



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

**RECOMMANDATION
VACCINALE**

**Stratégie de vaccination
pour la prévention des
infections invasives à
méningocoques :**

**Le sérogroupe B et la place
de BEXSERO®**

Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture orthographique
et typographique

Validé par le Collège le 3 juin 2021

Table des figures

Figure 1. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques liées aux principaux sérogroupe, France entière, 2000 à 2019.	23
Figure 2. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoques et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985 à -2019.	32
Figure 3. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoques par sérogroupe, France entière, 2000 à 2019.	33
Figure 4. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques liées aux principaux sérogroupe, France entière, 2000 à 2019.	34
Figure 5. Proportion de cas par sérogroupe et par classe d'âge, France entière, 2019.	35
Figure 6. Nombre de cas des IIM B selon l'évolution clinique chez les nourrissons de moins d'un an en France, 2000 à 2019	36
Figure 7. Nombre annuel de cas des IIM B (gauche) et nombre de décès (droite) chez les jeunes enfants en France, 2000 à 2019	36
Figure 8. Nombre de cas des IIM C et des IIM B par an en France, 1985 à 2019	37
Figure 9. Nombre de cas des IIM chez les jeunes enfants selon le sérogroupe (gauche : IIM B / droite : IIM C)	37
Figure 10. Taux de déclaration et nombre de cas d'infections invasives à méningocoques par département de résidence (après standardisation sur l'âge), France, 2019.	38
Figure 11. Répartition des cas d'infections invasives à méningocoques notifiées selon les principaux complexes clonaux (Multi Locus Sequence Type) et les sérogroupe identifiés par le CNR des méningocoques et Haemophilus influenzae, France entière, 2019.	40
Figure 12. L'incidence pour 100 000 des IIM B chez les nourrissons, les enfants et les adolescents en Angleterre entre 2005-06 et 2018-19. Les données sont présentées en années épidémiologiques, du 1er juillet de l'année N au 30 juin de l'année N+1.	48
Figure 13. L'incidence pour 100 000 des IIM B chez les nourrissons, les enfants et les adolescents en France entre 2005 et 2019. Les données sont présentées en années civiles.	49
Figure 14. L'incidence des infections invasives à méningocoques aux Pays-Bas pour les sérogroupe B, C, W, Y et tous les autres sérogroupe de janvier 1992 à juin 2020.....	50
Figure 15. Les différents groupe et phases de l'étude d'immunogénicité.....	57
Figure 16. Pourcentages d'adolescents âgés de 11 à 17 ans présentant des titres d'hSBA $\geq 1:4$ et des MGT à un mois après la vaccination avec BEXSERO®	59
Figure 17. Proportion de participants ayant un titre hSBA $\geq 1:5$ pour chaque souche	72
Figure 18. Pourcentages de participants ayant un titre hSBA ≥ 4 avant et après la vaccination	74
Figure 19. Réponse aux souches des sérogroupe A, W, X, B et C aux anticorps bactéricides sériques des souris transgéniques.....	78
Figure 20. Pourcentage de souches de méningocoques C, W, X et Y présentant un hSBA ≥ 2 avec les sérums d'adolescents (barres noires) et de nourrissons (barres grises) vaccinés.	81

Figure 21. Pourcentage de nourrissons déclarant des manifestations après chaque vaccination dans les groupes 1-3. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de manifestations graves.....85

Figure 22. Pourcentage de nourrissons signalant des événements indésirables après chaque vaccination dans les groupes 1-3. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de manifestations graves.....86

Table des tableaux

Tableau 1. Les réductions récentes du nombre de cas des IIM B et des décès attribuables dans la population générale et chez les jeunes enfants en France, par année.....23

Tableau 2. L'incidence par 100 000 et le nombre de cas des IIM B en France au Royaume-Uni parmi les enfants âgés de 4 ans ou moins, par an ou par année épidémiologique.....24

Tableau 3. Schémas de vaccination originaux pour BEXSERO® selon l'AMM de 2013, considérés par le HCSP en 2013.....27

Tableau 4. Résumé de la posologie de BEXSERO® actuelle.....28

Tableau 5. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques par classe d'âge et par sérogroupe, France entière, 2019.....35

Tableau 6. Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoques par groupe d'âge et par sérogroupe, France entière, 2019.....39

Tableau 7. Grappes de cas des IIM B déclarées en France en 2019.....41

Tableau 8. Nombre de cas des IIM déclarés entre le 1er avril et le 30 novembre, France 2018 à 2020 (données provisoires pour l'année 2020).....42

Tableau 9. Couverture de souches prévue de BEXSERO® dans différents pays européens.45

Tableau 10. Recommandations internationales actuelles du vaccin BEXSERO®.....46

Tableau 11. Proportion d'enfants ayant obtenu une séroconversion contre quatre souches de référence de méningocoques après vaccination avec BEXSERO® et vaccins de contrôle52

Tableau 12. Pourcentage de nourrissons/enfants ayant un titre de hSBA ≥ 4 contre les souches spécifiques des composants du vaccin.....53

Tableau 13. Pourcentage de participants analysés ayant des titres hSBA $\geq 1:5$55

Tableau 14. Persistance des anticorps et réponses de rappel 24-36 mois après les différents calendriers de vaccination chez les nourrissons et les enfants.....56

Tableau 15. Proportion d'adolescents ayant obtenu une séroconversion contre quatre souches de référence de méningocoques après vaccination avec BEXSERO® et vaccins de contrôle.....58

Tableau 16. Proportions de participants ayant des titres sériques d'anticorps bactéricides au-dessus des seuils, avant et après la vaccination.....60

Tableau 17. Séropositivité et moyennes géométriques des titres pour les souches de référence du BEXSERO® 5/99 et 44/76-SL.....61

Tableau 18. Efficacité estimée du BEXSERO® en vie réelle.....62

Tableau 19. Incidence des IIM causées par le sérogroupe B au Québec, juillet 2006 à décembre 2016.....65

Tableau 20. Persistance des titres protecteurs après administration de BEXSERO® (Les titres d'hSBA $\geq 1:4$ ont été considérés comme protecteurs dans toutes les études, à l'exception de celles portant sur les enfants où les titres $\geq 1:5$ ont été considérés comme protecteurs)	66
Tableau 21. Pourcentage de participants avec des titres de hSBA ≥ 4 24-36 mois après la vaccination par BEXSERO®.....	68
Tableau 22. Pourcentage de participants ayant des titres de hSBA $\geq 1:5$ selon la visite d'étude et la souche de méningocoques	70
Tableau 23. Proportion de participants (intervalles de confiance à 95 %) ayant (i) des titres hSBA ≥ 5 pour chaque souche de référence au départ et un mois après la vaccination à 4 ans et (ii) quatre fois plus de titres hSBA après une dose de BEXSERO® à 4 ans.....	71
Tableau 24. Pourcentages (avec IC à 95 %) de participants ayant des titres hSBA ≥ 4 pour les trois souches d'essai dans les groupes d'étude et comme totaux dans ceux ayant reçu 1, 2 ou 3 doses au départ (avant la dose 1), et 1 mois (de l'étude précédente) et 18-24 mois après la dernière dose de BEXSERO®, dans les schémas indiqués et chez les sujets n'ayant jamais été vaccinés.....	73
Tableau 25. L'impact de la vaccination avec BEXSERO® sur le portage des souches de méningocoques.	75
Tableau 26. Titre hSBA anti MenX en pré-immunisation (PI) et post-immunisation à partir de trois essais cliniques.....	77
Tableau 27. Titres d'anticorps bactéricides dans des échantillons de sérum regroupés de nourrissons vaccinés avec BEXSERO® et d'adolescents vaccinés avec MENVEO® contre 6 isolats cliniques invasifs du sérotype W en Angleterre et au pays de Galles, au Royaume-Uni, 2011-12	78
Tableau 28. Nombre d'isolats de souches de méningocoques C, W et Y tués par des sérums de nourrissons vaccinés avec BEXSERO® en Angleterre, au Pays de Galles, en France, en Allemagne, et au Brésil.....	80
Tableau 29. Les ratios des taux d'incidence (IRR) de la maladie IIM W confirmée en laboratoire dans les cohortes d'enfants éligibles à la vaccination BEXSERO®, comparés à l'incidence estimée à partir des tendances de la maladie dans les cohortes d'enfants (âgés de 12 ans maximum) non éligibles à la vaccination BEXSERO®.	82
Tableau 30. Pourcentage de nourrissons fébriles jusqu'à une semaine après chaque dose de vaccin	91
Tableau 31. Fréquence des effets indésirables (AEs) et effets indésirables graves après l'administration de BEXSERO®	94
Tableau 32. Pourcentage d'étudiants vaccinés qui ont répondu à un sondage pour signaler des événements indésirables à la suite d'une épidémie de méningocoques du sérotype B dans une université au Canada.	96
Tableau 33. Résumé des résultats d'autres analyses économiques de BEXSERO®.....	105
Tableau 34. Le rapport coût-efficacité de BEXSERO® en France pour plusieurs schémas de vaccination, estimé en supposant l'absence d'impact du vaccin sur le portage du méningocoque du sérotype B.	107
Tableau 35. Schémas de vaccination étudiés dans l'analyse coût-efficacité.	108

Tableau 36. Les RDCR concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence des IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.	109
Tableau 37. Les RDCR concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et adolescents pour différents niveaux d'incidence des IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.	110
Tableau 38. Les RDCR concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons et une stratégie de rattrapage chez les adolescents pour différents niveaux d'incidence des IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.	111

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le séro groupe B et la place de BEXSERO® Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique
Méthode de travail	Procédure RECOVAC, groupe de travail
Objectif(s)	Définir la place du vaccin BEXSERO® dans la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques
Cibles concernées	Professionnels de santé, décideurs publics
Demandeur	GlaxoSmithKline
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Dominic THORRINGTON
Recherche documentaire	Aurélien DANCOISNE, Sylvie LASCOLS
Auteurs	Dominic THORRINGTON
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 3 juin 2021
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juin 2021 – ISBN :

Sommaire

Préambule	11
Synthèse	12
Introduction	19
1. Rationnel et objectifs	25
1.1. Saisine	25
1.2. Feuille de route	25
1.3. Objectifs de l'évaluation visant à établir la recommandation	25
2. Contexte	26
2.1. Informations sur le vaccin BEXSERO®	26
2.1.1. Composition du vaccin BEXSERO®	26
2.1.2. L'autorisation de mise sur le marché européenne	27
2.1.2.1. L'autorisation de mise sur le marché européenne de 2013	27
2.1.2.2. L'autorisation de mise sur le marché européenne de 2018	27
2.2. La recommandation actuelle pour BEXSERO® en France	28
2.2.1. L'avis du Haut Conseil de la Santé Publique d'octobre 2013	28
2.2.1.1. Données disponibles d'immunogénicité	28
2.2.1.2. Données disponibles concernant l'effet du vaccin sur le portage	29
2.2.1.3. Données disponibles de tolérance	29
2.2.1.4. Données disponibles concernant la couverture des souches invasives de méningocoque circulant en France	30
2.2.1.5. Analyse coût/efficacité de la vaccination	31
2.2.1.6. L'avis du HCSP en 2013	31
2.2.2. Le calendrier de vaccination actuel contre les infections à méningocoques, séro groupe B	31
2.3. L'épidémiologie des infections invasives à méningocoques, les souches du séro groupe B	32
2.3.1. Distribution des cas et évolution des taux de déclaration par séro groupe	33
2.3.1.1. Evolution par séro groupe	33
2.3.1.2. Répartition par classe d'âge et séro groupe	34
2.3.1.3. L'épidémiologie et létalité des IIM B chez les nourrissons, et comparaison de l'épidémiologie des IIM B et IIM C	35
2.3.2. Distribution des cas par région de résidence	37
2.3.3. Gravité et pronostic de la maladie	38
2.3.4. Confirmation du diagnostic et caractérisation des souches	39
2.3.5. Situations inhabituelles et grappes de cas liées au séro groupe B	40

2.3.5.1.	Hyperendémie des IIM B en Vendée	40
2.3.5.2.	Grappes de cas des IIM B	41
2.3.6.	Spécificité de l'année 2020	41
2.3.7.	Conclusion	42
2.4.	Couverture des souches	43
3.	Revue de la littérature	46
3.1.	Recommandations internationales	46
3.2.	Immunogénicité	50
3.2.1.	Chez les nourrissons et les enfants	50
3.2.1.1.	Revue systématique et méta-analyse	50
3.2.1.2.	L'étude principale d'immunogénicité : schéma 3+1, schéma 2+1 et schéma de rattrapage à deux doses	53
3.2.1.3.	Les autres études	53
3.2.1.4.	Vaccination concomitante	54
3.2.1.5.	Effet du paracétamol prophylactique sur l'immunogénicité	54
3.2.1.6.	Vaccination des nourrissons présentant des anomalies du complément et de la fonction splénique	54
3.2.2.	Chez les adolescents et les adultes	58
3.2.2.1.	Revue systématique et méta-analyse	58
3.2.2.2.	Les autres études	59
3.2.3.	Conclusion des études d'immunogénicité	61
3.3.	Efficacité en vie réelle (effectiveness)	61
3.3.1.	Conclusion des études d'efficacité en vie réelle	65
3.4.	Durée de protection	65
3.4.1.	Chez les nourrissons et les enfants	66
3.4.1.1.	L'étude principale : schéma 3+1, schéma 2+1 et deux doses de rattrapage	66
3.4.1.2.	Schéma 3+1 (2, 4, 6 et 12 mois)	69
3.4.1.3.	Schéma 3+1 et rappel (2, 3, 4 ou 2, 4, 6 mois, et rappel à 12, 18 ou 24 mois)	69
3.4.1.4.	Schéma 2+1 (6, 8 et 12 mois)	71
3.4.1.5.	Doses de rattrapage (13 et 15 mois)	71
3.4.1.6.	Doses de rappel après les schémas 2+0 (12 et 14 mois, ou 18 et 20 mois, ou 24 et 26 mois)	72
3.4.2.	Chez les adolescents et les adultes	73
3.4.3.	Conclusion des études de durée de protection	74
3.5.	L'impact sur le portage	75
3.5.1.	Conclusion des études sur l'impact sur le portage	76
3.6.	L'impact sur les autres souches de méningocoques	76
3.6.1.	L'impact potentiel sur infection à gonocoques (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	82

3.6.2.	Conclusions des données sur l'impact sur les autres souches de méningocoques	82
3.7.	Sécurité et tolérance	83
3.7.1.	Chez les nourrissons et les enfants	83
3.7.1.1.	Revue systématique	83
3.7.1.2.	Les autres études	83
3.7.1.3.	Évaluations de la sécurité de BEXSERO® après ou pendant les campagnes de vaccination	88
3.7.1.4.	Effet du paracétamol prophylactique sur la sécurité et la tolérance	91
3.7.1.5.	Vaccination concomitante	92
3.7.2.	Chez les adolescents et les adultes	92
3.7.2.1.	Revue systématique et méta-analyse	92
3.7.2.2.	Les autres études	93
3.7.2.3.	Vaccination concomitante	97
3.7.3.	Conclusion des données sur la sécurité et la tolérance	97
3.8.	Acceptabilité	97
3.8.1.	Études réalisées après une épidémie	97
3.8.2.	Études réalisées sans le contexte d'une récente épidémie	98
3.8.3.	Études réalisées avec des personnels de santé	100
3.8.4.	Conclusion des études sur l'acceptabilité de BEXSERO® et de la vaccination contre les IIM causées par le sérogroupe B	101
3.9.	Synthèse des études coût-efficacité pré-existantes	101
3.9.1.	Efficacité du schéma deux doses pour la primovaccination plus une dose de rappel	102
3.9.2.	Efficacité du schéma trois doses pour la primovaccination plus une dose de rappel	103
3.9.3.	Conclusion des études coût-efficacité pré-existantes	104
4.	Analyse coût-efficacité	106
4.1.	Résumé du modèle médico-économique et des résultats de l'étude française	106
4.1.1.	Résumé des résultats précédents	106
4.2.	Modifications apportées au modèle pour la nouvelle analyse	107
4.2.1.	Modifications des schémas de vaccination	107
4.3.	Résultats	108
4.3.1.	Vaccination chez les nourrissons	109
4.3.2.	Vaccination chez les enfants et adolescents	109
4.3.3.	Vaccination des nourrissons avec rappel à l'adolescence	110
4.3.4.	Analyses de sensibilité	111
4.3.4.1.	Couverture des souches de sérogroupe B	111
4.3.4.2.	L'inclusion de l'impact potentiel sur les IIM W	111
4.3.4.3.	Coût des vaccins par dose	112
4.3.4.4.	Coût de l'hospitalisation	112

4.3.4.5. Modification de la durée de la protection	112
4.4. Conclusion	113
4.4.1. Limites de cette évaluation économique	114
4.4.2. Comparaison avec d'autres évaluations économiques	115
5. Recommandations	116
Références bibliographiques	120
Participants	127
Abréviations et acronymes	128

Préambule

Conformément à sa note de cadrage (1) et à la procédure RECOVAC, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est appuyée sur un groupe de travail pour élaborer ces recommandations ; une version provisoire de ces recommandations a été examinée par la Commission Technique des vaccinations (CTV) lors de sa séance plénière du 19 janvier 2021 puis proposée à la consultation publique du 29 janvier 2021 au 28 février 2021 sur le site de la HAS, quarante-cinq contributions ont été reçues ; l'ensemble des contributions a été analysé afin d'établir la version du document examinée par la CTV lors de sa séance plénière le 20 avril 2021 ; la CTV a souhaité également entendre en auditions trois des parties prenantes ayant contribué à la consultation publique ; la version finale a été validée par le Collège de la HAS le 3 juin 2021.

L'ensemble des annexes à ce rapport sont publiées dans un document complémentaire :

- Les termes de recherche utilisés dans la recherche documentaire (Annexe 1) ;
- Les méthodes et les résultats de l'analyse coût-efficacité (Annexe 2) ;
- Les comptes-rendus des auditions :
 - du Centre national de référence des méningocoques et Haemophilus influenzae à l'Institut Pasteur (Annexe 3) ;
 - du Conseil National Professionnel de Pédiatrie et la Société de pathologie infectieuse de langue française (Annexe 4) ;
 - du Collectif « Ensemble contre les méningites » (Annexe 5) ;
- Les détails de la consultation publique et ses résultats (Annexe 6).

Synthèse

Introduction

BEXSERO®, vaccin protéique, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en janvier 2013 pour l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoques causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé en octobre 2013 l'utilisation de ce vaccin à partir de l'âge de 2 mois chez les personnes à risque élevé de contracter une infection invasive à méningocoques (IIM) B et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (foyers de cas, épidémie, hyperendémie localisée). La vaccination n'est pas recommandée pour les sujets contacts des cas sporadiques des IIM B en sus de la chimioprophylaxie qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires.

La Commission de la transparence dans son avis du 25 juin 2014 a considéré que le service médical rendu du vaccin BEXSERO® était important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoques de sérotype B, uniquement dans les populations recommandées par le HCSP dans son avis du 25 octobre 2013 et que l'amélioration du service médical rendu était importante (ASMR II).

Une modification de l'AMM portant sur les différents schémas de vaccination en fonction de l'âge a été délivrée en juillet 2018. Cette modification vise à simplifier le schéma de primo-vaccination des nourrissons à 2 doses au lieu de 3 doses et actualise la posologie chez les enfants plus âgés et les adolescents.

Dans le contexte de la modification du schéma de vaccination pour différentes tranches d'âge, de l'évolution épidémiologique, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est autosaisie pour évaluer l'opportunité de modifier la stratégie de prévention des IIM B en France et préciser la place de BEXSERO® dans cette stratégie.

A noter qu'une évaluation spécifique a été menée en parallèle pour préciser la place du vaccin TRUMENBA® dans les recommandations vaccinales, ce vaccin a obtenu une AMM en 2017 dans l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype B.

Sur le plan épidémiologique

Les infections invasives à méningocoques du sérotype B sont majoritaires. Elles affectent plus particulièrement les nourrissons et les jeunes enfants chez lesquelles elles représentent plus de 70 % des IIM.

En 2013, l'une des raisons pour lesquelles BEXSERO® n'a pas été recommandé en population générale était l'incidence relativement faible de la maladie par rapport à d'autres pays tels que le Royaume-Uni.

Après une période de décroissance de 2006 à 2013 (en particulier chez les enfants de moins d'un an, groupe le plus exposé au risque des IIM B), le taux de déclaration des IIM B s'est aujourd'hui stabilisé à son niveau le plus faible depuis 2014. Ainsi, l'incidence moyenne pour l'ensemble de la population en 2019 était de 0,36 pour 100 000 habitants, alors qu'au cours de la période 2003 à 2011, elle était d'environ 0,60 pour 100 000. La raison de cette baisse n'est pas connue.

En France, la létalité des IIM est comprise entre 9 % et 12 %, stable depuis 2013. En 2019, la létalité la plus faible était observée pour les IIM B (7 %) et la plus élevée pour les IIM W (27 %). Environ 6 %

des cas ont présenté des séquelles précoces. En 2019, chez les moins de 5 ans, 88 cas d'IIM B et 3 décès ont été enregistrés.

Recommandations internationales

Plusieurs pays et régions recommandent que tous les nourrissons reçoivent BEXSERO® dans le cadre de leur programme de vaccination, notamment le Royaume-Uni depuis 2015, l'Irlande et l'Italie. D'autres pays recommandent la vaccination avec BEXSERO® mais ils ne financent pas le programme de vaccination généralisée, et un troisième groupe de pays et de régions recommande BEXSERO® dans des circonstances spécifiques comme en France mais ne prennent pas en charge publiquement la vaccination de tous les nourrissons.

A titre d'exemple, le programme de vaccination généralisée par BEXSERO® des nourrissons au Royaume-Uni a été instauré en 2015 alors que l'incidence diminuait spontanément depuis une dizaine d'année, notamment chez le jeune nourrisson. En 2015, la situation épidémiologique était encore très différente de celle de la France, avec une incidence beaucoup plus élevée (15 cas/100000 en 2015-2016 versus 5,6/100000 en France chez les nourrissons de moins d'un an). Après la mise en place de la stratégie vaccinale, l'incidence des IIM B au Royaume-Uni a continué de diminuer pour atteindre en 2019 un plateau dont le niveau, chez le nourrisson de moins d'un an, est comparable à celui de la France, observé en l'absence de stratégie vaccinale.

Couverture des souches

La couverture potentielle des souches par le vaccin BEXSERO® évaluée en France en 2007-2008 était de 85 % et a été prise en compte par le HCSP pour ses recommandations de 2013. Il n'existe pas d'étude plus récente publiée en France mais des données non publiées transmises par le Centre Nationale de Référence français suggèrent une diminution de cette couverture. La couverture des souches ne semble pas affectée par le schéma de vaccination.

Immunogénicité

Depuis la publication du rapport HCSP en 2013, les études publiées sur l'immunogénicité du vaccin BEXSERO® ont montré que le schéma 2+1 et le schéma 3+1 pour les nourrissons étaient comparables, et que le schéma 3+1 pouvait être remplacé par le schéma réduit.

Les études examinant l'immunogénicité de BEXSERO® chez les enfants plus âgés ou chez les adolescents, avec deux doses à un intervalle de 2 mois, démontrent également un bon niveau de séro-conversion.

Les études ont également démontré que BEXSERO® pouvait être administré aux enfants en même temps que les vaccins existants dans le calendrier de vaccination sans compromettre la réponse immunitaire à BEXSERO® ou à ces autres vaccins.

Données sur le portage

Les essais randomisés et les études épidémiologiques ont montré que BEXSERO® ne réduisait pas significativement le portage méningococcique, à l'instar de ce qui a été observé avec le vaccin conjugué méningococcique C. Ni l'essai randomisé australien, ni les trois études réalisées en réponse à des épidémies des IIM attribuables au sérogroupe B au Canada et aux États-Unis, ni l'essai clinique randomisé au Royaume-Uni n'ont permis de fournir des données attestant d'un impact de la vaccination sur le portage des méningocoques du sérogroupe B.

Les essais randomisés et les études épidémiologiques ont démontré que BEXSERO ne réduit pas le portage du sérogroupe B. Ce constat laisse prévoir une absence d'impact de ce vaccin sur l'immunité de groupe.

Impact sur les autres souches non B

Des données d'observation provenant du Royaume-Uni et utilisant des souches W de méningocoques provenant d'épidémies depuis 2009 suggèrent que BEXSERO® pourrait induire une réponse immunitaire vis-à-vis des souches W, mais cet impact n'a pas encore été démontré dans un essai clinique qui évaluerait l'efficacité spécifique du vaccin BEXSERO® à prévenir l'infection causée par ces souches en l'absence de vaccination conjuguée ACWY.

L'analyse de l'incidence observée par rapport à l'incidence attendue des IIM W en Angleterre de 2010 à 2019 est cependant prometteuse, et bien que les intervalles de confiance pour l'efficacité estimée du vaccin soient larges, les résultats suggèrent qu'il pourrait y avoir un impact potentiel sur les IIM W en raison des composants du vaccin.

Quelques études en Italie suggèrent que la couverture des souches pourrait être plus large que les seules souches B et W.

Données d'efficacité

Depuis l'évaluation par la Commission de la Transparence (CT) en 2014, des études sur l'efficacité en vie réelle ont été publiées au niveau international. Les données provenant du Royaume-Uni ainsi que celles provenant de programmes de vaccination mis en place plus récemment en Italie et au Portugal montrent une réduction de l'incidence des IIM B suite à l'introduction du vaccin BEXSERO® (réduction en Angleterre comprise entre 60% et 80%) et une efficacité en vie réelle (estimations entre 50% et 99% en Italie et au Portugal, selon les bornes statistiques). Le manque de précision des évaluations est lié aux intervalles de confiance large, qui eux sont la conséquence d'un faible nombre de cas d'IMM B observés pendant les périodes d'observation des études.

Données sur la tolérance

Depuis la publication de l'avis du HCSP en 2013, aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence en France ni dans les pays où des programmes de vaccination par BEXSERO® ont été mis en place. Le profil de sécurité et de tolérance du vaccin continue de refléter les données déjà rapportées dans les essais cliniques ayant précédé l'AMM.

Si certaines données en vie réelle provenant d'autres pays ont suggéré un lien avec des affections telles que la survenue de syndrome néphrotique au Canada, les observations dans d'autres pays n'ont pas confirmé ces résultats.

Durée de protection

Au total, les différents schémas vaccinaux semblent équivalents en matière de durée de protection et l'effet booster des réinjections de rappel est confirmé.

Sur la base des données des études cliniques et des données en vie réelle au Royaume-Uni, la protection après vaccination en 2+1 serait d'au moins 3 ans, soit à minima jusqu'à l'âge de 4 ans chez l'enfant.

Acceptabilité

Concernant les parents et les adolescents, dans les études étrangères, la connaissance de la gravité potentielle des IIM et les informations claires sur le vaccin sont les déterminants les plus fréquemment retrouvés de l'acceptabilité de la vaccination avec BEXSERO®. Il est difficile d'extrapoler les résultats des études internationales à la France car, hormis une étude sur de très faibles effectifs, il n'y a pas d'étude française récente sur l'acceptabilité des parents vis-à-vis de la vaccination contre le méningocoque.

Concernant les professionnels, en France, lors d'un sondage effectué auprès des médecins généralistes et pédiatres abonnés à Infovac réalisé en 2019 par Infovac-France, plus de 90 % se sont prononcés en faveur de l'inscription de la vaccination contre les IIM B dans le calendrier vaccinal, et 53 % des médecins interrogés (69,5 % des pédiatres et 29,7 % des généralistes) proposaient déjà la vaccination avec BEXSERO®. Les principaux freins pour ne pas proposer cette vaccination aux parents sont le non-remboursement (33,6 %) et l'absence de recommandation (26,3 %). Toutefois, ces résultats ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des médecins français susceptibles de prescrire la vaccination, en particulier aux médecins généralistes.

Analyse médico-économique

La mise à jour de l'analyse coût-efficacité menée par le HCSP des programmes de vaccination systématique des nourrissons et des adolescents, prenant en compte notamment les nouveaux schémas de vaccination, les nouvelles données sur l'incidence des IIM B mais également le potentiel impact de la vaccination sur les IIM W, montre que le niveau des rapports coûts-bénéfices reste très élevé, même avec les hypothèses les plus favorables sur les différents paramètres pris en considération. Les rapports coûts-bénéfices sont particulièrement élevés pour le niveau d'incidence des IIM B correspondant à celui qui est observé dans la période actuelle.

Recommandations

A l'issue de l'ensemble du processus d'évaluation, dont la consultation publique et l'audition des parties prenantes, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Concernant les infections invasives méningococciques :
 - La gravité des IIM en termes de morbi-mortalité chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte qui justifie de réinterroger la stratégie de vaccination contre les IIM dès qu'interviennent des évolutions concernant les vaccins ou l'épidémiologie de ces infections ;
 - L'absence actuelle d'alternative préventive des IIM de sérogroupe B chez les nourrissons qui représentent la classe d'âge la plus vulnérable à ces IIM B ;
- Concernant le vaccin BEXSERO® :
 - L'évolution de l'AMM du vaccin BEXSERO® et des schémas de vaccination depuis la recommandation vaccinale du HCSP en 2013 qui simplifie le recours à la vaccination notamment chez le nourrisson ;
 - Les données concernant l'immunogénicité du vaccin et la persistance des anticorps après la vaccination, qui ne sont pas modifiées par les évolutions des schémas de vaccination de l'AMM ;
 - Les données observationnelles montrant une efficacité en vie réelle du vaccin BEXSERO® en Angleterre, au Portugal et en Italie, avec toutefois une incertitude sur le niveau d'efficacité ;
 - Les données épidémiologiques britanniques et la modélisation statistique montrant un impact potentiel de la vaccination par le vaccin BEXSERO® sur la réduction de l'incidence des IIM W au cours des dernières années ;
 - Les données concernant un impact potentiel de la vaccination par BEXSERO® sur d'autres souches de méningocoques ;
 - Les données montrant l'absence d'impact de la vaccination par BEXSERO® sur le portage du méningocoque de sérogroupe B et par conséquent une absence d'impact sur l'immunité de groupe ;

- L'absence de données récentes publiées sur la couverture potentielle par le vaccin BEXSERO® des souches de méningocoques du séro groupe B circulant en France alors que des données non publiées mises à disposition de la HAS suggèrent une diminution de cette couverture ;
- Concernant les IIM B :
 - L'évolution épidémiologique récente des IIM B marquée en France par la décroissance spontanée de leur incidence entre 2006 et 2013 suivie depuis, d'une stabilisation à un niveau comparable à celui atteint au Royaume-Uni après 3 années de déploiement de la vaccination généralisée chez le nourrisson ; situation non expliquée ni par les recommandations vaccinales concernant le BEXSERO® de 2013, ni par la vaccination des nourrissons (qui reste marginale), essentiellement effectuée par les pédiatres libéraux ;
 - Les recommandations publiées par le HCSP en 2013 ayant été rédigées dans le contexte d'un déclin récent de l'incidence des IIM B dans la population générale et le contexte actuel de stabilité relative de l'incidence des IIM B depuis ce déclin sans de menace apparente d'implantation d'une souche spécifique hypervirulente ;
 - L'incidence des IIM B chez les nourrissons restant plus élevée que dans les autres classes d'âge ;
 - La létalité des IIM B plus faible que celles des autres IIM, en particulier du séro groupe W, y compris chez les jeunes enfants, le nombre annuel de décès chez les enfants de moins de 5 ans étant inférieur à 10 depuis environ 10 ans et inférieur à 5 sur les 3 dernières années ;
 - La mise à jour de l'analyse coût-efficacité menée par le HCSP en 2013 sur des programmes de vaccination systématique des nourrissons et des adolescents prenant en compte les nouvelles données sur l'incidence des IIM mais également le potentiel impact de la vaccination sur les IIM W : les niveaux des rapports coûts-bénéfices mis en évidence par cette analyse venant confirmer que la mise en place d'un tel programme aurait un RDCR élevé, même avec des hypothèses les plus favorables sur les différents paramètres pris en considération ;

Par ailleurs, la baisse importante d'incidence des IIM observée en France pour tous les séro groupes en 2020 est attribuée aux mesures barrière et aux périodes de confinement pour la prévention de la transmission du virus pandémique SARS-CoV-2. Elle est donc considérée comme conjoncturelle. Cette évolution récente n'a pas été prise en considération pour cette recommandation.

Il est attendu une possible reprise épidémique, des IIM en France à la reprise d'une vie sociale normale. La rapidité, l'importance, l'évolutivité et la distribution en termes de séro groupes d'une reprise épidémique, étant par définition, inconnues, la surveillance épidémiologique étroite et réactive effectuée par Santé publique France et le CNR permettra de réexaminer rapidement les recommandations ci-dessous et, le cas échéant, de les faire évoluer.

Enfin, la HAS a entendu les arguments développés dans la consultation publique et lors des auditions des parties prenantes concernant notamment :

- L'insuffisance de données robustes sur les séquelles à long terme des IIM avec leurs conséquences sur l'entourage de l'enfant ;
- Le risque théorique d'un cycle épidémique à la levée des mesures de contrôle de la transmission du SARS-CoV-2, ayant entraîné une réduction de la circulation des méningocoques susceptible d'avoir diminué le niveau d'immunité de la population vis-à-vis des méningocoques ;
- L'impact des inégalités sociales de santé sur la fréquence et le délai à la prise en charge de l'infection ;
- Les difficultés créées par la disponibilité d'un vaccin non accessible aux catégories sociales les plus précaires.

