

## AVIS

### relatif à la vaccination contre le méningocoque du séro groupe C au vu de la situation épidémiologique du Finistère

19 octobre 2012

Le Haut Conseil de la santé publique a reçu le 4 octobre 2012 une saisine de la Direction générale de la santé relative à l'adaptation éventuelle de la stratégie de vaccination contre les infections invasives méningococciques du séro groupe C (IIM C) pour la tranche d'âge des nourrissons âgés de moins de 1 an dans le département du Finistère.

#### Situation épidémiologique relative aux IIM C dans le Finistère

- Depuis le mois de janvier 2012, 11 cas d'IIM C ont été déclarés dans le département du Finistère (29). Les deux derniers cas sont survenus début septembre 2012. L'âge médian des cas est de 12 ans, allant de 5 mois (trois cas sont âgés de moins de 1 an, respectivement 5, 6 et 8 mois) à 82 ans. Un *purpura fulminans* a été rapporté chez 2 des 10 cas documentés, âgés respectivement de 50 et 75 ans. Pour quatre cas, le tableau clinique était atypique (infections respiratoires fébriles et hémocultures positives). Un seul décès a été enregistré (*purpura fulminans* chez une personne âgée de 50 ans). Les investigations conduites par l'Agence régionale de santé (ARS) et la Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Ouest (Cire Ouest) n'ont pas montré de lien direct ou indirect entre les cas en dehors de deux cas survenus en avril. Les cas sont dispersés sur le département.
- Une augmentation progressive de l'incidence des IIM C est ainsi observée dans le Finistère avec un taux d'incidence glissante sur 12 mois qui a atteint 1,23 pour 100 000 habitants en septembre 2012. Ce taux a dépassé celui des IIM B (1,00 pour 100 000) (Fig. 1) et est 7,4 fois supérieur à la moyenne nationale corrigée pour la sous-notification. Cette situation s'observe dans un contexte de baisse globale de l'incidence des IIM C en France amorcée depuis le dernier pic en 2002 et qui s'est poursuivie, notamment entre 2006 et 2011 où l'incidence est passée de 0,27 à 0,13/100 000 (Fig. 2).
- Par comparaison avec la population de référence nationale (Tableau 1), des excès significatifs d'incidence sont observés, particulièrement importants chez les enfants âgés de moins de 1 an et de 1 à 4 ans et à un moindre degré chez les plus de 25 ans.
- Les mesures de prévention et de contrôle prévues par la circulaire ont été mises en place par l'ARS pour les sujets contacts. L'antibioprophylaxie par rifampicine a concerné pour les 11 cas, un total de 64 personnes en collectivité et de 131 en milieu familial. La vaccination a concerné 38 personnes en collectivité et 105 au niveau familial.

