendue aux autres enfants de la même tranche d'âge des trois autres cantons de cette zone, selon le schéma 3 doses +1.

Une première étude sérologique a été menée pour évaluer le schéma de 2 doses +1.

La stratégie de vaccination a ensuite été régulièrement réexaminée et adaptée en fonction du calendrier de livraison des vaccins par le NIPH et de l'évolution épidémiologique en Seine-Maritime (arrondissements de Dieppe, du Havre et de Rouen) mais également dans les départements limitrophes de l'Eure (27) au sud, de l'Oise (60) au sud-est et de la Somme (80) à l'est (cf. Annexe).

Le choix des populations et des zones géographiques prioritaires pour la poursuite de la vaccination a reposé sur les critères suivants :

- les taux d'incidence glissante sur les 52 dernières semaines des cas confirmés et possibles d'IIM B : 14 : P1.7,16 ;
- le pourcentage de souches B : 14 : P1.7,16 parmi les souches de méningocoque B typées au Centre national de référence (CNR) des méningocoques ;
- le nombre de cas récents, confirmés et possibles, d'IIM B : 14 : P1.7,16.

A partir de 2008, selon ces critères, l'absence de contrôle de l'hyperendémie en Seine-Maritime et son extension vers les départements limitrophes ont justifié l'élargissement de la campagne de vaccination des enfants de 1 à 5 ans [3, 4, 5 et 6 et Annexe] :

- aux zones géographiques suivantes :
  - **zone II**[3] : huit cantons situés à l'est de la zone I, dans l'arrondissement de Dieppe en Seine-Maritime ;
  - **zone III**[4] : quatre cantons à l'ouest d'Abbeville dans la Somme.
- et aux classes d'âge suivantes dans les trois zones concernées :
  - 6-19 ans ;
  - 2-11 mois ;
  - 20-24 ans.

En 2008, du fait des contraintes persistantes de mise à disposition des dose vaccinales et du souhait de vacciner le plus rapidement possible l'ensemble des populations éligibles, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé :

- **une modification du schéma vaccinal chez les sujets âgés de plus de 1 an comportant une primo vaccination réduite à deux doses et un rappel six mois après la seconde dose ;**
- **avec le maintien du schéma initial recommandé par le NIPH pour les nourrissons âgés de 2 mois à 1 an (primo-vaccination à trois doses et rappel 12 mois après la troisième dose) [3,4 et Annexe].**

Cette recommandation s'appuyait sur les résultats de la première étude d'immunogénicité[5] ainsi que sur une simulation, réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS), qui montrait que

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

[4] La **zone III** correspond aux cantons de Friville-Escarbotin, Gamaches, Saint-Valéry-sur-Somme et Ault.

[5] « Evaluation de la réponse anticorps bactéricides contre la souche de *Neisseria meningitidis* B:14 :P1.7,16 chez les enfants de 1 à 5 ans vaccinés avec deux doses de MenBvac® et un rappel». Etude 2009-2010 financée par la Direction générale de la santé (non publiée).

l'économie de doses vaccinales ainsi réalisée permettrait de finaliser plus précocement la vaccination dans la **zone I** et une réallocation optimale des doses de vaccin.

Depuis l'été 2009, selon les recommandations du HCSP [6, 7, 8, 9 et Annexe] la campagne de vaccination s'est poursuivie dans les trois zones (Fig. 1) pour tous les nourrissons, enfants, adolescents et adultes âgés de 2 mois à 24 ans révolus, en incluant les sujets nouvellement éligibles de ces zones (nourrissons à partir de 2 mois et nouveaux résidents). Depuis 2009, aucun nouveau foyer d'hyperendémie présentant des caractéristiques comparables aux foyers de Dieppe et de l'ouest d'Abbeville, n'a été identifié en Seine-Maritime, dans la Somme et dans les départements limitrophes.

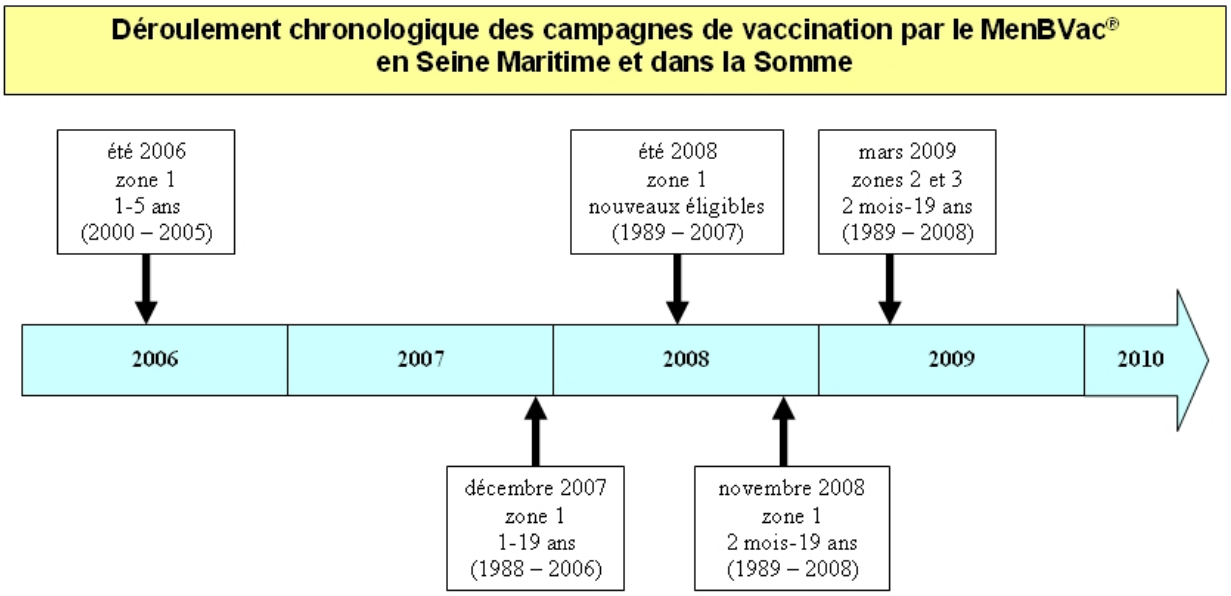

Figure 1 – Déroulement chronologique des campagnes de vaccination par le MenBvac® en Seine-Maritime et dans la Somme

1.2 - Situation épidémiologique récente des IIM B : 14 : P1.7,16 en Seine-Maritime, dans la Somme et les autres départements

Au 31 mai 2011, la situation épidémiologique était la suivante :

1.2.1 - En Seine-Maritime : zones I et II et reste du département

- ***Au cours des 12 derniers mois***
  - Quatre cas confirmés B :14 :P1.7,16 ont été observés sur l'ensemble du département ce qui correspond à un taux d'incidence de 0,3/100.000. Ces chiffres confirment la diminution globale de l'incidence observée depuis 2008 pour des périodes équivalentes (1,1 en mai 2008, 1,0 en mai 2009 et 0,3 en mai 2010).
  - Dans les zones I et II, l'incidence des cas liés de façon certaine ou possible à la souche était de 0,6/100 000 (1 cas confirmé) au 31 mai 2011 alors qu'elle était de 10,4 (10 cas confirmés et 9 possibles) en mai 2008, 1,7 (3 cas confirmés) en mai 2009 et 1,1 (2 cas confirmés) en mai 2010.
  - Le pourcentage de méningocoques B : 14 : P1.7,16 parmi les méningocoques B caractérisés au CNR (phénotypage ou séquençage) a été de 31 % (4/13). Pour les

- Un seul cas confirmé B :14 :P1.7,16 est survenu dans la zone I. Ce cas est survenu en février 2011 chez un enfant âgé de 6 ans complètement vacciné, soit vingt mois après la 4ème dose. Il s'agit d'un échec vaccinal. Les trois autres cas confirmés sont survenus dans le reste du département chez des sujets non vaccinés (un cas âgé de 13 ans en limite de la zone I, les deux autres cas âgés de 18 et 19 ans sont résidents de l'arrondissement de Rouen). Aucun cas considéré comme possible B :14 :P1.7,16 n'a été recensé.