Sur la base de l'ensemble des éléments considérés ci-dessus, **la HAS recommande** :

- De prendre en compte les modifications relatives aux schémas de vaccination de la population introduites par l'autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) de BEXSERO® ;
- **De vacciner tous les nourrissons**, qui représentent la classe d'âge la plus vulnérable à ces IIM B, en utilisant BEXSERO® selon le schéma de l'AMM. Cette recommandation de vaccination généralisée vise à favoriser une possible protection individuelle de tous les nourrissons qui persisterait jusqu'à l'âge de 4 ans (selon les données disponibles) et permet de lever la barrière financière, qui est l'une des sources d'inégalité d'accès à la vaccination.

La HAS souligne le coût élevé de cette vaccination au regard des bénéfices collectifs attendus ; à ce titre, une forte diminution du prix du vaccin apparaît ainsi légitime.

La HAS rappelle que la vaccination des nourrissons n'exonère pas pour les sujets contacts de cas sporadiques d'IIM B, de la chimioprophylaxie antibiotique qui reste le moyen le plus efficace de prévention de cas secondaires.

La HAS maintient par ailleurs les autres recommandations préexistantes, ainsi :

– **Pour les personnes à risque de contracter une IIM :**

La vaccination des populations particulièrement exposées ou à risque telles que définies dans les recommandations publiées par le HCSP en 2013. La HAS prend en compte l'existence d'un nouveau traitement antiC5 et introduit la vaccination de l'entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM et le rappel à 5 ans pour les patients de plus de 2 ans présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique.

La HAS recommande donc que le vaccin BEXSERO® soit mis à la disposition des groupes de population suivants, selon les indications présentées dans l'autorisation européenne de mise sur le marché :

- ➔ les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- ➔ les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5 notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS®) ou ravulizumab (ULTOMIRIS®). Les personnes vaccinées dans le cadre d'une affection médiée par le complément doivent faire l'objet d'une surveillance post vaccinale du fait de la survenue possible d'une hémolyse ;
- ➔ les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
- ➔ les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- ➔ les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- ➔ l'entourage familial des personnes à risque élevée des IIM ;
- ➔ les enfants de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique recevront une injection de rappel tous les 5 ans.

– **Pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques :**

La vaccination est recommandée dans les deux situations suivantes :

- ➔ grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas des IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un délai \leq à 4 semaines ;
 - et survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO® ou ne pouvant être différenciées.

- ➔ situations épidémiques :
 - définies par les critères d'alerte épidémique;
 - et liées à une souche couverte par le vaccin BEXSERO®.

La HAS recommande également que la vaccination soit envisagée par un groupe multidisciplinaire d'experts au niveau national ou local dans les situations suivantes :

- ➔ grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas des IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un intervalle de temps > à 4 semaines et ≤ à 3 mois ;
 - survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO® ou ne pouvant être différenciées.
- ➔ situations d'hyperendémie, correspondant à l'installation progressive et potentiellement durable d'un clone dans une zone géographique, le plus souvent infra-départementale : des critères d'alerte ont été proposés par Santé publique France et ont fait l'objet d'une validation par la Direction générale de la santé, puis d'une intégration dans une version actualisée de l'instruction de la Direction générale de la santé.

La HAS recommande aux personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec BEXSERO® de le poursuivre avec BEXSERO®, les vaccins BEXSERO® et TRUMEMBA® n'étant pas interchangeables.

Introduction

Des vaccins de nature polysaccharidique (ciblant le polyside capsulaire) contre les infections invasives à méningocoques sont disponibles depuis les années 1970 et 1980 vis-à-vis de plusieurs sérogroupes de méningocoques, notamment A, C, W et Y, mais le développement de vaccins de cette nature pour le séro groupe B n'est pas possible. En effet, la similitude antigénique des composants de la capsule polysaccharidique B avec des structures (résidus glycosyl) présentes sur certaines protéines cellulaires du cerveau humain expose au risque théorique de provoquer une réaction auto-immune s'ils étaient utilisés dans une stratégie de vaccination. Récemment, des vaccins protéiques composés d'un choix de protéines sélectionnées pour leurs qualités d'expression, d'immunogénicité et d'induction de protection potentielle vis-à-vis des principales souches virulentes du séro groupe B ont été développés. Ces protéines sont exprimées par de nombreuses souches, indépendamment du séro groupe capsulaire, ce qui permet d'envisager une protection vaccinale non seulement contre plusieurs souches invasives du séro groupe B, mais également contre d'autres sérogroupes. Deux vaccins de ce type, BEXSERO® et TRUMENBA®, de composition différente, ont été développés et autorisés dans plusieurs pays.

Le vaccin protéique BEXSERO® a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en janvier 2013 pour l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoques causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé en octobre 2013 l'utilisation de ce vaccin à partir de l'âge de 2 mois chez les personnes à risque élevé de contracter une infection invasive à méningocoques du séro groupe B (IIM B) et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (foyers de cas, épidémie, hyperendémie localisée). La vaccination n'est pas recommandée pour les sujets contacts des cas sporadiques des IIM B en sus de la chimioprophylaxie qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires.

La Commission de la transparence dans son avis du 25 juin 2014 a considéré que le service médical rendu du vaccin BEXSERO® était important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe B, uniquement dans les populations recommandées par le HCSP dans son avis du 25 octobre 2013 et que l'amélioration du service médical rendu était importante (ASMR II).

Une modification de l'AMM portant sur les différents schémas de vaccination en fonction de l'âge a été délivrée en juillet 2018. Cette modification vise à simplifier le schéma de primo-vaccination des nourrissons à 2 doses au lieu de 3 doses et actualise la posologie chez les enfants plus âgés et les adolescents.

Dans le contexte de la modification du schéma de vaccination pour différentes tranches d'âge, de l'évolution épidémiologique, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est autosaisie pour évaluer l'opportunité de modifier la stratégie de prévention des IIM B en France et préciser la place de BEXSERO® dans cette stratégie.

La présente recommandation a pour objectif de préciser la place de BEXSERO® dans le calendrier vaccinal français, compte tenu de l'évolution de l'AMM qui introduit une modification des schémas de vaccination pour différentes tranches d'âge.

A noter qu'une évaluation spécifique a été menée en parallèle pour préciser la place du vaccin TRUMENBA® dans les recommandations vaccinales. Ce vaccin a obtenu une AMM européenne en 2017 pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les

maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de séro groupe B, mais ce vaccin n'a pas encore été recommandé en France (cf. infra).

Les infections invasives à méningocoques

Agent pathogène

Le méningocoque, *Neisseria meningitidis*, est une bactérie Gram-négative très fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur. Elle est retrouvée exclusivement chez l'être humain, le plus souvent comme espèce bactérienne commensale du rhinopharynx (portage). Il existe une grande diversité de souches de méningocoques, classées en sérogroupe selon la structure antigénique du polysaccharide capsulaire. Parmi les douze sérogroupe décrits, les souches des sérogroupe A, B, C, W et Y sont les plus répandues dans les infections invasives à méningocoque (IIM). Les sérogroupe sont eux-mêmes divisés en sérotypes et séro-sous-types, selon les structures antigéniques de protéines de la membrane externe (porines). Des méthodes de génotypage permettent de grouper les souches de méningocoques en complexes clonaux (cc). Les souches considérées comme « hyperinvasives » (fréquemment impliquées dans des IIM et des épidémies), appartiennent à un nombre limité de complexes clonaux. Les souches de ces complexes possèdent des facteurs de virulence essentiels impliqués dans le « pouvoir invasif » de *Neisseria meningitidis*.

Transmission

La transmission est uniquement directe, interhumaine, par voie aérienne à partir des sécrétions rhinopharyngées (gouttelettes de Flügge) du fait de contacts proches et répétés. Le risque de transmission est fonction de la nature et de la durée de l'exposition : on estime que la transmission nécessite une exposition à courte distance, à moins d'un mètre, en face à face et que la probabilité de transmission, hors contact intime, augmente avec la durée du contact. Bien que rare, la transmission sexuelle est possible.

L'infection par le méningocoque débute par l'acquisition d'une souche au niveau du rhinopharynx. L'acquisition conduit le plus souvent à un portage asymptomatique avec colonisation du rhinopharynx. Le portage pharyngé du méningocoque est fréquent et concerne 5 à 10 % de la population générale à un instant donné. Les souches isolées de malades diffèrent génotypiquement et phénotypiquement des souches isolées du portage asymptomatique. A l'occasion du portage successif de différentes souches, le sujet développe des anticorps spécifiques de ces souches dans les 10 jours. Il acquiert ainsi une protection durable et croisée envers d'autres souches de méningocoques génétiquement proches. Plusieurs situations augmentent le portage : entourage immédiat d'un cas des IIM, promiscuité et vie en collectivité fermée (internat, casernes, prisons, etc.), tabagisme, précarité.

Le risque de développer une IIM existe dans les 10 premiers jours d'acquisition du portage d'une souche virulente, avec plusieurs étapes :

- Translocation de la bactérie de la muqueuse rhino-pharyngée vers le sang ;
- Résistance aux défenses de l'organisme et multiplication dans le sang ;
- Traversée de la barrière hémato-méningée et multiplication dans le liquide cérébro-spinal (LCS).

On considère que la période de contagiosité débute dix jours avant l'hospitalisation et se termine après la première administration parentérale de ceftriaxone ou 24 h après l'administration d'un autre antibiotique efficace sur le portage.

Symptômes

Les infections invasives à méningocoques sont dominées par les méningites et les méningococcémies (bactériémies à méningocoques) aiguës, dont le *purpura fulminans*.

Les méningites associent classiquement un syndrome infectieux et un syndrome méningé. Le tableau clinique peut être atypique chez le nourrisson et le petit enfant.

Le *purpura fulminans* associe un syndrome infectieux sévère avec choc septique et un *purpura* rapidement extensif et nécrotique.

D'autres formes cliniques plus rares peuvent s'observer : arthrites septiques, péricardites septiques, pneumonies, atteintes digestives avec troubles gastro-intestinaux aigus (nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales) associés ou suivis de diarrhée (en particulier lors des IIM dues au séro groupe W).

Evolution, pronostic

En France, la létalité des IIM est comprise entre 9% et 12%, stable depuis 2013. En 2019, la létalité la plus faible était observée pour les IIM B (7 %) et la plus élevée pour les IIM W (27 %). Environ 6% des cas ont présenté des séquelles précoces.

Les séquelles attribuables aux IIM B ont été mesurées dans une étude cas-contrôle menée au Royaume-Uni chez 245 enfants âgés de 1 mois à 13 ans (2). L'étude a évalué les conséquences physiques, psychologiques, neurocognitives et éducatives de l'infection à méningocoque B. Près de 10 % des enfants ont eu des séquelles majeures entraînant un handicap physique ou neurologique important. Ces séquelles comprenaient des amputations majeures (1%), un QI très bas, des crises d'épilepsie (2%), une perte auditive bilatérale modérément grave (≥ 40 dB) et une perte auditive majeure (≥ 90 dB) (2%). Un peu plus d'un tiers des enfants présentaient des séquelles mineures telles que des troubles psychologiques, un QI marginal, des amputations des doigts, une perte auditive mineure ou unilatérale et des déficits de communication mineurs. Dans l'ensemble, les enfants qui avaient eu une IIM B avaient une fonction cognitive nettement moins bonne que les enfants du groupe témoin.

Diagnostic

Le diagnostic des IIM repose sur :

- L'isolement bactériologique de méningocoques ou une PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, LCS, liquide articulaire, pleural, péritonéal, péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique ;
- Ou la présence de diplocoques Gram négatif à l'examen microscopique direct du LCS ;
- Ou l'examen d'un LCS évocateur d'une méningite purulente bactérienne (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et présence d'éléments purpuriques cutanés ;
- Ou la présence d'un *purpura fulminans* non attribué à une autre étiologie.

La détermination du séro groupe d'un méningocoque isolé chez un patient atteint des IIM est indispensable.

La culture du méningocoque à partir des prélèvements biologiques reste difficile (positive dans environ 70 % des cas en l'absence d'antibiothérapie précoce) du fait de la fragilité de ces bactéries, de la nécessité de conditions de transport et de conservation contraignantes ainsi que de l'antibiothérapie précoce de plus en plus pratiquée en cas de suspicion de méningococcie. Les méthodes moléculaires (PCR) permettent désormais un diagnostic, même en cas d'échec de la culture, avec indication du séro groupe. Le Centre national de référence (CNR) des méningocoques et *Haemophilus influenzae* a mis au point une technique de diagnostic direct sur produit pathologique permettant d'établir l'étiologie lorsque la culture a échoué. Cette technique est utilisable par tout laboratoire disposant des compétences et installations pour le diagnostic par PCR. Cette technique permet de détecter la présence de l'ADN du méningocoque et de déterminer les groupes les plus fréquents dans les IIM (A, B, C, Y, W et X).

La PCR ne remplace pas la mise en culture qui est indispensable pour la réalisation de l'antibiogramme permettant d'étudier la sensibilité du germe aux antibiotiques.

Traitement

La suspicion d'une IIM impose le transfert en urgence en milieu hospitalier.

Le traitement curatif repose sur une antibiothérapie en urgence, faisant appel à la classe des céphalosporines de 3^{ème} génération injectables : ceftriaxone ou céfotaxime.

En cas de suspicion clinique de *purpura fulminans*, cette antibiothérapie doit être administrée en pré-hospitalier. La rapidité de prise en charge hémodynamique du choc infectieux est essentielle pour le pronostic.

Facteurs de risque

En dehors des facteurs de risque d'acquisition du portage, les facteurs de risque pour développer une IIM sont :

- Une altération de la muqueuse respiratoire par une infection concomitante (grippe, autre virose) ;
- Une altération des défenses immunitaires : déficit en fraction terminale du complément, personnes recevant un traitement anti-C5A, porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

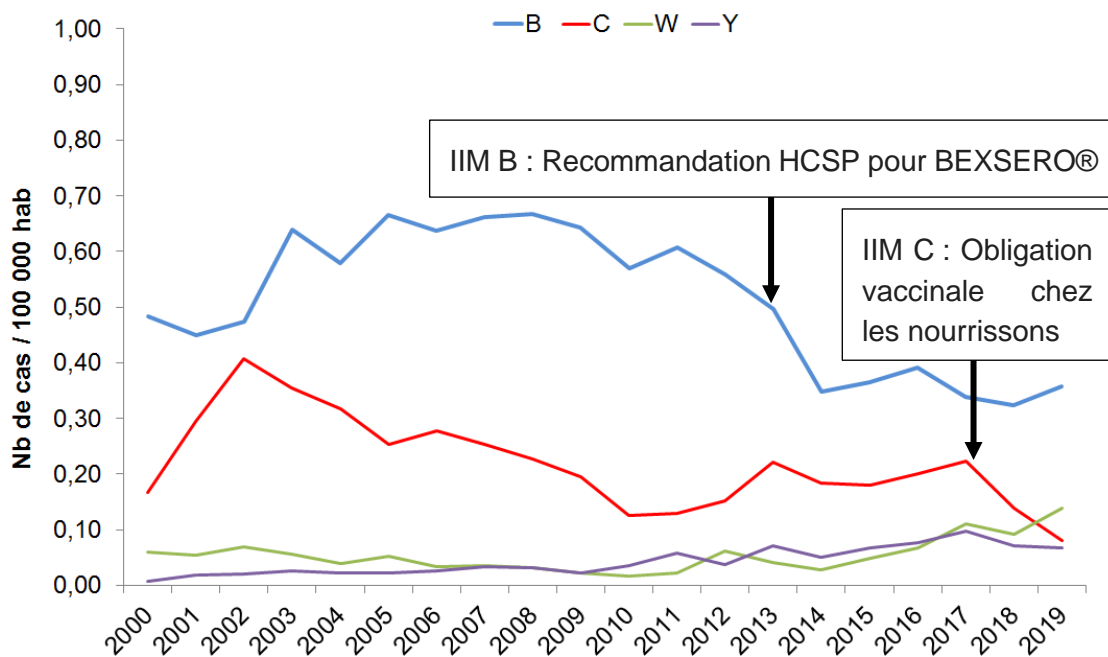
L'évolution récente de l'épidémiologie des IIM B en France

Les infections invasives à méningocoques sont à déclaration obligatoire (DO) en France. Elles sont déclarées par les cliniciens et les biologistes aux Agences régionales de santé (ARS) qui mettent en œuvre les mesures de prophylaxie pour les contacts proches. La surveillance des IIM repose sur les données cliniques et épidémiologiques recueillies par la DO et sur les données de caractérisation des souches par le Centre National de Référence (CNR). L'organisation du dispositif de surveillance et les tendances épidémiologiques et microbiologiques observées entre 2006 et 2015 ont été décrites par ailleurs (3).

Les IIM B constituent la majorité des IIM déclarés en France depuis plusieurs années, les IIM B représentaient 53 % des IIM de sérotype connu en 2019, soit une proportion stable par rapport aux années précédentes. L'incidence des IIM B, après avoir atteint son apogée il y a plus de dix ans, a diminué pour atteindre un plateau stable, tant dans la population générale (Figure 1) que dans les groupes d'âge les plus touchés par la maladie (les nourrissons, les adolescents et les personnes âgées).

Le nombre de cas a donc diminué en particulier chez les moins de 5 ans avec, à son apogée, en 2008, 179 cas, pour être réduit de moitié à 88 cas en 2019 (Tableau 1). Le nombre de décès attribuables aux IIM B dans ce groupe d'âge était inférieur à 10 par an pour la première fois en 2012, il est resté sous ce seuil ces dernières années et même inférieur à 5 sur les 3 dernières années. Comme déjà précisé, la létalité des IIM B est plus faible que celle des autres sérotypes (cf. chapitre 2.3, page 32).

Figure 1. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000 à 2019.



(4)

Tableau 1. Les réductions récentes du nombre de cas des IIM B et des décès attribuables dans la population générale et chez les jeunes enfants en France, par année.

Année	La population générale		Des enfants âgés de 4 ans ou moins	
	Nombre de cas	Nombre de décès	Nombre de cas	Nombre de décès
2005	418	43	166	15
2006	403	38	179	22
2007	421	42	151	17
2008	427	38	179	21
2009	414	39	173	16
2010	369	39	147	10
2011	395	28	161	12
2012	366	19	126	7
2013*	326	23	108	9
2014*	230	24	85	6
2015*	242	19	84	5
2016*	261	20	94	7
2017*	226	11	84	1
2018*	217	14	85	4
2019*	240	16	88	3

(4)

Les astérisques indiquent les périodes où la vaccination avec BEXSERO® a été recommandée en France pour les personnes présentant un risque accru d'infection.

La baisse spontanée de l'incidence et du nombre de cas des IIM B chez les nourrissons (et dans la population générale) observée depuis 10 ans en France s'est également produite dans d'autres pays, notamment au Royaume-Uni (Tableau 2). En septembre 2015, les recommandations de vaccination contre les IIM ont été modifiées au Royaume-Uni pour recommander la vaccination avec BEXSERO® pour tous les nourrissons alors que la baisse d'incidence avait été observée depuis plusieurs années. Depuis cette recommandation, l'incidence des IIM B chez les nourrissons et dans la population générale a poursuivi sa baisse jusqu'à son plus bas niveau, enregistré en 2019, se stabilisant effectivement de manière similaire à l'incidence des IIM B en France dans la même tranche d'âge.

Tableau 2. L'incidence par 100 000 et le nombre de cas des IIM B en France au Royaume-Uni parmi les enfants âgés de 4 ans ou moins, par an ou par année épidémiologique.

(4)

Année	France		Année épidémiologique	Royaume-Uni	
	Incidence par 100 000	Nombre de cas		Incidence par 100 000	Nombre de cas
2005	4,39	166			
2006	4,71	179	2005-06	21,99	643
2007	3,95	151	2006-07	19,82	571
2008	4,70	179	2007-08	20,96	601
2009	4,52	173	2008-09	20,27	583
2010	3,82	147	2009-10	14,51	422
2011	4,16	161	2010-11	15,96	473
2012	3,22	126	2011-12	11,38	347
2013*	2,74	108	2012-13	11,01	346
2014*	2,21	85	2013-14	7,41	238
2015*	2,20	84	2014-15	7,32	240
2016*	2,50	94	2015-16*	6,88	229
2017*	2,27	84	2016-17*	4,63	157
2018*	2,35	85	2017-18*	4,28	146
2019*	2,51	88	2018-19*	3,00	103

(4) et Public Health England

Les astérisques indiquent les périodes où la vaccination avec BEXSERO® a été recommandée en France pour les personnes présentant un risque accru d'infection et au Royaume-Uni pour tous les nourrissons.

Des informations supplémentaires sur l'épidémiologie des IIM B et d'autres sérogroupes en France sont présentées dans la section 2.3, page 32.

1. Rationnel et objectifs

1.1. Saisine

BEXSERO® a d'abord obtenu une AMM européenne en janvier 2013 pour « l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoques causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B », puis son utilisation en France dans une population cible définie a été recommandée par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en octobre 2013 et introduite dans le calendrier des vaccinations. Une nouvelle AMM modifiant les différents schémas de vaccination en fonction de l'âge a été délivrée en juillet 2018.

Suite à cette modification de l'AMM rendant possible la vaccination selon un schéma simplifié de primo-vaccination des nourrissons à 2 doses au lieu de 3 doses et à l'actualisation de la posologie chez les enfants plus âgés et les adolescents, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est autosaisie afin d'évaluer si ce nouveau schéma vaccinal serait susceptible de modifier la place de BEXSERO® dans la stratégie de prévention des infections invasives à méningocoques (IIM) B en France.

1.2. Feuille de route

Une feuille de route a été établie par le Service d'évaluation économique et de santé publique (SEESP) de la HAS pour évaluer la pertinence et la faisabilité de l'évaluation proposée, la disponibilité de la littérature, la définition des paramètres de l'évaluation, la méthodologie et le calendrier envisagé.

Cette feuille de route a été validée le 17 juillet 2018 par la CTV et le 25 avril 2019 par le Collège de la HAS, et a été mise en ligne sur le site de la HAS le 25 juin 2019 (1).

Une feuille de route concerne également l'évaluation menée en parallèle du deuxième vaccin contre les infections invasives de sérogroupe B - TRUMENBA®.

1.3. Objectifs de l'évaluation visant à établir la recommandation

Afin d'établir la recommandation pour la place de BEXSERO® dans le calendrier vaccinal français pour la protection contre les infections invasives à méningocoques du sérogroupe B, les questions suivantes ont été identifiées :

1. Quelle est l'évolution de l'épidémiologie récente des IIM en France et notamment le taux de couverture théorique actuel des souches invasives de sérogroupe B par le vaccin BEXSERO® ? On rappelle que la dernière étude de couverture théorique reposait sur un panel de souches isolées en 2007-2008.
2. Quelle est l'immunogénicité conférée par la vaccination avec BEXSERO® selon un schéma de primo-vaccination simplifié à deux doses (schéma « 2+1 ») comparé au schéma de primo-vaccination à trois doses (schéma « 3+1 ») chez le nourrisson de 2 à 5 mois ?
3. Quelles sont les données disponibles concernant l'efficacité clinique et l'impact du vaccin BEXSERO® sur l'incidence des IIM (y compris non-B) en population ?
4. Quelles sont les nouvelles données disponibles concernant la sécurité de BEXSERO® ?
5. Quel est l'impact du nouveau schéma vaccinal à deux doses au lieu de trois doses chez l'enfant de 2 à 5 mois sur le ratio coût-bénéfice de la vaccination contre les IIM avec le vaccin BEXSERO® ?
6. Quelles sont les données internationales et françaises disponibles concernant l'acceptabilité du vaccin BEXSERO® par les médecins et les parents ?

2. Contexte

2.1. Informations sur le vaccin BEXSERO®

Des vaccins de nature polysaccharidique (ciblant le polysaccharide capsulaire) sont disponibles depuis les années 1970 et 1980 contre plusieurs sérogroupes, notamment A, C, Y et W, mais le développement de vaccins de ce type pour le séro groupe B n'est pas envisageable. En effet, la similitude antigénique des composants de la capsule polysaccharidique B avec des structures (résidus glycosyl) présentes sur certaines protéines cellulaires du cerveau humain expose au risque théorique de provoquer une réaction auto-immune s'ils étaient utilisés dans une stratégie de vaccination.

Pour surmonter ces problèmes, des vaccins ciblant des protéines de la bactérie (et non des polysaccharides) ont été élaborés. Ces premiers vaccins dits "protéiques" étaient constitués de vésicules extraites d'une suspension bactérienne par déter sion (vaccins OMV pour Outer Membrane Vesicle). Ils contiennent de fait de multiples protéines de la membrane externe de différentes classes telles qu'une porine A de classe 1, une porine B de classe 3, la protéine RMP de classe 4 et la protéine OPC de classe 5 C. La protéine PorA est considérée comme la plus importante en termes de protection. Ces vaccins OMV contiennent en outre une quantité variable de lipopolysaccharides membranaires (pro-inflammatoires) suite au traitement par déter sion mais à un faible niveau (inférieur à 9%). Compte-tenu du mode de préparation, un choix précis des antigènes vaccinaux n'est pas possible. La conséquence est que les protéines ainsi sélectionnées sont en partie spécifiques de la souche choisie pour la préparation du vaccin. Ces vaccins « sur mesure » n'ont donc comme ambition que de protéger contre une souche particulière et n'ont été utilisés que dans des pays dans lesquels une seule souche clonale hyper-endémique sévissait comme Cuba et plus récemment la Nouvelle Zélande (vaccin Men-ZB®), la Norvège et la France (vaccin MenBvac®) où ils ont donné de bons résultats en termes de maîtrise des foyers épidémiques (5, 6).

Plus récemment, des vaccins protéiques composés d'un choix de protéines sélectionnées pour leurs qualités d'expression, d'immunogénicité et d'induction de protection potentielle vis-à-vis des principales souches virulentes de séro groupe B ont été développés. Ces protéines sont exprimées par de nombreuses souches, indépendamment du séro groupe capsulaire, ce qui permet d'envisager une protection vaccinale non seulement contre plusieurs souches invasives de séro groupe B, mais également d'autres sérogroupes. Le vaccin BEXSERO® a obtenu la première autorisation de mise sur le marché accordée à un vaccin contre les infections à méningocoques du séro groupe B.

2.1.1. Composition du vaccin BEXSERO®

Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension injectable en seringue préremplie. Une dose de 0,5 ml contient :

- 50 microgrammes de protéine de fusion (cf. infra) recombinante correspondant à l'antigène de liaison à l'héparine (NHBA) de *Neisseria meningitidis* groupe B ;
- 50 microgrammes de protéine recombinante *Neisseria adhesin A* (NadA) de *Neisseria meningitidis* groupe B ;
- 50 microgrammes de protéine de fusion (cf. infra) recombinante correspondant à protéine de liaison du facteur H (fHbp) de *Neisseria meningitidis* groupe B ;
- 25 microgrammes de vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B, souche NZ98/254, base de la préparation protéique contenant l'antigène (PorA) P1.4, l'antigène protéique immunodominant de la préparation protéique à base de vésicules de membrane

externe dérivée de la souche MenB NZ98/254 (OMV NZ). PorA P1.4 est la cible principale des anticorps bactéricides générés après immunisation avec OMV NZ ;

- Et chacun des 4 éléments est adsorbé sur 0,5 mg d'adjuvant d'hydroxyde d'aluminium (Al3+).

2.1.2. L'autorisation de mise sur le marché européenne

2.1.2.1. L'autorisation de mise sur le marché européenne de 2013

BEXSERO® a obtenu une première AMM de l'Agence européenne du médicament (EMA) le 14 janvier 2013 pour l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoques causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B. BEXSERO® a été autorisé selon les schémas d'administration suivants :

Tableau 3. Schémas de vaccination originaux pour BEXSERO® selon l'AMM de 2013, considérés par le HCSP en 2013.

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles	Rappel
Nourrissons âgés de 2 à 5 mois	Trois doses de 0,5 ml chacune, avec une première dose administrée à l'âge de 2 mois	1 mois minimum	Une dose entre 12 et 23 mois
Nourrissons âgés de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel
Nourrissons âgés de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel
Enfants âgés de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Besoin non établi
A partir de 11 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi

2.1.2.2. L'autorisation de mise sur le marché européenne de 2018

BEXSERO® s'est vu accorder une AMM actualisée le 2 juillet 2018, qui constituait une mise à jour de la première AMM. La nouvelle AMM a simplifié les schémas de vaccination recommandés pour les différents groupes d'âge (Tableau 4), notamment permettant une primovaccination par deux doses chez les nourrissons âgés de 2 à 5 mois. BEXSERO® est toujours indiqué pour les personnes âgées de 2 mois et plus.

Tableau 4. Résumé de la posologie de BEXSERO® actuelle

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles	Rappel
Nourrissons âgés de 2 à 5 mois (a)	Trois doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Oui, une dose entre l'âge de 12 et 15 mois avec un intervalle d'au moins 6 mois entre la primovaccination et la dose de rappel (b,c)
	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	
Nourrissons âgés de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel (c)
Enfants âgés de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel (c)
Enfants âgés de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Selon les recommandations officielles, une dose de rappel peut être envisa- gée chez les sujets présentant un risque continu d'exposition à infection méningococcique
Adolescents à partir de 11 ans et adultes*			

(a) La première dose ne doit pas être administrée avant l'âge de 2 mois. La sécurité et l'efficacité de BEXSERO® chez les nourrissons de moins de 8 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

(b) En cas de retard, la dose de rappel ne doit pas être administrée au-delà de l'âge de 24 mois

(c) La nécessité et le moment d'administration d'une dose de rappel n'ont pas encore été déterminés.

* Il n'existe aucune donnée chez les adultes de plus de 50 ans.

2.2. La recommandation actuelle pour BEXSERO® en France

2.2.1. L'avis du Haut Conseil de la Santé Publique d'octobre 2013

Le HCSP a publié un avis en octobre 2013 (7), après avoir réuni un groupe de travail pour évaluer la place de BEXSERO® dans le calendrier vaccinal français. Cette recommandation faisait suite à la première AMM ci-dessus. La décision et les données utilisées pour parvenir à cette décision sont résumées ci-dessous.

2.2.1.1. Données disponibles d'immunogénicité

L'immunogénicité du vaccin BEXSERO® a été évaluée selon divers schémas et dans différentes classes d'âge. Elle est évaluée en activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA), seule méthode de dosage des anticorps bactéricides actuellement corrélée avec une protection clinique (seuil admis $\geq 1:4$). Le critère d'efficacité choisi par le laboratoire est un taux supérieur ou égal à 1:5.

L'immunogénicité en anticorps hSBA est évaluée vis-à-vis de trois des quatre antigènes : fHbp (44/76) ; NadA (5.99) et PorA1.4 (NZ98/254), antigène dominant de la fraction OMV du vaccin. Le quatrième antigène, NHBA (287-953) est principalement évalué en méthode immuno-enzymatique (ELISA).

Les deux schémas de primovaccination à trois doses, évalués chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois (primovaccination à 2, 3, 4 et 2, 4, 6 mois) étaient immunogènes, des titres protecteurs étant obtenus (titre hSBA ≥ 5) pour les quatre antigènes.

La persistance des anticorps a été évaluée chez le nourrisson âgé de 12 mois après un schéma de primovaccination à trois doses. Il est observé une baisse rapide de la séroprotection mais suivie d'une réponse de type anamnétique après le rappel prévu dans le schéma vaccinal, témoignant de la mise en place d'une immunité mémoire.

Dans les groupes avec primovaccination de 6 à 11 mois, de 12 à 23 mois et de 24 à 26 mois, la réponse vaccinale était élevée (taux de séroprotection en hSBA : fHbp 100 % ; NadA 99-100 % ; NHBA 63-97 % ; PorA P1.4 95-100 %) après un schéma à deux doses espacées de deux mois et comparable en titres anticorps au schéma de primovaccination à trois doses (2, 4, 6 mois) du jeune nourrisson. Chez le nourrisson, un schéma de primovaccination à une seule dose à 12 mois suivi d'un rappel à 24 mois, était peu ou pas immunogène. On ne disposait d'aucune donnée sur la persistance et le rappel des anticorps chez les jeunes enfants vaccinés selon le schéma à deux doses, administrées à 24 et 26 mois.

Aucune interférence immunitaire n'a été observée lors de l'administration concomitante du vaccin BEXSERO® avec les vaccins DTCaP-Hib+/-HBV, le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent ou le vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole chez le nourrisson.

Chez les adolescents et les adultes, divers schémas à deux doses espacées de 1, 2 ou 6 mois ont généré une réponse vaccinale élevée, sans différence significative selon l'existence ou non d'une immunité préalable.

La nécessité d'une dose de rappel n'avait pas été établie chez les adolescents et les adultes.

2.2.1.2. Données disponibles concernant l'effet du vaccin sur le portage

À l'époque de l'évaluation de la place de BEXSERO® dans le calendrier de vaccination français en 2013, une seule étude avait été réalisée mesurant l'effet de la vaccination par le vaccin BEXSERO® sur le portage pharyngé des souches de méningocoques chez le jeune adulte de 18 à 24 ans en Angleterre (8). L'analyse à un mois après la vaccination n'a révélé aucun effet significatif favorable sur l'acquisition de souches de portage.