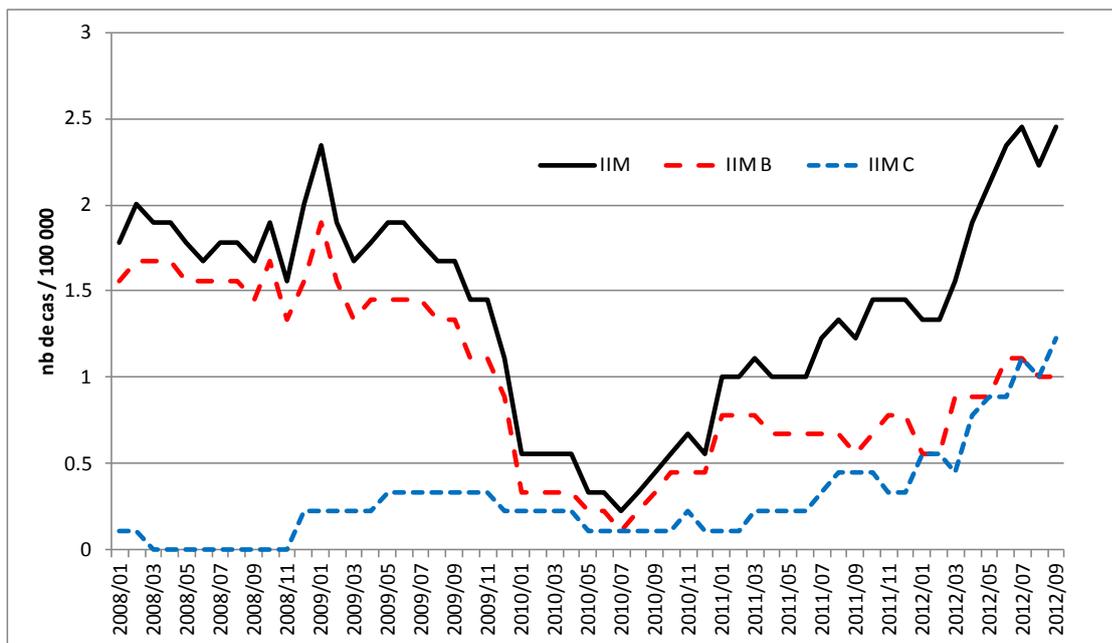


Fig. 1 - Taux d'incidence glissants sur 12 mois.  
Finistère (janvier 2008 - septembre 2012).

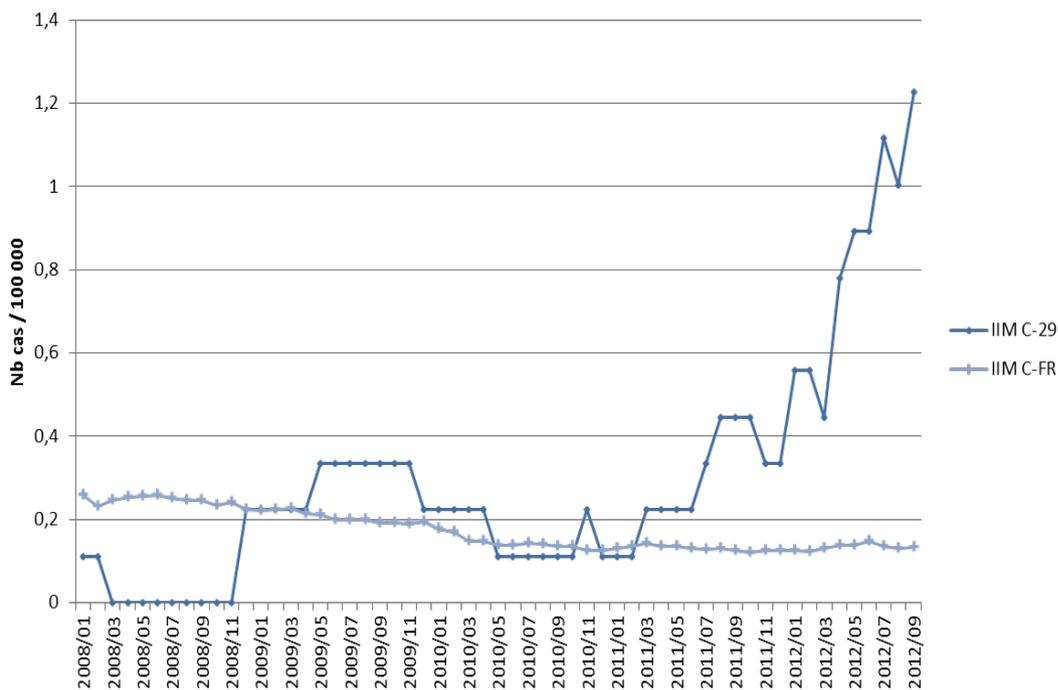


Fig. 2 - Taux d'incidence glissants IIM C sur 12 mois.  
Finistère et reste de la France (janvier 2008 - septembre 2012).

Tableau 1 - Ratio d'incidence d'IIM C entre le Finistère et le reste de la France sur les 52 semaines précédentes (analyse à la semaine 2012-37).