A noter par ailleurs, deux autres cas qui sont survenus chez des enfants partiellement vaccinés : un cas en 2006 (enfant de 2 ans, cas survenu 5 mois après la 2ème dose administrée en juillet 2006).et un cas en 2008 (enfant de 4,5 ans, cas survenu 1 mois après la 3ème dose administrée en mars 2008).

Ainsi, la baisse de l'hyperendémie observée dans les zones ciblées par la vaccination témoigne d'un impact favorable de la vaccination réalisée en Seine-Maritime depuis 2006. Toutefois, la survenue d'un cas confirmé B:14:P1.7,16 chez un sujet vacciné dans la zone I et d'un autre cas en limite de cette zone, montre que la souche persiste localement.

➢ ***Couverture vaccinale***

- En zone I, pour les sujets inclus dans la base des éligibles avant le 01/01/2010 (ayant eu matériellement le temps de se faire vacciner complètement), la couverture vaccinale cumulée des éligibles âgés de 2 mois à 24 ans est de 76 % pour la primo-vaccination (deux ou trois doses) et de 67 % pour la vaccination complète (trois ou quatre doses).
- En zone II, il faut distingue la zone II-A (trois cantons vaccinés à partir de début 2009) de la zone II-B (cinq cantons vaccinés à partir de fin 2010) :
  - dans la zone II-A, pour les sujets inclus avant le 01/01/2010, la couverture vaccinale pour la primo-vaccination est de 75 %, et de 66 % pour la vaccination complète ;
  - dans la zone II-B, pour les sujets inclus avant le 01/02/2011, la couverture vaccinale pour la primo-vaccination est de 42 %. La couverture vaccinale complète ne peut pas être calculée car ces sujets n'ont pas encore reçu la dernière dose de rappel.

1.2.2 - Dans la Somme : zone III et reste du département

➢ ***Au cours des 12 derniers mois***

- Quatre cas confirmés B:14 :P1.7,16, ont été observés sur l'ensemble du département ce qui correspond à un taux d'incidence de 0,7/100 000. Pour les périodes équivalentes, ce taux était de 0,4 en mai 2008, 1,6 en mai 2009 et 0,7 en mai 2010.
- Dans la zone III, l'incidence des cas liés de façon certaine ou possible à la souche était de 6,4/100 000 (3 cas confirmés) au 31 mai 2011 alors qu'elle était, sur une période équivalente, de 2,1 (1 cas confirmé) en mai 2008, 12,7 (5 cas confirmés et 1 cas possible) en mai 2009 et 0 en mai 2010.
- Le pourcentage de méningocoques B : 14 : P1.7,16 parmi les méningocoques B caractérisés au CNR (phénotypage ou séquençage) a été de 50 % (4/8). Pour les périodes équivalentes, elle était de 29 % (2/7) en mai 2008, 82 % (9/11) en mai 2009 et 27 % (4/15) en mai 2010.

- Parmi les quatre cas confirmés qui sont survenus, trois l'ont été chez des résidents de la zone III (un en novembre 2010, deux en janvier 2011) chez des enfants âgés de 16 ans, 13 ans et 2 mois non vaccinés (un des enfants est décédé). Trois cas ont été classés comme possiblement liés à la souche mais ils sont survenus en dehors de la zone III (un proche de la zone dans l'arrondissement d'Abbeville, deux dans l'arrondissement d'Amiens).

Après un pic en 2009, l'incidence des IIM liées de façon certaine ou possible à la souche B :14 :P1.7,16 a nettement diminué en 2010 dans la Somme, dans la zone III tout en restant à un taux d'incidence d'hyper-endémie. La survenue récente de trois cas confirmés depuis fin novembre 2010 atteste de la circulation persistante de la souche dans la zone III et de la non extinction du foyer hyperendémique.

➢ ***Couverture vaccinale***

Dans cette zone, pour les sujets inclus avant le 01/01/2010 dans la base des éligibles, la couverture vaccinale cumulée des éligibles âgés de 2 mois à 24 ans est de 81 % pour la primo-vaccination (deux ou trois doses) et de 68 % pour la vaccination complète (trois ou quatre doses).

1.2.3 - Dans la Manche

- La surveillance nationale des IIM B :14 :P1.7,16 a permis de d'identifier quatre cas (2 B : 14 : P1.7,16 et 2 cas VR1=7 et VR2=16) dans ce département en 2010, avec, ici encore, une dispersion dans le temps et l'espace. Aucun cas lié à cette souche n'est survenu entre janvier et mai 2011.
- Sur la période des 12 derniers mois, le taux d'incidence des cas, confirmés d'IIM B : 14 : P1.7,16 est de 0,6/100 000.
- Le pourcentage de méningocoques B:14:P1.7,16 parmi les méningocoques B caractérisés au CNR (phénotypage ou séquençage) a été de 27 % (3/11).

La souche épidémique B : 14 : P1.7,16 a donc circulé dans la Manche en 2010 sans toutefois conduire à l'émergence à ce jour d'un nouveau foyer d'hyperendémie. Une surveillance renforcée est en place dans ce département.

Au total :

- **Aucun nouveau foyer d'hyperendémie présentant des caractéristiques comparables aux foyers de Dieppe et de l'ouest d'Abbeville, n'a été identifié récemment en Seine-Maritime, dans la Somme ou dans d'autres départements en France.**
- **La stratégie de vaccination basée sur un schéma vaccinal à trois doses de MenBvac® (deux doses en primo vaccination et un rappel six mois après) a eu un impact favorable sur l'hyperendémie d'IIM B:14:P1.7,16 observée en Seine-Maritime depuis 2006. Un tel impact n'a pas été observé à ce jour dans la Somme.**
- **En outre, cette stratégie n'empêche pas une circulation persistante de la souche localement dans les deux départements et en particulier dans les zones ayant fait l'objet de la campagne de vaccination.**

2 - Données de tolérance sur le vaccin MenBvac® utilisé en Seine-Maritime et dans la Somme

Dans le cadre de la campagne de vaccination contre les infections invasives méningococciques de type B débutée en juin 2006, l'Agence française de sécurité de produits de santé (Afssaps) a mis en place un suivi particulier, justifié par le fait que ce vaccin, dénué d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) était utilisé dans le cadre d'une procédure d'exception (article 31.31). Dans ce cadre, la possibilité était offerte aux patients ou à leur entourage de transmettre directement une déclaration d'effet indésirable au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) du département de résidence (CRPV de Rouen ou d'Amiens), via un formulaire adapté. En sus, les effets indésirables graves définis comme ayant conduit à l'hospitalisation de la personne vaccinée ont fait l'objet d'une confirmation médicale.

Au 30 avril 2011, 64 cas d'hospitalisation (cas classés graves mais dont l'évolution a été constamment favorable) liés majoritairement à des réactions fébriles, des vomissements, des céphalées ou des diarrhées ont été rapportés. Cinquante-trois d'entre eux sont survenus au décours des deux premières injections.

Parmi l'ensemble de ces cas graves, sept d'entre eux ont été jugés imputables à la vaccination. Il s'agit de :

- trois cas de malaise vagal ;
- un cas de céphalée ;
- un cas de gastro-entérite aiguë ;
- un cas de purpura rhumatoïde survenu chez un enfant âgé de 6 ans dans les 14 jours suivant l'administration d'une troisième dose de MenBvac®. ;
- et, un cas de convulsion fébrile rapporté chez un enfant âgé de 3 ans un jour après l'administration d'une dose de rappel. Il s'agit du seul cas observé après une 4ème dose alors qu'environ 6 600 4ème dose ont été administrées (1 080 chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois, 5 100 chez les enfants âgés de 12 mois à 5 ans et 490 chez les 6-24 ans).

En outre, plus de 26 300 notifications d'effets indésirables ont été recueillies (à partir des notifications spontanées des familles d'enfants vaccinés) et analysées pour plus de 150 000 doses vaccinales administrées chez des sujets d'âge compris entre 2 mois et 24 ans. Quelle que soit la tranche d'âge et le rang vaccinal considérés, la majorité des réactions indésirables présente un caractère bénin et transitoire : prédominance de fièvre $\geq$ 38.0°C et de tuméfaction au site d'injection chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois (8,3 % et 7,4 %, respectivement/ n=9 100) et les enfants d'âge compris entre 1-5 ans (8,0 % et 7,2 %, respectivement/ n=46 700) et de douleur locale et céphalées chez les 6-24 ans (6,7 % et 4,5 %, respectivement/n=94 600). Le taux de notification d'effets indésirables après la dose de rappel est comparable à celui observé avec la primo-vaccination et augmente avec l'âge (11,4 % chez les moins de 12 mois, 17,0 % chez les 12 mois - 5 ans et 19,3 % chez les 6-24 ans).

Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée durant la période d'analyse.

Aucun signal de pharmacovigilance susceptible de remettre en cause la balance bénéfice risque de ce vaccin n'a été identifié, et ce, quelle que soit la classe d'âge vaccinée.

Compte-tenu de l'ensemble des données de tolérance disponibles à ce jour, l'Afssaps considère que le profil de sécurité d'emploi de ce vaccin reste satisfaisant et proche de celui qui a été défini au moment de sa mise à disposition en juin 2006.

3 - Ressources vaccinales

Selon les données transmises par la Direction générale de la santé (DGS), il n'existe pas à ce jour de contraintes liées à la mise à disposition de doses de vaccin de MenBvac® (stock Etat à l'Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires – Eprus - et calendrier prévisionnel des livraisons par le NIPH). L'état actuel et prévisible des stocks permet d'envisager la poursuite et la finalisation de la stratégie de vaccination dans les zones définies à ce jour en Seine-Maritime et dans la Somme ainsi que son extension éventuelle à un nouveau foyer local.

4 - Mesures concernant la prophylaxie autour des cas d'IIM B : 14 : P1.7,16

En mars 2006, le CSHPF recommandait la vaccination autour d'un cas confirmé d'IIM B:14:P1.7,16 sur l'ensemble du territoire national, selon les modalités alors en vigueur (cf. Annexe).

En octobre 2008, le HCSP a réévalué les mesures de prophylaxie autour d'un cas d'IIM B:14:P1.7,16 et a limité la recommandation de vaccination avec le vaccin MenBvac® aux seuls départements de la Seine-Maritime et de la Somme où la circulation de la souche épidémique était importante. En outre le HCSP recommande que la vaccination autour d'un cas d'IIM de sérogroupe B soit réalisée sans attendre la confirmation biologique par le CNR dans toute la zone ciblée par la campagne de vaccination [5 et Annexe].

Depuis février 2011, le HCSP recommande l'extension de la vaccination autour d'un cas d'IIM B:14:P1.7,16 au département de la Manche [9 et Annexe].

Les cartes ci-dessous montrent, pour chaque département métropolitain, le nombre de souches B:14:P1.7,16 isolées entre 1999 et 2006 et plus récemment entre le 1er juin 2010 et le 31 mai 2011 (Fig. 2).

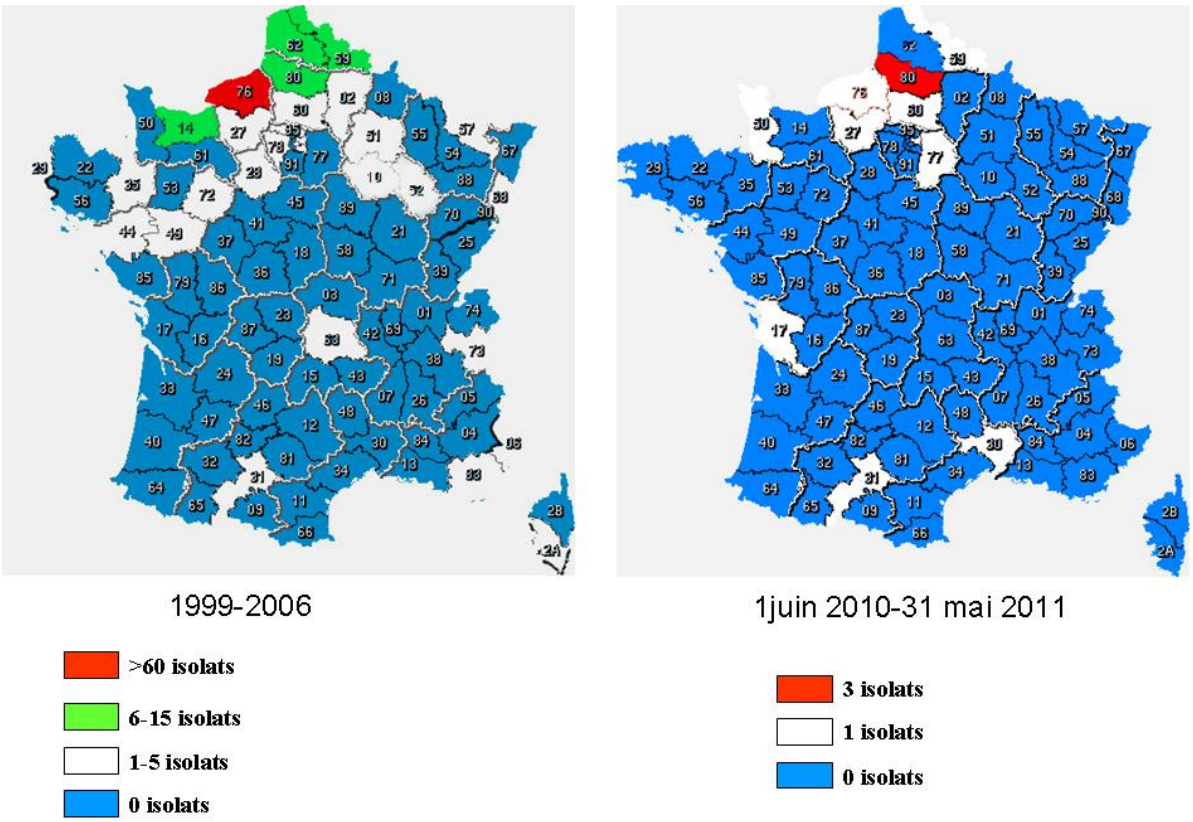

Figure 2 - Nombre de souches B:14:P1.7,16 isolées entre 1999 et 2006 et entre le 1er juin 2010 et le 31 mai 2011 en France métropolitaine

5 - Etudes d'immunogénicité effectuées avec le MenBvac®

Le vaccin MenBvac® est un vaccin protéique de type OMV (*Outer Membrane Vesicles*) élaboré à partir de la souche de méningocoque B clonale de phénotype B:15:P1.7,16 qui a provoqué une épidémie d'infections invasives en Norvège dans les années 70. Cette souche était caractérisée par une virulence importante (en termes de mortalité), un taux de portage extrêmement faible et l'absence de cas groupés (seulement 2 %).

Ce vaccin « sur mesure » a été élaboré par le *Norwegian Institute of Public Health* (NIPH). Deux essais vaccinaux réalisés chez les adolescents âgés de 13 à 14 ans en milieu scolaire ont évalué un schéma à deux doses (administrées à six semaines d'intervalle) et un schéma à trois doses (deux doses administrées à six semaines d'intervalle + un rappel 10 mois après la 2ème dose).

La première étude effectuée entre 1988 et 1991 (29 mois de suivi) a inclus 72.000 enfants qui ont reçu un schéma vaccinal de deux doses à six semaines d'intervalle [10]. L'immunogénicité du vaccin a été évaluée sur 880 enfants par l'étude de l'activité bactéricide du sérum (SBA) en présence de complément humain (hSBA) vis-à-vis de la souche vaccinale B:15:P1.7,16. Une corrélation a en effet été démontrée entre une activité hSBA ≥ 4 et une protection clinique [11]. Avant vaccination, la population de l'étude avait un titre protecteur (activité hSBA ≥ 4) dans 31 % des cas et un titre géométrique moyen d'activité (GMT) de 2.4. Six semaines après la seconde dose, 97 % de sujets avaient un titre protecteur (GMT 19). Une baisse rapide de l'immunogénicité résiduelle était cependant observée un an après la seconde dose : 32 % seulement de sujets étaient séroprotégés (GMT 2.8).