Des analyses cumulatives effectuées à des moments successifs ont montré que le groupe d'étudiants ayant reçu le vaccin BEXSERO® a connu une diminution de 24,2 % [IC 95 % : 7,8 - 37,6] du nombre de porteurs de méningocoques, mais il s'agissait d'un résultat d'ensemble tous sérogroupes confondus (B, C, W et Y) Aucune démonstration d'une diminution du portage n'a été apportée pour les souches du séro groupe B.

2.2.1.3. Données disponibles de tolérance

Chez les enfants, les manifestations indésirables les plus fréquentes à la vaccination étaient une sensibilité et un érythème au point d'injection, la fièvre et l'irritabilité. Pour les événements plus rares, le HCSP avait suggéré que des études sur un plus grand nombre de personnes seraient nécessaires après leur commercialisation.

L'administration systématique de paracétamol réduit les événements indésirables systémiques comme la fièvre sans toutefois avoir d'impact négatif sur la réponse anticorps à la différence de ce qui a été observé avec d'autres vaccins.

Dans l'ensemble des études considérées, trois convulsions dans un climat fébrile sont survenues chez les nourrissons dans les 48 heures suivant la vaccination par BEXSERO®. Ces trois épisodes neurologiques, ont eu une résolution rapide et une évolution simple. Cependant, l'apparition de ce type de manifestation neurologique à un si jeune âge (2 à 6 mois) nécessite une prise en charge médicalisée lourde comportant une surveillance hospitalière, des investigations complémentaires et, si nécessaire,

une antibiothérapie probabiliste d'attente. Par ailleurs, six cas de syndrome de Kawasaki ont été rapportés chez des nourrissons qui avaient reçu le vaccin BXSERO® sans qu'un lien de causalité avec la vaccination ait été établi au moment de l'évaluation du HCSP.

Chez les adolescents et les adultes, les événements indésirables locaux et systémiques les plus fréquemment observés étaient la douleur au point d'injection, les malaises et les céphalées. Chez les adolescents, deux cas d'arthrite juvénile idiopathique ont été observés après la vaccination et ont été considérés comme attribuables au vaccin BXSERO®.

Deux événements indésirables considérés comme graves ont conduit à la sortie de l'étude : une réaction vasovagale et une convulsion chez un patient épileptique. Ces deux événements ont été considérés comme étant liés à l'acte de vaccination plutôt qu'au produit. Deux décès ont été rapportés dans le groupe d'adolescents vaccinés avec le vaccin BXSERO®, mais n'ont pas été considérés comme attribuables au vaccin.

2.2.1.4. Données disponibles concernant la couverture des souches invasives de méningocoque circulant en France

Le vaccin BXSERO® comporte quatre antigènes vaccinaux considérés comme majeurs car largement exprimés à la surface des bactéries et induisant la synthèse d'anticorps fonctionnels *in vivo*. Il n'était cependant pas attendu que ce vaccin assure une protection contre la totalité des souches de méningocoques B en circulation compte tenu de la variabilité des protéines sous-capsulaires.

Le développement de ces nouveaux produits étant particulièrement lourd et complexe, et l'incidence de la maladie prévenue étant faible en population générale, il n'a pas été requis d'étude clinique d'efficacité pour obtenir une autorisation de mise sur le marché des autorités européenne (EMA) et américaine (FDA). Les AMM ont donc été attribuées sur les données de tolérance et d'immunogénicité. Cependant il a également été demandé à l'industriel de démontrer que le candidat vaccin a la capacité de couvrir la majorité des souches virulentes circulant dans les différents pays où ce vaccin sera proposé. Le seul corrélat de protection connu et validé étant l'activité bactéricide du sérum du sujet vacciné contre la souche bactérienne en question, pour répondre à cette demande il faudrait en théorie tester toutes les souches invasives circulantes d'un pays par cette technique, ce qui n'est pas envisageable pour de simples questions de logistique et surtout de quantité de sérum disponible, en particulier chez le nourrisson.

La méthode mise au point par la firme pharmaceutique (Novartis) pour contourner ce problème porte l'appellation de MATS ELISA (pour Meningococcal Antigen Typing System) (9). Le principe de cette méthode comporte quatre étapes :

1. Déterminer, selon une technique immuno-enzymatique Elisa, le niveau d'expression des antigènes vaccinaux par un large panel de souches circulantes invasives.
2. Comparer, pour chaque souche, le niveau d'expression des antigènes vaccinaux à celui obtenu avec des souches de référence communes à tous les laboratoires nationaux. Cette comparaison définit le « Relative Potency ».
3. Déterminer, pour chaque antigène vaccinal, le niveau seuil de « Relative Potency » nécessaire pour obtenir une activité bactéricide suffisante (taux d'activité en hSBA > 1:4) chez des nourrissons vaccinés vis-à-vis d'une collection limitée de souches invasives (ce niveau seuil de « Relative Potency » définit le « Positive Bactericidal Threshold » (PBT).
4. Calculer enfin, selon les pays, les pourcentages de souches circulantes (couverture) qui ont un PBT suffisant et donc prédicteur de l'induction d'une activité bactéricide protectrice.

Le PBT a ainsi été déterminé vis-à-vis d'une collection limitée de souches invasives en utilisant un pool de sérums de nourrissons vaccinés et un taux d'activité en hSBA \geq 1:4. Cette méthode a été appliquée à un panel de 1 052 souches invasives isolées entre juillet 2007 et juin 2008 en Angleterre et au Pays de Galles, en France, en Allemagne, en Norvège, et en Italie. Sur une population de nourrissons âgés de 13 mois vaccinés, 78 % des souches testées sont apparues potentiellement couvertes par le vaccin (IC95% : 63-90). Selon cette méthode, le taux de couverture vis-à-vis de 200 souches de méningocoques B invasives ayant circulé en France entre juillet 2007 et juin 2008 était de 85 % [IC95% : 69-93]. La protection contre les souches de méningocoques de séro groupe non-B n'est pas connue par cette méthode.

Il faut noter que la méthode « Meningococcal Antigen Typing System » (MATS) n'évalue pas la synergie des anticorps contre les antigènes vaccinaux lorsqu'une souche est couverte par plusieurs protéines. Cette méthode est considérée comme sous-évaluant la couverture des souches.

2.2.1.5. Analyse coût/efficacité de la vaccination

Le rapport coût-efficacité des schémas de vaccination proposés a été évalué à l'aide d'un modèle de transmission statique en chaîne de Monte-Carlo Markov. Les coûts et bénéfices potentiels de tous les schémas de vaccination ont été calculés pour toutes les tranches d'âge et à partir de données actualisées sur l'épidémiologie de la méningococcie invasive causée par le séro groupe B, ainsi que de données relatives aux coûts et à la qualité de vie de la population française. L'impact potentiel de l'immunité de groupe a été simulé dans le modèle.

Une stratégie générale de vaccination de tous les nourrissons et de tous les adolescents n'a pas été jugée coût-efficace, le ratio différentiel coût/résultat (RDCR) de chaque schéma étant bien supérieur à celui attendu pour un programme de vaccination. Même la réduction du coût du vaccin par dose n'a pas permis de ramener le RDCR à un niveau acceptable.

Il a été considéré que seules des hypothèses très favorables, en termes de coût du vaccin, de couverture vaccinale et surtout de capacité du vaccin à induire une immunité de groupe (si cette hypothèse était dans l'avenir confirmée), pourraient conduire à considérer que la vaccination par le vaccin BEXSERO® pourrait être recommandée en routine.

2.2.1.6. L'avis du HCSP en 2013

Pour la population générale, le HCSP n'a pas recommandé l'utilisation du vaccin pour la prévention des IIM B en France chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

En résumé, la vaccination est recommandée pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (foyers de cas, épidémie, hyperendémie localisée) selon l'évaluation du risque effectuée par les autorités sanitaires et si la souche est couverte par BEXSERO®.

Elle n'est pas recommandée pour les sujets contacts des cas sporadiques des IIM B en sus de la chimioprophylaxie qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires.

2.2.2. Le calendrier de vaccination actuel contre les infections à méningocoques, séro groupe B

La vaccination n'est aujourd'hui recommandée en France qu'avec le vaccin BEXSERO® quel que soit le groupe d'âge ciblé.

La vaccination contre les méningocoques de sérotype B est recommandée chez les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque et chez des personnes se trouvant dans certaines situations de santé très particulières :

- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab ;
- les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
- ou les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

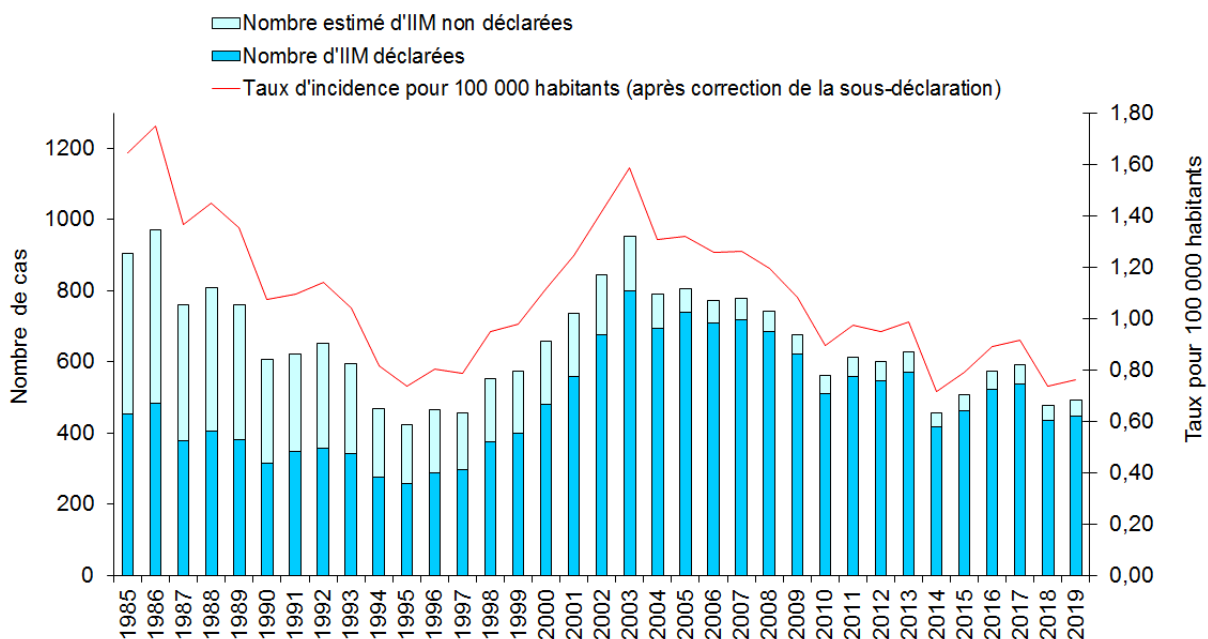
La vaccination contre les IIM B peut être recommandée par les autorités sanitaires pour un groupe de personnes lorsqu'il existe plusieurs cas d'infections invasives dans leur entourage ou en situation d'épidémie. Le vaccin utilisé dépend de la nature du méningocoque responsable.

Lorsqu'elle est indiquée, la vaccination de personnes ayant été en contact étroit avec une personne présentant une infection invasive à méningocoques est organisée par les autorités sanitaires dans les dix jours suivant l'apparition du cas, en complément d'un traitement antibiotique. Le vaccin utilisé dépend de la nature du méningocoque responsable.

2.3. L'épidémiologie des infections invasives à méningocoques, les souches du sérotype B

En 2019, 459 cas des IIM ont été notifiés dont 448 en France métropolitaine et 11 dans les départements d'outre-mer (DOM). Le taux de déclaration était de 0,69 / 100 000 habitants pour la France entière. En France métropolitaine, le taux d'incidence après correction pour la sous-déclaration était estimé à 0,76 / 100 000 habitants, soit un taux stable par rapport à 2018 (0,74 / 100 000 habitants) (Figure 2).

Figure 2. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoques et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985 à -2019.



(4)

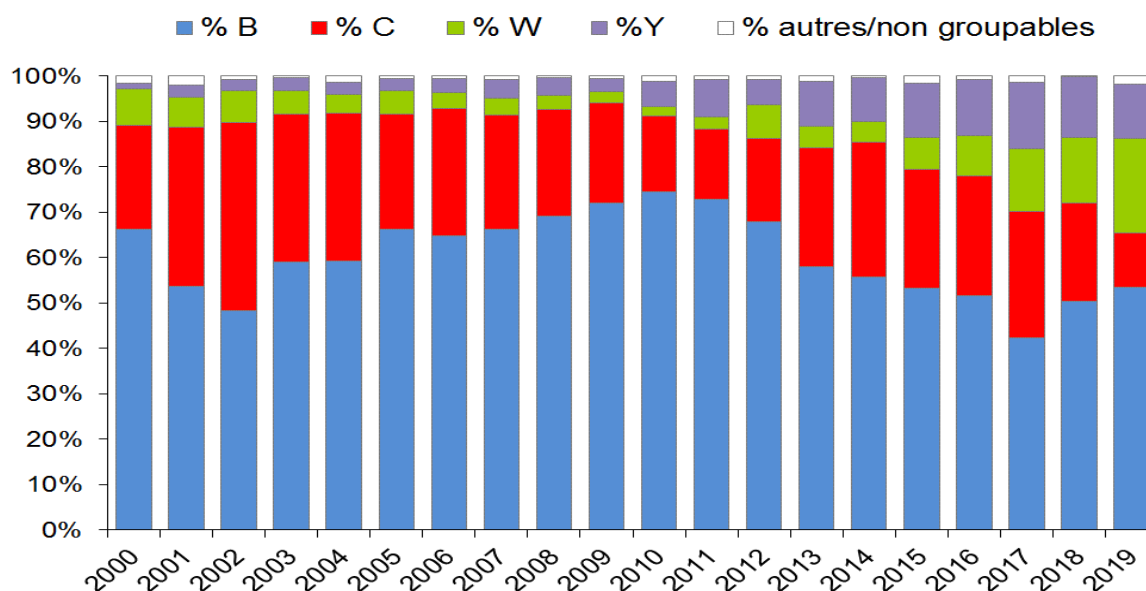
2.3.1. Distribution des cas et évolution des taux de déclaration par séro groupe

2.3.1.1. Evolution par séro groupe

Parmi les 459 cas, le séro groupe a été caractérisé pour 449 cas (98 %) : 240 cas du séro groupe B, 93 cas du séro groupe W, 54 cas du séro groupe C et 54 cas du séro groupe Y. Sept cas étaient liés au séro groupe X et un cas au séro groupe 29E.

Les IIM B représentaient 53 % des IIM de séro groupe connu en 2019, soit une proportion stable par rapport aux années précédentes. La part des IIM C a diminué en comparaison des années précédentes (12 % en 2019, contre 22 % en 2018). En revanche, les IIM W représentaient 21 % des cas en 2019 (contre 14 % en 2018) et les IIM Y représentaient 12% des cas (contre 13 % en 2018) (Figure 3). Globalement ces proportions sont évidemment influencées par l'introduction de l'obligations vaccinale contre les IIM C.

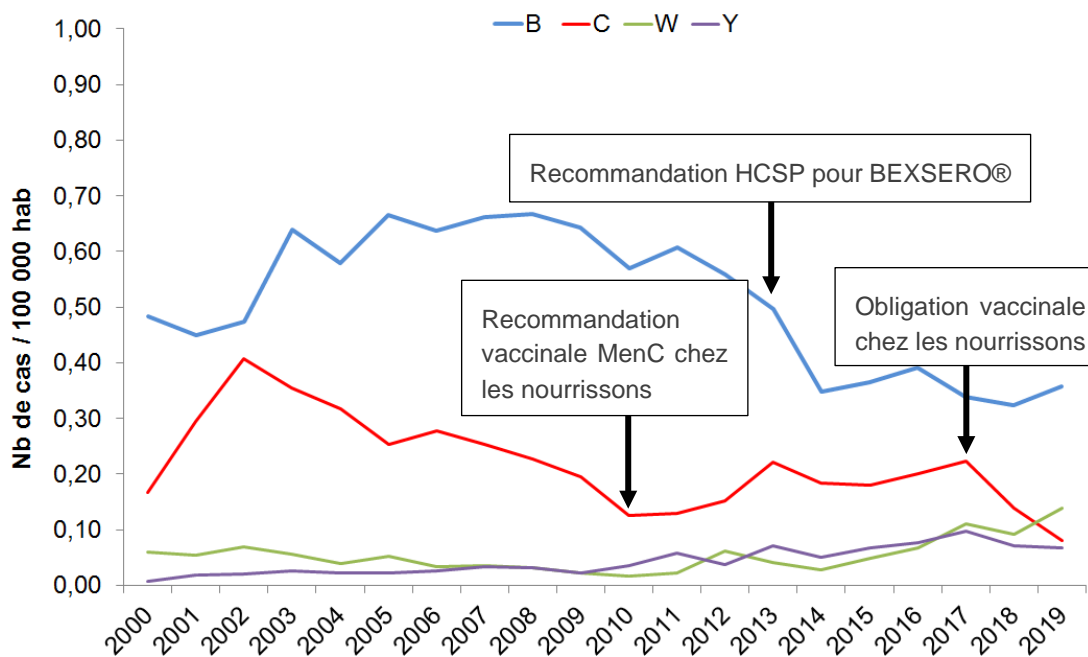
Figure 3. Proportion de cas d'infections invasives à méningocoques par séro groupe, France entière, 2000 à 2019.



(4)

En 2019, le taux de déclaration pour 100 000 habitants était de 0,36 pour les IIM B, 0,14 pour les IIM W, 0,08 pour les IIM C, et 0,08 pour les IIM Y. Le taux de déclaration des IIM B est assez stable depuis 2014. Concernant les IIM C, le nombre de cas des IIM C a diminué de 68 % entre 2017 et 2019 : il est passé de 149 cas en 2017 (soit 0,22 / 100 000 habitants) à 54 cas en 2019 (soit 0,08 / 100 000 habitants). Les IIM W étaient de nouveau en hausse en 2019 avec une augmentation relative de 50% par rapport à 2018. Enfin, le nombre de cas des IIM Y était stable entre 2018 et 2019 (Figure 4).

Figure 4. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques liées aux principaux sérogroupe, France entière, 2000 à 2019.

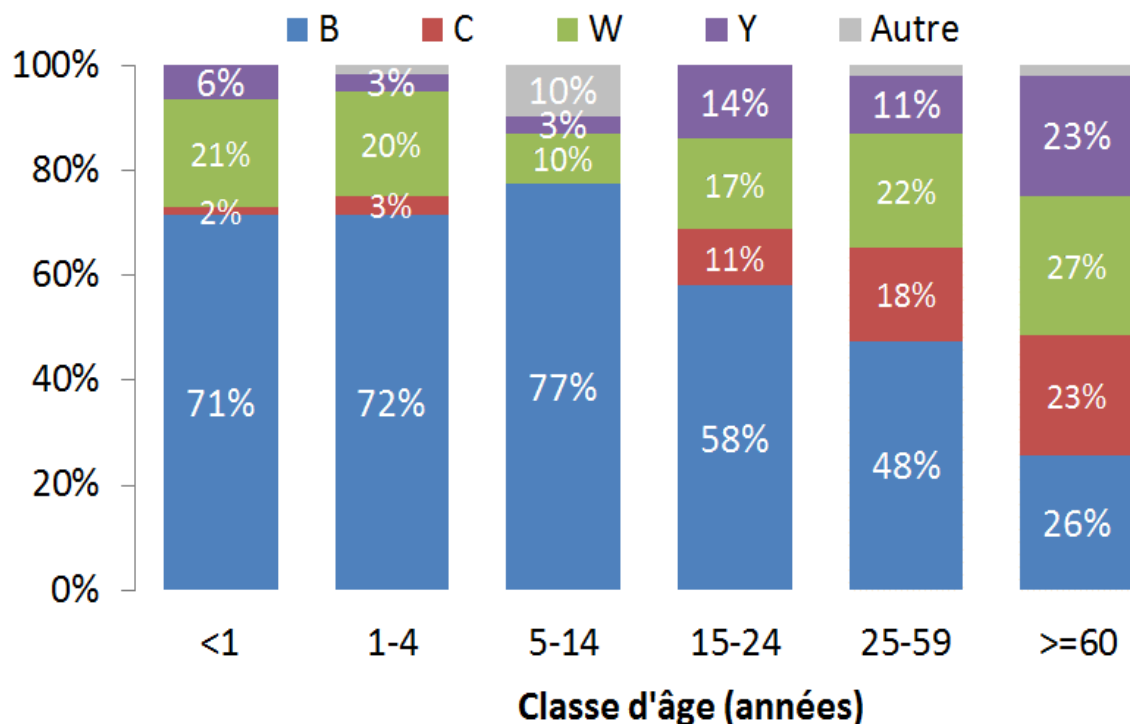


(4)

2.3.1.2. Répartition par classe d'âge et sérogroupe

La distribution des sérogroupe variait selon la classe d'âge (Figure 5). Chez les nourrissons et les enfants, plus de 70 % des cas étaient dus au sérogroupe B alors que cette proportion était plus faible chez les personnes plus âgées. Le sérogroupe W était le deuxième sérogroupe le plus fréquent quelle que soit la classe d'âge : il représentait 10 % des cas chez les 5-14 ans à 27 % des cas chez les personnes âgées de 60 ans et plus. En 2019, le sérogroupe C était rare chez les nourrissons, les enfants et adolescents. En revanche il représentait 11 % des cas chez les 15-24 ans, 18 % chez les 25-59 ans et 23 % chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Enfin, le sérogroupe Y était peu fréquent globalement mais la part des IIM Y était plus élevée chez les personnes âgées de 60 ans et plus (23 %).

Figure 5. Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge, France entière, 2019.



(4)

Les taux de déclaration des infections invasives à méningocoques par classe d'âge et par sérotype sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Taux de déclaration des infections invasives à méningocoques par classe d'âge et par sérotype, France entière, 2019.

Taux de déclaration / 100 000 personnes					
Classe d'âge	B	C	W	Y	Total IIM
< 1 an	6,32	0,14	1,83	0,56	9,13
1-4 ans	1,42	0,07	0,40	0,07	2,05
5-14 ans	0,29	-	0,04	0,01	0,40
15-24 ans	0,69	0,13	0,20	0,17	1,18
25-59 ans	0,16	0,06	0,07	0,04	0,35
≥ 60 ans	0,15	0,13	0,15	0,13	0,58
Total	0,36	0,08	0,14	0,08	0,69

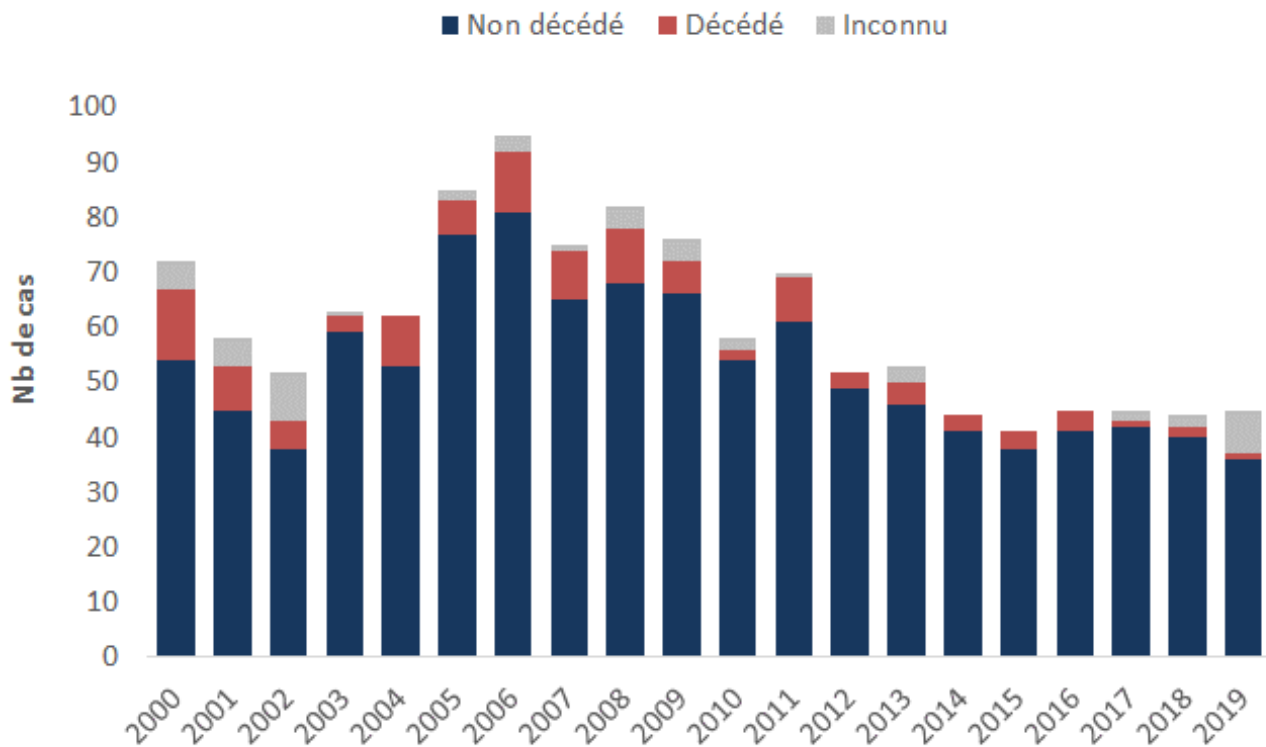
(4)

2.3.1.3. L'épidémiologie et létalité des IIM B chez les nourrissons, et comparaison de l'épidémiologie des IIM B et IIM C

Le nombre de cas des IIM B chez les nourrissons âgés de moins d'un an était assez élevé au début des années 2000 (Figure 6). Il a atteint un pic de 85 et 95 cas par an en 2005 et 2006, puis il a nettement diminué et est stable depuis 2014, avec 40 à 45 cas par an. Le nombre de décès des IIM B chez les nourrissons âgés de moins d'un an a présenté une évolution similaire. Au cours de la période 2014 à 2019, entre 1 et 5 décès des IIM B ont été rapportés chaque année chez les nourrissons âgés de moins d'un an.

Au cours de la période 2014 à 2019, 45% des cas sont survenus avant l'âge de 5 mois et 55% entre 5 et 11 mois.

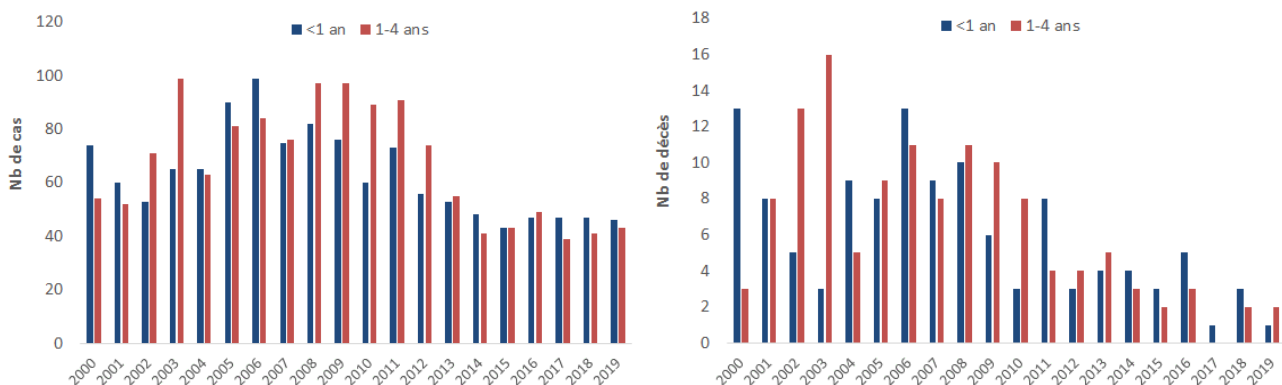
Figure 6. Nombre de cas des IIM B selon l'évolution clinique chez les nourrissons de moins d'un an en France, 2000 à 2019



(4)

Au cours des dernières années (2014 à 2019), on observait un nombre similaire de cas et de décès chez les nourrissons de moins d'un an et chez les enfants de 1 à 4 ans (dans chaque groupe d'âge : 40 à 50 cas par an, 0 à 5 décès par an, Figure 7).

Figure 7. Nombre annuel de cas des IIM B (gauche) et nombre de décès (droite) chez les jeunes enfants en France, 2000 à 2019

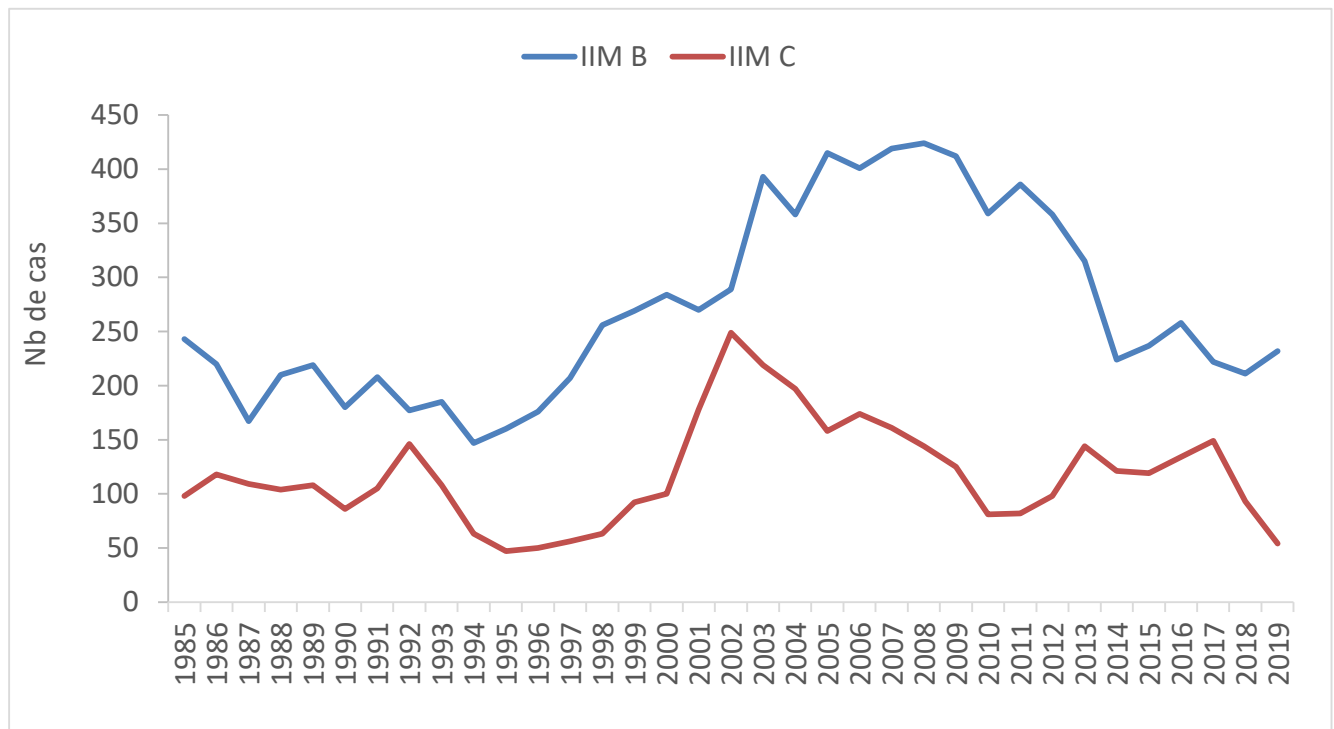


(4)

Les IIM C présentent une évolution par cycles épidémiques liés à l'émergence de clones hypervirulents. Deux pics épidémiques ont été observés en 1991 et 2002 (Figure 8). Entre 2002 et 2010, une diminution de l'incidence des IIM C a été observée, puis elle a augmenté à nouveau entre 2011 et 2017. Les données épidémiologiques et microbiologiques suggéraient en 2009 le démarrage d'un nouveau cycle épidémique des IIM C en lien avec l'expansion d'un nouveau clone du cc11.

L'épidémiologie des IIM B n'est pas cyclique et se caractérise par la coexistence de nombreux clones hyperinvasifs. Certains clones peuvent diffuser plus largement et être à l'origine de phénomène d'hyperendémie ou de situations épidémiques localisées.