	Cas Finistère	Reste France	Population Finistère	Reste France	Nb attendu	ratio observé/attendu	p
<1	3	8	9700	809 948	0,09467479	31,7	0,000
1-4 ans	2	7	41 239	3 148 561	0,09049878	22,1	0,004
5-14 ans	1	10	107 777	7 873 121	0,1350437	7,4	ns
15-19	1	17	52 959	3 944 804	0,22520169	4,4	ns
20-24	0	13	49 258	4 018 480	0,15742263	0	ns
>=25	3	24	635 729	43 956 024	0,34215959	8,8	0,010
Total	10	79	896 662	63 750 938	1,09572974	9,1	0,000

- L'analyse des souches par le CNR montre que pour 8 des 11 cas, les souches appartiennent au complexe clonal (CC) hyper invasif ST-11, 2 cas présentent un phénotype (C :2a :P1-5.2) compatible avec le CC ST-11 (génotypage en cours) et un cas n'a pas été typé. Au niveau national, les souches de génotype/phénotype ST-11, VR1=5 VR2=2 représentent environ 30 % des souches identifiées de séro groupe C. Selon le CNR, les souches de *Neisseria meningitidis* C montrent des variations cycliques qui sont souvent associées à des variations dans les structures de surface comme PorB, PorA et fHbp. Une telle variation par exemple a été observée lors de l'émergence de la souche C :2a : P1. 7, 1. L'analyse de l'ensemble des marqueurs utilisés dans le typage des souches C :2a :P1. 5,2 dans les quatre dernières années montre des variations au niveau de FetA et de fHbp. Des souches ayant la même combinaison que celle détectée dans le Finistère ont été sporadiquement observées depuis 2009 dans plusieurs départements métropolitains. Cependant, depuis 2012, une localisation significative de ces souches a été observée dans le Finistère, ce qui témoigne de l'installation récente de ce clone dans ce département.

### Stratégie vaccinale relative aux IIM C mise en place en France

- En 2010, une stratégie de vaccination systématique des nourrissons âgés de 12 à 24 mois contre les IIM C a été recommandée en France selon un schéma vaccinal à une dose de vaccin monovalent C conjugué. Durant la mise en place de cette stratégie et afin de développer rapidement une immunité de groupe, l'extension de cette vaccination jusqu'à l'âge de 24 ans révolus a été également recommandée selon le même schéma à une dose. La cible de cette stratégie ne couvre cependant pas la tranche d'âge 0-1 an qui est la plus affectée par les IIM C (incidence : 2,07/100 000 sur 2003-2007 - Source InVS) et pour laquelle, selon les autorisations de mise sur le marché (AMM) des vaccins monovalents C conjugués, la vaccination est possible à partir de l'âge de 2 mois, selon un schéma à deux doses suivies d'un rappel au cours de la 2<sup>e</sup> année.

Cette stratégie diffère de celle mise en place avec succès pour la première fois en Angleterre et au Pays de Galles en 1999, ciblant le jeune nourrisson dès l'âge de 2 mois avec extension (rattrapage) jusqu'à 18 ans puis jusqu'à 24 ans [1]. Dans ces deux pays, des taux de couverture élevés, dépassant 90 % chez le nourrisson avant un an et 85 % pour le rattrapage entre 2 et 17 ans ont été obtenus dès la fin de la première année de mise en place de la vaccination. L'impact sur l'incidence des IIM C a été immédiat, l'efficacité vaccinale estimée au cours de la première année de surveillance atteignant 100 % entre 3 et 4 ans, 95 % entre 5 et 14 ans, 92 % entre 15 et 17 ans, et 80 à 92 % entre 2 et 5 mois [2].

### **Le choix français d'une stratégie qui ne cible pas directement les jeunes nourrissons âgés de moins de 1 an a reposé sur les arguments suivants :**

- La nécessité, dans cette tranche d'âge, d'administrer trois doses de vaccin au lieu d'une seule au-delà et un calendrier vaccinal chargé dans la première année de vie.
- L'expérience hollandaise (2002) qui a démontré pour la première fois l'efficacité d'une stratégie avec un schéma vaccinal réduit à une seule dose après l'âge de 1 an (14 mois) avec un rattrapage jusqu'à 18 ans [3]. Ce succès, obtenu en deux ans, s'explique par la mise en place d'une immunité de groupe grâce à l'extension de la cible jusqu'au jeune adulte et par les taux de couverture vaccinale élevés (> 90 %) et rapidement obtenus. C'est grâce à ce mécanisme que la population de jeunes nourrissons âgés de moins de 1 an non concernée par la stratégie de vaccination hollandaise a pu être protégée, de façon indirecte.
- Les résultats de l'étude médico-économique de modélisation conduite par le Centre de recherches économiques, sociologiques et de gestion (Cresge) et l'Institut de veille sanitaire (InVS) démontrant que le meilleur ratio coût/efficacité pouvait être obtenu en France avec un schéma vaccinal à une seule dose c'est-à-dire ciblant le nourrisson de plus de un an avec extension transitoire jusqu'à l'adulte de 24 ans révolus [4].