Une seconde étude a été effectuée entre 1993 et 1995 [10] avec cette fois-ci un schéma à deux doses en primo-vaccination suivies d'un rappel, dix mois après la seconde dose (schéma 2+1). La population était identique à celle de la première étude et constituée de 311 sujets versus 62 contrôles. Dans cette étude, le pourcentage de sujets séroprotégés avant vaccination était plus faible 4 % (GMT 1,2). Six semaines après la seconde dose, 77 % étaient séroprotégés avec un GMT de 8.8 mais ces chiffres chutaient respectivement à 35 % et 2.7 dix mois après cette seconde dose. De manière concomitante est observée à partir de 10 mois après la dernière dose, la survenue de nouveaux cas dans la population vaccinée. Six semaines après le rappel (3ème dose), 96 % avaient un titre hSBA ≥ 4 avec un GMT de 62.3. Ces chiffres ont relativement peu baissé un an après le rappel et étaient alors respectivement de 85 % et 12.6.

Pour les autorités norvégiennes, ces études d'immunogénicité ont confirmé les données d'efficacité clinique sur le terrain [12] qui montrent que, sur un suivi de 29 mois avec un schéma à deux doses sans rappel, si l'efficacité vaccinale globale n'est que de 57 % (IC 95 % : 21-87 %) elle est en réalité élevée pendant les dix premiers mois après vaccination (87 % ; IC 95 % : 62-100 %) mais chute rapidement à 30 % après le 10ème mois. Dès lors, le schéma vaccinal préconisé par les autorités norvégiennes inclura un rappel pour obtenir une protection plus durable.

En 1995, une nouvelle unité de production est créée en Norvège. Le vaccin MenBvac® garde la même formulation mais les procédés de production et les méthodes d'analyse de contrôle ont changé. De nouvelles études d'immunogénicité sont alors effectuées chez des enfants âgés de 12 à 17 ans en milieu scolaire avec un schéma de primo-vaccination à trois doses espacées de six semaines suivies d'un rappel (4ème dose) 10 mois après la 3ème dose [13]. Dans cette étude, le pourcentage de sujets séroprotégés avant vaccination n'est que de 3 % (GMT 1,1). Ce pourcentage ne s'élève qu'à 53 % (GMT 3,8) après la seconde dose, monte à 65 % (GMT 5,4) après la 3ème dose de primo-vaccination mais il décroit fortement à 25 % (GMT 2,1) 10 mois plus tard. Le rappel effectué 10 mois après la troisième dose entraîne une forte remontée des taux d'anticorps avec 93 % de sujets séroprotégés (GMT 18). Un an après le rappel, le pourcentage de sujets séroprotégés diminue mais reste encore élevé à 64 % (GMT 5,2) [14].

A la suite de cette seconde étude qui montre une moins bonne immunogénicité en primovaccination du vaccin produit par la nouvelle unité de production, c'est un schéma à trois doses de primovaccination suivies d'un rappel environ 1 an plus tard qui sera recommandé par le NIPH.

Au cours de cette même étude [13], les sérums d'une sous population de 34 sujets vaccinés seront testés en hSBA vis-à-vis de la souche normande de phénotype B:14:P1.7,16. Dans cette petite étude, 12 % des sujets ont un titre protecteur en hSBA avant vaccination (GMT non disponibles). Les pourcentages de sujets séroprotégés sont respectivement de 53 % et 76 %, six semaines après la deuxième et la troisième dose de primovaccination. Dix mois après la 3ème dose de primovaccination, le pourcentage de sujets séroprotégés chute à 52 %, puis remonte à 90 % après la 4ème dose (dose de rappel) et demeure élevé à 72 % un an plus tard témoignant d'une immunité durable.

Ces dernières données ont confirmé l'efficacité potentielle de ce vaccin vis-à-vis de la souche normande selon un schéma à quatre doses de type 3+1 tel qu'il était préconisé par le NIPH et ont justifié le choix de ce schéma par le CSHPF lors de sa première recommandation de 2006.

Ces études norvégiennes d'immunogénicité peuvent être comparées avec les études françaises effectuées en Normandie avec les lots de vaccin MenBvac® utilisés depuis le début de la campagne de vaccination et produits par la seconde unité de production du NIPH (Tableaux 1 et 2) [15].

La première étude a concerné une cohorte d'enfants âgés de 1 à 5 ans vaccinés selon un schéma vaccinal assimilable à un schéma 2+1 puisque du fait des difficultés d'approvisionnement, le schéma de primovaccination à trois doses n'a pu être réalisé au profit d'un schéma à deux doses espacées de six semaines suivies d'une troisième dose administrée 7 à 8 mois après la deuxième. Dans cette étude, l'immunogénicité en hSBA a été testée vis-à-vis de la souche normande et non la souche vaccinale. Le pourcentage de sujets séroprotégés (titre hSBA ≥ 4) n'a pas été évalué avant vaccination ni après la seconde dose. Par contre, ces enfants ont été testés 7-8 mois après la seconde dose puis 6 semaines et 14 mois après la 3ème dose qui peut être considérée comme un rappel. Les pourcentages respectifs de sujets ayant des titres protecteurs en hSBA sont de 37% avant rappel, 88% six semaines après le rappel et 56% (IC 95% : 49-63) 14 mois après le rappel. Les GMT correspondants sont respectivement de 2.8, 11.3 et 3.9.

Une seconde étude a été effectuée lors de la campagne 2009-2010 selon le même schéma vaccinal avec cette fois-ci, une évaluation de la séroprotection en hSBA avant vaccination (T0) et six semaines après la seconde dose de primovaccination. Les pourcentages de sujet séroprotégés sont respectivement de 7 % avant vaccination, 39 % après la seconde dose de primovaccination, 28 % 7 à 8 mois plus tard, 86 % après la 3ème dose (considérée ici comme un rappel) et 42 % 6 à 14 mois après le rappel[6].

Il apparaît que le pourcentage de séroprotection en hSBA est plus faible après un schéma de primo-vaccination à deux doses qu'après un schéma à trois doses (39 % versus 76 %). Par ailleurs, si la séroprotection après rappel est comparable avec les deux schémas (93 % *versus* 90 %), elle s'atténue beaucoup plus vite avec un schéma à trois doses de type 2+1 qu'avec un schéma à quatre doses de type 3+1 puisque le taux de séroprotection diminue à 42 % 6-14 mois après le rappel dans le schéma 2+1 alors qu'il reste élevé à 72 % un an après rappel dans le schéma 3+1 (Tableaux 1 et 2).

[6] « Evaluation de la réponse anticorps bactéricides contre la souche de *Neisseria meningitidis* B:14 :P1.7,16 chez les enfants de 1 à 5 ans vaccinés avec deux doses de MenBvac® et un rappel». Etude 2009-2010 financée par la Direction générale de la santé (non publiée).

Tableau 1 - Comparaison des résultats d'immunogénicité des schémas à 3 et 4 doses comportant un rappel. Résultats présentés en % de sujets séroprotégés (titre hSBA ≥ 4) et IC 95%

Etude	**CNR1 Caron *et al.*, 2011**	**CNR2**	**Feiring *et al.* 2006 ; Rapport NIPH**	**Feiring *et al.*, 2006**
Primovaccination (PV)	2 doses	2 doses	3 doses	3 doses
Souche utilisée (sérologie)	B:14:P1.7,16	B:14:P1.7,16	B:15:P1.7.16	B:14:P1.7,16
Effectifs (sujets vaccinés)	N=193	N = 90	N = 248	N = 34
Pré vaccination	-	7 % (2 %- 12 %)	3 % (1 %- 6 %)	12 % (3 %,-27 %)
6 semaines Post dose 2	-	39 % (29 %- 49 %)	53 % (46 %-59 %)	53 % (35 %- 70 %)
Post dose 3	-	-	65 % (58 %-71 %)	76 % (58 %-78 %)
Résiduel post PV : à 7-8 mois (CNR), 6-12 mois (Feiring *et al.,* 2006)	37 % (31 %-43 %)	28 % (19 %- 37 %)	28 % (22 %-35 %)	52 % (33 %, 71 %)
6 semaines Post rappel	88 % (86 %-90 %)	86 % (78 %- 93 %)	93 % (88 %-96 %)	90 % (73 %-98 %)
Résiduel 1 an post rappel	56 % (49 %-63 %)	42 % (32 %- 52 %)	64 % (57 %-71 %)	72 % (53 %-87 %)