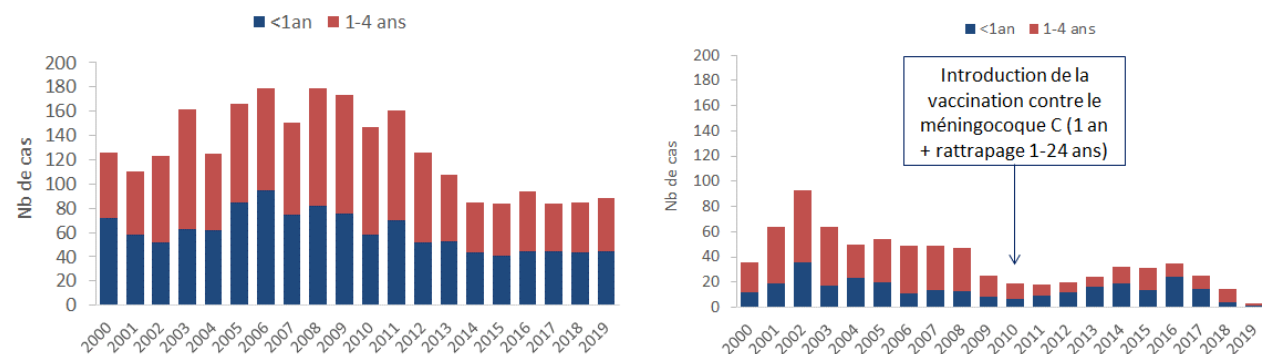
Figure 8. Nombre de cas des IIM C et des IIM B par an en France, 1985 à 2019



(4)

Chez les enfants de moins de 5 ans, le sérotype B est très nettement majoritaire et représentait 70 à 72% des cas en 2019. En particulier, au cours des dernières années, le nombre de cas des IIM B chez les enfants âgés de moins de 5 ans était nettement plus élevé que le nombre de cas des IIM C observé en 2010 avant l'introduction de la vaccination contre les méningocoques C (Figure 9). Toutefois en 2009, des données suggéraient le démarrage d'un nouveau cycle épidémique des IIM C à partir d'un clone hypervirulent, ce qui a été confirmé dans les années qui ont suivi.

Figure 9. Nombre de cas des IIM chez les jeunes enfants selon le sérotype (gauche : IIM B / droite : IIM C)

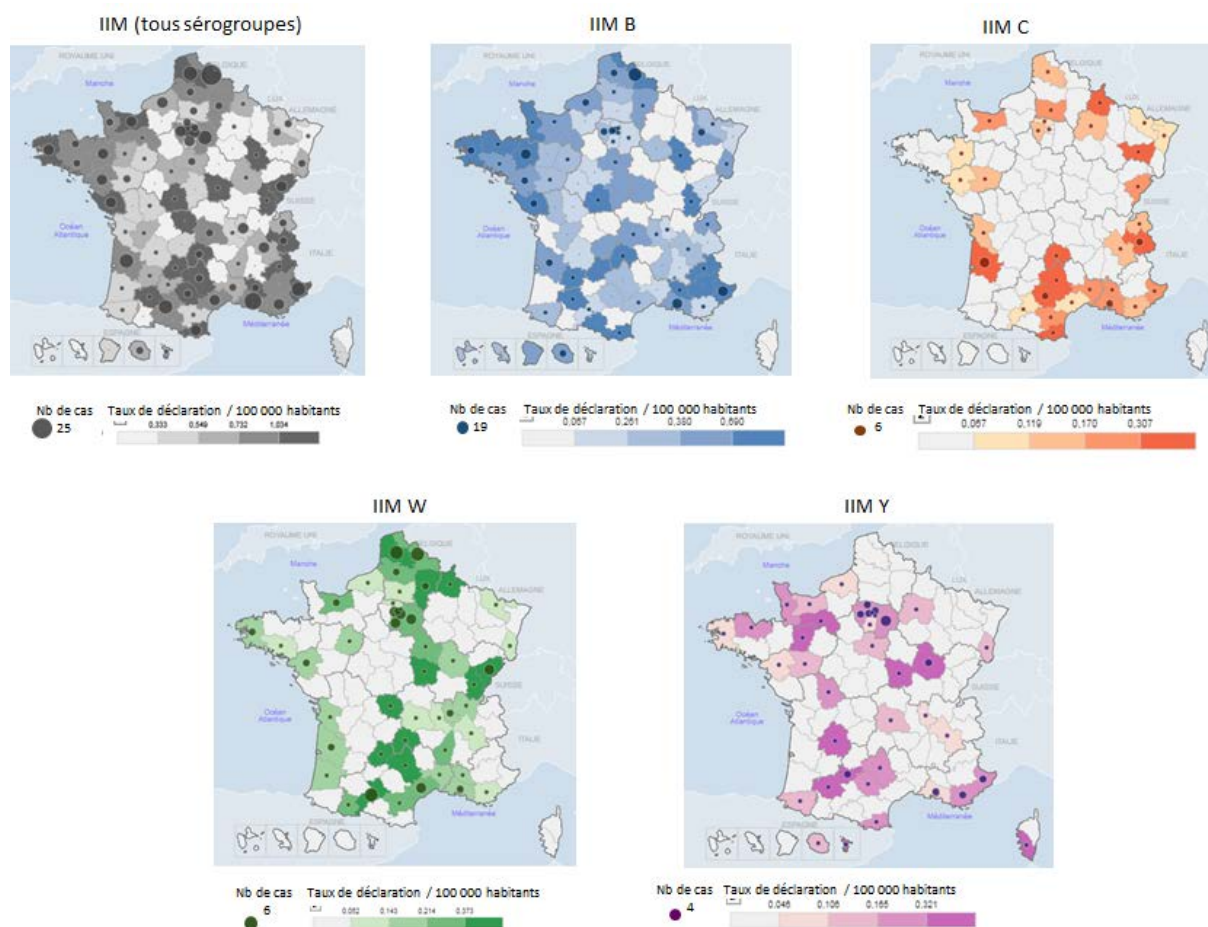


2.3.2. Distribution des cas par région de résidence

Les taux départementaux de déclaration des IIM variaient selon le sérotype (Figure 10). En ne considérant que les régions métropolitaines, les régions présentant un taux de déclaration standardisé supérieur ou égal au 90ème percentile étaient les suivantes :

- IIM B (90e percentile : 0,56) : Bretagne avec un taux de 0,79 / 100 000 habitants et Provence-Alpes Côte d'Azur (PACA) avec un taux de 0,57 / 100 000 habitants ;
- IIM C (90e percentile : 0,16) : Occitanie avec un taux de 0,18 / 100 000 habitants et PACA avec un taux de 0,16 cas / 100 000 habitants
- IIM W (90e percentile : 0,28) : Bourgogne Franche Comté avec un taux de 0,30 / 100 000 habitants et Hauts de France avec un taux de 0,28 / 100 000 habitants
- IIM Y (90e percentile : 0,13) : Ile-de-France avec un taux de 0,14 / 100 000 habitants
- Pour aucune de ces régions et aucun des sérogroupes, ces taux de déclaration ne représentaient une alerte en l'absence de regroupements spatio-temporels de cas.

Figure 10. Taux de déclaration et nombre de cas d'infections invasives à méningocoques par département de résidence (après standardisation sur l'âge), France, 2019.



Cartes disponibles sur GÉODES, l'observatoire cartographique de Santé publique France (<https://geodes.santepubliquefrance.fr>) (4)

2.3.3. Gravité et pronostic de la maladie

Parmi les 459 cas notifiés, la notion de *purpura fulminans* était rapportée dans la fiche de DO pour 92 cas (20 %). Cette proportion variait selon le séro groupe : 25 % pour les IIM B, 13 % pour les IIM C, 19 % pour les IIM W et 7 % pour les IIM Y ($p=0,02$).

L'évolution clinique était renseignée pour 409 cas (89 %). La proportion de données manquantes pour l'évolution clinique était de 11 % alors qu'elle était inférieure à 2 % les années précédentes. Cette diminution de la complétude pour l'évolution clinique est à mettre en relation avec les difficultés à recueillir rétrospectivement cette information lors de la validation des données en 2020 dans le contexte de l'épidémie de COVID-19. En considérant que les décès surviennent dans un délai court après

l'hospitalisation des cas, et que ces épisodes sont le plus probablement rapportés dès le signalement aux ARS, la létalité a été calculée en considérant comme guéris les cas ayant une évolution clinique non renseignée pour avoir des données comparables aux années précédentes.

En 2019, 55 (12 %) décès ont été rapportés et 24 cas ont présenté des séquelles précoces (diagnostiquées en phase aiguë et notifiées sur la fiche de DO). La létalité était comparable à celle observée les années précédentes (létalité comprise entre 9 et 12 % depuis 2013).

Comme les années précédentes, la létalité était plus importante en présence (23 %) qu'en l'absence (9 %) de *purpura fulminans* ($p < 0,001$). Les données de létalité par âge et par séro-groupe sont présentées dans le Tableau 6. La létalité la plus faible était observée pour les IIM B (7 %) et la plus élevée pour les IIM W (27 %).

Tableau 6. Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoques par groupe d'âge et par séro-groupe, France entière, 2019.

	IIM (tous séro-groupe)		IIM B		IIM C		IIM W		IIM Y	
	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)
<1 an	65	6 (9%)	45	1 (2%)	1	-	13	4 (31%)	4	1
1-4ans	62	4 (6%)	43	2 (5%)	2	-	12	2 (17%)	2	-
5-14 ans	33	1 (3%)	24	-	0	-	3	1	1	-
15-24 ans	93	4 (4%)	54	-	10	1 (10%)	16	3 (19%)	13	-
25-59 ans	104	16 (15%)	48	5 (10%)	18	3 (17%)	22	8 (36%)	11	-
60 ans et +	102	24 (23%)	26	8 (31%)	23	3 (13%)	27	7 (26%)	23	6 (26%)
Total	459	55 (12%)	240	16 (7%)	54	7 (13%)	93	25 (27%)	54	7 (13%)

(4)

NB 1 : 50 cas avec évolution non renseignée considérés comme guéris dans les calculs de létalité

NB 2 : la létalité n'est calculée que pour les catégories dans lesquelles le dénominateur est supérieur à 10

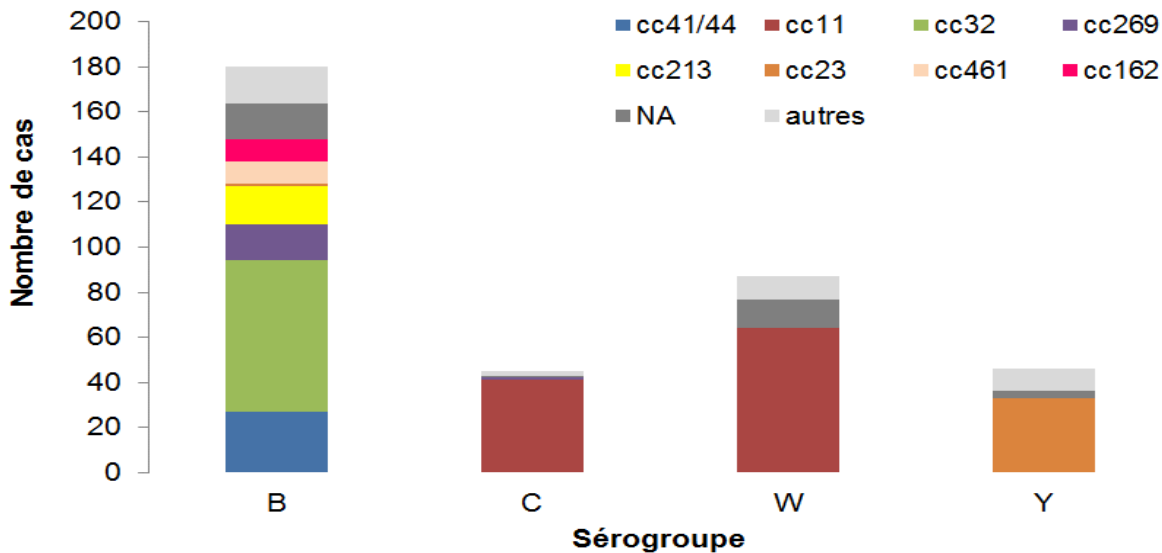
2.3.4. Confirmation du diagnostic et caractérisation des souches

En 2019, 454 cas ont été confirmés biologiquement dont 448 (98 %) par culture et/ou PCR. La culture (associée ou non à une PCR) a été réalisée pour 365 cas soit 80 % des cas déclarés.

Les complexes clonaux (cc) des méningocoques invasifs ont été déterminés à partir des données de séquençage du génome entier par le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae* pour 358 cas (78 %), correspondant aux cas pour lesquels un isolat, un extrait d'acide désoxyribonucléique (ADN) ou un échantillon positif lui ont été transmis. Les complexes clonaux les plus fréquents en 2019 étaient le cc11 (29 %), le cc32 (19 %), le cc41/44 (7,5 %) et le cc23 (9,5 %). Les souches du séro-groupe B étaient hétérogènes et appartenaient à plusieurs complexes clonaux alors que les souches des autres sérogroupe étaient plus homogènes et dominées par un complexe clonal majoritaire

(Figure 11). Comme les années précédentes, les méningocoques B appartenait quasiment exclusivement aux cc32, cc41/44, cc269, cc213, cc461, cc162. Les souches de séro groupe C et W appartenaient en majorité au cc11, et les souches Y au cc23.

Figure 11. Répartition des cas d'infections invasives à méningocoques notifiées selon les principaux complexes clonaux (Multi Locus Sequence Type) et les sérogroupes identifiés par le CNR des méningocoques et Haemophilus influenzae, France entière, 2019.



(4)

2.3.5. Situations inhabituelles et grappes de cas liées au séro groupe B

En 2019, plusieurs regroupements spatio-temporels de cas ont fait l'objet d'investigations par les ARS, le CNR des méningocoques et Santé publique France.

Pour rappel, lors de ces situations inhabituelles, les investigations épidémiologiques et microbiologiques permettent de conduire une analyse du risque et orientent les mesures de gestion à mettre en place dans la population concernée. Des seuils et critères sont définis dans l'instruction N° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 et sont utilisés pour la prise de décision pour la mise en place d'actions de vaccination élargies (10). Ces seuils permettent de caractériser les épisodes en fonction du taux d'incidence dans la population dans la zone géographique considérée, du nombre de cas et du délai entre les cas. Pour les IIM B, un algorithme décisionnel est utilisé pour évaluer l'opportunité de la vaccination par le vaccin BEXSERO® selon des critères définis par HCSP (7). Ainsi, le vaccin BEXSERO® n'est pas recommandé autour des cas sporadiques mais il est recommandé pour certaines situations inhabituelles (foyers de cas, épidémie, hyperendémie localisée) selon l'évaluation du risque effectuée par les autorités sanitaires et si la souche est couverte par BEXSERO®.

2.3.5.1. Hyperendémie des IIM B en Vendée

Huit cas des IIM B ont été rapportés en Vendée entre les mois d'avril et décembre 2019, soit un nombre nettement supérieur à celui observé les années précédentes (entre 0 et 4 cas par an entre 2010 et 2018). Cette situation de sur-incidence observée en 2019 semblait être liée à deux types de transmission distincts : un phénomène clonal en Centre Vendée lié à l'implantation de souches du ST-7460 (3 cas), auquel s'ajoutaient d'autres cas non reliés à ce foyer (4 souches non-ST-7460 et différentes entre elles). Pour un cas, le génotype n'a pas pu être déterminé.

Les cas ont concerné des jeunes enfants, des adolescents, des jeunes adultes et un adulte plus âgé (50-60 ans). Cette situation répondait aux critères définis pour caractériser les foyers d'hyperendémie

des IIM B avec un taux d'incidence supérieur à 3 / 100 000 habitants et au-moins 4 cas des IIM B liés à des souches identiques ou non différenciables dans un délai de 8 mois. Une réunion d'expertise multidisciplinaire a été organisée pour discuter de l'éventualité d'une vaccination par BEXSERO®. En raison des caractéristiques microbiologiques des souches, présentant une diversité clonale et ayant une couverture variable par BEXSERO®, la situation n'a pas donné lieu à l'organisation d'une campagne de vaccination dans la population. Aucun nouveau cas des IIM B n'a été rapporté en Vendée depuis le mois de décembre 2019.

Les souches du ST-7460 semblent être en expansion en France ces dernières années. Le nombre de cas du ST-7460 est passé de 11 cas en 2015 à 38 cas en 2019. Les régions de l'ouest de la France sont plus particulièrement concernées.

2.3.5.2. Grappes de cas des IIM B

Les grappes de cas correspondent à la survenue de deux cas ou plus, rattachables à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées, anormalement rapprochés dans le temps, dans une même collectivité ou groupe social.

Deux grappes de cas des IIM B ont été déclarées en 2019. Chaque grappe comprenait 2 cas. Le contexte de survenue de ces cas est précisé dans le Tableau 7.

Tableau 7. Grappes de cas des IIM B déclarées en France en 2019.

Département	Liens ou collectivité	Délai entre les cas	Sérogroupe (complexe clonal)	Mesures de gestion
Finistère	Foyer familial	3 jours	B (cc 60)	Antibioprophylaxie pour les membres de la famille
Pyrénées-Orientales	Foyer familial	<1 jour	B (cc 269)	Antibioprophylaxie pour les sujets contacts

(4)

2.3.6. Spécificité de l'année 2020

Les données préliminaires pour l'année 2020 montrent une chute du nombre de cas des IIM à partir du mois d'avril 2020 par rapport aux années précédentes : 87 cas ont été déclarés entre les mois d'avril et novembre 2020 (vs. 239 cas pour la même période en 2018, 269 cas en 2019). La diminution concerne l'ensemble des sérogroupe (Tableau 8) et est particulièrement marquée pour le sérogroupe W, avec une rupture nette de l'augmentation des IIM W qui était observée jusqu'en 2019. Cette diminution est le plus probablement liée au confinement instauré en France entre les mois de mars et de mai 2020, ainsi qu'au maintien des mesures recommandées à la population pour lutter contre l'épidémie de COVID-19 (distanciation, gestes barrières, port du masque) ayant un effet sur la transmission des germes invasifs associés à un portage muqueux respiratoire (dont les méningocoques) et des autres agents pathogènes viraux respiratoires (11). Cette évolution entraîne des incertitudes sur la situation épidémiologique future et sur les modifications de la stratégie vaccinale qu'elle ferait envisager.

Tableau 8. Nombre de cas des IIM déclarés entre le 1er avril et le 30 novembre, France 2018 à 2020 (données provisoires pour l'année 2020)

Année	Nb total de cas des IIM	Nb total de cas séro-groupés	IIM B	IIM C	IIM W	IIM Y
2018	239	234	123	48	33	30
2019	269	261	144	27	53	29
2020*	87	81	57	10	7	4

Santé publique France

2.3.7. Conclusion

En 2019, 459 cas des IIM ont été déclarés en France, dont 449 avec un séro-groupe caractérisé : 240 (53 %) cas de séro-groupe B, 93 (21 %) cas de séro-groupe W, 54 (12 %) cas de séro-groupe C, 54 (12 %) cas de séro-groupe Y, et 8 (2 %) cas dus à un autre séro-groupe. Avec 55 décès, la létalité était de 12%, comparable aux années précédentes.

L'incidence se situe dans les fluctuations observées les années précédentes. Toutefois les tendances sont différentes selon le séro-groupe.

Depuis cinq ans environ on ne note pas d'évolution des déclarations des IIM B (Figure 4, page 34 ; Figure 13, page 49). L'incidence de la maladie pour 100 000 habitants depuis 2014 est plus faible que l'incidence observée entre les années 2003 et 2011. L'incidence moyenne pour l'ensemble de la population en 2019 était de 0,36 pour 100 000 habitants, alors qu'au cours de la période 2003 à 2011, elle était d'environ 0,60 pour 100 000. La raison de cette baisse n'est pas claire. La létalité globale des IIM du séro-groupe B est la plus faible, elle est de 7 % alors qu'elle est de 27 % pour le séro-groupe W. Le séro-groupe B est resté toutefois majoritaire globalement et a continué à affecter plus particulièrement les jeunes enfants (88 cas en 2019 chez des enfants âgés de moins de 5 ans). Seize décès liés aux IIM B ont été déclarés dont 3 chez des enfants de moins de 5 ans. Par ailleurs, un foyer d'hyperendémie des IIM B a été identifié en Vendée en 2019 avec à la fois un phénomène de transmission clonale de souches du ST-7460 et d'autres cas non reliés à ce foyer. Les données génomiques montrent toute l'importance de la caractérisation des souches par le CNR pour mieux comprendre les transmissions. De plus, l'analyse de la couverture des souches par le vaccin BEXSERO® a été importante dans l'évaluation : du fait d'une couverture incomplète des souches, il a été décidé de ne pas conduire de vaccination élargie en Vendée. Aucun nouveau cas des IIM B n'a été rapporté dans ce département en 2020, mais il n'est pas possible de savoir si cela est lié à l'évolution naturelle du phénomène d'hyperendémie ou à l'effet du confinement instauré en France à partir du mois de mars 2020 qui a entraîné une diminution de la transmission d'autres pathogènes respiratoires.

Le nombre de cas des IIM C a chuté en 2018 puis encore en 2019, dans toutes les tranches d'âge, avec une baisse surtout remarquable chez les nourrissons et les jeunes enfants, témoignant de l'impact direct de la vaccination des nourrissons à 5 mois mise en place en 2017 puis de l'extension de l'obligation vaccinale en 2018. On note également une diminution de la mortalité globale liée aux IIM C (7 décès liés à des IIM C rapportés en 2019 contre 11 en 2018 et 21 en 2017).

L'année 2019 est également marquée par une reprise de l'augmentation des IIM W, qui devient donc le deuxième séro-groupe le plus fréquent en France. L'augmentation observée depuis 2015 est particulièrement notable chez les jeunes enfants (y compris les nourrissons âgés de moins d'un an), les jeunes adultes et les personnes âgées de 65 ans et plus. La létalité associée aux IIM W restait élevée en 2019 (25 décès, soit 27 %) et bien supérieure à celle observée pour les autres sérogroupes.

Concernant les IIM Y, l'incidence était comparable aux années précédentes avec une prédominance de cas rapportés parmi les personnes âgées.

Enfin 7 cas des IIM dus au séro groupe X ont été rapportés en 2019 (vs. entre 0 et 3 cas les années précédentes). Ce séro groupe est assez rare en France mais est plus fréquent dans les pays d'Afrique subsaharienne.

La diminution des IIM en 2020 est probablement liée à l'ensemble des mesures de lutte contre l'épidémie de COVID-19 ayant un effet sur la transmission des autres pathogènes respiratoires. Cette évolution est donc conjoncturelle et entraîne des incertitudes sur la situation épidémiologique future.

Au total, parmi les infections invasives à méningocoques, les IIM B sont majoritaires. Elles affectent plus particulièrement les nourrissons et les enfants. Toutefois, même sans prendre en compte l'année 2020, l'incidence des IIM B est à son niveau le plus faible et stable depuis 5 ans environ, après une période de décroissance, en particulier chez les enfants de moins d'un an. L'incidence moyenne pour l'ensemble de la population en 2019 était de 0,36 pour 100 000 habitants, alors qu'au cours de la période 2003 à 2011, elle était d'environ 0,60 pour 100 000. La raison de cette baisse n'est pas claire. La létalité des IIM B est la plus faible.

Globalement, l'évolution de la situation épidémiologique des IIM B depuis les travaux du HCSP et la publication des recommandations en 2013 n'est pas en faveur d'une évolution de ces recommandations.

2.4. Couverture des souches

Pour évaluer l'impact potentiel de BEXSERO® sur l'incidence des IIM B en France et dans d'autres pays européens, des isolats de souches invasives de méningocoques du séro groupe B de l'année épidémiologique 2007-08 ont été utilisés pour évaluer la couverture de souche du vaccin (12). Ces données sont les seules données publiées concernant la couverture des souches de BEXSERO® sur les souches circulant en France, et elles ont été prises en compte par le HCSP en 2013.

Entre juillet 2007 et juin 2008, 1052 souches ont été collectées en Angleterre et au Pays de Galles, en Allemagne, en Italie, en Norvège et en France. Le système de typage de l'antigène méningococcique (MATS) a été lié au typage de séquences multilocus et au typage de séquences antigéniques.

Le critère retenu était la présence d'au moins un antigène contre lequel existait une activité relative supérieure au seuil minimal (PBT : 0-021 pour le fHbp, 0-294 pour le NHBA et 0-009 pour le NadA) ou la présence de PorA P1.4. La relation entre le MATS et l'activité bactéricide du sérum avec complément humain a été établie à partir de sérums poolés post vaccination. Les souches ne répondant pas à ces critères ont été considérées comme non couvertes par le vaccin.

La couverture de souches prévue en France s'élevait à 85 % [IC 95 % : 69 ; 93], supérieure à la couverture estimée de la majorité des pays de l'étude (

Tableau 9). L'étude a été réalisée sur une période correspondant à une année épidémiologique (juillet 2007 à juin 2008), ce qui signifie que les estimations ne sont pas affectées par le caractère saisonnier de l'incidence des IIM. L'étude a également montré que la moitié des souches étudiées seraient couvertes par plus d'un antigène du vaccin.

Des données plus récentes, non publiées mais partagées avec la HAS par le CNR, concernant des souches isolées durant l'année épidémiologique 2013-14, suggèrent que la couverture potentielle de souches en France aurait diminué (13).

Tableau 9. Couverture de souches prévue de BEXSERO® dans différents pays européens.

Pays	Couverture de souche prévue
Angleterre et Pays de Galles	73 % [IC 95 % : 57 ; 87]
France	85 % [IC 95 % : 69 ; 93]
Allemagne	82 % [IC 95 % : 69 ; 92]
Italie	87 % [IC 95 % : 70 ; 93]
Norvège	85 % [IC 95 % : 76 ; 98]
République tchèque	74 % [IC 95 % : 58 ; 87]
Espagne	69 % [IC 95 % : 48 ; 85]
Ensemble <i>(à l'exclusion de la République tchèque et de l'Espagne)</i>	78 % [IC 95 % : 63 ; 90]

(12)

Une étude comparant le schéma de vaccination 2+1 au schéma de vaccination 3+1 quant à la couverture de souches n'a révélé aucune différence entre les deux schémas (14). L'activité bactéricide des sérums prélevés lors d'un essai clinique sur l'immunogénicité de différents schémas de vaccination chez les nourrissons et les enfants (15) est comparable dans les deux schémas.

En conclusion, la couverture potentielle des souches évaluée en France en 2007-2008 était de 85 %, elle a été prise en compte par le HCSP pour ses recommandations de 2013. Il n'existe pas d'étude plus récente publiée en France mais des données non publiées du Centre National de Référence suggèrent une diminution de cette couverture.

La couverture des souches ne semble pas affectée par le schéma de vaccination.

3. Revue de la littérature

3.1. Recommandations internationales

Plusieurs pays et régions recommandent que tous les nourrissons reçoivent BEXSERO® dans le cadre de leur programme de vaccination chez les nourrissons (Tableau 10).

Seize pays recommandent la vaccination BEXSERO® pour les personnes présentant un risque accru des IIM, et plusieurs de ces pays ont des recommandations pour tous les nourrissons, en utilisant le schéma 3+1 ou le schéma 2+1.

Tableau 10. Recommandations internationales actuelles du vaccin BEXSERO®

Pays	Recommandation	Schéma vaccinal chez les nourrissons
Allemagne	Populations à risque	
	Région Saxe : ≥ 2 mois jusqu'à 18 ans inclus	3+1
Andorre	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1
Australie	Populations à risque	
	Région Australie du Sud : Nourrissons ≥ 2 mois, avec rattrapage chez les adolescents de 17 - 21 ans	2+1
Autriche	Nourrissons de 2 mois - 2 ans	2+1
Belgique	Populations à risque	
	Nourrissons de 2 mois - 5 ans	3+1
	Adolescents de 15 - 19 ans	
Canada	Situations d'épidémie et zones d'hyperendémie	
Espagne	Populations à risque	
	Situations d'épidémie et zones d'hyperendémie	
	Régions Castille et Léon, îles Canaries et Andalousie : Nourrissons à l'âge de 3 mois	2+1
Etats-Unis	Populations à risque dont les enfants et adolescents de 10 - 18 ans	
	Situations d'épidémie	
	Adolescents et jeunes adultes de 16 - 23 ans ne présentant pas un risque élevé	
Irlande	Populations à risque	
	Situations d'épidémie	
	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1
Italie	Populations à risque	
	Nourrissons de 2 mois - 2 ans	3+1 ou 2+1
Lituanie	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1

Malte	Populations à risque	
	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1
Portugal	Populations à risque	
	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1
République tchèque	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1
	Adolescents	
Royaume-Uni	Populations à risque	
	Situations d'épidémie	
	Nourrissons ≥ 2 mois	2+1
Saint-Marin	Nourrissons ≥ 2 mois	3+1

Les recommandations varient dans chaque pays, de même que la source de financement des programmes de vaccination. Le Royaume-Uni, Andorre, Saint-Marin, l'Irlande, l'Italie, la République Tchèque, le Portugal, Malte, la Lituanie et l'Australie du Sud recommandent la vaccination BEXSERO® pour tous les nourrissons, la prise en charge est faite à 100% par les fonds publics. D'autres pays recommandent la vaccination de ce groupe d'âge, mais le programme est financé par des fonds privés. La vaccination du nourrisson y est beaucoup plus fréquente qu'en France (comme en Allemagne, Belgique, Espagne et Grèce).

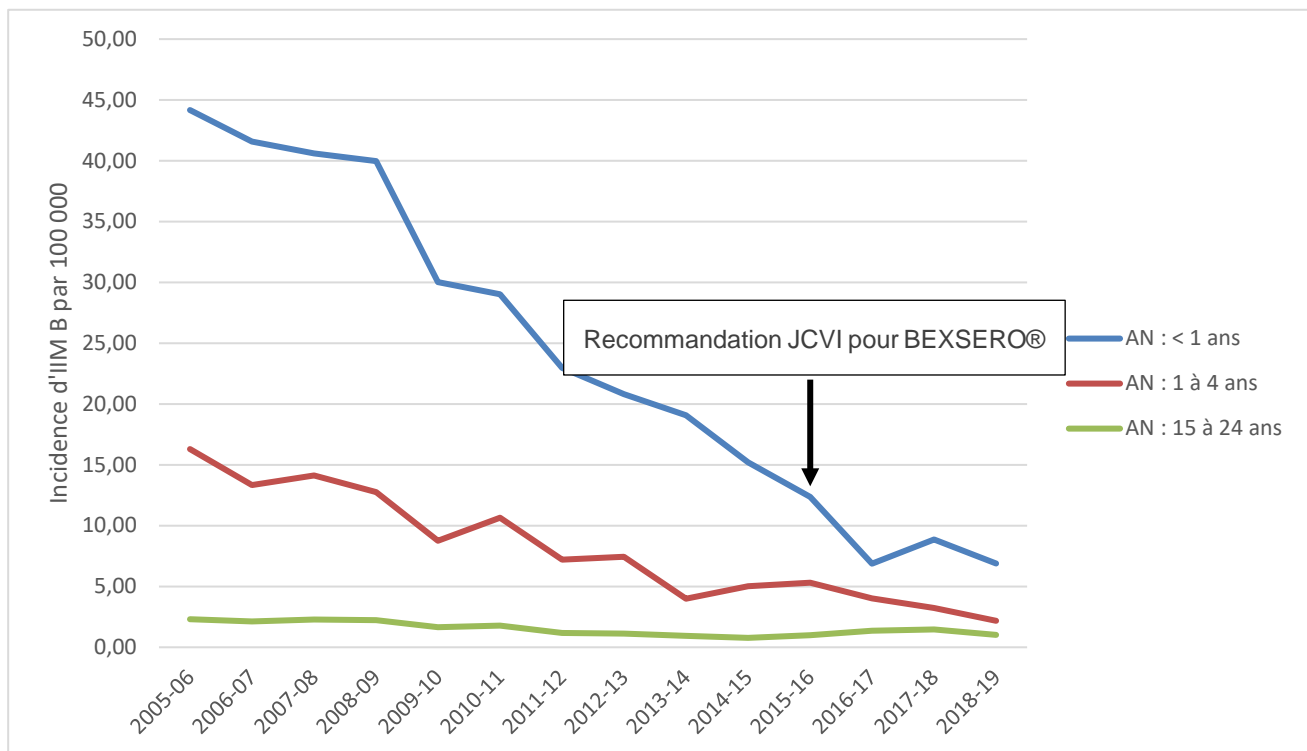
A titre d'exemple, le Royaume-Uni a recommandé la vaccination de tous les nourrissons âgés de 2 mois et plus en septembre 2015 avec BEXSERO®, à la suite d'une évaluation réalisée par le « *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* » (JCVI) qui comprenait une évaluation économique.

Avant cette recommandation, l'incidence des IIM B chez les nourrissons de moins d'un an en Angleterre était de 18,8 pour 100 000 (année épidémiologique 2013 à 2014) et de 15,1 pour 100 000 (année épidémiologique 2014 à 2015) (Figure 12). En comparaison, l'incidence des IIM B dans la même tranche d'âge en France se situait entre 6,8 (année civile 2013) et 5,6 (année civile 2015) pour 100 000 (Figure 13) et n'a pas évolué en 2019. Les situations épidémiologiques de la France en 2019 et du Royaume-Uni en 2015 sont donc différentes ; l'incidence au Royaume-Uni était à l'époque beaucoup plus élevée, et correspondait à la fois à un plus grand besoin d'intervention et à une situation où la vaccination aurait plus de chances d'être coût-efficace.

L'évaluation économique anglaise a indiqué à l'époque que le vaccin serait coût-efficace (RDCR < 20 000 £ par année de vie ajustée par la qualité (QALY), 25 420 € par QALY) si le vaccin coûtait 3 £ (3,80 €) par dose (16). L'analyse a également supposé que la vaccination réduirait de 30 % le portage des méningocoques, hypothèse finalement non démontrée aujourd'hui. L'évaluation économique incluait les coûts liés aux litiges qui seraient pris en charge par le service national de santé au Royaume-Uni (litiges dus aux séquelles et coûts à long terme résultant de l'infection), ces coûts ne sont généralement pas inclus dans les évaluations médico-économiques des vaccins au Royaume-Uni ou en France. Le JCVI a recommandé d'appliquer des facteurs d'ajustement aux bénéfices et aux coûts lorsqu'il y a de bonnes raisons de penser que les bénéfices et les coûts estimés sont sous-estimés, ce qui a été jugé pertinent en raison de la nature à long terme des conséquences des IIM B. L'analyse a également pris en compte les coûts supplémentaires et l'impact sur la qualité de vie de la famille ou de l'entourage de la personne infectée, qui ne sont généralement pas inclus dans les analyses économiques des vaccins au Royaume-Uni ou en France.