### **Explications retenues pour rendre compte de l'évolution récente des IIM C dans le département du Finistère**

- Tant qu'une couverture vaccinale suffisante contre les IIM C n'est pas obtenue dans la population, l'implantation locale d'un clone hypervirulent, phénomène redouté mais imprévisible dans sa date de survenue, ne peut être évitée.
- La stratégie de vaccination contre les IIM C mise en place en 2010 n'a pas fait l'objet d'une campagne d'information ou de promotion par les autorités sanitaires françaises alors que cela avait été recommandé par le HCSP [4].
- La couverture vaccinale, estimée en 2011 par l'Echantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) et l'InVS, est médiocre, inférieure à 20 % chez l'adolescent et l'adulte jeune. Elle est de 51,5 % pour les enfants nés en 2009 (Fig. 3). Ces chiffres de couverture vaccinale sont notoirement insuffisants pour permettre d'espérer une immunité collective apte à s'opposer à la transmission des souches virulentes de méningocoques de séro groupe C dans la population et protéger de façon indirecte les sujets non vaccinés.
- Une analyse récente des données de déclaration obligatoire suggère, sans atteindre le seuil de significativité, un impact positif de la vaccination chez les 1-14 ans mais l'absence d'immunité de groupe protégeant les moins de 1 an. En effet, on observe une réduction de l'incidence des IIM C entre 2010 et 2011 chez les enfants âgés de 1 à 14 ans (de 44 %,  $p=0,06$ ) alors que l'incidence n'a pas baissé ou a augmenté dans les autres groupes d'âge (augmentations de 29 % chez les moins de 1 an et de 57 % chez les 15-19 ans, non significatives).
- Les données de l'EGB ne permettent pas une estimation des couvertures vaccinales au niveau d'une région ou d'un département. Une estimation (ARS Bretagne - Cire Ouest) de la proportion de la population vaccinée contre le méningocoque C entre janvier 2010 et décembre 2011 dans les quatre départements de Bretagne (Données agrégées du tableau de bord de suivi de la pharmacie du SNIIR-AM) montrent des chiffres légèrement supérieurs aux estimations nationales de l'EGB sans que l'on puisse dire si cette supériorité est réelle ou liée à la différence de méthodologie (Fig. 3).
- Cette situation n'a pas permis d'éviter l'implantation d'une souche clonale hypervirulente dans ce département, responsable d'un important excès de cas dans la population non vaccinée des nourrissons âgés de moins de 1 an et à un moindre degré chez les adultes âgés de plus de 24 ans. Cette situation épidémiologique est susceptible de se reproduire ailleurs.