Tableau 2 - Comparaison des résultats d'immunogénicité des schémas à 3 et 4 doses comportant un rappel. Résultats présentés en GMT de sujets vaccinés et IC 95%

Etude	**CNR1 Caron *et al.*, 2011**	**CNR2**	**Feiring *et al.* 2006 ; Rapport NIPH**	**Feiring *et al.,* 2006**
Primovaccination (PV)	2 doses	2 doses	3 doses	3 doses
Souche utilisée (sérologie)	B:14:P1.7,16	B:14:P1.7,16	B:15:P1.7.16	B:14:P1.7,1
Effectifs (sujets vaccinés)	N=193	N = 90	N = 248	N = 34
Pré vaccination	-	2,2 (2-2,4)	1,1 (1,1-1,2)	1,5 (1,1-2,1)
6 semaines Post dose 2	-	3,3 (2,7-3,9)	3,8 (3,3-4,3)	3,7 (2,6-5,2)
Post dose 3	-	-	5,4 (4,6-6,3)	6,9 (4,5-11)
Résiduel post PV : à 7-8 mois (CNR), 6-12 mois (Feiring *et al.,* 2006)	2,8 (2,6-2,9)	2,8 (2,4-3,2)	2,1 (1,8-2,4)	4.1 (2,5-6,7)
6 semaines Post rappel	11,3 (9,5-13,4)	11,6 (8,8-15,2)	18 (15-21)	21 (13-33)
Résiduel 1 an post rappel	3,9 (3,5-4,5)	4.4 (3,4-5,6)	5,2 (4,4-6,3)	8 (4,8-13)

REFERENCES

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

[3] Avis du Haut Conseil de la santé publique 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 -19 mars 2008 (version rectifiée sans modification de fond le 20 juin 2008).

[4] Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination en Seine-Maritime 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.

[5] Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination en Seine-Maritime contre les infections invasives à méningocoque B:14:P1.7,16 avec le vaccin MenBvac® et contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe C - 17 octobre 2008.

[6] Avis du Haut Conseil de la santé publique du relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B : 14 : P1.7,16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime (zone II de la campagne de vaccination) et à l'élargissement dans la Somme (zone ouest d'Abbeville) - 13 février 2009.

[7] Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la poursuite des campagnes de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine Maritime et dans les départements limitrophes - 26 mars 2010.

[8] Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif aux modalités d'application de la campagne de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime et dans les départements limitrophes pour le reste de l'année 2010 - 23 avril 2010.

[9] Avis du Haut Conseil de la santé publique 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 2011.

[10] Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, *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.

[11] Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J. Exp. Med. 1969; 129: 1307-26.

[12] Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, *et al*. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 1991; 338: 1093-6.

[13] Feiring B, Fuglesang J, Oster P, *et al*. Persisting immune responses indicating long-term protection after booster dose with meningococcal group B outer membrane vesicle vaccine. Clin. Vaccine Immunol. 2006; 13: 790-6.

[14] Rapport public d'évaluation. MenBvac®, suspension injectable - Vaccin méningococcique du groupe B (adsorbé). Afssaps, mars 2007, 1-5. Disponible sur http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Vaccins/Vaccination-anti-meningococcique/(offset)/6 (consulté le 24 août 2011)

[15] Caron F., Parent du Chatelet I., Leroy J.P. *et al*. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. Lancet Infect Dis 2011; 11(6) : 455-63.

GLOSSAIRE

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARS	Agence régionale de santé
CNR	Centre national de référence
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations
DGS	Direction générale de la santé
Eprus	Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires
GMT	Titre moyen géométrique
hSBA	Activité bactéricide du complément sérique humain
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
IIMB	Infection invasive à méningocoque de sérogroupe B
InVS	Institut de veille sanitaire
NIPH	*Norvegian Institute of Public Health*

ANNEXE – AVIS EMIS PAR LE CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE (CSHPF) PUIS PAR LE HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLQIE (HCSP) DE 2005 A 2011

Tableau 3 - Chronologie et évolution des avis émis par le CSHPF puis par le HCSP depuis 2005

Date	Recommandations
Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF)	
27 mai 2005	▫ Pas vaccination systématique de tel ou tel groupe de population en Seine Maritime. ▫ Constitution d'un stock de vaccin MenBvac® pour la vaccination de zones très ciblées géographiquement lors de survenue de cas groupés d'IIM B:14:P1.7,16.
24 mars 2006	▫ Vaccination avec le vaccin MenBvac® des enfants et adolescents de 1 à 19 ans résidant, scolarisés ou en mode de garde collectif en Seine Maritime. ▫ Schéma vaccinal à quatre doses recommandé par le NIPH (trois doses à 6 semaines et rappel un an après). ▫ Début de la vaccination, avec les 9000 doses disponibles, chez les enfants de 1 à 5 ans des trois cantons les plus touchés à l'ouest de zone de Dieppe.
Haut Conseil de la santé publique (HCSP)	
19 mars 2008	▫ Maintien du schéma vaccinal (3+1) pour les 1-5 ans mais modification pour un schéma à trois doses (deux doses à 6 semaines et rappel 6 mois après) pour les autres tranches d'âge (6-19 ans) des six cantons de la zone ouest de Dieppe (économie de doses). ▫ Réalisation d'une étude visant à évaluer la persistance des anticorps contre la souche B:14:P1.7,16 chez les enfants de 1-5 ans déjà vaccinés.
5 sept. 2008	▫ Schéma vaccinal à trois doses (2+1) pour tous les enfants et adolescents de 1 à 19 ans des six cantons de la zone ouest de Dieppe (zone I[7]). ▫ Extension de la vaccination chez les nourrissons de moins d'un an avec le schéma (3+1).
17oct. 2008	▫ Extension de la vaccination au niveau de la zone est de Dieppe (zone II[8]). ▫ Extension de la vaccination aux jeunes adultes de 20 à 24 ans révolus des zones I et II. ▫ Vaccination post exposition autour d'un cas d'IIM B:14:P1.7,16 réservée à la Seine Maritime (sans attendre la confirmation biologique de la souche). ▫ Pas de vaccination pour les séjours temporaires en Seine Maritime.
12 déc. 2008	▫ Articulation de la vaccination par MenBvac® avec la vaccination des nourrissons.
13 fév. 2009	▫ Extension de la vaccination à la Somme, zone ouest d'Abbeville (zone III[9]). ▫ Extension de la vaccination autour d'un cas d'IIM B:14:P1.7,16 à ce département.
23 oct. 2009	▫ Articulation de la vaccination par MenBvac® avec la vaccination pandémique.
26 mars 2010	▫ Poursuite de la campagne avec le vaccin MenBvac® en 2011, dans les zones et les groupes d'âge jugés prioritaires en fonction de l'épidémiologie.
23 avril 2010	▫ Poursuite de la campagne de vaccination dans les trois zones pour tous les sujets âgés de 2 mois à 24 ans révolus, en incluant les nouvelles cohortes de nourrissons et les nouveaux résidents éligibles. ▫ Constitution d'un stock de vaccins pour faire face à l'émergence éventuelle d'un nouveau foyer épidémique (renouvellement du contrat avec le NIPH).
11 fév. 2011	▫ Poursuite de la campagne de vaccination dans les trois zones pour tous les sujets âgés de 2 mois à 24 ans révolus, en incluant les nouvelles cohortes de nourrissons et les nouveaux résidents éligibles. ▫ Maintien de la recommandation de vaccination autour d'un cas d'IIM B:14:P1.7,16, confirmé biologiquement par le CNR, en Seine Maritime et dans la Somme et extension de la recommandation au département de la Manche. ▫ Prévoir la poursuite de la campagne de vaccination avec un vaccin efficace contre la souche B:14:P1.7,16 pour l'année 2012 en absence d'alternative envisageable à courte échéance au vaccin MenBvac.

[7]La **zone II** correspond aux cantons d'Argueil, Aumale, Blangy-sur-Bresle, Eu, Forges-les-Eaux, Gournay-en-Bray, Londinières et Neufchâtel-en-Bray.
[8]La **zone I** correspond aux cantons de Dieppe-Est, Dieppe-Ouest, Offranville, Envermeu, Longueville et Bacqueville.
[9]La **zone III** correspond aux cantons de Friville-Escarbotin, Gamaches, Saint-Valéry-sur-Somme et Ault.