Les figures 12 et 13 et le Tableau 2 (page 24) montrent l'évolution de l'incidence des IIM B en Angleterre et en France sur plus d'une décennie. L'incidence des IIM B en Angleterre a spontanément (sans vaccination) diminué depuis 2005-06, passant de près de 45 cas pour 100 000 à environ 15 cas pour 100 000 en 2015-16, et se situe entre 6,8 et 8,8 pour 100 000 depuis 2016-17, première année épidémiologique complète depuis le début de la vaccination contre les IIM B. L'incidence des IIM B a donc diminué avant l'introduction de la vaccination sans explication évidente. La tendance existe aussi en France, notamment pour les nourrissons de moins d'un an, avant 2013, mais les niveaux d'incidence sont nettement inférieurs.

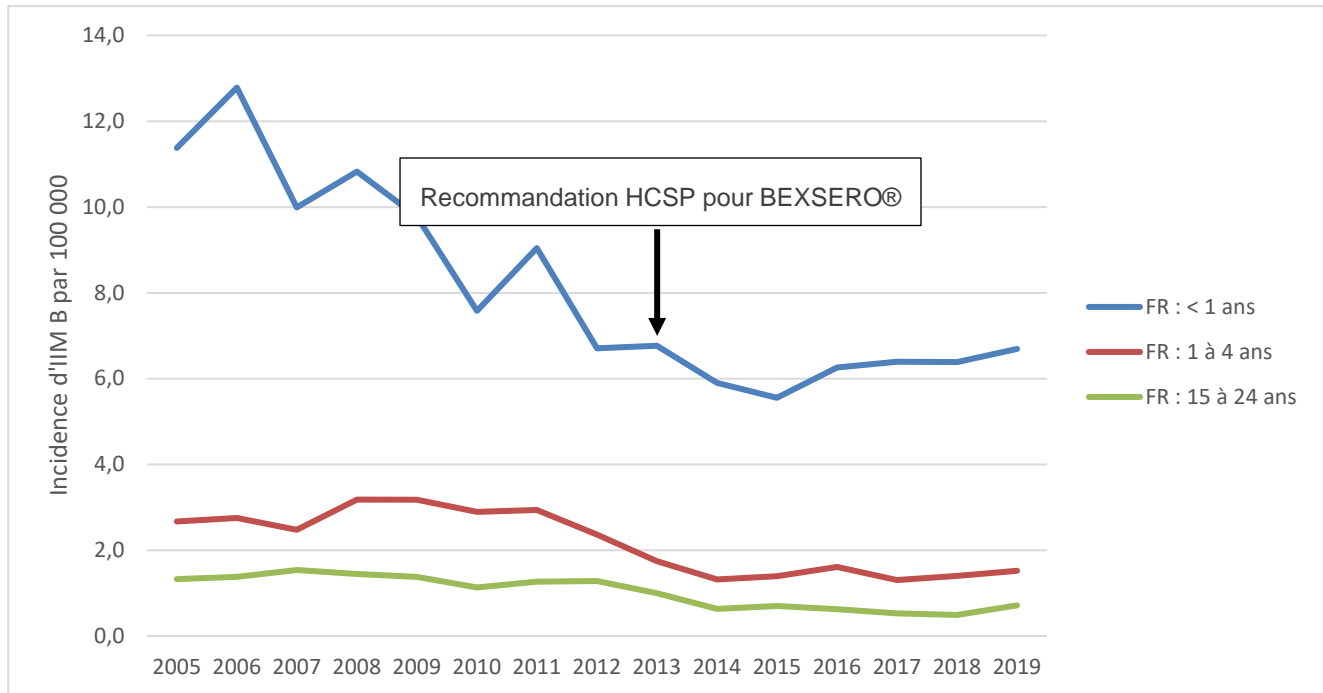
Figure 12. L'incidence pour 100 000 des IIM B chez les nourrissons, les enfants et les adolescents en Angleterre entre 2005-06 et 2018-19. Les données sont présentées en années épidémiologiques, du 1er juillet de l'année N au 30 juin de l'année N+1.



Public Health England

Au total, le programme de vaccination généralisé des nourrissons au Royaume-Uni a été instauré en 2015 alors que l'incidence diminuait nettement depuis une dizaine d'année ; la situation épidémiologique était encore très différente de celle de la France, avec une incidence beaucoup plus élevée (15 cas/100000 en 2015-2016 versus 5,6/100000 en France). Après l'instauration du programme l'incidence a nettement diminué mais pour atteindre un niveau comparable à celui de la France.

Figure 13. L'incidence pour 100 000 des IIM B chez les nourrissons, les enfants et les adolescents en France entre 2005 et 2019. Les données sont présentées en années civiles.



(4)

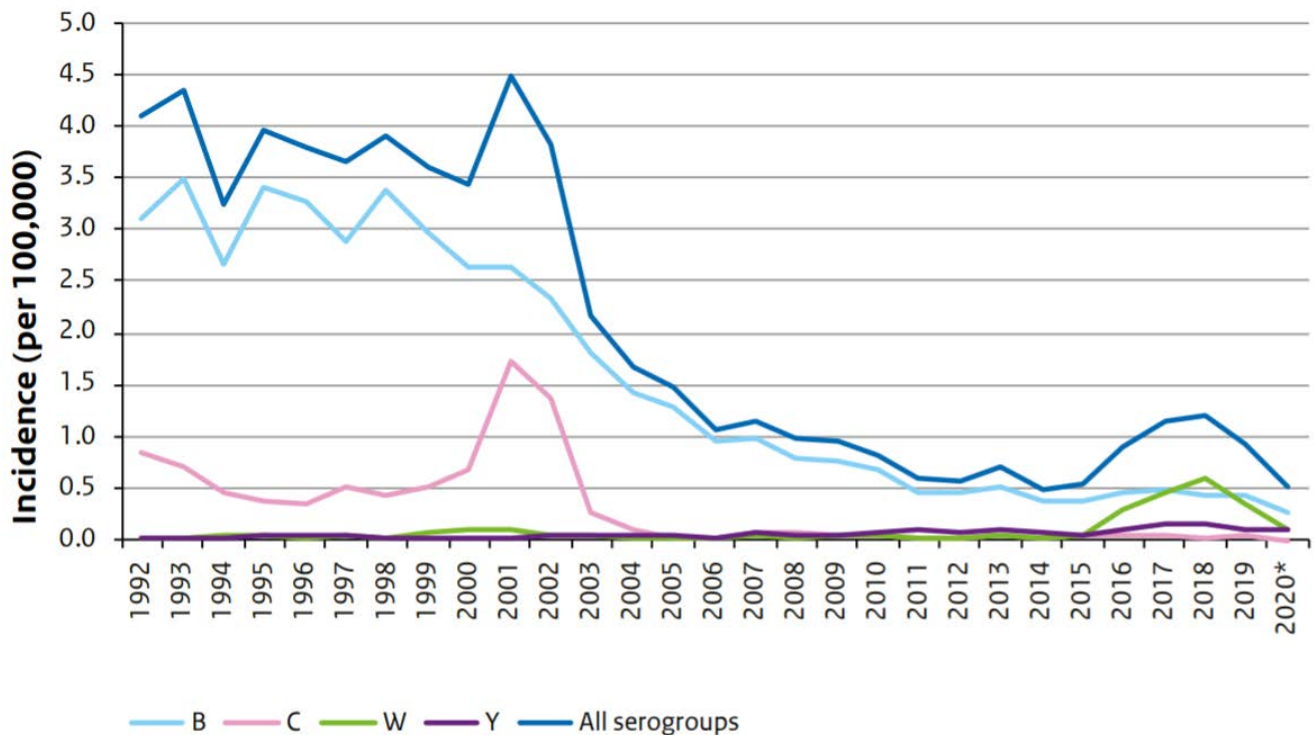
Une baisse similaire de l'incidence des IIM B a également été observée aux Pays-Bas depuis la fin des années 1990, malgré l'absence de vaccination généralisée contre les IIM B dans ce pays (Figure 14). L'incidence globale des IIM B y est stable à 0,5 cas/100 000 par an depuis 2011 (17).

Le Comité des vaccinations du Conseil de la santé des Pays-Bas n'a pas inclus la vaccination contre les IIM B dans le programme national de vaccination, mais a recommandé la vaccination uniquement aux personnes présentant un risque élevé de la maladie.

Au moment de la publication de l'avis sur la vaccination, le Comité des vaccinations du Conseil de la santé a invoqué la question de l'efficacité du vaccin, la question du rapport coût-efficacité du vaccin aux Pays-Bas et la question de la couverture des souches aux Pays-Bas, en particulier chez les enfants âgés de 0 à 4 ans pour lesquels une analyse intermédiaire a déterminé que 54 % des souches en circulation seraient couvertes par BEXSERO® (cette estimation a été récemment mise à jour et serait de 58 % [IC 95 % : 43 ; 72] (18)).

Au total, la recommandation d'une vaccination de tous les nourrissons semble de plus en plus fréquente. Toutefois, la tendance évolutive de l'épidémiologie des IIM B hors vaccination est en faveur d'une décroissance de l'incidence depuis plusieurs années et dans plusieurs pays.

Figure 14. L'incidence des infections invasives à méningocoques aux Pays-Bas pour les sérogroupes B, C, W, Y et tous les autres sérogroupes de janvier 1992 à juin 2020.



(19)

3.2. Immunogénicité

Depuis la publication de la recommandation du HCSP en 2013, plusieurs études et deux revues systématiques (20, 21, 22) ont été publiées sur l'immunogénicité de BEXSERO®. Les évaluations de l'immunogénicité de BEXSERO® sont importantes car il est difficile d'évaluer l'efficacité du vaccin, étant donné la rareté des IIM dans la population cible en France. L'activité bactéricide mesurée en hSBA est le corrélant immunologique de protection contre les IIM et est accepté pour l'homologation du vaccin (23).

3.2.1. Chez les nourrissons et les enfants

3.2.1.1. Revues systématiques et méta-analyses

Deux revues systématiques sur l'immunogénicité de BEXSERO® chez l'enfant ont été publiées depuis 2013. La première a été publiée la même année que la recommandation du HCSP (20) et tient compte des essais cliniques qui ont évalué l'immunogénicité de BEXSERO® publiés avant février 2013. L'immunogénicité a été évaluée dans des échantillons de sérum prélevés avant la première dose et un mois après la dose finale du vaccin à l'étude, sauf dans deux essais qui ont également évalué l'immunogénicité un mois après chaque dose et/ou immédiatement avant la dernière dose du vaccin à l'étude. Les principaux critères d'évaluation de l'immunogénicité comprenaient

- les taux de séroprotection potentielle correspondant au pourcentage de sujets ayant obtenu après vaccination : un titre sérique en anticorps bactéricides en hSBA supérieur à un seuil défini ou une augmentation (multiplication par 4) du taux d'anticorps bactéricides en hSBA;
- les titres géométriques moyens (MGT) contre les souches du séro groupe B (mesurés par le dosage de l'activité bactéricide en présence du complément sérique humain, hSBA) choisis pour être spécifiques des antigènes individuels contenus dans BEXSERO® et/ou le rapport

géométrique moyen du MGT hSBA entre les échantillons sériques pré-vaccination et post-vaccination.

Après l'administration de trois doses de BEXSERO® (administrées à l'âge de 2, 3 et 4 mois ou de 2, 4 et 6 mois) à des nourrissons n'ayant jamais été vaccinés, la majorité présentait des titres sérologiques d'anticorps bactéricides hSBA contre les souches séro groupe B. Par ailleurs, dans le prolongement de l'étude de phase III, deux doses de BEXSERO® administrées entre 12 et 15 mois à des nourrissons n'ayant jamais été vaccinés et une dose de rappel unique de BEXSERO® administrée à 12 mois à des nourrissons ayant déjà été vaccinés ont provoqué de fortes réactions immunogènes.

La deuxième revue systématique a été publiée en 2018 (21) et évaluait l'immunogénicité de BEXSERO® chez les enfants à partir de données d'essais publiés jusqu'en février 2017, incluant ainsi des données qui n'ont pas été prises en compte par le HCSP en 2013. L'immunogénicité a été évaluée en hSBA, définie comme la proportion d'individus ayant montré une séroconversion (augmentation des titres d'anticorps de quatre fois ou plus entre les périodes de pré-vaccination et de post-vaccination, pour les individus séropositifs avant la vaccination, ou d'anticorps post-vaccination $\geq 1:4$ pour ceux qui étaient négatifs avant la vaccination). Au départ, trois souches de référence ont été utilisées (44-76/SL pour le fHbp, 5/99 pour le NadA, NZ98/254 pour le PorA) avant qu'une quatrième ne soit ajoutée (M10713) pour quantifier l'activité des anticorps spécifiques de l'antigène NHBA. L'immunogénicité a été évaluée 3 jours après la primovaccination (3 doses pour les enfants ≥ 2 mois), 30 jours après la dose de rappel, 6 mois ou plus après la primovaccination et 6 mois ou plus après la vaccination de rappel.

Les résultats de la revue systématique pour les enfants sont présentés dans le Tableau 11.

Cinq enfants ont été inclus dans le seul essai qui a fourni des données de persistance d'anticorps chez des enfants âgés d'un an ou plus : quatre avaient des titres d'anticorps protecteurs contre les souches de 44/76-SL et NZ98/254, et les 5 enfants avaient des titres protecteurs contre les souches 5/99 et M10713.

La persistance de la protection plus de six mois après primovaccination et après une dose de rappel (elle dépend du pourcentage initial de participants qui ont séroconverti) chez les nourrissons et les enfants était de 95 % [IC 95 % : 89,3 ; 99,3] contre la souche 5/99, 75 % [IC 95 % : 40,8 ; 97,8] contre la souche M10713, 62 % [IC 95 % : 25,3 ; 92,5] contre la souche 44/76-SL et 35 % [IC 95 % : 14,8 ; 57,6] contre la souche NZ98/254. Neuf essais contrôlés randomisés ont évalué l'immunogénicité du vaccin chez des enfants 30 jours après l'administration de deux doses de BEXSERO® : les taux de séroconversion étaient supérieurs à 93 % pour toutes les souches dans les analyses *per protocol* et supérieurs à 74 % dans les analyses en intention de traiter.

Dans cinq essais (Tableau 11), l'immunogénicité de BEXSERO® a été directement comparée à celle de vaccins de contrôle (les vaccins MenC ou autres vaccins de routine pour les nourrissons) 30 jours après la primovaccination. Dans les analyses *per protocol* et en intention de traiter, les personnes ayant reçu BEXSERO® étaient 9 à 13 fois plus susceptibles de développer une immunité que celles ayant reçu des vaccins de contrôle, ($p < 0,0001$).

Tableau 11. Proportion d'enfants ayant obtenu une séroconversion contre quatre souches de référence de méningocoques après vaccination avec BEXSERO® et vaccins de contrôle

Children ^a				
	Per-Protocol Analysis		Intention-to-treat Analysis	
	N. studies (Sample)	Seroconversion*, % (95% CI)	N. studies (Sample)	Seroconversion*, % (95% CI)
<u>A. 30 days after primary immunization course</u>				
4CMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	10 (4245)	100 (99.6-100)	10 (4664)	92.7 (87.7-96.5)
- 5/99 strain	10 (4195)	100 (99.6-100)	10 (4666)	91.3 (85.6-95.7)
- NZ98/254 strain	10 (4279)	91.1 (83.6-96.6)	10 (4665)	83.8 (76.0-90.3)
- M10713 strain	5 (974)	91.0 (77.3-99.1)	5 (1137)	86.8 (67.6-98.6)
Controls, 2/3 doses (primary course)** ^φ				
- 44/76-SL strain	3 (530)	4.6 (3.0-6.7)	3 (617)	4.0 (2.5-5.7)
- 5/99 strain	3 (501)	3.5 (1.8-5.8)	3 (616)	3.0 (1.7-4.6)
- NZ98/254 strain	3 (539)	2.7 (1.2-4.7)	3 (617)	2.5 (1.3-3.9)
rMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	4 (239)	97.8 (84.1-100)	4 (280)	80.6 (63.2-93.7)
- 5/99 strain	4 (235)	100 (99.8-100)	4 (280)	82.3 (69.4-92.5)
- NZ98/254 strain	4 (240)	4.8 (0.1-13.4)	4 (280)	3.7 (0.1-10.4)
<u>B. Immediately Pre-booster dose, after primary immunization course</u>				
4CMenB, 3 doses				
- 44/76-SL strain	7 (1397)	66.0 (53.4-77.6)	7 (1849)	49.8 (27.5-72.2)
- 5/99 strain	7 (1400)	98.9 (97.1-99.9)	7 (1846)	78.2 (54.8-94.9)
- NZ98/254 strain	7 (1704)	23.0 (12.6-35.5)	7 (1849)	20.1 (10.8-31.2)
- M10713 strain	4 (474)	46.5 (28.9-64.6)	4 (808)	40.2 (15.5-67.8)
<u>C. 30 days Post-booster dose (after primary immunization course)</u>				
4CMenB, 4 doses (primary course + booster dose)				
- 44/76-SL strain	7 (1354)	100 (99.6-100)	7 (1849)	78.4 (53.8-95.5)
- 5/99 strain	7 (1385)	100 (100-100)	7 (1846)	79.4 (55.8-95.6)
- NZ98/254 strain	7 (1659)	94.9 (90.1-98.3)	7 (1849)	83.1 (74.5-90.2)
- M10713 strain	4 (516)	93.2 (85.1-98.5)	4 (826)	77.8 (47.1-97.7)
rMenB, 4 doses (primary course + booster dose)				
- 44/76-SL strain	3 (125)	99.3 (96.2-100)	3 (234)	66.4 (37.8-89.9)
- 5/99 strain	3 (119)	99.9 (97.5-100)	3 (224)	71.7 (36.3-96.7)
- NZ98/254 strain	3 (201)	12.0 (2.2-26.8)	3 (234)	10.2 (1.5-24.0)
<u>D. Persistence of immune response (>6 months ^φ) after primary immunization course</u>				
4CMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	8 (1402)	67.0 (54.6-78.3)	8 (1857)	49.8 (28.4-71.3)
- 5/99 strain	8 (1405)	99.6 (98.0-100)	8 (1854)	77.0 (54.4-93.7)
- NZ98/254 strain	8 (1709)	25.4 (14.3-38.2)	8 (1857)	21.5 (12.1-32.6)
- M10713 strain	4 (474)	46.5 (28.9-64.6)	4 (808)	40.2 (15.5-67.8)
rMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	4 (142)	59.1 (35.9-80.4)	4 (248)	41.8 (20.1-65.1)
- 5/99 strain	4 (132)	96.7 (92.3-99.6)	4 (248)	68.5 (44.2-88.6)
- NZ98/254 strain	4 (132)	2.0 (0.2-4.9)	4 (248)	1.7 (0.2-4.2)
<u>E. Persistence of immune response (>6 months ^φ) after booster dose</u>				
4CMenB, 4 doses (primary course + booster dose)				
- 44/76-SL strain	4 (509)	62.0 (25.3-92.5)	4 (514)	60.3 (24.1-91.3)
- 5/99 strain	4 (509)	95.4 (89.3-99.3)	4 (514)	93.5 (85.1-98.9)
- NZ98/254 strain	4 (509)	34.7 (14.8-57.6)	4 (514)	33.6 (14.3-56.0)
- M10713 strain	4 (583)	75.2 (40.8-97.8)	4 (586)	75.0 (40.6-97.7)
rMenB, 4 doses (primary course + booster dose)				
- 44/76-SL strain	2 (42)	67.5 (52.1-81.4)	2 (45)	58.4 (43.4-72.8)
- 5/99 strain	2 (42)	68.0 (52.7-81.8)	2 (45)	59.1 (44.0-73.4)
- NZ98/254 strain	2 (43)	7.6 (0.9-18.4)	2 (45)	7.5 (1.0-17.9)

a Enfants = de 2 mois à 10 ans ;

4CMenB = BEXSERO® ;

rMenB = vaccin antiméningococcique recombinant de sérotype B ;

** 2 doses de 0,5 ml chacune pour les adolescents, 3 doses de 0,5 ml chacune à partir de 2 mois pour les enfants ;

φ Aucune donnée sur M10713 n'était disponible pour les vaccins de contrôle.

Φ BEXSERO® : dans l'ensemble des 8 essais sur des enfants, l'immunogénicité a été évaluée 6 mois après le cours de vaccination primaire ; rMenB vaccin : dans 3 des 4 essais sur des enfants, l'immunogénicité a été évaluée > 6 mois après le cours primaire ; ψ BEXSERO® : dans les 4 essais sur des enfants, l'immunogénicité a été évaluée > 6 mois après la dose de rappel. rVaccin MenB : dans les deux essais sur des enfants, l'immunogénicité a été évaluée > 6 mois après la vaccination de rappel ;

* La séroconversion a été définie comme la proportion de personnes vaccinées présentant une augmentation de ≥ 1:4 de l'activité bactéricide sérique à l'aide du hSBA avant et après la vaccination, ou hSBA titres ≥ 4, contre les trois souches.

(21)

3.2.1.2. L'étude principale d'immunogénicité : schéma 3+1, schéma 2+1 et schéma de rattrapage à deux doses

Cette étude a évalué les réponses immunitaires aux doses de rappel chez les nourrissons et les enfants qui ont reçu BEXSERO® selon un schéma 3+1, un schéma 2+1, ou un schéma de rattrapage à deux doses (22). Les nourrissons et les enfants ont été randomisés pour recevoir l'un des quatre schémas de vaccination : 2+1 (3,5, 5 et 11 mois ou 6, 8 et 11 mois) ou 3+1 (2,5, 3,5, 5 et 11 mois) ; les enfants du groupe 4 ont reçu une série de 2 doses de rattrapage, administrées à 2 mois d'intervalle. Les réponses immunitaires ont été mesurées par des tests hSBA contre 4 souches spécifiques des composants vaccinaux fHbp, NadA, PorA et NHBA. 754 nourrissons et 404 enfants ont été inscrits.

Les résultats de cet essai sont présentés dans Tableau 12. Les réponses immunitaires des nourrissons qui ont reçu le schéma 2+1 étaient semblables à celles rapportées après un schéma posologique de 3+1 chez les nourrissons ou de 3 doses chez les nourrissons plus âgés (groupe 3, 6 à 8 mois à la première vaccination). Quel que soit le schéma utilisé, presque tous les nourrissons et les enfants de cette étude avaient obtenu des titres séroprotecteurs (titres hSBA ≥ 4) contre 3 souches après chaque vaccination. Ces résultats confirment l'effet protecteur potentiel des programmes de réduction et de rattrapage dans ces groupes d'âge.

Tableau 12. Pourcentage de nourrissons/enfants ayant un titre de hSBA ≥ 4 contre les souches spécifiques des composants du vaccin

	Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	% (95% CI)
<i>fHbp (strain H44/76)</i>								
Pre-vaccination	112	13% (8%–21%)	114	15% (8%–22%)	120	19% (13%–27%)	385	18% (14%–22%)
1 month after primary/catch-up series	237	100% (98%–100%)	228	100% (98%–100%)	234	100% (98%–100%)	386	99% (97%–100%)
1 month post-booster dose	233	100% (98%–100%)	227	100% (98%–100%)	238	100% (98%–100%)	–	–
<i>NadA (strain 5/99)</i>								
Pre-vaccination	114	4% (1%–10%)	115	6% (2%–12%)	123	1% (0.02%–4%)	388	6% (4%–9%)
1 month after primary/catch-up series	238	100% (98%–100%)	230	100% (98%–100%)	238	100% (98%–100%)	390	99% (98%–100%)
1 month post-booster dose	233	100% (98%–100%)	228	100% (98%–100%)	239	100% (98%–100%)	–	–
<i>PorA (strain NZ98/254)</i>								
Pre-vaccination	115	2% (0%–6%)	114	3% (1%–7%)	119	0% (0%–3%)	387	6% (4%–8%)
1 month after primary/catch-up series	238	99% (96%–100%)	230	98% (95%–99%)	233	99% (97%–100%)	389	99% (97%–100%)
1 month post-booster dose	231	100% (98%–100%)	226	99% (96%–100%)	236	100% (98%–100%)	–	–
<i>NHBA (strain M10713)</i>								
Pre-vaccination	72	35% (24%–47%)	66	26% (16%–38%)	69	17% (9%–28%)	352	62% (57%–67%)
1 month after primary/catch-up series	171	59% (52%–66%)	166	49% (41%–65%)	148	77% (70%–83%)	370	95% (92%–97%)
1 month post-booster dose	203	84% (78%–89%)	181	88% (83%–93%)	193	87% (81%–91%)	–	–

Group 1, infants receiving 4CMenB vaccine at 2½–3½–5–11 months; Group 2, infants receiving 4CMenB vaccine at 3½–5–11 months of age; Group 3, infants receiving 4CMenB vaccine at 6–8–11 months of age; Group 4, children receiving 2 catch-up doses of 4CMenB vaccine at least 2 months apart; hSBA, human complement serum bactericidal activity; N, number of infants/children in each group for which analyses were carried out; CI, confidence interval; fHbp, factor H binding protein; NadA, Neisserial adhesin A; PorA, porin A protein; NHBA, *Neisseria* heparin binding antigen.

(22)

3.2.1.3. Les autres études

Un essai clinique publié en 2014 visait à évaluer l'impact sur l'immunogénicité de BEXSERO® des modifications apportées à la formulation du vaccin (24). Les chercheurs ont réduit la teneur en OMV et/ou en protéines du vaccin et l'ont administré aux nourrissons âgés de 2 mois sur des schémas 3+1. Des prises de sang ont été effectuées avant la première dose (2 mois), puis à l'âge de 5 mois, un mois après la fin de la primovaccination. Des prises de sang ont également été effectuées avant la dose de rappel à l'âge de 12 mois et de nouveau un mois plus tard.

Les résultats montrent que la majorité des participants avaient obtenu des titres hSBA > 1:5 pour les souches fHbp, NadA et NZ98-OMV un mois après la primovaccination (fHbp : 100 % [IC 95 % : 98 ; 100], NadA : 99 % [IC 95 % : 97 ; 100], NZ98-OMV : 78 % [IC 95 % : 71 ; 84]).

Avant l'administration de la dose de rappel, la proportion de participants présentant un titre hSBA > 1:5 avait diminué (fHbp : 55 % [IC 95 % : 43 ; 67], NadA : 97 % [IC 95 % : 90 ; 100], NZ98-OMV : 12 % [IC 95 % : 7 ; 19]) mais ces proportions ont augmenté après la dose de rappel (fHbp : 100 % [IC 95 % : 94 ; 100], NadA : 100 % [IC 95 % : 95 ; 100], NZ98-OMV : 89 % [IC 95 % : 83 ; 94]).

3.2.1.4. Vaccination concomitante

Trois études ont évalué l'immunogénicité de BEXSERO® administré avec d'autres vaccins : MENVEO® (25), MENJUGATE® (26, 27) et PRIORIX-TETRA® (26). Un des essais a administré les vaccins selon un schéma 3+1 (3, 5, 7 et 13 mois) (25), le deuxième essai a utilisé un schéma 3+1 similaire (2, 4, 6 et 12 mois) (26) et le dernier essai un schéma 2+1 (3, 5 et 12 mois) (27).

Les réponses immunitaires à BEXSERO® avec MENVEO® et à BEXSERO® seul étaient semblables, ce qui démontre que BEXSERO® administré en concomitance avec MENVEO® était non inférieur à BEXSERO® seul. Les résultats pour BEXSERO® avec PRIORIX-TETRA® ou avec MENJUGATE® étaient semblables, démontrant une non-infériorité pour les deux vaccins.

3.2.1.5. Effet du paracétamol prophylactique sur l'immunogénicité

Le paracétamol prophylactique est recommandé pour réduire l'incidence et la gravité de la fièvre (28). Les réponses immunitaires à la vaccination par BEXSERO® n'ont pas diminué lorsqu'on l'a administré avec le paracétamol, pas plus que les réponses immunitaires aux autres vaccins lorsque BEXSERO® a été administré en concomitance avec le vaccin hexavalent HEXAXIM® ou PREVENAR®.

3.2.1.6. Vaccination des nourrissons présentant des anomalies du complément et de la fonction splénique

L'immunogénicité de BEXSERO® chez les enfants présentant un risque plus élevé des IIM a été évaluée dans cinq pays européens chez des enfants âgés de 2 à 17 ans présentant des déficits en complément, une asplénie, ou une dysfonction splénique (29). 239 enfants ont reçu 2 doses de BEXSERO® à 2 mois d'intervalle et un groupe de contrôle (n=87) d'enfants en bonne santé a été utilisé. Le critère d'évaluation primaire de l'immunogénicité était, pour chacune des souches, le pourcentage de participants ayant des titres hSBA au départ et 1 mois après la deuxième dose du vaccin ($\geq 1:5$).

Les résultats de l'essai sont résumés dans le Tableau 13. Après 2 doses de BEXSERO® à 2 mois d'intervalle, les enfants atteints d'asplénie ou de dysfonction splénique présentaient une activité bactéricide similaire à celle des enfants du groupe contrôle contre les 4 souches.

Tableau 13. Pourcentage de participants analysés ayant des titres hSBA \geq 1:5

Souche	Calendrier	Complément défi- cient n=39 [IC 95 %]	Asplénie ou dys- fonctionnement splénique n=106 [IC 95 %]	En bonne santé n=85 [IC 95 %]
H44/76	Mois 0	0 % [0.0 ; 9.0]	7 % [2.7 ; 13.4]	6 % [2.0 ; 13.3]
	1 mois après la deuxième dose	87 % [72.6 ; 95.7]	97 % [91.8 ; 99.4]	98 % [91.8 ; 99.71]
	Les différences 1 mois après la deuxième dose	-10 % [-24.6 ; -1.6] (a)	-1 % [-6.1 ; 5.6] (b)	-
5/99	Mois 0	0 % [0 ; 9.5]	12 % [6.2 ; 19.5]	6 % [2.0 ; 13.7]
	1 mois après la deuxième dose	95 % [82.3 ; 99.4]	100 % [96.6 ; 100.0]	99 % [93.5 ; 99.97]
	Les différences 1 mois après la deuxième dose	-4 % [-16.3 ; 2.2] (a)	1 % [-2.3 ; 6.5] (b)	-
NZ98/254	Mois 0	0 % [0.0 ; 9.7]	4 % [1.0 ; 9.5]	2 % [0.29 ; 8.4]
	1 mois après la deuxième dose	68 % [51.3 ; 82.5]	86 % [77.7 ; 91.9]	83 % [73.6 ; 90.6]
	Les différences 1 mois après la deuxième dose	-15 % [-32.4 ; 0.8] (a)	3 % [-7.8 ; 13.5] (b)	-
M10713	Mois 0	56 % [38.1 ; 72.1]	79 % [70.3 ; 86.8]	78 % [67.5 ; 86.4]
	1 mois après la deuxième dose	73 % [55.9 ; 86.2]	94 % [87.8 ; 97.8]	99 % [93.5 ; 99.97]
	Les différences 1 mois après la deuxième dose	-26 % [-42.0 ; -13.7] (a)	-5 % [-11.1 ; 1.3] (b)	-

(a) Complément déficient par rapport aux enfants en bonne santé

(b) Asplénie ou dysfonctionnement splénique par rapport aux enfants en bonne santé

(29)

Doses de rappel supplémentaires

L'immunogénicité d'une dose de rappel supplémentaire a été évaluée chez les sujets âgés de 35 mois à 12 ans déjà vaccinés par BEXSERO® avec les schémas 2+1, 2+0 ou 3+1. Les enfants âgés de 35 à 47 mois ont reçu une dose de rappel et les enfants âgés de 4 à 12 ans ont également reçu une dose de rappel (15). Les doses de rappel ont été administrées 24 à 36 mois après le schéma de vaccination initial. Des prises de sang ont été effectuées avant le rappel et un mois plus tard. Des dosages de l'activité bactéricide sérique (hSBA) ont été utilisés pour mesurer les anticorps dirigés contre 4 souches : H44/76 pour fHbp, 5/99 pour NadA, NZ98/254 pour PorA et M10713 pour NHBA.

Le Tableau 14 présente les résultats pour tous les groupes de l'étude, y compris les participants naïfs nouvellement recrutés qui n'avaient reçu aucune dose de BEXSERO® avant cette étude. Pour tous les groupes précédemment vaccinés, la proportion dans chaque groupe de participants ayant suffisamment d'anticorps protecteurs pour chaque souche a augmenté pour atteindre des niveaux similaires à ceux de l'étude originale.