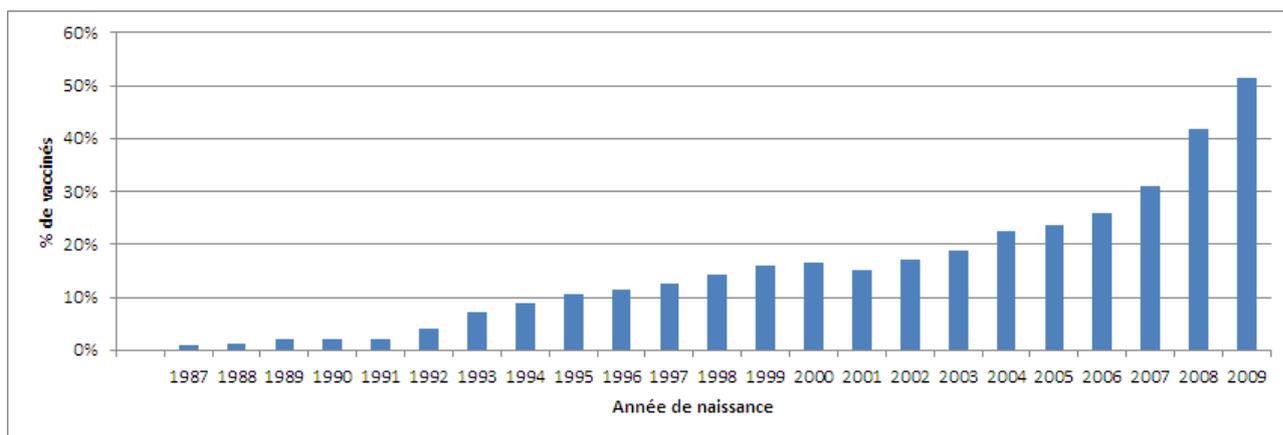


Fig. 3 - Proportion de personnes vaccinées contre le méningocoque C entre janvier 2010 et décembre 2011 selon l'année de naissance (au moins une dose au 31/12/2011).  
(Source : Echantillon généraliste des bénéficiaires CnamTS/InVS)

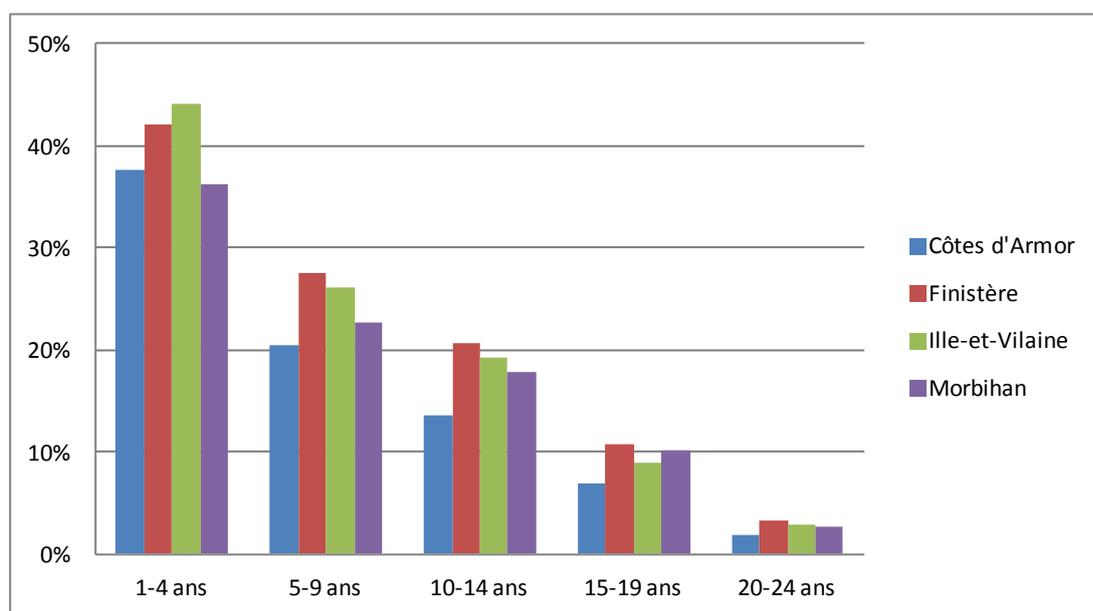


Fig. 4 - Proportion de personnes vaccinées contre le méningocoque C entre janvier 2010 et décembre 2011 par tranches d'âge.  
(Données agrégées - tableau de bord de suivi de la pharmacie du SNIIR-AM, Exploitation ARS Bretagne et Cire Ouest)

### Arguments en faveur de la vaccination des enfants âgés de moins de 1 an pour répondre ponctuellement à la situation actuelle

- Dans la situation épidémiologique récente du Finistère, on observe un excès de cas d'IIM C chez les moins de 1 an (3 cas sur 11). Le risque de survenue d'une IIM C dans ce groupe d'âge est ainsi de 30 fois supérieur à celui attendu (référence nationale).
- L'épidémie est liée à l'émergence dans ce département d'un nouveau variant d'un clone du complexe clonal ST-11 dans une population naïve.
- Le complexe clonal ST-11 est connu pour regrouper des souches épidémiogènes et hautement pathogènes.