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES

Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France

section des maladies transmissibles
séance du 27 mai 2005

Relatif à l'utilisation du vaccin anti méningococcique B 15 : P : 1-7,16 dans le contexte hyper-endémique du département de Seine Maritime

Considérant d'une part que :

- L'incidence des infections invasives à méningocoque (IIM) est plus élevée dans le département de la Seine Maritime que la moyenne habituellement observée en France (en 2003 2,6 pour 100 000 habitants en Seine Maritime versus 1,7 en France). Pendant les 52 dernières semaines au 1/04/2005, l'incidence était de 2,7 pour 100 000 habitants en Seine Maritime versus 1,7 en France.
- Cette augmentation est liée aux IIM de sérogroupe B qui représentent 88% des cas d'IIM de sérogroupe connu dans ce département, ce sérogroupe représentant dans le reste de la France 61% des cas d'IIM de sérogroupe connu.
- Parmi les méningocoques de sérogroupe B le séro-sous-type B : 14 P1-7, 16 est nettement prédominant.
- Selon le centre national de référence (CNR) des méningocoques, le méningocoque B:14 P1-7,16 appartient au complexe clonal ET5/ST32, qui est l'un des complexes clonaux épidémiques majeurs. Au sein de ce complexe cette combinaison génotype-phénotype est rare. Ce séro-sous-type, isolé la première fois dans le département en 1987, est responsable de l'augmentation d'incidence observée en 1997 et de celle observée depuis 2003. Cependant il a été aussi retrouvé parmi les souches isolées lors de cas groupés survenus à Metz en 2003. Actuellement, la moitié de cas d'IIM à méningocoque B:14 P1-7,16 est localisée dans le département de Seine Maritime. Parmi l'autre moitié la majorité des cas se situe dans les départements limitrophes sans installation durable ni extension.
- En 2003 et 2004, le secteur de Dieppe était le plus concerné. Dans ce secteur, la majorité des souches isolées était de sérogroupe B et de séro-sous-type 14 P1-7,16
- Entre le 1er janvier et la fin avril 2005, 23 cas d'IIM ont été notifiés en Seine Maritime (14 à la même période en 2004). 21 étaient des IIM de sérogroupe B et 9 de séro-sous-type 14 P1-7,16 sur 13 séro-sous-type identifiés. Il n'y a que 2 cas d'IIM dans le secteur de Dieppe.
- Les IIM B:14 P1-7,16 survenues dans le département en 2003-2005, sont caractérisées par une proportion importante de *purpura fulminans* (43% versus 24% pour les IIM B en 2004 en France). La létalité liée à la souche, élevée en 2003, 25%, a diminué en 2004 et 2005 à 4%. Au total, 32% des cas d'IIM B:14 P1-7,16 concernaient des adolescents, versus 18% pour les IIM B en France en 2003. Depuis le début janvier 2005, les cas surviennent dans tous les groupes d'âge.
- Au total, il n'est pas possible d'identifier au sein du département une population à risque plus élevé, que ce soit en termes démographiques (âge, sexe) ou géographiques.
- En l'absence de vaccin contre le méningocoque B, toutes les mesures de prévention applicables ont été mises en œuvre par la DDASS de Seine Maritime :
    - chimio-prophylaxie autour des cas réalisée systématiquement et de façon rigoureuse

1

    - campagne d'information des professionnels et de la population
- Une chimio-prophylaxie de masse a été écartée par la cellule d'aide à la décision sur les méningocoque sur les arguments suivants :
    - L'existence de plusieurs foyers dans le département de Seine Maritime ne permet pas de définir une population suffisamment restreinte sur le plan géographique
    - L'atteinte de toutes les tranches d'âge à l'exception des nourrissons de moins de 1 an
    - L'absence probable de protection durable de la population, conférée par la chimioprophylaxie. En effet l'extension des cas dans le temps et dans l'espace indique que la souche a largement diffusé dans la population. Cette souche serait réintroduite très rapidement dans le groupe ayant reçu la prophylaxie
    - Le risque de voir apparaître une résistance de cette souche à la rifampicine
- La sensibilisation des médecins en mars 2003 et 2004 renforcé par l'information de la population en décembre 2004 semble avoir eu un impact positif sur la prise en charge précoce des malades et notamment des cas de *purpura fulminans* et sur la létalité. Selon les données de l'InVS, du 1er juillet 2004 au 14 juin 2005 la létalité des 15 IIM B:14 P1-7,16 est de 4%.

Considérant d'autre part que :

- Il n'existe pas contre le sérogroupe B de vaccin comparable aux vaccins anti-méningococciques présents sur le marché car l'antigène capsulaire est peu immunogène et présente des communautés antigéniques avec des cellules humaines.
- Des vaccins anti-méningocciques B « sur mesure » à base de vésicules membranaires exprimant les protéines d'enveloppe, dirigés contre des souches spécifiques, ont été développés dans le cadre de stratégies de contrôle vis à vis de souches invasives responsables d'épidémies localisées
- De tels vaccins ont été utilisés dans plusieurs pays dans des situations d'hyper-endémie clonale Cuba contre la souche B:4:P1-15 dans les années 1980, Norvège contre la souche B:15:P1-7,16 dans les années 1990 et Nouvelle Zélande contre la souche B:4:P1-4 en 2004. Leur efficacité clinique a été démontrée en cas d'épidémie clonale[1, 2, 3, 4, 5]
- Selon le Norvegian National Institut of Health et le CNR, le vaccin B:15:P1-7,16, serait efficace contre la souche normande B:14:P1-7,16. En effet, des sérums de 19 adolescents norvégiens ayant reçu le vaccin B:15:P1-7,16, ont une efficacité bactéricide équivalente contre la souche B:15:P1-7,16 et la souche normande B:14:P1-7,16. Ceci suggère fortement la présence d'anticorps bactéricides protecteurs contre les séro-sous type s P1-7,16
- Les données concernant le vaccin B :15 :P1-7,16 recueillies et analysées par l'AFSSaPS montrent
    - des résultats d'immunogénicité satisfaisants en termes de pourcentage de sujets ayant multiplié leur titre d'anticorps sériques bactéricides par un facteur d'au moins 4 vis-à-vis de souches hétérologues chez les adultes et les adolescents [6] . Ces résultats sont moins satisfaisants chez les enfants et non satisfaisant chez les moins de 1an qui doivent être exclus de la vaccination [1, 2,]
    - L'étude d'efficacité réalisée en Norvège chez près de 180 000 adolescents et adultes ayant reçu 2 doses de vaccin B :15 :P1-7,16à 6 semaines d'intervalle a montré un taux de protection sur une période de 29 mois à 57% ce qui a justifié la nécessité d'inclure une 3ème dose [3].
- L'analyse des données de tolérance du vaccin B :15 :P1-7,16 issues d'études cliniques menées dans une population globale d'environ 180 000 adultes et adolescents permet de conclure à un profil de sécurité d'emploi satisfaisant de ce vaccin dans ces tranches d'âges [4] . Un total de quatre cas d'atteintes neurologiques graves ont été rapportés pour 171 800 adolescents vaccinés (2.3/100 000) [4,5]. Cependant, le suivi d'une cohorte d'environ 345 000 adolescents norvégiens n'a pas mis en évidence un risque significatif de survenue d'atteintes neurologiques graves dans

les 30 et 56 jours suivants la vaccination [5]. Bien qu'aucun effet indésirable grave n'ait été rapporté durant les études cliniques menées chez le jeune enfant et les nourrissons, les données fournies restent, néanmoins, limitées pour émettre un avis définitif sur la tolérance de ce vaccin dans ces tranches d'âges.[1, 4]

- Selon l'Afssaps, un tel vaccin pourrait être utilisé dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation
- A ce jour, les capacités de production sont réduites.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France :

- ne peut actuellement recommander la vaccination systématique de tel ou tel groupe de population en Seine Maritime, indépendamment même des quantités de vaccins disponibles
- estime que la vaccination pourrait être recommandée sur des zones très ciblées géographiquement, lors de survenue de cas groupés (comme cela a été observé à 2 reprises depuis 2003). Il demande alors, à la cellule d'aide à la décision sur les méningocoques d'analyser la pertinence d'une vaccination et de définir la population cible. En cas de vaccination, un suivi de pharmacovigilance doit être envisagé.
- conseille l'achat de tels vaccins et la constitution d'un stock dont la taille sera adaptée pour répondre aux objectifs des recommandations de cet avis.

CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE SANS SUPPRESSION NI AJOUT

Bibliographie

- **1** 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.
- **2** Perkins BA et al Immunogenicity of 2 efficacious outer-membrane protein-based serogroup B meningococcal vaccines. Among young adults in Iceland. Journal of infectious diseases 1998; 177:683-91
- **3** Bjune G. et al Effect of OMV vaccine against group B meningococcal disease in Norway Lancet 1991;338: 1093-96
- **4** Sexton K et al. The New Zealand meningococcal vaccine strategy : a tailor-made vaccine to combat a devastating epidemic. NZMJ 20 August 2004; 117(1200) : 1-9.
- **5** Sexton K et al. Proceedings of the meningococcal vaccine strategy World Health Organization satellite meeting, 10 March 2004, Auckland, New Zealand. NZMJ 20 August 2004; 117(1200) : 1-11
- **6** 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; 21734-735

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE

SECTION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoques B : 14 : P 1-7,16 avec le vaccin méningococcique B : 15 : P1-7,16 (MenBVac®)

(Séance du 24 mars 2006)

Considérant :

- L'avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France du 27 mai 2005 relatif à l'utilisation du vaccin anti méningococcique B :15 : P1-7,16 dans le département de Seine Maritime,
- L'avis du Comité technique des vaccinations du 8 décembre 2005 relatif à l'utilisation du vaccin anti méningococcique B :15 : P1-7,16, validé par le CSHPF du 24 mars 2006

Considérant d'une part, selon les données recueillies par la mission AFSSAPS-DGS auprès de l'Institut norvégien de Santé Publique (NIPH) à Oslo sur le vaccin :

- Que des modifications dans la formule du vaccin B :15 P :1-7-16 ont été apportées en 2000, notamment retrait du thiomersal et ajout d'une filtration stérilisante,
- Que sur la base du dernier essai clinique réalisé sur l'efficacité du vaccin, le schéma vaccinal proposé par le NIPH est de **4 doses** soit 3 injections à 6 semaines d'intervalle et une injection un an après,
- Qu'il y a une insuffisance de données de tolérance pour les nourrissons de moins de 1 an,
- Que le NIPH a déclaré vouloir déposer une demande d'AMM auprès des autorités norvégiennes en 2006. Dans l'intervalle, en France, le vaccin pourra être utilisé selon la procédure des autorisations temporaires d'utilisation (ATU),
- Que 9000 vaccins MenBvac sont disponibles, qui se périment en août 2006,
- Que **les capacités de production maximales** du NIPH, après achat de nouveau matériel et recrutement de personnel, sont de 300 000 doses de vaccins un an après la commande ferme et 700 000 doses de vaccins la deuxième année, soit au total 1 million de doses de vaccins en 2 ans après la commande ferme,
- Que les premiers lots ne pourront être libérés au mieux que 6 mois après la commande puis tous les 4 mois,

14, avenue Duquesne – 75 350 Paris 07 SP - Tél. : 01 40 56 60 00 – Télécopie : 01 40 56 40 56 – www.sante.gouv.fr

- Qu'il y a possibilité d'obtenir en 2006 tout ou partie du lot que les Norvégiens fabriquent de façon systématique chaque année (12 à 15 000 doses au maximum pourraient être disponibles en septembre 2006),

Considérant d'autre part la situation épidémiologique avec :

- Sur l'ensemble du département, le taux d'incidence annuel moyen (depuis janvier 2003) des cas confirmés B :14 :P1-7,16 est de 1/100 000 et est de 1/100 000 au cours des 52 dernières semaines. La survenue de 118 cas d'infections invasives à méningocoques, du 1er janvier 2003 au 28 février 2006, en Seine-Maritime dont 40 cas confirmés d'IIM à sérogroupe B 14 : P1-7,16 et de 40 cas possibles (IIM B de sérotype et ou sous-type inconnu ne permettant pas d'exclure la souche B :14 :P1-7,16 ou de sérogroupe inconnu). Parmi les 40 cas confirmés, le nombre de cas avec purpura fulminans (PF) est de 17 soit 42%. Parmi les 40 cas confirmés, le nombre de décès est de 8 soit 20%,
- Parmi ces 40 cas confirmés d'IIM B 14 : P1-7,16, 25 cas sont survenus sur la zone de Dieppe. Parmi les 40 cas possibles, 11 sont survenus sur la zone de Dieppe,
- La zone de Dieppe comprend 7% de la population du département et rassemble 27,5% des cas possibles et 62,5% des cas confirmés sur la période janvier 2003-février 2006,
- Sur la ville de Dieppe (canton Dieppe-Ouest) et le canton de Dieppe-Est, 15 cas d'IIM de sérogroupe B 14 : P1-7,16 sont survenus du 1er janvier 2003 au 28 février 2006 dont 6 cas sur les 52 dernières semaines (au 28 février 2006). Le taux d'incidence annuel moyen des cas confirmés B :14 :P1-7,16 est de 11,8/100 000 et est de 14,9/100 000 au cours des 52 dernières semaines,
- Sur les communes du reste de la zone de Dieppe, le taux d'incidence annuel moyen des cas confirmés B :14 :P1-7,16 est de 7,1/100 000 et est de 4,5/100 000 au cours des 52 dernières semaines,
- Les taux d'incidence annuels moyens (entre le 1er janvier 2003 et le 28 février 2006) les plus élevés des cas confirmés B :14 :P1-7,16 sont observés chez les 1-4 ans et dans une moindre mesure chez les 15-19 ans dans la zone comprenant les cantons de Dieppe-Ouest et Dieppe-Est.
- Les taux d'incidence les plus élevés des cas confirmés B :14 :P1-7,16, au cours des 52 dernières semaines, sont observés chez les 1-4 ans et dans une moindre mesure chez les 5-9 ans et les 15-19 ans, dans la zone comprenant les cantons de Dieppe-Ouest et Dieppe-Est.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles recommande :

1. De proposer la vaccination avec le vaccin B :15 P : 1-7,16 des enfants et adolescents de 1 à 19 ans révolus qui résident, sont scolarisés ou sont en mode de garde collectif (crèche, assistante maternelle, halte garderie) dans le département de Seine Maritime. Cette vaccination se fera selon un schéma de 4 doses (3 premières doses à 6 semaines d'intervalle, rappel un an après) et selon un calendrier qui sera affiné avec celui de la livraison des vaccins :

   - **en commençant avec les 9 000 vaccins existants**
     - **par la zone géographique la plus touchée, c'est à dire les cantons de Dieppe-Ouest et Dieppe-Est**
     - **pour la vaccination des enfants âgés de 1 an à 5 ans révolus soit environ 2 500 enfants, le plus rapidement possible avant les vacances scolaires d'été, fin juin 2006.**

14, avenue Duquesne – 75 350 Paris 07 SP - Tél. : 01 40 56 60 00 – Télécopie : 01 40 56 40 56 – www.sante.gouv.fr

Ceci ne sera possible que si les 9000 vaccins actuellement disponibles, mais qui se périment en août 2006, peuvent être obtenus rapidement (dans les 15 premiers jours d'avril) afin de réaliser les 3 premières injections avant la période des grandes vacances scolaires. La 4e injection se faisant un an après la 3ème injection, d'autres doses devront alors être disponibles,

- puis secondairement, la vaccination des adolescents 15 à 19 ans révolus (résidant, travaillant ou scolarisés dans les lycées des cantons de Dieppe-Ouest et Dieppe-Est), soit environ 4500 à 5000 adolescents, si possibilité d'obtention de vaccins supplémentaires à l'automne prochain. La vaccination sera proposée à tous les élèves fréquentant ces établissements, même au-delà de l'âge de 19 ans.
- Puis, enfin, la vaccination des autres classes d'âge d'enfants et adolescents (6-14 ans) toujours dans les cantons de Dieppe-Ouest et Dieppe-Est suivant l'échéancier de l'obtention des vaccins, et la vaccination des enfants et adolescents de 1 à 19 ans révolus dans tout le reste du département.