Tableau 14. Persistance des anticorps et réponses de rappel 24-36 mois après les différents calendriers de vaccination chez les nourrissons et les enfants

Antigen	Estimate	Timing	Follow-on participants						Vaccine-naïve participants		
			35-47		4-7		8-12		35-47	4-7	8-12
			M	Y	Y	Y	M	Y	Y		
Group A	Group C	Group E	Group G	Group I	Group K	Group L	Group M				
Value (95% CI)	Value (95% CI)	Value (95% CI)	Value (95% CI)	Value (95% CI)	Value (95% CI)	Value (95% CI)	Value (95% CI)	Value (95% CI)			
N	N	N	N	N	N	N	N	N			
fHbp	% ≥ 4	T1	48 (37.3-58.5)	51 (40.1-62.1)	64 (52.1-74.8)	39 (21.8-57.8)	59 (48.5-69.5)	39 (28.8-49.0)	27 (16.1-41.0)	20 (10.0-33.7)	
		T2	92	86	75	31	91	96	55	50	
		T3	99 (94.3-99.97)	100 (95.8-100.0)	100 (95.2-100.0)	97 (83.8-99.9)	99 (94.0-99.97)	95 (88.3-98.3)	91 (80.0-97.0)	80 (66.3-90.0)	
	GMT	T1	3.91 (3.01-5.08)	4.84 (3.66-6.41)	6.21 (4.65-8.31)	3.14 (2.08-4.75)	6.15 (4.77-7.93)	2.82 (2.26-3.50)	2.33 (1.77-3.07)	1.93 (1.39-2.68)	
		T2	92	86	75	31	90	96	55	50	
		T3	158 (116-215)	205 (147-287)	288 (204-408)	155 (95-252)	258 (190-349)	14 (11-17)	16 (12-23)	13 (8.67-20)	
	NadA	% ≥ 4	T1	84 (74.5-90.6)	91 (82.7-95.9)	95 (87.1-98.5)	74 (55.4-88.1)	86 (76.8-92.2)	3 (0.6-8.9)	4 (0.44-12.5)	8 (2.2-19.2)
			T2	92	87	76	31	91	96	55	50
			T3	99 (94.3-99.97)	99 (93.8-99.97)	97 (90.8-99.68)	100 (89.1-100.0)	100 (96.0-100.0)	88 (79.2-93.4)	93 (82.4-98.0)	80 (66.3-90.0)
GMT		T1	39 (26-58)	53 (35-82)	89 (57-139)	19 (9.92-35)	22 (15-32)	1.15 (1.02-1.29)	1.20 (0.96-1.51)	1.38 (1.10-1.73)	
		T2	92	87	76	31	91	96	55	50	
		T3	2908 (2059-4107)	3593 (2474-5218)	3677 (2495-5419)	3205 (1860-5526)	2921 (2079-4104)	38 (28-54)	27 (18-40)	20 (12-33)	
PorA		% ≥ 4	T1	45 (34.2-55.3)	42 (31.3-53.0)	52 (40.2-63.7)	25 (11.5-43.4)	47 (36.7-58.0)	2 (0.25-7.3)	7 (2.1-17.9)	6 (1.3-16.5)
			T2	92	86	75	32	91	96	54	50
			T3	99 (94.3-99.97)	100 (95.8-100.0)	100 (95.2-100.0)	100 (89.1-100.0)	100 (96.0-100.0)	78 (68.5-85.9)	85 (72.9-93.4)	70 (55.4-82.1)
	GMT	T1	3.41 (2.57-4.54)	3.17 (2.34-4.31)	4.86 (3.54-6.67)	2.99 (1.92-4.65)	4.49 (3.40-5.92)	1.14 (1.06-1.23)	1.35 (1.15-1.59)	1.22 (1.06-1.41)	
		T2	92	86	75	32	91	96	54	50	
		T3	92 (70-122)	91 (68-123)	133 (97-181)	71 (46-110)	82 (63-108)	6.94 (5.60-8.59)	13 (8.88-19)	8.56 (5.51-13)	
	NHBA	% ≥ 4	T1	38 (27.7-50.2)	37 (25.4-49.3)	49 (36.6-61.9)	28 (12.7-47.2)	69 (58.1-78.5)	44 (33.2-55.3)	45 (30.7-59.8)	63 (47.5-76.8)
			T2	78	68	65	29	87	84	49	46
			T3	75 (64.6-83.6)	84 (73.5-90.9)	97 (89.6-99.64)	93 (77.9-99.2)	96 (88.9-98.8)	50 (39.1-60.9)	69 (54.1-80.9)	68 (52.9-80.9)
GMT		T1	3.05 (2.08-4.46)	3.10 (2.05-4.68)	3.58 (2.35-5.45)	2.31 (1.29-4.13)	7.83 (5.52-11)	3.53 (2.64-4.71)	4.80 (2.86-8.06)	7.70 (4.55-13)	
		T2	78	68	65	29	87	84	49	46	
		T3	13 (9.15-18)	18 (13-26)	40 (27-59)	32 (19-54)	53 (38-73)	4.92 (3.39-7.13)	9.44 (5.84-15)	12 (6.61-21)	

Group A, children who received 3 + 1 doses of 4CMenB in the parent study at age 2.5, 3.5, 5 and 11 months; Group C, children who received 2 + 1 doses of 4CMenB at age 3.5, 5 and 11 months; Group E, children who received 2 + 1 doses of 4CMenB at age 6, 8 and 11 months; Group G, children who received 2 catch-up doses of 4CMenB at 2-5 years of age; Group I, children who received 2 catch-up doses of 4CMenB at 6-10 years of age; T1, 24-36 months after last vaccination in the parent study (Groups A, C, E, G, I) or baseline (Groups K-M); T2, 1 month post-booster (Groups A, C, E, G, I) or 1 month post-catch-up dose 1 (Groups K-M); T3, 1 month post-catch-up dose 2 (Groups K-M); FAS, full analysis set; CI, confidence interval; N, number of participants in each group with available results; M, months; Y, years; hSBA, serum bactericidal activity assay using human complement; GMT, geometric mean titre; fHbp, factor H binding protein; NadA, neisserial adhesin A; PorA, porin A protein; NHBA, neisserial heparin binding antigen.

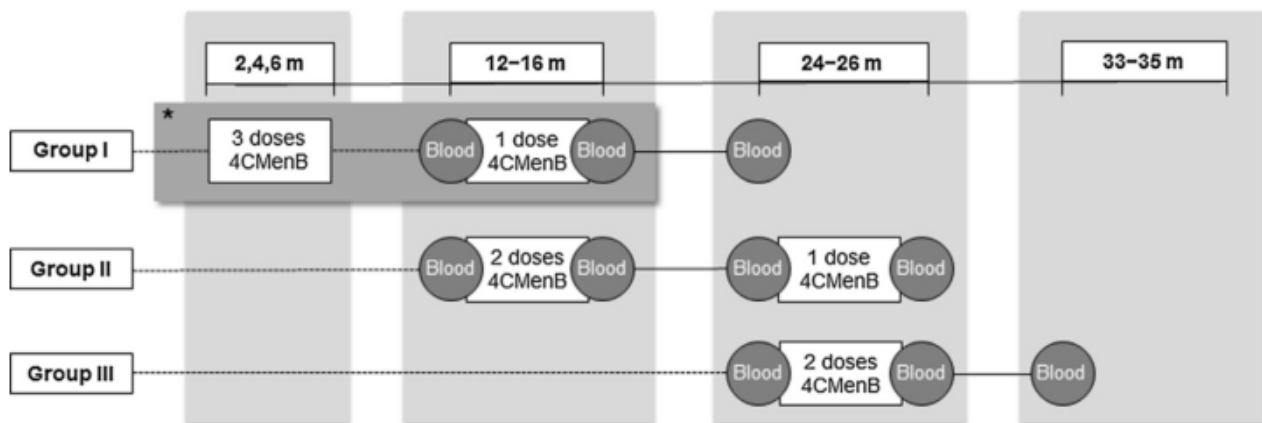
(15)

Des résultats similaires ont été observés chez des enfants déjà vaccinés avec BEXSERO® selon un schéma 3+1 qui ont ensuite reçu une dose de rappel à l'âge de 40 à 44 mois (30). Avant l'administration de la dose de rappel, la proportion d'enfants ayant un titre en hSBA $\geq 1:4$ pour chaque souche était de 41 % à 76 %. Une bonne réponse à une dose de rappel du vaccin a été observée pour toutes les souches un mois après la dose de rappel :

- fHbp : 100 % [IC 95 % : 82 ; 100]
- NadA : 100 % [IC 95 % : 81 ; 100]
- PorA : 89 % [IC 95 % : 67 ; 99]
- NHBA : 94 % [IC 95 % : 73 ; 100]

Les nourrissons qui avaient reçu BEXSERO® selon un schéma 3+1 (2, 4, 6 et 12 mois) et PRIORIX-TETRA® ont participé à une étude visant à évaluer l'immunogénicité de schémas posologiques de rappel entre le 24 et 26 mois (Figure 15) (31). L'activité bactéricide du sérum a été évaluée avant la deuxième dose de rappel et après l'exécution du schéma des doses de rappel. Le pourcentage de participants avec un titre hSBA ≥ 5 a été déterminé.

Figure 15. Les différents groupes et phases de l'étude d'immunogénicité



(31)

Chez les enfants du groupe 2 qui avaient reçu deux doses à l'âge de 12 à 16 mois, 100 % d'entre eux avaient des titres hSBA ≥ 5 pour les souches fHbp et NadA. 96 % à 100 % d'entre eux avaient des titres hSBA ≥ 5 pour la souche PorA. Les titres ont diminué au cours des 12 mois suivants (fHbp : 56%-75%, NadA : 94%-97%, NZ OMV : 6%-18%) puis la troisième dose de BEXSERO® a fait passer la proportion d'enfants avec des titres hSBA ≥ 5 à 100% pour toutes les souches. Pour le groupe 3, deux doses de 4CMenB à 24 et 26 mois ont permis d'obtenir des titres de 98 à 100 % de hSBA ≥ 5 pour les trois souches.

Une autre étude visait à évaluer l'immunogénicité d'une deuxième dose de rappel à un schéma 3+1 (administrée à différents moments), à 4 ans (32). Les enfants ont reçu BEXSERO® à 2, 3 et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois, puis des rappels à dose unique ont été administrés à 12, 18 ou 24 mois. Une cinquième dose a été administrée à l'âge de 4 ans. Avant la cinquième dose la proportion de participants (n = 468) ayant des titres hSBA ≥ 5 était similaire dans tous les groupes : 89 % à 100 % contre 5/99 ; 12 % à 35 % pour H44/76 ; 8 % à 12 % pour NZ98/254 et 53 % à 80 % pour M10713. Après l'administration d'une dose rappel de BEXSERO® à l'âge de 4 ans, ce taux est passé à 100 % (5/99), 97 % à 100 % (H44/76), 80 % à 95 % (NZ98/254) et 84 % à 100 % (M10713) (n = 210), comparativement à 89 %, 70 %, 24 % et 76 % respectivement chez les groupes contrôle (n = 192). Tous les groupes d'étude ont montré de bonnes réponses à la cinquième dose de BEXSERO® un mois après la vaccination.

3.2.2. Chez les adolescents et les adultes

3.2.2.1. Revues systématiques et méta-analyses

La première revue systématique de l'immunogénicité de BEXSERO® chez les adolescents a été publiée en février 2013 (voir section 3.2.1) (20). En utilisant les mêmes méthodes d'estimation de l'immunogénicité que chez les nourrissons, l'analyse a révélé que deux doses de BEXSERO® ont provoqué une forte réponse immunitaire chez les adolescents : les titres sérologiques sont passés de 44 %, 35 % et 35 % chez les adolescents (respectivement pour fHbp, NadA et PorA) à 93 %, 96 % et 93 % un mois après la première dose de BEXSERO®. Un mois après la deuxième dose, la proportion de participants ayant des titres supérieurs au seuil de séroprotection était supérieure à 99 % pour les trois souches.

La revue publiée en 2018 présentait les résultats pour les adolescents, reproduits dans le Tableau 15 (21). Moins d'études ont été incluses pour les adolescents que pour les enfants, mais ces essais ont montré que 93,7 % à 99,4 % des adolescents ont séroconverti pour les trois souches testées, comparativement à 17,7 % à 27,0 % des participants du groupe contrôle.

Tableau 15. Proportion d'adolescents ayant obtenu une séroconversion contre quatre souches de référence de méningocoques après vaccination avec BEXSERO® et vaccins de contrôle

Adolescents ^b				
	Per-Protocol Analysis		Intention-to-treat Analysis	
	N. studies (Sample)	Seroconversion*, % (95% CI)	N. studies (Sample)	Seroconversion*, % (95% CI)
<i>4. 30 days after primary immunization course</i>				
4CMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	3 (1515)	99.4 (97.8-100)	3 (1673)	91.5 (85.8-97.9)
- 5/99 strain	3 (1517)	99.4 (97.8-100)	3 (1673)	91.1 (86.6-94.8)
- NZ98/254 strain	3 (1516)	93.7 (70.4-100)	3 (1673)	85.6 (65.6-97.8)
- M10713 strain	0	--	0	--
Controls, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	3 (279)	27.0 (8.0-51.7)	3 (299)	25.5 (8.7-47.2)
- 5/99 strain	3 (279)	22.8 (13.8-33.2)	3 (299)	21.4 (15.1-28.6)
- NZ98/254 strain	3 (279)	17.7 (1.2-46.2)	3 (299)	16.1 (1.6-40.3)
rMenB, 2/3 doses (primary course)**				
- 44/76-SL strain	1 (81)	95.1 (88.0-98.1)	1 (85)	90.6 (82.5-95.2)
- 5/99 strain	1 (81)	100 (95.5-100)	1 (85)	95.3 (88.5-95.2)
- NZ98/254 strain	1 (81)	23.5 (15.6-33.8)	1 (85)	22.4 (14.8-32.3)

^b Adolescents = de 11 à 17 ans ;

4CMenB = BEXSERO® ;

rMenB = vaccin antiméningococcique recombinant de sérogroupe B ;

** 2 doses de 0,5 ml chacune pour les adolescents ;

φ Aucune donnée sur M10713 n'était disponible pour les vaccins de contrôle.

* La séroconversion a été définie comme la proportion de personnes vaccinées présentant une augmentation de $\geq 1:4$ de l'activité bactéricide sérique à l'aide du hSBA avant et après la vaccination, ou hSBA titres ≥ 4 , contre les trois souches.

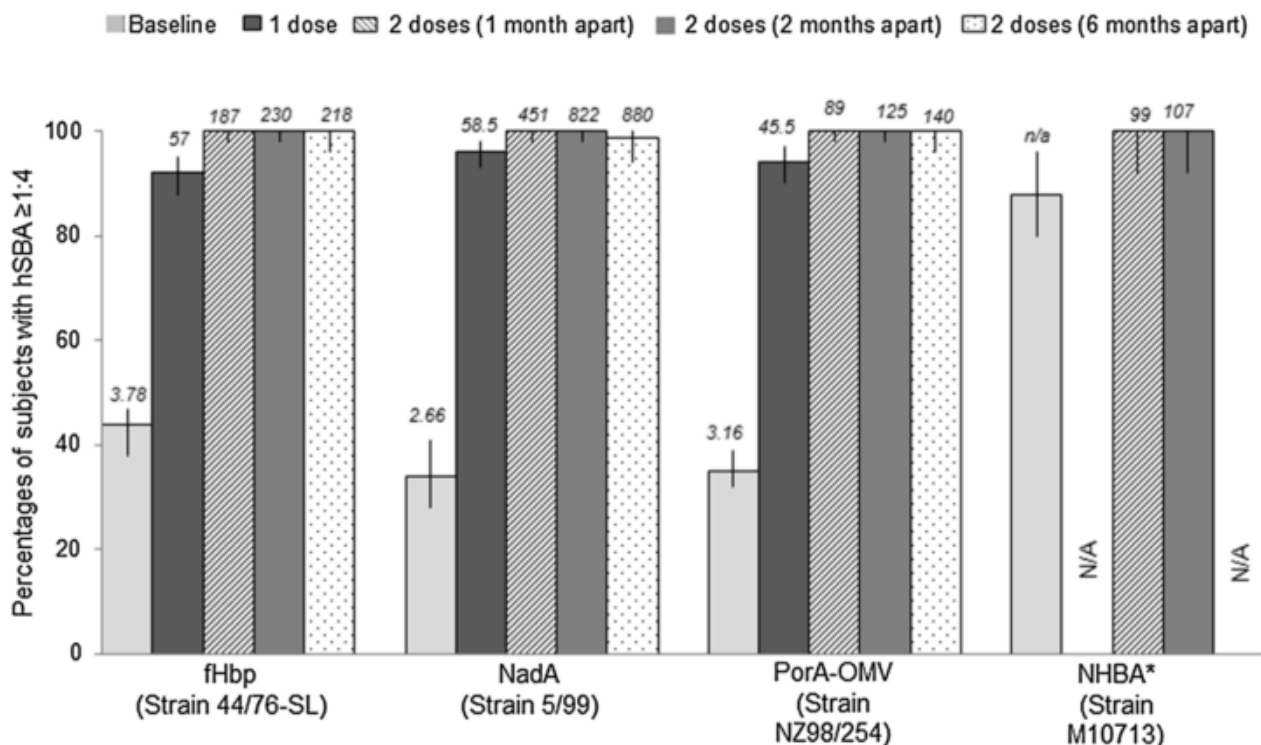
(21)

Une revue publiée en 2015 a examiné l'immunogénicité de BEXSERO® chez les adolescents et les jeunes adultes (33). Dans chaque étude incluse dans l'examen, l'objectif d'immunogénicité était de déterminer la proportion de participants ayant des titres hSBA $\geq 1:4$. Des souches de référence (44/76-SL, 5/99, NZ98/254 et M10713) ont été sélectionnées pour correspondre à chacun des composants du vaccin.

La Figure 16 montre les résultats regroupés des essais : 92 à 96% et 99 à 100% des adolescents avaient des titres protecteurs contre les 3 souches testées à 1 mois après la première dose et 1 mois

après la deuxième dose, respectivement. Aucun autre bénéfique n'a été observé après une troisième dose.

Figure 16. Pourcentages d'adolescents âgés de 11 à 17 ans présentant des titres d'hSBA $\geq 1:4$ et des MGT à un mois après la vaccination avec BEXSERO®



(33)

3.2.2.2. Les autres études

Une étude menée au Canada a évalué l'immunogénicité d'un schéma à deux doses administrées à des adolescents (11 à 17 ans) à un mois d'intervalle (34). Des prises de sang ont été effectuées avant la première dose, 2 semaines après la deuxième dose et 1 mois après la deuxième dose. Deux groupes ont été utilisés dans l'étude pour évaluer la constance des lots.

Pour les souches 44/76-SL et 5/99 un mois après la deuxième dose, la proportion de participants présentant un hSBA $\geq 1:5$ était respectivement de 99 % et 100 %. Pour la souche NZ98/254, ce chiffre était de 70 % et 79 % pour les groupes 1 et 2 respectivement (aucune différence n'a été observée pour les autres souches des deux groupes). Deux semaines après cette deuxième vaccination, 100 % des deux groupes avaient des titres hSBA $\geq 1:5$ pour les souches 44/76-SL et 5/99, mais seulement 84 % et 96 % des deux groupes avaient ces titres pour NZ98/254.

En Corée, des adolescents de 11 à 17 ans ont été vaccinés avec BEXSERO® à deux doses, à un mois d'intervalle (35). L'immunogénicité a été évaluée par hSBA contre trois souches du séro groupe B. Des prises de sang ont été effectuées avant la première vaccination et 30 jours après la deuxième vaccination. Un mois après la deuxième vaccination, 98 %, 97 % et 97 % des sujets du groupe ayant reçu BEXSERO® ont obtenu un titre hSBA ≥ 4 contre les souches fHbp, NadA et PorA, comparativement à 27 %, 16 % et 17 % dans le groupe contrôle ayant reçu un placebo et MENVEO®.

Dans une petite étude réalisée auprès de huit travailleurs de laboratoire (36) ayant reçu deux doses de BEXSERO® à 5 semaines d'intervalle, la proportion de participants ayant obtenu un titre hSBA ≥ 4 pour chaque souche 6 semaines après la deuxième dose était de 100 %, 88 %, 100 % et 100 % pour

H44/76, NGH38, 5/99 et LNP24349 respectivement, une augmentation par rapport à la référence de 38 %, 50 %, 50 % et 50 % respectivement.

Vaccination concomitante

Lors d'un petit essai clinique mené auprès d'adultes âgés de 18 à 65 ans travaillant au laboratoire de santé publique de Manchester au Royaume-Uni (37), le personnel a été vacciné avec BEXSERO® et MENVEO® pour évaluer l'immunogénicité de la vaccination concomitante contre les sérotypes du méningocoque A, B, C, W et Y. 38 personnes ont reçu les deux vaccins. Des échantillons de sang ont été prélevés aux mois 0, 2, 3, 6 et 7. Les vaccins ont été administrés au mois 0, puis des doses supplémentaires de BEXSERO® ont été administrées aux mois 3 et 6. Le corrélât de protection accepté pour le groupe B était un titre de hSBA \geq 4.

Le Tableau 16 montre les résultats pour chaque souche de méningocoques. Les participants ayant un hSBA \geq 4 sont passés de 60,5 %-86,8 % à 83,8 %-100 % (selon les souches) après la première dose de BEXSERO®, puis à 90,6 %-100 % après la deuxième dose et 90 %-100 % après la troisième dose. Aucun groupe contrôle n'a été utilisé.

Tableau 16. Proportions de participants ayant des titres sériques d'anticorps bactéricides au-dessus des seuils, avant et après la vaccination

Capsular group	Strain	Cut off	Month 0 (pre-vaccination)	Month 2 (2 months post-ACWY-CRM, 2 months post-1st 4CMenB)	Month 3 (3 months post-ACWY-CRM, 1 month post-2nd 4CMenB)	Month 6 (6 months post-ACWY-CRM, 4 months post-2nd 4CMenB)	Month 7 (7 months post-ACWY-CRM, 1 month post-3rd 4CMenB)
A	F8238	rSBA \geq 8	32/38 (84.2%)	35/37 (94.6%)	31/32 (96.9%)	30/32 (93.75%)	28/30 (93.3%)
A	F8238	rSBA \geq 128	31/38 (81.6%)	35/37 (94.6%)	31/32 (96.9%)	30/32 (93.8%)	28/30 (93.3%)
C	C11	rSBA \geq 8	26/38 (68.4%)	35/37 (94.6%)	32/32 (100.0%)	30/32 (93.8%)	29/30 (96.7%)
C	C11	rSBA \geq 128	24/38 (63.2%)	33/37 (89.2%)	27/30 (90.0%)	28/32 (87.5%)	27/30 (90.0%)
W	M01 240070	rSBA \geq 8	23/38 (60.5%)	37/37 (100.0%)	32/32 (100.0%)	31/32 (96.9%)	30/30 (100.0%)
W	M01 240070	rSBA \geq 128	22/38 (57.9%)	36/37 (97.3%)	31/32 (96.9%)	28/32 (87.5%)	29/30 (96.7%)
Y	M03 241125	rSBA \geq 8	24/38 (63.2%)	37/37 (100.0%)	32/32 (100.0%)	31/32 (96.9%)	30/30 (100.0%)
Y	M03 241125	rSBA \geq 128	22/38 (57.9%)	35/37 (94.6%)	32/32 (100.0%)	30/32 (93.8%)	30/30 (100.0%)
B	44/76-SL	hSBA \geq 4	33/38 (86.8%)	35/37 (94.6%)	32/32 (100.0%)	32/32 (100.0%)	28/28 (100.0%)
B	NZ 98/254	hSBA \geq 4	27/38 (71.1%)	33/37 (89.2%)	32/32 (100.0%)	31/32 (96.9%)	30/30 (100.0%)
B	5/99	hSBA \geq 4	27/38 (71.1%)	37/37 (100.0%)	32/32 (100.0%)	32/32 (100.0%)	30/30 (100.0%)
B	M00 242922	hSBA \geq 4	25/38 (65.8%)	31/37 (83.8%)	31/32 (96.8%)	31/32 (96.9%)	30/30 (100.0%)
B	M01 240355	hSBA \geq 4	23/38 (60.5%)	31/37 (83.8%)	29/32 (90.6%)	29/32 (90.6%)	27/30 (90.0%)
B	M01 240101	hSBA \geq 4	33/38 (86.8%)	37/37 (100.0%)	32/32 (100.0%)	32/32 (100.0%)	30/30 (100.0%)
B	M01 240364	hSBA \geq 4	29/38 (76.3%)	33/37 (89.2%)	30/32 (93.8%)	29/31 (93.6%)	29/30 (96.4%)

(37)

Immunogénicité après une campagne de vaccination en réponse à une épidémie

BEXSERO® a été utilisé lors d'une épidémie de méningococcie causée par le séro groupe B en 2013-2014 dans une université du New Jersey (38). Parmi les 499 participants à l'étude ayant reçu deux doses de BEXSERO® à dix semaines d'intervalle, 66,1 % [IC 95 % : 61,8 ; 70,3] étaient séropositifs pour la souche de cette épidémie ; parmi les 17 participants qui n'ont reçu qu'une seule dose, 58,8 % [IC 95 % : 32,9 ; 81,6] étaient séropositifs pour la souche ; parmi les 19 participants non vaccinés, 21,1 % [IC 95 % : 6,1 ; 45,6] étaient séropositifs.

Le Tableau 17 montre la proportion de participants vaccinés ayant un hSBA > 8, un hSBA entre 4 et 8 et un hSBA < 4, ainsi que les participants non vaccinés. Les MGT pour les étudiants qui ont reçu deux doses de vaccin, quelle que soit la réaction à l'épidémie, étaient sensiblement plus élevées que celles des étudiants qui n'ont pas été vaccinés. Les auteurs ont conclu que 66,1 % des personnes entièrement vaccinées présentaient une immunité présumée protectrice contre la souche de cette épidémie (330 des 499 étudiants qui ont reçu deux doses ont eu un hSBA \geq 4).

Tableau 17. Séropositivité et moyennes géométriques des titres pour les souches de référence du BEXSERO® 5/99 et 44/76-SL

Reference-Strain Characteristic	Two Doses			No Vaccination (N=18)
	Outbreak-Strain hSBA Response			
	hSBA >8 (N=61)	hSBA 4–8 (N=61)	hSBA <4 (N=61)	
hSBA response ≥4 against 5/99 including NadA				
No. of participants	59	61	61	1
% (95% CI)	96.7 (88.7–99.6)	100 (94.1–100)	100 (94.1–100)	5.6 (0.1–27.3)
GMT (95% CI)	214.2 (152.7–300.5)	261.6 (181.3–377.3)	256.3 (187.3–350.7)	1.2 (1.0–1.5)
hSBA response ≥4 against 44/76-SL including fHbp				
No. of participants	61	59	53	6
% (95% CI)	100 (94.1–100)	96.7 (88.7–99.6)	86.9 (75.8–94.2)	33.3 (13.3–59.0)
GMT (95% CI)	178.8 (129.1–247.8)	36.4 (26.6–49.9)	17.4 (13.0–23.2)	3.2 (1.7–5.8)

(38)

3.2.3. Conclusion des études d'immunogénicité

Depuis la publication du rapport HCSP en 2013, les études publiées sur l'immunogénicité du vaccin BEXSERO® ont montré que le schéma 2+1 et le schéma 3+1 pour les nourrissons sont comparables, et que le schéma 3+1 peut être remplacé par le schéma réduit.

Les études examinant l'immunogénicité de BEXSERO® chez les enfants plus âgés ou chez les adolescents, avec deux doses à un intervalle de 2 mois, démontrent également un bon niveau de séroconversion.

Les études ont également démontré que BEXSERO® peut être administré aux enfants en même temps que les vaccins existants dans le calendrier de vaccination sans compromettre la réponse immunitaire vis-à-vis de BEXSERO® ou de ces autres vaccins.

3.3. Efficacité en vie réelle (effectiveness)

Les recommandations internationales pour l'utilisation de BEXSERO® dans différentes populations cibles facilitent l'évaluation de l'efficacité en vie réelle (Tableau 18). Le tableau montre des estimations de l'efficacité en vie réelle, provenant de différents pays et utilisant différentes méthodes pour générer ces estimations.

Une première étude (2016) d'efficacité en vie réelle au Royaume-Uni suggère que le programme de vaccination des enfants avec BEXSERO® a une efficacité de 82,9% avec un intervalle de confiance large [IC 95 % : 24,1 ; 95,2] chez les nourrissons (39). Une deuxième étude réalisée lors d'une épidémie des IIM dans une région du Québec a rapporté une efficacité de 79% chez des individus âgés de 2 mois à 20 ans, mais le résultat n'avait pas de signification statistique en raison des intervalles de confiance trop larges (40).

Tableau 18. Efficacité estimée du BEXSERO® en vie réelle

Pays	Année de publication	Tranche d'âge	Efficacité estimée	Source
Royaume-Uni	2016	Nourrissons ≥ 2 mois	82,9 % [IC 95 % : 24,1 ; 95,2]	(39)
Canada	2019	2 mois à 20 ans	79,0 % [IC 95 % : -231,0 ; 99,0]	(40)
Royaume-Uni	2020	Nourrissons ≥ 2 mois	1ère dose : 24,1 % [IC 95 % : -37,6 ; 58,2] 2ème dose : 52,7 % [IC 95 % : -33,5 ; 83,2] 3ème dose : 59,1 % [IC 95 % : -31,1 ; 87,2]	(41)
Italie (Toscane)	2020	Nourrissons 2 à 12 mois	93,6 % [IC 95 % : 55,4 ; 99,1]	(42)
Italie (Vénétie)	2020	Nourrissons 7 à 15 mois	91,0 % [IC 95 % : 59,9 ; 97,9]	(42)
Portugal	2020	Nourrissons ≥ 2 mois	79,0% [IC 95 % : 45,0 ; 92,0]	(43)

Une troisième étude publiée en 2020 résume l'efficacité du programme de vaccination BEXSERO® en Angleterre (41). Les auteurs ont estimé l'impact du programme de vaccination au cours de ses trois premières années depuis 2015 selon la méthode Farrington (« screening method ») mais corrigée pour l'âge et la période (une autre étude publiée la même année comprenait des données supplémentaires pour démontrer la poursuite de la tendance à la diminution des cas des IIM B en Angleterre depuis l'introduction du programme de vaccination BEXSERO® (44)). Ils ont comparé l'incidence de l'infection à méningocoques B observée au cours de ces 3 années avec l'incidence attendue, estimée à partir de l'incidence observée au cours des quatre années précédant l'introduction du vaccin. Les auteurs concluent que ces données d'impact montrent une réduction de 75,0 % ([IC 95 % : 64,0 ; 81,0] du nombre de cas des IIM B dans les cohortes de nourrissons totalement éligibles à la vaccination, et ce, quelles que soient les souches de méningocoques B circulantes (soit 277 cas évités en 3 ans de programme). L'efficacité vaccinale ajustée pour une dose unique de BEXSERO® administrée à l'âge de 77 jours, au plus tard, était non significative avec une estimation centrale de 24,1 % [IC 95 % : -37,6 ; 58,2]. Pour les enfants plus âgés, éligibles pour une seconde dose, âgés de 133 jours à 13 mois, l'efficacité ajustée était non significative avec une estimation centrale de 52,7 % [IC 95 % : -33,5 ; 83,2]. Enfin, l'efficacité ajustée pour les enfants éligibles à trois doses de BEXSERO® était non significative avec une estimation centrale de 59,1 % [IC 95 % : -31,1 ; 87,2]. Les intervalles de confiance sont très larges et sont expliqués par le petit nombre de cas des IIM B dans les cohortes étudiées.

L'étude Italienne évalue l'efficacité de la vaccination en vie réelle dans deux régions d'Italie et selon deux schémas différents (42). La région de Toscane a vacciné les nourrissons selon un schéma 3+1 (2, 4, 6 et 12 mois) et la région de Vénétie a vacciné les nourrissons selon un schéma 2+1 (7, 9 et 15 mois). L'efficacité vaccinale (EV) estimée par la méthode « screening » de Farrington, qui est une méthode d'analyse écologique qui permet d'approximer l'efficacité réelle d'une vaccination ou de suivre l'évolution de l'EV, par exemple en cas de variations de souches. Il n'est cependant pas possible de quantifier avec cette méthode de façon précise et valide une efficacité vaccinale. La vaccination a commencé en 2014 et 2015 respectivement, et l'incidence des IIM B dans la population vaccinée a été comparée à celle observée avant le début des programmes de vaccination. La couverture vaccinale pour les deux régions était élevée (couverture moyenne de 83,9 % et 81,7 % respectivement depuis le début de chaque programme). L'incidence de la maladie au cours de la période précédant la vaccination était de 1,96 [IC 95 % : 1,52 ; 2,40] et 1,94 [IC 95 % : 1,92 ; 1,96] respectivement, elle était réduite à 0,12 [IC 95 % : 0,08 ; 0,15] et 0,53 [IC 95 % : 0,50 ; 0,56] dans les populations vaccinées

respectives. L'efficacité vaccinale rapportée pour chaque région était de 93,6 % [IC 95 % : 55,4 ; 99,1] et 91,0 % [IC 95 % : 59,9 ; 97,9] respectivement. Ces résultats permettent de conclure que le vaccin protège contre les IIM B en vie réelle, avec une EV comprise entre 55 % et 99 %.