- L'installation et la transmission de cette souche clonale hypervirulente a été facilitée dans ce département par l'insuffisance de couverture vaccinale parmi la population éligible à la vaccination (1-24 ans).
- L'augmentation de l'incidence des IIM C pourrait s'intensifier dans ce département dès la fin de l'automne, à l'occasion des épidémies hivernales d'infections respiratoires virales, en particulier la grippe.
- L'immunité de groupe escomptée par la vaccination méningococcique C conjuguée des 1-24 ans pour protéger indirectement les moins de 1 an, nécessite une couverture vaccinale élevée qui ne pourrait pas être obtenue dans le cadre d'une campagne organisée de vaccination en quelques semaines et donc avant la prochaine saison hivernale.
- Le vaccin ayant l'AMM à partir de l'âge de 2 mois, les vaccinations pourraient, sur une période de temps donnée, se faire après une information des parents selon des modalités à définir.

Compte tenu de ces éléments, le Haut Conseil de la santé publique considère que cette situation épidémiologique aurait sans doute pu être évitée si des campagnes d'information ou de promotion de la vaccination méningococcique C conjuguée avaient été réalisées par les autorités sanitaires françaises, permettant aux professionnels de santé de mieux s'approprier et mettre en œuvre la stratégie de vaccination contre les IIM C inscrite dans le calendrier vaccinal [5].

La population des nourrissons âgés de moins de 1 an, qui est la plus touchée, aurait dû être protégée de façon indirecte si une couverture vaccinale suffisante avait été obtenue dans la population ciblée par les recommandations.

Des situations similaires risquent de se reproduire tôt ou tard dans d'autres départements où la couverture vaccinale est comparable.

En conséquence, le HCSP recommande :

- qu'une vaccination méningococcique C conjuguée soit proposée de manière transitoire dans le département du Finistère aux jeunes nourrissons âgés de 2 à 11 mois selon un schéma comportant deux doses espacées de deux mois. Ces vaccins peuvent être co-administrés avec ceux du calendrier vaccinal, ou administrés séparément sans qu'il soit nécessaire de ménager un délai par rapport à l'administration des autres vaccins. Le rappel de la seconde année sera ensuite administré à ces nourrissons dans le cadre des recommandations habituelles [5] (cf. Schéma vaccinal en Annexe).
- A la fin du mois de juin 2013, la situation épidémiologique devra être réévaluée afin de juger de l'efficacité des mesures prises et de la pertinence du maintien de cette recommandation dans cette population.
- Cette période devra être mise à profit pour mettre à jour la vaccination contre le méningocoque C de la population du Finistère ciblée par les recommandations en vigueur [5].

Afin d'éviter qu'une telle situation se reproduise, le HCSP demande que la vaccination des sujets âgés de 1 à 24 ans révolus soit renforcée sur le territoire national et qu'une campagne de promotion de la vaccination soit menée, en application des recommandations de 2010.

Le HCSP recommande également que la surveillance microbiologique et épidémiologique renforcée des IIM C soit maintenue dans le département du Finistère et qu'un suivi épidémiologique de ce clone soit effectué sur le territoire national.

## Références

[1] Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: The experience in England and Wales. *Vaccine* 2009; 27: S20-9.

[2] Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51: 717-22.

[3] de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van DerEnde A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup c conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 79-80.

[4] Vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C. Avis et rapport du haut Conseil de la santé publique, 24 avril 2009.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=72> (consulté le 15/10/2012).

[5] Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *BEH* 2012; 14-15: 161-87.

Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Derniers-numeros-et-archives/Archives/2012/BEH-n-14-15-2012> (consulté le 15/10/2012).

*Le CTV a tenu séance le 19 octobre 2012 : 13 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 12 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

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](http://www.hcsp.fr)

## **ANNEXE - Schéma vaccinal**

Le schéma vaccinal comporte l'administration de 2 doses espacées de 2 mois, suivies d'un rappel au cours de la seconde année.

Le délai entre la seconde dose et le rappel doit être également d'au moins 2 mois.

Les enfants qui reçoivent leur première dose à l'âge de 11 mois ne recevront qu'une seconde dose à l'âge de 13 mois.

Les vaccins conjugués méningococciques C peuvent être co-administrés avec les autres vaccins du calendrier vaccinal. Si, pour éviter d'administrer plus de 2 vaccins lors de la même séance les vaccinations sont décalées, aucun délai n'est à ménager entre l'injection de ce vaccin et celle des autres vaccins du calendrier vaccinal.