2. La vaccination autour d'un cas d'IIM B:14 :P1-7,16 confirmé biologiquement par le CNR, avec les doses restantes de vaccins sur l'ensemble du territoire national, selon l'application de la circulaire 400 du 15 juillet 2002. Le délai maximum des 10 jours entre l'hospitalisation du malade et la mise en place de la vaccination doit être respectée autant que possible. Cependant, ce délai de 10 jours pourra être dépassé dans l'attente de la confirmation biologique.

3. La mise en place par l'AFSSAPS, d'une pharmacovigilance active.

Par ailleurs **le CSHPF** rappelle l'importance de la chimioprophylaxie pour les sujets contact autour d'un cas ainsi que de la prise en charge précoce au domicile des suspicions de *purpura fulminans*[1] .

CET AVIS NE PEUT ETRE DIFFUSE QUE DANS SON INTEGRALITE SANS SUPPRESSION NI AJOUT

Bibliographie :

1 J. Holst, B. Feiring, J.E. Fuglesang, E.A. Hoiby, H. Nokleby, I.S. Aaberge, E. Rosenqvist, Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against Neisseria meningitidis serogroup B disease, Vaccine. 21 (2003) 734-737.

2. J. Holst, B. Feiring, J.E. Fuglesang, E.A. Hoiby, H. Nokleby, I.S. Aaberge, E. Rosenqvist, Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against Neisseria meningitidis serogroup B disease, Vaccine. 21 (2003) 734-737.

3. E. Rosenqvist, E.A. Hoiby, E. Wedege, K. Bryn, J. Kolberg, A. Klem, E. Ronnild, G. Bjune, H. Nokleby, Human antibody responses to meningococcal outer membrane antigens after three doses of the Norwegian group B meningococcal vaccine, Infect Immun. 63 (1995) 4642-4652.

4. M.K. Taha, E. Rosenqvist, Use of available outer membrane vesicle vaccines to control serogroup B meningococcal outbreaks, submitted.

5. J.W. Tappero, R. Lagos, A.M. Ballesteros, B. Plikaytis, D. Williams, J. Dykes, L.L. Gheesling, G.M. Carlone, E.A. Hoiby, J. Holst, H. Nokleby, E. Rosenqvist, G. Sierra, C. Campa, F. Sotolongo, J. Vega, J. Garcia, P. Herrera, J.T. Poolman, B.A. Perkins, Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile, Jama. 281 (1999) 1520-1527

[1] voir circulaire du 8 novembre 2001 modifiée par la circulaire du 15 juillet 2002

14, avenue Duquesne – 75 350 Paris 07 SP - Tél. : 01 40 56 60 00 – Télécopie : 01 40 56 40 56 – www.sante.gouv.fr

Avis du Haut Conseil de la santé publique 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 -19 mars 2008 (version rectifiée sans modification de fond le 20 juin 2008).

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

Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination en Seine-Maritime 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.

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20080905_meningocoque.pdf

Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination en Seine-Maritime contre les infections invasives à méningocoque B:14:P1.7,16 avec le vaccin MenBvac® et contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe C - 17 octobre 2008.

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

Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif au calendrier vaccinal à proposer, dans le cadre de la campagne de vaccination avec le MenBvac®, aux nourrissons âgés de 2 à 11 mois – 12 décembre 2008

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20081212_Meningo76Nour.pdf

Avis du Haut Conseil de la santé publique du relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B : 14 : P1.7,16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime (zone II de la campagne de vaccination) et à l'élargissement dans la Somme (zone ouest d'Abbeville) - 13 février 2009.

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090213_IMBSeineMaritime.pdf

Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'articulation des campagnes de vaccination avec le MenBvac® et avec un vaccin pandémique en Seine-Maritime et dans la Somme – 23 octobre 2099

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20091023_MenBVac.pdf

Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la poursuite des campagnes de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine Maritime et dans les départements limitrophes - 26 mars 2010.

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100326_MenBVac.pdf

Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif aux modalités d'application de la campagne de vaccination avec le vaccin MenBvac en Seine Maritime et dans les départements limitrophes pour le reste de l'année 2010 - 23 avril 2010.

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100423MenBvac.pdf

Avis du Haut Conseil de la santé publique 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 2011.

http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110211_MenBvac.pdf

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE 3

SAISINE 5

GROUPE DE TRAVAIL 7

1 - Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque de sérogroupe B (IIM B) en Seine-Maritime, dans la Somme et les autres départements 9

1.1 - Rappel historique de l'hyperendémie d'IIM B en Seine-Maritime et dans les départements limitrophes et de l'utilisation du vaccin MenBvac® 9

1.2 - Situation épidémiologique récente des IIM B : 14 : P1.7,16 en Seine-Maritime, dans la Somme et les autres départements 11

1.2.1 - En Seine-Maritime : zones I et II et reste du département 11

- Au cours des 12 derniers mois 11
- Couverture vaccinale 12

1.2.2 - Dans la Somme : zone III et reste du département 12

- Au cours des 12 derniers mois 12
- Couverture vaccinale 13

1.2.3 - Dans la Manche 13

2 - Données de tolérance sur le vaccin MenBvac® utilisé en Seine-Maritime et dans la Somme 14

3 - Ressources vaccinales 15

4 - Mesures concernant la prophylaxie autour des cas d'IIM B : 14 : P1.7,16 15

5 - Etudes d'immunogénicité effectuées avec le MenBvac® 16

REFERENCES 20

GLOSSAIRE 21

ANNEXE 23

TABLE DES MATIERES 33

TABLEAUX & FIGURES

Tableau 1 - Comparaison des résultats d'immunogénicité des schémas à 3 et 4 doses comportant un rappel. Résultats présentés en % de sujets séroprotégés (titre hSBA ≥ 4) et IC 95% 19

Tableau 2 - Comparaison des résultats d'immunogénicité des schémas à 3 et 4 doses comportant un rappel. Résultats présentés en GMT de sujets vaccinés et IC 95% 19

Tableau 3 - Chronologie et évolution des avis émis par le CSHPF puis par le HCSP depuis 2005 24

Figure 1 - Déroulement chronologique des campagnes de vaccination par le MenBvac® en Seine-Maritime et dans la Somme 11

Figure 2 - Nombre de souches B:14:P1.7,16 isolées entre 1999 et 2006 et entre le 1er juin 2010 et le 31 mai 2011 en France métropolitaine 16

Haut Conseil de la Santé Publique

Schéma vaccinal recommandé pour l'administration du **vaccin MenBvac®**

Afin de lutter contre une hyperendémie d'infections invasives à méningocoque de sérogroupe B (IIMB) liée à une souche particulière de méningocoque (B14 :P1.7,16), une campagne de vaccination effectuée avec le vaccin MenBvac® mis au point en Norvège, a été mise en place chez les sujets âgés de 2 mois à 24 ans dans les département de Seine-Maritime en 2006 puis de la Somme en 2008. Le schéma vaccinal initial qui comportait trois doses de primovaccination et un rappel a été secondairement simplifié chez les sujets âgés de plus de un an (deux doses de primovaccination et un rappel).

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi le 10 mai 2011 par le Directeur général de la santé pour émettre un avis sur la pertinence de modifier ou non ce schéma vaccinal simplifié et pour évaluer la nécessité éventuelle d'une dose supplémentaire chez les enfants, adolescents et jeunes adultes vaccinés avec ce schéma.

Dans ce rapport, le HCSP rappelle la situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque de sérogroupe B dans ces deux départements et son évolution, fait le point sur les données de tolérance et d'immunogénicité selon les schémas vaccinaux utilisés.

Sur avis du Comité technique des vaccinations, le HCSP recommande notamment la poursuite des campagnes vaccinales dans les zones concernées, l'utilisation du schéma vaccinal à quatre doses pour tous les sujets nouvellement éligibles à la vaccination et le rattrapage (quatrième dose) chez les sujets ayant reçu un schéma vaccinal simplifié.