L'étude menée au Portugal a évalué l'association entre la vaccination par BEXSERO® et les notifications des IIM B (43) selon la méthode cas-témoin. La couverture vaccinale générale par BEXSERO® au Portugal était alors de 47 %. Les cas des IIM B ont été appariés à un groupe témoin présentant des conditions non apparentées dans 31 services hospitaliers pédiatriques du Portugal. Sur les 98 enfants atteints des IIM inclus dans l'étude, 82 présentaient une IIM B et 69 de ces enfants étaient suffisamment âgés pour avoir été complètement vaccinés selon le calendrier vaccinal utilisé au Portugal. Seuls 5 des 69 cas des IIM B étaient entièrement vaccinés (8 des enfants atteints des IIM B avaient reçu au moins une dose de vaccin, et sur les 98 enfants atteints des IIM attribuable à un sérotype quelconque, 11 avaient reçu au moins une dose). En considérant la vaccination complète avec BEXSERO® et les IIM B, le odds ratio (rapport de cotes) était de 0,21 [IC 95 % : 0,08 ; 0,55], soit une efficacité vaccinale en vie réelle de 79 % [IC 95 % : 45 ; 92]. Pour l'association entre la vaccination au moins partielle avec BEXSERO® et les IIM B, l'odds ratio était de 0,18 [IC 95 % : 0,08 ; 0,44], soit une efficacité vaccinale en vie réelle de 82 % [IC 95 % : 56 ; 92]. Cette étude a donc montré que la vaccination avec BEXSERO® était significativement associée à une moindre notification des IIM B chez les enfants et adolescents, et permet de conclure que le vaccin protège contre les IIM B en vie réelle, avec une EV comprise entre 50 % et 90 %. Les trois études Anglaise (2016), Italienne et Portugaise ne permettent pas de conclure si l'EV est forte ou modérée. Le manque de précision des évaluations est lié aux intervalles de confiance large, qui eux sont la conséquence d'un faible nombre de cas les IIM B observés pendant les périodes d'observation des études.

D'autres données publiées ne fournissent pas d'estimations de l'efficacité du vaccin, mais traitent de l'impact de l'utilisation de BEXSERO® dans différentes situations.

Une campagne de vaccination de masse dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, au Québec, a commencé en 2014 après une épidémie de méningococcie attribuée au sérotype B (40). Les personnes âgées de 2 mois à 20 ans étaient éligibles à la vaccination par BEXSERO®, et 83 % des 59 500 résidents éligibles ont participé à la campagne de vaccination. En comparant la réduction de l'incidence des IIM dans la région du Québec « Saguenay–Lac-Saint-Jean » (SLSJ) où une épidémie s'est déclarée, à la réduction de l'incidence dans d'autres régions, de Wals et al. (45, 46) ont observé une réduction plus grande de l'incidence en SLSJ dans la population des moins de 21 ans, cible de la vaccination, que dans la population des plus de 20 ans (

– Tableau 19).

Tableau 19. Incidence des IIM causées par le sérotype B au Québec, juillet 2006 à décembre 2016

Tranche d'âge	Région	Cas	Incidence / 100 000	Cas	Incidence / 100 000	% changement
		juillet 2006 à juin 2014		juillet 2014 à décembre 2016		
Tous les âges	Province	447	0,7	59	0,2	-67 %
	SLSJ	75	3,4	2	0,3	-92 %
	Autres régions	372	0,6	57	0,3	-53 %
≤ 20 ans	Province	293	2,0	36	0,8	-61 %
	SLSJ	56	11,4	0	0,0	-100 %
	Autres régions	237	1,7	36	0,8	-51 %
> 20 ans	Province	154	0,3	23	0,1	-55 %
	SLSJ	19	1,1	2	0,4	-67 %
	Autres régions	135	0,3	21	0,1	-53 %

(45)

- McNamara et al. décrivent l'enquête épidémiologique d'une épidémie des IIM causées par le sérotype B dans une université du New Jersey en 2013-14 (47). BEXSERO® et TRUMENBA® ont été utilisés dans le cadre d'une campagne de vaccination parmi les étudiants pour enrayer cette épidémie. La campagne de vaccination a débuté en décembre 2013 jusqu'en février 2014, et 89,1% de la population éligible a reçu les deux doses requises, soit plus de 5000 étudiants. Après la campagne de vaccination, un seul cas supplémentaire a été rapporté chez une personne non vaccinée, qui était un contact étroit avec les étudiants de l'université. Cette étude n'est toutefois pas en mesure de rendre compte de l'efficacité du vaccin, car on ne sait pas exactement combien de cas des IIM auraient pu survenir si la campagne de vaccination ne s'était pas tenue.

3.3.1. Conclusion des études d'efficacité en vie réelle

Sur la base des trois études observationnelles disponibles, on peut conclure que la vaccination BEXSERO® est efficace contre les IIM B. Néanmoins, le faible nombre de cas des IIM B inclus ne permet pas d'estimer l'EV avec précision, de sorte qu'elle pourrait être modérée ou forte. La comparaison d'estimations d'efficacité en vie réelle entre pays et l'extrapolation à un autre pays est délicate pour les IIM B, à cause de la variabilité des souches circulantes et donc de la couverture vaccinale des souches. Les analyses portaient aussi sur des âges et nombre de doses différents.

3.4. Durée de protection

Les données sur la persistance des anticorps et la durée de protection offertes par BEXSERO® sont disponibles, et plusieurs études ont été résumées dans une revue publiée en 2016 (48) (Tableau 20). Pour les nourrissons, les schémas de vaccination suivis dans les études citées n'étaient pas les mêmes que ceux envisagés dans cette recommandation. Pour les enfants plus âgés, la variabilité du pourcentage d'enfants ayant des titres hSBA >1:4 pour les souches testées suggère qu'il est difficile d'estimer la durée effective de la protection et de penser que les programmes de vaccination infantile peuvent procurer vis-à-vis des IIM B une protection qui se poursuivrait jusqu'à l'adolescence.

L'étude récente menée en Angleterre a comparé l'incidence des IIM causées par les souches B avec les données d'incidence des quatre années précédant l'introduction du programme de vaccination BEXSERO® en 2015 (41). Une comparaison de l'incidence observée des IIM B dans le groupe d'âge éligible à la vaccination avec l'incidence attendue pour le même groupe d'âge a montré une forte réduction des cas (169 cas observés contre 446 cas attendus, soit une réduction de 277 [IC 95 % : 236 ; 323]) pour les 3 premières années du programme de vaccination. Les auteurs concluent que le vaccin protégerait les enfants pendant au moins deux ans après leur dose de rappel, étant donné la différence des cas observés (par rapport aux cas attendus) pour ce groupe d'âge. L'évolution comparative des incidences des IIM B avant 1 an et entre 1 et 4 ans pendant les trois dernières années étudiées est cohérente avec une durée de protection d'au moins 2 ans mais individuelle, sans effet de protection collective (cf. Figure 12). De même, les études de persistance des anticorps vaccinaux vont dans le sens d'une protection prolongée au-delà de l'année de vaccination mais limitée dans le temps (Tableau 20).

Tableau 20. Persistance des titres protecteurs après administration de BEXSERO® (Les titres d'hSBA ≥1:4 ont été considérés comme protecteurs dans toutes les études, à l'exception de celles portant sur les enfants où les titres ≥1:5 ont été considérés comme protecteurs)

Tranche d'âge	Référence	Âge auquel le vaccin a été administré (mois)	Intervalle entre la dose finale et la mesure d'hSBA (mois)	% de sujets possédant des titres protecteurs (par souches)			
				fHbp 44/76-SL	NadA 5/99	PorA NZ98/254	NHBA M10713
Nourrissons	(30)	2, 4, 6, 12	28	65	76	41	67
Nourrissons	(49)	6, 8, 12	28	36	100	14	79
Nourrissons	(50)	6, 8, 12, 40	20	67	100	17	45
Enfants	(51, 52)	13, 15	12	74	97	18	38
Enfants	(50, 53, 54)	40, 42	18	38	100	0	86
Adolescents	(55)	Deux doses	18-23	82	94	77	-

(48, 51, 52)

3.4.1. Chez les nourrissons et les enfants

3.4.1.1. L'étude principale : schéma 3+1, schéma 2+1 et deux doses de rattrapage

Cette étude a évalué la persistance des anticorps et les réponses immunitaires aux doses de rappel administrées 24-36 mois après la vaccination chez les nourrissons qui ont reçu BEXSERO® selon un schéma 3+1, un schéma 2+1 ou un schéma de rattrapage à deux doses (15). 646 nourrissons ont été randomisés selon différents schémas : les nourrissons qui avaient déjà reçu le schéma 3+1 ont reçu

soit un rappel supplémentaire (n=98) ou pas de vaccin supplémentaire (n=47), les nourrissons précédemment vaccinés avec le schéma 2+1 ont reçu un rappel supplémentaire (n=89 et n=81, selon l'âge du premier vaccin) ou aucun vaccin supplémentaire (n=43 et n=39). De plus, les enfants âgés de 2 à 5 ans ont reçu un rappel (n=32) ou aucun vaccin supplémentaire (n=36), et les enfants âgés de 6 à 10 ans ont reçu un rappel (n=91) ou aucun vaccin supplémentaire (n=90).

Le Tableau 21 montre que la persistance des anticorps avant l'administration du rappel 24-36 mois après la primo-vaccination était similaire entre le schéma 3+1 et les deux schémas 2+1. La diminution de l'immunité était donc similaire entre les deux schémas. C'est la même chose pour les deux schémas 2+0 chez les enfants plus âgés.

Tableau 21. Pourcentage de participants avec des titres de hSBA \geq 4 24-36 mois après la vaccination par BEXSERO®

Groupe	Schéma et âge	Rappel à 24-36 mois après la dernière vaccination	fHbp	NadA	PorA	NHBA
A	3+1 (2.5, 3.5, 5, 11 mois)	Oui	51 %	84 %	45 %	36 %
B		Non	[IC 95 % 42,8 : 60,0]	[IC 95 % 77,2 : 89,9]	[IC 95 % 36,6 : 53,6]	[IC 95 % 27,9 : 45,2]
C	2+1 (3.5, 5 et 11 moi)	Oui	53 %	88 %	38 %	38 %
D		Non	[IC 95 % 43,8 : 61,5]	[IC 95 % 80,9 : 92,9]	[IC 95 % 29,8 : 47,1]	[IC 95 % 28,8 : 47,5]
E	2+1 (6, 8 et 11 mois)	Oui	61 %	93 %	56 %	45 %
F		Non	[IC 95 % 52,0 : 70,1]	[IC 95 % 87,2 : 97,1]	[IC 95 % 46,9 : 65,4]	[IC 95 % 35,4 : 54,8]
G	2+0 (2 à 5 ans)	Oui	52 %	79 %	29 %	42 %
H		Non	[IC 95 % 39,7 : 64,6]	[IC 95 % 67,4 : 88,1]	[IC 95 % 19,0 : 41,7]	[IC 95 % 29,4 : 54,4]
I	2+0 (6 à 10 ans)	Oui	58 %	85 %	50 %	66 %
J		Non	[IC 95 % 50,3 : 65,2]	[IC 95 % 79,4 : 90,3]	[IC 95 % 42,2 : 57,3]	[IC 95 % 58,9 : 73,5]

(15)

3.4.1.2. Schéma 3+1 (2, 4, 6 et 12 mois)

Les nourrissons qui ont reçu BEXSERO® selon un schéma 3+1 (2, 4, 6 et 12 mois) ont reçu des doses de rappel entre 40 et 44 mois (30). Avant les doses de rappel, des prises de sang ont été effectuées pour évaluer la persistance des anticorps après la primovaccination au cours des 12 premiers mois de la vie. Le corrélât de protection était un titre hSBA de 1:4 ou plus pour les souches listées dans le Tableau 20. 70 nourrissons ont été inscrits et 68 ont été inclus dans l'analyse. Avant l'administration d'une dose de rappel de 40 à 44 mois, le pourcentage de participants ayant un titre hSBA \geq 1:4 était de :

- fHbp : 65 % [IC 95 % : 38 ; 86]
- NadA : 76 % [IC 95 % : 50 ; 93]
- PorA : 41 % [IC 95 % : 18 ; 67]
- NHBA : 67 % [IC 95 % : 38 ; 88]

Ces pourcentages avaient diminué depuis la dernière évaluation de la réponse immunitaire, un mois après la dose à l'âge de 12 mois (fHbp : 100 % [IC 95 % : 98 ; 100], NadA : 93 % [IC 95 % 77 ; 99], PorA : 96 % [IC 95 % : 81 ; 100]) (56). La souche M10713 ne faisait pas partie de l'étude précédente, il n'y avait donc aucune valeur à comparer.

Une bonne réponse a été observée pour toutes les souches un mois après la dose de rappel de 40 à 44 mois (31) :

- fHbp : 100 % [IC 95 % : 82 ; 100]
- NadA : 100 % [IC 95 % : 81 ; 100]
- PorA : 89 % [IC 95 % : 67 ; 99]
- NHBA : 94 % [IC 95 % : 73 ; 100]

3.4.1.3. Schéma 3+1 et rappel (2, 3, 4 ou 2, 4, 6 mois, et rappel à 12, 18 ou 24 mois)

Deux schémas différents à trois doses avec des calendriers différents pour la dose de rappel ont été utilisés dans un essai clinique pour évaluer la persistance des anticorps après ces doses de rappel (57). Les nourrissons ont reçu BEXSERO® à l'âge de 2, 4 et 6 mois (deux groupes, n = 1 189) ou à l'âge de 2, 3 et 4 mois (n = 308), puis des doses de rappel ont été administrées à 12, 18 ou 24 mois. Un titre interpolé \geq 1:5 représentait 95 % de confiance que les participants atteignant ce titre avaient un hSBA protecteur (\geq 1:4). La réponse immunitaire aux rappels n'était pas différente entre les trois calendriers de rappel, mais la réponse immunitaire à la primovaccination avant le rappel montre qu'un rappel à 12 mois est préférable (Tableau 22). En effet, 20 mois après la primovaccination (50), le pourcentage d'enfants ayant des titres de hSBA \geq 1:4 pour chaque souche avait diminué pour la plupart des souches : fHbp : 44 % [IC 95 % : 20 ; 70], NadA : 88 % [IC 95 % 62 ; 98], PorA : 69 % [IC 95 % : 41 ; 89], NHBA : 88 % [IC 95 % : 62 ; 98].

Tableau 22. Pourcentage de participants ayant des titres de hSBA $\geq 1:5$ selon la visite d'étude et la souche de méningocoques

12 months	246Con	246Int	234Con	Control (12, 14)	246Con	246Int	234Con	Control (12, 14)
	44/76				5/99			
Post primary	99% (96–100, 160)	99% (96–100, 146)	100% (96–100, 87)	2% (1–5, 185)	99% (95–100, 157)	99% (96–100, 145)	100% (96–100, 87)	2% (1–6, 172)
12 mo	73% (65–79, 165)	85% (78–90, 147)	57% (46–67, 90)	13% (8–18, 199)	96% (91–98, 164)	99% (95–100, 147)	96% (89–99, 89)	1% (0–3, 198)
Post 1st dose	97% [93–99, 158]	100% [97–100, 138]	100% [94–100, 83]	90% (84–94, 175)	100% [97–100, 156]	100% [97–100, 142]	100% [94–100, 84]	95% (91–98, 175)
Post 2nd dose				100% (98–100, 179)				100% (98–100, 183)
	NZ98/254				M10713			
Post primary	80% (72–85, 161)	86% (80–91, 147)	78% (68–86, 88)	3% (1–6, 187)			36% (21–53, 39)	6% (0–29, 17)
12 mo	20% (14–27, 169)	35% (27–43, 152)	18% (11–28, 92)	1% (0–3, 206)			26% (16–38, 70)	20% (6–44, 20)
Post 1st dose	95% [89–98, 159]	96% [90–99, 142]	97% [89–100, 86]	41% (34–49, 179)			76% [62–87, 67]	11% (1–35)
Post 2nd dose				99% (96–100, 183)				
18 mo	246Con	246Int	234Con	Control (18, 20)	246Con	246Int	234Con	Control (18, 20)
	44/76-SL				5/99			
Post primary	99% (95–100, 111)	100% (97–100, 108)	100% (93–100, 51)	NA	100% (97–100, 113)	100% (97–100, 106)	100% (93–100, 51)	NA
18 mo	28% (20–37, 115)	41% (32–51, 107)	20% (10–34, 50)	2% (0–12, 45)	97% (92–99, 111)	96% (91–99, 107)	94% (84–99, 51)	4% (1–15, 45)
Post 1st dose	100% [96–100, 116]	99% [94–100, 111]	98% [88–100, 56]	88% (74–96, 42)	100% [96–100, 118]	100% [96–100, 110]	100% [92–100, 56]	98% (88–100, 42)
Post 2nd dose				100% (92–100, 44)				98% (88–100, 42)
	NZ98/254				M10713			
Post primary	76% (67–84, 114)	93% (86–97, 108)	84% (71–93, 51)	NA			42% (22–63, 24)	NA
18 mo	8% (4–14, 117)	13% (7–20, 111)	2% (0–10, 53)	0% (0–8, 47)			26% (15–40, 50)	26% (14–41, 43)
Post 1st dose	77% [67–86, 91]	86% [76–93, 111]	80% [65–91, 56]	33% (20–50, 42)			74% [57–87, 50]	31% (17–48, 39)
Post 2nd dose				93% (81–99, 44)				86% (72–95, 43)
24 mo	246Con	246Int	234Con	Control (24, 26)	246Con	246Int	234Con	Control (24, 26)
	44/76-SL				5/99			
Post primary	100% (97–100, 107)	100% (96–100, 102)	98% (88–100, 43)	NA	100% (97–100, 108)	100% (96–100, 97)	100% (92–100, 42)	NA
24 mo	13% (7–20, 112)	22% (15–31, 104)	15% (6–28, 48)	4% (0–13, 53)	86% (78–92, 112)	94% (88–98, 104)	82% (68–92, 45)	2% (0–10, 51)
Post 1st dose	100% [95–100, 101]	100% [95–100, 93]	100% [91–100, 48]	88% (74–96, 42)	100% [95–100, 100]	100% [95–100, 92]	100% [90–100, 46]	91% (79–98, 46)
Post 2nd dose				100% (92–100, 44)				100% (92–100, 42)
	NZ98/254				M10713			
Post primary	78% (68–85, 107)	89% (81–94, 100)	81% (66–91, 42)	NA			25% (9–49, 20)	NA
24 mo	7% (3–13, 116)	8% (3–14, 105)	13% (5–25, 48)	2% (0–10, 53)			32% (18–48, 41)	14% (5–27, 44)
Post 1st dose	84% [74–92, 103]	89% [80–96, 95]	96% [83–100, 48]	27% (15–42, 45)			95% [81–100, 41]	31% (18–47, 45)
Post 2nd dose				91% (79–98, 46)				81% (66–91, 42)

Numbers in parentheses represent 95% confidence intervals and those in square brackets represent 98.3% confidence intervals. The number of participants in the relevant persistence (post primary and 12 months) and postbooster (post dose 1 and post second dose) per protocol populations follows after the comma. Results are unadjusted and analyzed according to treatment received. Blood taken post 2nd dose in Controls (12, 14) was not analyzed for strain M10713.

NA indicates not applicable.

(57)

Un autre essai clinique (32) a évalué l'immunogénicité d'une cinquième dose de BEXSERO® chez les enfants qui avaient reçu 3 doses (2, 3 et 4 mois, ou 2, 4 et 6 mois) plus un premier rappel administré à 12 mois, 18 mois ou 24 mois. Des prises de sang ont été effectuées avant la cinquième dose (deuxième rappel) et 30 jours après. Cette cinquième dose devait être administrée à l'âge de 4 ans (48 mois).

Les résultats du Tableau 23 montrent que, pour toutes les souches testées et pour toutes les cohortes, les MGT étaient inférieurs à l'âge de 4 ans, mais supérieurs à ceux du groupe témoin non vacciné. Un mois après la cinquième dose (pour les cohortes précédemment vaccinées, une première dose pour le groupe de contrôle non vacciné), le pourcentage de participants ayant des titres hSBA ≥ 4 était systématiquement plus élevé pour les participants précédemment vaccinés que pour le groupe de contrôle non vacciné. Les auteurs de l'étude ont affirmé que ces résultats montrent que BEXSERO® a à la fois induit une mémoire immunologique et est immunogène chez les enfants de 4 ans non vaccinés précédemment, mais que les niveaux d'anticorps diminuent après l'administration d'une dose de rappel aux enfants en bas âge (avant 2 ans).

Tableau 23. Proportion de participants (intervalles de confiance à 95 %) ayant (i) des titres hSBA ≥ 5 pour chaque souche de référence au départ et un mois après la vaccination à 4 ans et (ii) quatre fois plus de titres hSBA après une dose de BEXSERO® à 4 ans

	246Con12	246Con18	246Con24	246Int12	246Int18	246Int24	234Con12	234Con18	234Con24	Naïve
<i>Strain 5/99 (NadA)</i>										
Baseline @ 4 years	62/67 93% (83-98%)	59/60 98% (91-100%)	56/58 97% (88-100%)	62/64 97% (89-100%)	62/62 100% (94-100%)	54/54 100% (93-100%)	38/42 90% (77-97%)	25/28 89% (72-98%)	27/28 96% (82-100%)	9/200 5% (2-8%)
One month post booster	26/26 100% (87-100%)	18/18 100% (81-100%)	16/16 100% (79-100%)	16/16 100% (79-100%)	26/26 100% (87-100%)	15/15 100% (78-100%)	38/38 100% (91-100%)	26/26 100% (87-100%)	26/26 100% (87-100%)	168/188 89% (84-93%)
Four fold rise @ one month post booster	25/26 96% (80-100%)	17/18 94% (73-100%)	15/16 94% (70-100%)	15/15 100% (78-100%)	23/25 92% (74-99%)	15/15 100% (78-100%)	37/38 97% (86-100%)	24/25 96% (80-100%)	22/26 85% (65-96%)	166/184 90% (85-94%)
<i>Strain H44/76 (fHBP)</i>										
Baseline @ 4 years	8/67 12% (5-22%)	11/60 18% (10-30%)	14/59 24% (14-37%)	13/65 20% (11-32%)	17/63 27% (17-40%)	19/54 35% (23-49%)	5/42 12% (4-26%)	7/28 25% (11-45%)	6/28 21% (8-41%)	1/206 0% (0.01-3%)
One month post booster	26/26 100% (87-100%)	18/18 100% (81-100%)	16/16 100% (79-100%)	16/16 100% (79-100%)	26/26 100% (87-100%)	15/15 100% (78-100%)	38/39 97% (87-100%)	26/26 100% (87-100%)	26/26 100% (87-100%)	135/192 70% (63-77%)
Four fold rise @ one month post booster	24/26 92% (75-99%)	18/18 100% (81-100%)	16/16 100% (79-100%)	16/16 100% (79-100%)	25/26 96% (80-100%)	14/15 93% (68-100%)	38/39 97% (87-100%)	24/25 96% (80-100%)	25/26 96% (80-100%)	139/191 73% (66-79%)
<i>Strain NZ98/254 (OMV)</i>										
Baseline @ 4 years	6/67 9% (2-18%)	5/60 8% (3-18%)	7/60 12% (5-23%)	6/66 9% (3-19%)	7/63 11% (5-22%)	5/54 9% (3-20%)	4/42 10% (3-23%)	3/28 11% (2-28%)	3/28 11% (2-28%)	1/206 0% (0.01-3%)
One month post booster	24/26 92% (75-99%)	15/18 83% (59-96%)	15/16 94% (70-100%)	13/16 81% (54-96%)	23/26 88% (70-98%)	12/15 80% (52-96%)	38/40 95% (83-99%)	24/26 92% (75-99%)	24/26 92% (75-99%)	45/190 24% (18-30%)
Four fold rise @ one month post booster	21/26 81% (61-93%)	11/18 61% (36-83%)	13/16 81% (54-96%)	11/16 69% (41-89%)	23/26 88% (70-98%)	11/15 73% (45-92%)	35/40 88% (73-96%)	18/25 72% (51-88%)	22/26 85% (65-96%)	51/189 27% (21-34%)
<i>Strain M10713 (NHBA)</i>										
Baseline @ 4 years	35/65 54% (41-66%)	40/59 68% (54-79%)	43/58 74% (61-85%)	34/62 55% (42-68%)	32/60 53% (40-66%)	43/54 80% (66-89%)	27/40 68% (51-81%)	21/28 75% (55-89%)	21/28 75% (55-89%)	116/192 60% (53-67%)
One month post booster	21/25 84% (64-95%)	16/18 89% (65-99%)	14/16 88% (62-98%)	13/14 93% (66-100%)	24/25 96% (80-100%)	14/15 93% (68-100%)	35/36 97% (85-100%)	25/25 100% (86-100%)	25/25 100% (86-100%)	141/186 76% (70-83%)
Four fold rise @ one month post booster	9/24 38% (19-59%)	8/17 47% (23-72%)	5/16 31% (11-59%)	4/12 33% (10-65%)	9/23 39% (20-61%)	6/15 40% (16-68%)	17/35 49% (31-66%)	11/24 46% (26-67%)	8/25 32% (15-54%)	42/173 24% (18-31%)

(32)

3.4.1.4. Schéma 2+1 (6, 8 et 12 mois)

Dans une étude similaire, les nourrissons vaccinés avec trois doses de BEXSERO® (6, 8, 12 mois) ont reçu un rappel à 40 mois (49). Avant l'administration de la dose de rappel, le pourcentage des 30 participants ayant un titre hSBA $\geq 1:4$ pour chaque souche était le suivant :

- fHbp : 36 % [IC 95 % : 13 ; 65]
- NadA : 100 % [IC 95 % : 77 ; 100]
- PorA : 14 % [IC 95 % : 2 ; 43]
- NHBA : 79 % [IC 95 % : 49 ; 95]

Après la dose de rappel à l'âge de 40 mois, ces pourcentages avaient augmenté (fHbp : 100 % [IC 95 % : 77 ; 100], NadA : 100 % [IC 95 % : 77 ; 100], PorA : 93 % [IC 95 % : 66 ; 100], NHBA : 93 % [IC 95 % : 66 ; 100]), ce qui indique une bonne réponse à la dose de rappel.

20 mois plus tard (54), le pourcentage d'enfants ayant des titres hSBA $\geq 1:4$ pour chaque souche avait diminué pour la plupart des souches : fHbp : 67 % [IC 95 % : 35 ; 90], NadA : 100 % [IC 95 % : 72 ; 100], PorA : 17 % [IC 95 % : 2 ; 48], NHBA : 45 % [IC 95 % : 17 ; 77].

3.4.1.5. Doses de rattrapage (13 et 15 mois)

Un schéma de vaccination différent a été évalué chez les enfants, lorsque des doses de rattrapage ont été administrées à l'âge de 13 et 15 mois (52). Une dose de rappel a été administrée 12 mois plus tard, avant ce rappel, les titres hSBA ont été mesurés pour évaluer la persistance des anticorps.

Avant l'administration d'une dose de rappel, le pourcentage des 67 participants ayant un titre hSBA \geq 1:5 l'étaient :

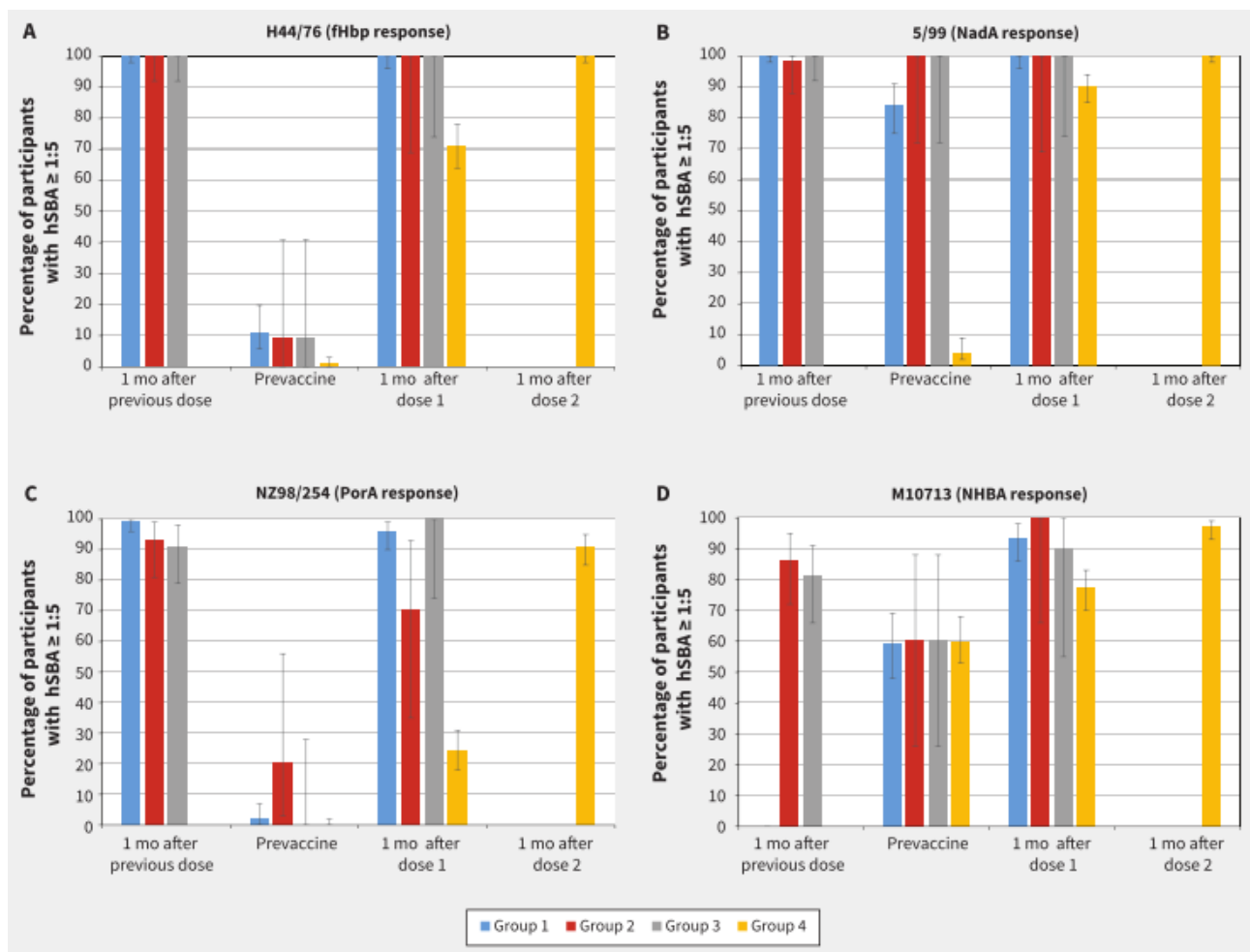
- fHbp : 75 % [IC 95 % : 63 ; 84]
- NadA : 97 % [IC 95 % : 90 ; 100]
- PorA : 18 % [IC 95 % : 10 ; 29]
- NHBA : 39 % [IC 95 % : 27 ; 52]

Après la dose de rappel, ces pourcentages avaient augmenté (fHbp : 100 % [IC 95 % : 77 ; 100], NadA : 99 % [IC 95 % 92 ; 100], PorA : 97 % [IC 95 % : 89 ; 100], NHBA : 82 % [IC 95 % : 70 ; 91]).

3.4.1.6. Doses de rappel après les schémas 2+0 (12 et 14 mois, ou 18 et 20 mois, ou 24 et 26 mois)

Trois schémas de vaccination dans lesquels BEXSERO® a été administré en deux doses à deux mois d'intervalle ont été évalués 12 à 24 mois plus tard avant l'administration d'une dose de rappel (58). Les chercheurs ont calculé le pourcentage de participants ayant un titre hSBA de 1:5 ou plus. La population étudiée a été divisée en quatre groupes (1 : BEXSERO® à 12 et 14 mois, 2 : BEXSERO® à 18 et 20 mois, 3 : BEXSERO® à 24 et 26 mois, 4 : non vacciné auparavant). Pour chacune des souches testées, le pourcentage de participants ayant un titre hSBA $>$ 1:5 était de 9%-11% (fHbp), 84%-100% (NadA), 0%-18% (PorA) et 59%-60% (NHBA) (Figure 17). Une dose de rappel peut être nécessaire pour maintenir les titres hSBA à 1:5 ou plus pour tous les schémas testés.

Figure 17. Proportion de participants ayant un titre hSBA \geq 1:5 pour chaque souche



(58)

3.4.2. Chez les adolescents et les adultes

Les adolescents de 11 à 17 ans ont été prélevés 1 mois puis 18 à 24 mois après leur dernière dose de BEXSERO® (55). Les participants avaient reçu 1 ou 2 ou 3 doses du vaccin selon différents schémas (cf. tableau). Trois souches ont été testées (44/76SL, 5/99, NZ98/254). Les résultats du Tableau 24 montrent que les schémas posologiques ont continué d'offrir une protection contre les souches du sérotype B chez la majorité des participants 18 à 24 mois après la dernière dose de leur schéma.

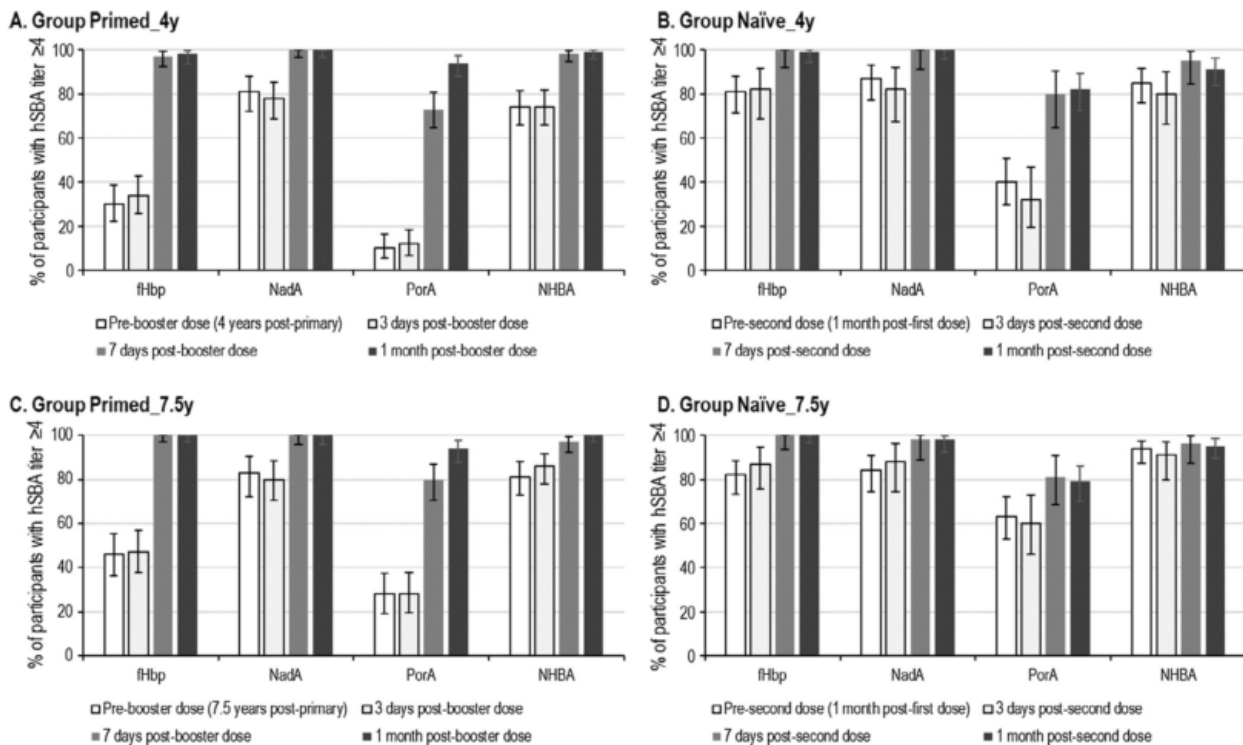
Tableau 24. Pourcentages (avec IC à 95 %) de participants ayant des titres hSBA \geq 4 pour les trois souches d'essai dans les groupes d'étude et comme totaux dans ceux ayant reçu 1, 2 ou 3 doses au départ (avant la dose 1), et 1 mois (de l'étude précédente) et 18-24 mois après la dernière dose de BEXSERO®, dans les schémas indiqués et chez les sujets n'ayant jamais été vaccinés

Schedule (mo)*	One dose			Two doses				Three doses				Naive
	0	6	Total	0,1	0,2	0,6	Total	0,1,2	0,1,6	0,2,6	Total	
N	95	51	146	102	106	49	257	153	53	57	263	151
Strain 44/76SL (fHbp)												
Baseline	40% (30-51)	47% (33-62)	42% (34-51)	32% (23-42)	41% (31-51)	31% (18-45)	35% (30-42)	44% (36-52)	40% (26-54)	32% (20-45)	40% (34-47)	
1 Month after last dose	93% (85-97)	94% (84-99)	93% (88-97)	100% (96-100)	100% (97-100)	100% (93-100)	100% (99-100)	100% (98-100)	100% (93-100)	100% (94-100)	100% (99-100)	
18-24 Months after last dose	73% (63-81)	73% (58-84)	73% (65-80)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)	82% (77-87)	83% (76-89)	92% (82-98)	86% (74-94)	86% (81-90)	50% (42-59)
Strain 5/99 (NadA)												
Baseline	33% (23-43)	33% (21-48)	33% (25-41)	26% (18-36)	30% (22-40)	22% (18-45)	27% (22-33)	34% (27-42)	28% (17-42)	21% (11-34)	30% (25-36)	
1 Month after last dose	96% (90-99)	88% (76-96)	93% (88-97)	100% (96-100)	100% (97-100)	98% (89-100)	100% (98-100)	100% (98-100)	100% (93-100)	100% (94-100)	100% (99-100)	
18-24 Months after last dose	65% (55-75)	73% (58-84)	68% (60-75)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)	94% (91-97)	96% (92-99)	98% (90-100)	100% (94-100)	97% (95-99)	25% (18-33)
Strain NZ98/254 (NZOMV)												
Baseline	31% (21-41)	29% (17-44)	30% (23-38)	24% (16-33)	30% (22-40)	29% (17-43)	27% (22-33)	30%* (22-58)	32% (20-46)	21% (11-34)	28%* (23-34)	
1 Month after last dose	94% (87-98)	92% (81-98)	93% (88-97)	100% (96-100)	100% (97-100)	100% (93-100)	100% (99-100)	99%* (96-100)	100% (93-100)	98% (91-100)	99%* (97-100)	
18-24 Months after last dose	62% (52-72)	61% (46-74)	62% (53-70)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)	77% (71-82)	86% (79-91)	98% (90-100)	96% (88-100)	90% (86-94)	40% (32-48)

(55)

Une période de suivi plus longue a été utilisée dans une étude ultérieure sur les participants qui ont reçu le schéma à 2 doses administrées à 6 mois d'intervalle (59). Lors de cette étude, une dose de rappel a été administrée 4 ans ou 7,5 ans après la dernière dose du schéma initial. Les participants, âgés de 11 à 17 ans dans l'étude initiale, étaient alors âgés de 15 à 24 ans. Avant l'administration de la dose de rappel, le pourcentage de participants ayant un titre hSBA \geq 4 quatre ans après le schéma à deux doses était de 30 % [IC 95 % : 22,5 ; 38,0] pour la fHbp, 84 % IC 95 % : 77,0 ; 90,0] pour la NadA, 75 % [IC 95 % : 66,9 ; 81,7] pour la NHBA et 9 % [IC 95 % : 4,9 ; 14,9] pour la PorA (Figure 18). Les taux de séroprotection avaient également diminué chez les participants vaccinés 7,5 ans avant le rappel. De fortes réponses immunologiques ont été observées après la vaccination de rappel à 4 ans (94-100 %) et après celle de 7,5 ans (93-100 %).

Figure 18. Pourcentages de participants ayant un titre hSBA ≥ 4 avant et après la vaccination



(59)

Dans le cadre d'une étude d'immunogénicité de BEXSERO® chez 12 travailleurs de laboratoire en France, chaque participant a reçu deux doses du vaccin à 5 semaines d'intervalle (36). Des échantillons de sang ont été prélevés avant la première dose, six semaines après cette dose, donc une semaine après la deuxième dose, et un an après la deuxième dose. Onze participants ont été complètement vaccinés. Les quatre souches d'essai utilisées dans l'étude étaient H44/76, NGH38, 5/99 et LNP24349.

Les huit participants ayant pu fournir des échantillons de sang après la deuxième dose avaient des titres hSBA ≥ 4 pour les souches H44/76, 5/99 et LNP24349, et sept participants pour la souche NGH38. Un an après, quatre participants (57 % des sept participants qui participaient encore à l'étude) présentaient des titres hSBA ≥ 4 pour les souches H44/76 et NGH38, six participants (86 %) pour la souche 5/99 et cinq (71 %) pour la souche LNP24349.

3.4.3. Conclusion des études de durée de protection

Depuis la publication de la recommandation du HCSP pour BEXSERO® en 2013, plusieurs études ont été menées pour évaluer la durée de la protection offerte aux nourrissons, enfants et adolescents sur différents schémas de vaccination.

L'étude principale sur la durée de protection de BEXSERO® a démontré que 24 à 36 mois après la fin de la dose de rappel, la proportion de nourrissons vaccinés avec des titres hSBA ≥ 4 pour chaque souche était similaire pour les schémas 3+1 et 2+1. Les résultats étaient également similaires pour les enfants âgés de 2 à 10 ans avec les schémas de rattrapage 2+0.

D'autres études dans ce domaine ont indiqué que la réponse immunitaire continue de diminuer pour les schémas 3+1 et 2+1, jusqu'à 40 mois.

Chez les adolescents de 11 à 17 ans, vaccinés par les 2 doses recommandées à 6 mois d'intervalle, et chez les personnes âgées de 15 à 24 ans vaccinées par BEXSERO® 4 à 7,5 ans auparavant, la réponse immunitaire diminue pour toutes les souches testées.

La baisse de la séroprotection est plus rapide chez les nourrissons que chez les adolescents.

Au total, les différents schémas vaccinaux semblent équivalents en matière de durée de protection et les réinjections de rappel ont toujours un effet booster.

Sur la base des données des études cliniques et des données en vie réelle, la protection après vaccination en 2+1 serait d'au moins 3 ans, soit a minima jusqu'à l'âge de 4 ans.

3.5. L'impact sur le portage

L'impact de la vaccination BEXSERO® sur le portage du méningocoque a été évalué dans plusieurs études dans différents pays.

Au moment de la préparation de cette recommandation, une étude est en cours au Royaume-Uni pour évaluer l'impact de BEXSERO® et TRUMENBA® sur le portage des méningocoques chez les adolescents de 16 à 18 ans (60). Les données devraient être publiées en 2022.

Un essai randomisé en grappe a été publié en 2020 en Australie, qui a recruté 34 489 étudiants âgés de 15 à 18 ans pour évaluer l'impact de BEXSERO® sur le portage du méningocoque pour les souches A, B, C, W X et Y (61) (Tableau 25).

Tableau 25. L'impact de la vaccination avec BEXSERO® sur le portage des souches de méningocoques.

Outcome	Vaccination Group (N=12,746)	Control Group (N=11,523)	Odds Ratio (95% CI) [†]
	no. (%)		
Carriage of disease-causing genogroup	326 (2.55)	291 (2.52)	1.02 (0.80–1.31) [‡]
Carriage of any <i>N. meningitidis</i>	547 (4.29)	561 (4.87)	0.85 (0.70–1.04)
Carriage of genogroup B	164 (1.29)	135 (1.18)	1.10 (0.81–1.47)
Carriage of genogroup Y	117 (0.92)	131 (1.13)	0.81 (0.56–1.18)
Carriage of genogroup W [§]	17 (0.16)	18 (0.18)	0.89 (0.43–1.85)
Carriage of genogroup C [§]	12 (0.11)	7 (0.07)	1.87 (0.63–5.55)
Carriage of genogroup X [§]	8 (0.07)	1 (0.01)	7.59 (0.98–58.83) [¶]
Acquisition of any <i>N. meningitidis</i>	430 (3.38)	427 (3.70)	0.91 (0.73–1.13)
Acquisition of disease-causing genogroup	272 (2.13)	238 (2.07)	1.03 (0.79–1.34)

(61)

[‡] p = 0,85

[§] L'imputation multiple n'a pas été appliquée en raison du petit nombre de cas. Des données complètes étaient disponibles pour 10 841 élèves du groupe de vaccination et pour 10 285 élèves du groupe de contrôle.

[¶] Les auteurs n'ont pas effectué d'analyse ajustée en raison du petit nombre de cas.

Le groupe qui a été vacciné comprenait 13 687 étudiants (et 12 746 ont été inclus dans l'analyse finale), le groupe de contrôle non vacciné 12 469 étudiants (dont 11 523 ont été inclus dans l'analyse finale). Les étudiants qui ont été vaccinés ont reçu deux doses de BEXSERO® à deux mois d'intervalle. Tous les étudiants ont été soumis à un écouvillonnage au début de l'essai et 12 mois plus tard. BEXSERO® n'a eu aucun impact sur le portage du méningocoque pour aucun des sérogroupes étudiés, y compris le séro groupe B.

Une étude randomisée, multicentrique et contrôlée a été menée au Royaume-Uni pour examiner le portage du méningocoque chez les adolescents et les jeunes adultes de 18-24 ans avant la vaccination BEXSERO® et à différents moments après celle-ci (8). Dans les 3 mois suivant la dose 2 de la vaccination par BEXSERO® on constate une réduction significative du nombre de porteurs de tout génotype méningococcique (18,2 % [IC 95 % : 3,4 ; 30,8]) et 26,6 % [IC 95 % : 10,5 ; 39,9] pour les sérogroupe B, C, W et Y. Mais aucune réduction significative des porteurs des méningocoques du sérogroupe B spécifiquement (12,6 %) n'a été enregistrée [IC 95 % : -15,9 ; 34,1]. Cela peut être attribuable à une faible acquisition de souches de méningocoques.

Une campagne de vaccination de masse dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, au Québec, a commencé en 2014 après une épidémie de méningococcie attribuée au sérogroupe B (40). Les personnes âgées de 2 mois à 20 ans étaient éligibles à la vaccination par BEXSERO®, et 83 % des 59 500 résidents éligibles ont participé à la campagne de vaccination. La méthode d'évaluation de l'impact sur le portage méningococcique consistait à comparer l'incidence des IIM causées par le sérogroupe B dans la population non éligible à la vaccination après la période de suivi (4 ans) au même âge, dans différentes régions du Québec. L'incidence des IIM attribuables au sérogroupe B chez les personnes âgées de plus de 20 ans a diminué de 59 % dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean et de 56 % dans les autres régions, ce que les chercheurs ont interprété comme un manque de preuve d'impact sur le portage méningococcique.

Des études menées lors d'épidémies en 2015-2016 dans des universités américaines ont permis d'évaluer l'impact du vaccin sur le portage rhinopharyngé chez les adolescents. Aucun impact n'a été mis en évidence dans une épidémie à Rhode Island (62), ni dans l'Orégon (63). Dans les deux universités, les étudiants vaccinés ont été testés par écouvillonnage plusieurs fois sur une période de 11 mois (Oregon) et de 13 mois (Rhode Island) pour détecter la présence du méningocoque dans leur rhinopharynx. Dans les deux universités, la prévalence du portage est demeurée stable chez les étudiants vaccinés, ce qui n'a pas permis de démontrer un impact sur le portage des méningocoques.

3.5.1. Conclusion des études sur l'impact sur le portage

Ni l'essai randomisé australien, ni les trois études réalisées en réponse à des épidémies des IIM attribuables au sérogroupe B au Canada et aux États-Unis, ni l'essai clinique randomisé au Royaume-Uni n'ont permis de fournir des données attestant un impact de la vaccination par BEXSERO® sur le portage.

Au total, depuis la publication de la recommandation du HCSP, plusieurs études ont confirmé l'absence d'impact de BEXSERO® sur le portage du méningocoque B chez les personnes vaccinées. Ce constat laisse prévoir une absence d'impact de ce vaccin sur la transmission et l'immunité de groupe.

3.6. L'impact sur les autres souches de méningocoques

Bien que BEXSERO® soit un vaccin conçu contre les IIM de sérogroupe B, les antigènes contenus dans le vaccin sont également exprimés par d'autres sérogroupe de méningocoques (64). Ceci a été démontré pour la première fois avec des isolats de 11 sérogroupe X provenant de plusieurs pays africains. Les bactéries ont été phénotypées et génotypées par le MLST, PorA, fetA, fHbp, NHBA et NadA selon des schémas normalisés recommandés. Les sérums ont été obtenus à partir d'études cliniques menées avant et après l'administration de BEXSERO® chez 40 nourrissons (en pré-vaccination, puis après trois doses ou après trois doses plus une dose de rappel), chez 12 adolescents (pré-vaccinés et vaccinés avec deux doses) et chez 23 adultes (pré-vaccinés, et après trois doses de BEXSERO®).

Les sérums de pré-vaccination des nourrissons ne présentent aucun titre séroprotecteur contre toutes les souches. Des titres légèrement plus élevés ont été observés chez les adolescents avant la vaccination avec des valeurs de 4 ou 8 pour trois isolats et chez les adultes avec des titres d'au moins 4 contre 7 des 11 isolats testés, 4 isolats présentant des titres de 8 ou 16 (Tableau 26).

Après la vaccination, les titres hSBA ont augmenté dans tous les calendriers et groupes d'âge testés, avec des titres supérieurs à 8 ou 4 fois plus élevés contre tous les isolats d'Afrique, à l'exception de la souche LNP14355 avec seulement 3 fois plus de titres dans le groupe adulte.

Ces données suggèrent que les isolats MenX testés impliqués dans la méningite à méningocoques en Afrique pourraient être couverts par BEXSERO®.

Tableau 26. Titre hSBA anti MenX en pré-immunisation (PI) et post-immunisation à partir de trois essais cliniques

Isolate	Positive control (rabbit polyclonal) Anti MenX	Adults sera		Adolescents sera		Infant sera		
		PI	Post 3rd	PI	Post 2nd	PI	Post 3rd	Post 4th
LNP13407	>4096	4	>128	<4	128	<4	32	64
LNP14354	2048	16	>128	4	>128	<4	>64	>64
LNP14355	2048	8	64	4	>128	<4	>64	>64
LNP14964	2048	<4	>128	<4	>128	<4	32	>64
LNP15038	1024	16	>128	<4	>128	<4	>64	>64
LNP15075	128	4	128	<4	32	<4	16	16
LNP15877	2048	4	>128	8	>128	<4	>64	>64
LNP23557	2048	<4	128	<4	64	<4	16	32
LNP23558	>4096	16	>128	<4	>128	<4	16	64
LNP24196	128	<4	4	<4	4	<4	<4	<4
LNP24287	1024	<4	4	<4	8	<4	<4	<4

(64)

Une souche endémique du sérotype W et de complexe clonal de type 11, MenW:cc11, a été responsable d'une augmentation des IIM en Angleterre entre 2009 et 2016 (65). 73 isolats de cette souche de patients hospitalisés en Angleterre et au Pays de Galles en 2011-12 ont été reçus par l'agence Public Health England. Les chercheurs ont « poolé » des échantillons de sérum provenant d'essais cliniques de phase 2 sur des nourrissons vaccinés avec BEXSERO® à 2, 3, et 4 mois ou à 2, 4 et 6 mois et après l'administration d'un rappel à 12, 18 ou 24 mois. Après le rappel, les titres hSBA contre la souche endémique étaient plus élevés qu'après la primovaccination, et les réponses étaient comparables à celles des adolescents qui avaient reçu une dose unique d'un vaccin quadrivalent MenACWY, MENVEO® (Tableau 27). Les chercheurs ont observé que les isolats de MenW:cc11 causant les IIM en Angleterre et au Pays de Galles possédaient des allèles pour les variants peptidiques NadA-2/3 qui devraient offrir une protection croisée élevée avec le variant NadA du vaccin BEXSERO®.

L'efficacité des anticorps sériques bactéricides déclenchés par BEXSERO® contre différentes souches de méningocoques a été comparée à celle d'un prototype de vaccin antiméningococcique NOMV-FHbp chez des souris transgéniques (66). Vingt souris ont reçu de petites doses de BEXSERO® (une cinquième de la dose humaine) et huit ont reçu le vaccin prototype. Les souches testées étaient cinq souches du sérotype A, trois souches du sérotype W, cinq souches du sérotype X et deux souches du sérotype C, ainsi qu'une souche du sérotype B. Toutes les souches provenaient d'épidémies africaines des IIM.

BEXSERO® a suscité des réponses anticorps contre une des souches de sérotype W, la souche Bufa 2/03 W (Figure 19), et des réponses plus faibles contre toutes les autres souches. Pour les souches du sérotype X, ces résultats entrent en conflit avec les données rapportées par Hong et al. (64), ce qui peut être dû aux différences entre les espèces dans les réponses anticorps des souris transgènes et des humains vaccinés avec BEXSERO®.

Tableau 27. Titres d'anticorps bactéricides dans des échantillons de sérum regroupés de nourrissons vaccinés avec BEXSERO® et d'adolescents vaccinés avec MENVEO® contre 6 isolats cliniques invasifs du sérotype W en Angleterre et au pays de Galles, au Royaume-Uni, 2011-12

Isolate	Adolescents receiving Menveo		Infants receiving Bexsero				
	Positive control†		Negative control‡	Pool 1§	Pool 2¶	Pool 3#	Pool 4**
	Before	After					
M11-240417	<16	256	<2	64	128	>128	>128
M11-240427	<16	128	<2	32	32	64	64
M11-240802	<16	512	<2	32	>64	>64	>64
M12-240016	<16	256	<2	32	32	64	128
M11-240798	<16	512	<2	>64	>64	>64	>64
M12-240754	<16	256	<2	64	64	>64	>64

*Human serum bactericidal antibody titers against 6 meningococcal group W clinical isolates belonging to ST-11 clonal complex using pooled serum from adolescents immunized with the MenACWY conjugate vaccine, Menveo, and from infants immunized with the protein-based, multicomponent meningococcal vaccine, Bexsero.

†Pooled serum samples from adolescents 11–17 years of age before and 1 month after receiving a single dose of MenACWY (Menveo) conjugate vaccine (n = 10).

‡Pooled prevaccination serum samples from infants at 2 months of age (n = 180) (control).

§Pooled serum samples from infants who received 3 doses of vaccine at 2, 3, and 4 months of age and had a blood sample taken 1 month after the last dose of vaccine (n = 56).

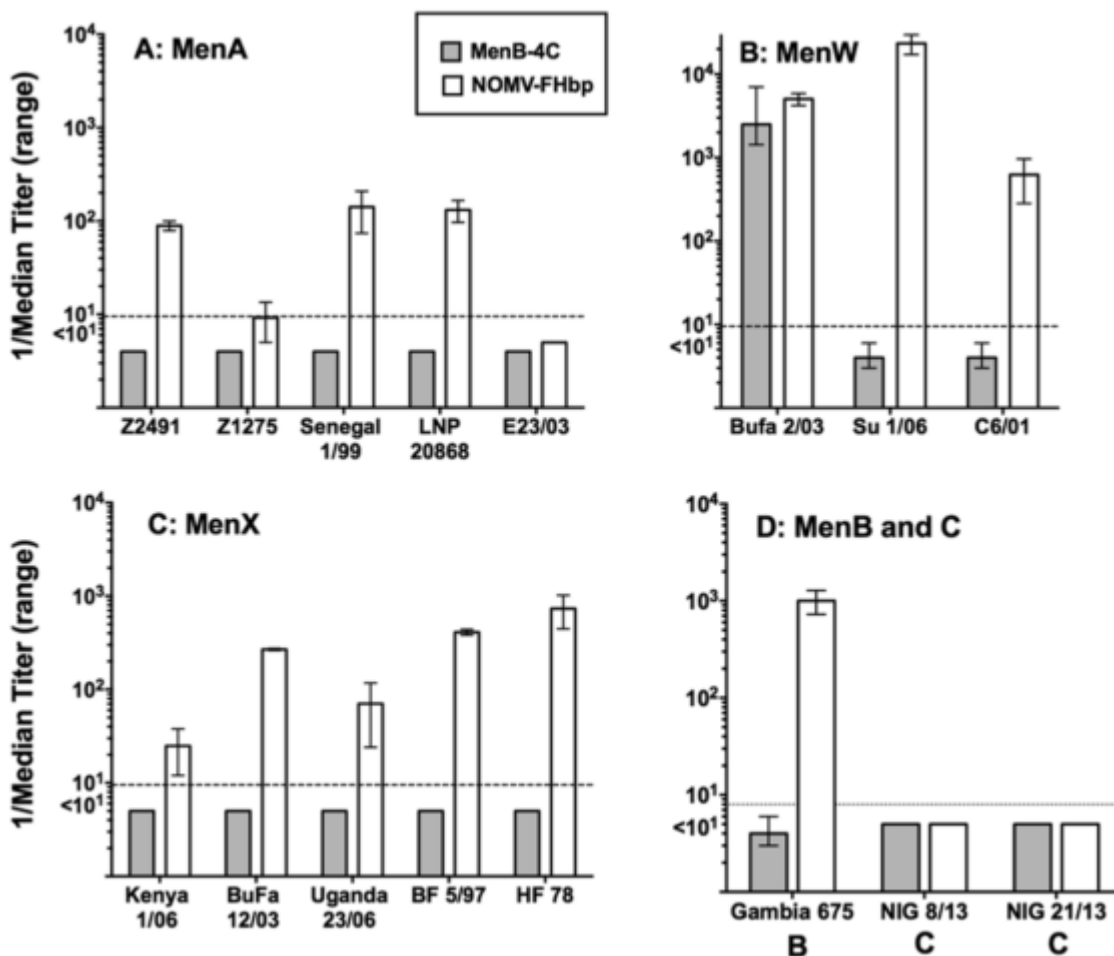
¶Pooled serum samples from infants who received 3 doses of vaccine at 2, 4, and 6 months of age and had a blood sample taken 1 month after the last dose of vaccine (n = 47).

#Pooled serum samples from infants who received 3 doses of vaccine at 2, 4, and 6 months of age plus a booster at 12 months and had a blood sample taken 1 month after the booster (n = 72).

**Pooled serum samples from an additional cohort of infants who also received 3 doses of vaccine at 2, 4, and 6 months of age plus a booster at 12 months and had a blood sample taken 1 month after the booster (n = 94).

(65)

Figure 19. Réponse aux souches des sérogroupes A, W, X, B et C aux anticorps bactéricides sériques des souris transgéniques



(66)

Une analyse des souches de portage a été réalisée en Espagne pour évaluer l'impact potentiel de BEXSERO® sur le portage méningococcique (67). 60 souches de méningocoques ont été analysées pour la variabilité de leur séquence et l'exposition à leur surface des antigènes de BEXSERO®. Les chercheurs ont trouvé des niveaux quantifiables d'expression de fHbp et de NHBA et de réactivité croisée immunologique dans 10 % et 75 % des souches de portage analysées, respectivement, ce qui suggère qu'il existe un potentiel d'impact sur les souches de portage en Espagne de la vaccination par BEXSERO®, mais les chercheurs déclaraient qu'on ne pouvait prévoir si les souches seraient couvertes ou non, et la couverture potentielle du vaccin ne pourrait être correctement définie par MATS.

Une étude récente a examiné l'impact de BEXSERO® sur plusieurs sérogroupes de méningocoques, en utilisant des isolats collectés dans différents pays (68). Cette étude a recueilli 227 isolats de maladies invasives en Angleterre, au Pays de Galles, en France, et en Allemagne entre juillet 2007 et juin 2008, et au Brésil en 2012. Ces isolats ont été soumis aux sérums de nourrissons après leur deuxième dose de BEXSERO® et d'adolescents après leur quatrième dose. Le nombre d'isolats des souches MenC, MenW et MenY tués dans les sérums dans les pays européens est présenté dans le Tableau 28.

Bien que cette étude ne démontre pas l'efficacité du vaccin contre les souches non-MenB, ces résultats suggèrent que BEXSERO® pourrait être utile pour la protection vis-à-vis de sérogroupes autres que le séro groupe B. Dans l'ensemble, 74,1% des isolats MenC, MenW et MenY collectés dans les pays européens et au Brésil ont été tués par des sérums poolés provenant de nourrissons vaccinés avec BEXSERO®, le vaccin a montré une couverture élevée de la souche pour les trois sérogroupes testés.

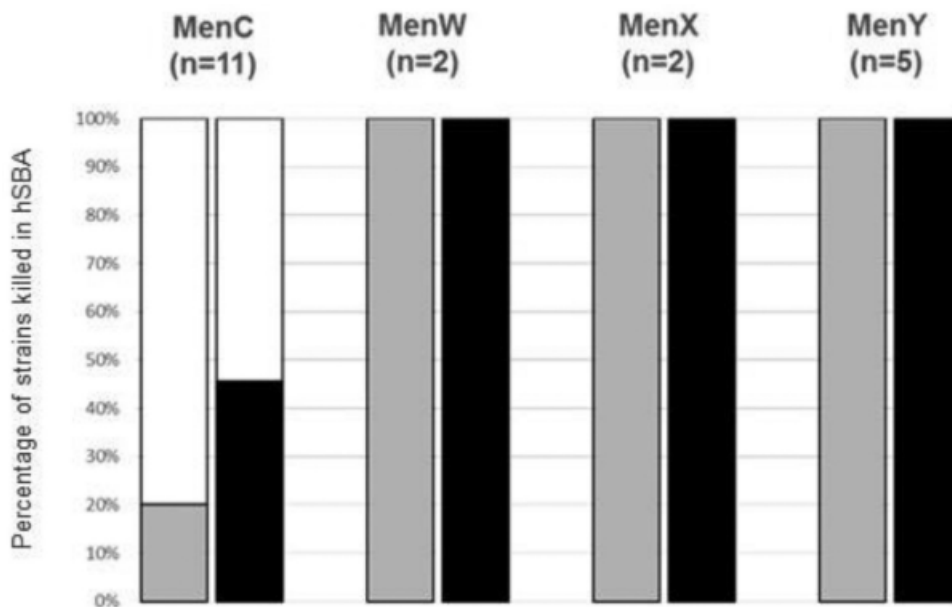
Une étude similaire a été menée en Italie à partir de sérums prélevés entre 2015 et 2017 (69). Les sérums ont été prélevés chez des nourrissons avant la vaccination (n=181) ou chez des nourrissons ayant reçu BEXSERO® selon un schéma 3+1 (n=94), ou chez des adolescents ayant reçu 2 doses de BEXSERO® à 2 mois d'intervalle (n=39). Les sérums des autres adolescents ont été prélevés avant ou après une dose du vaccin MenACWY MENVEO® (n=24). Les sérogroupes capsulaires non-B utilisés dans cette étude étaient C, Y, W et X, avec 20 isolats non-B au total. Des titres hSBA positifs ont été obtenus contre tous les isolats des sérogroupes W, X et Y, et contre cinq des isolats du séro groupe C (Figure 20). Cette petite étude montre le potentiel de BEXSERO® à induire des anticorps bactéricides contre les souches de méningocoques W, Y et X provenant d'Italie.

Tableau 28. Nombre d'isolats de souches de méningocoques C, W et Y tués par des sérums de nourrissons vaccinés avec BEXSERO® en Angleterre, au Pays de Galles, en France, en Allemagne, et au Brésil.

SBA titres	MenC Pays européens : n = 76 Brésil: n = 4		MenW Pays européens : n = 28 Brésil: n = 7		MenY Pays européens : n = 23 Brésil: n = 9		Toutes Pays européens : n = 127 Brésil: n = 20	
	Référence	Post-vaccination	Référence	Post-vaccination	Référence	Post-vaccination	Référence	Post-vaccination
	Sérums des pays européens							
≥ 4	4 (5 %)	50 (66 %)	2 (3 %)	21 (75 %)	11 (48 %)	21 (91 %)	17 (13 %)	92 (72 %)
≥ 8	2 (3 %)	35 (46 %)	0 (0 %)	19 (68 %)	8 (35 %)	20 (87 %)	10 (8 %)	74 (58 %)
≥ 16	0 (0 %)	29 (38 %)	0 (0 %)	18 (64 %)	2 (9 %)	17 (74 %)	2 (2 %)	64 (50 %)
≥ 32	0 (0 %)	26 (34 %)	0 (0 %)	14 (50 %)	1 (4 %)	15 (65 %)	1 (1 %)	55 (43 %)
≥ 64	0 (0 %)	24 (32 %)	0 (0 %)	14 (50 %)	0 (0 %)	12 (52 %)	0 (0 %)	50 (39 %)
≥ 128	0 (0 %)	21 (28 %)	0 (0 %)	12 (43 %)	0 (0 %)	10 (43 %)	0 (0 %)	43 (34 %)
Sérums du Brésil								
≥ 4	0 (0 %)	1 (25 %)	0 (0 %)	7 (100 %)	3 (33 %)	9 (100 %)	3 (15 %)	17 (85 %)
≥ 8	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (100 %)	0 (0 %)	9 (100 %)	0 (0 %)	16 (80 %)
≥ 16	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	7 (100 %)	0 (0 %)	9 (100 %)	0 (0 %)	16 (80 %)
≥ 32	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (86 %)	0 (0 %)	9 (100 %)	0 (0 %)	15 (75 %)
≥ 64	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (57 %)	0 (0 %)	7 (78 %)	0 (0 %)	11 (55 %)
≥ 128	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (11 %)	0 (0 %)	1 (5 %)

(68)

Figure 20. Pourcentage de souches de méningocoques C, W, X et Y présentant un hSBA ≥ 2 avec les sérums d'adolescents (barres noires) et de nourrissons (barres grises) vaccinés.



(69)

Une analyse des tendances en Angleterre suggère que BEXSERO® a réduit l'incidence des IIM W chez les nourrissons au-delà de la réduction attendue attribuable à la protection indirecte du programme de vaccination MenACWY chez les adolescents (70). Cette analyse a été publiée en 2020, en utilisant les données d'incidence confirmées par PCR de 2010 à 2019. Le programme de vaccination MenACWY des adolescents en Angleterre et le programme de vaccination BEXSERO® des nourrissons ont tous deux débuté en 2015.

L'analyse a utilisé deux modèles de régression de Poisson pour estimer l'impact de BEXSERO® sur les cas de maladie causé par le sérotype W en Angleterre chez les nourrissons. Le premier modèle estime l'impact direct du vaccin sur l'incidence de la maladie. Ce modèle a produit des ratios de taux d'incidence comparant l'incidence avant et après la vaccination BEXSERO® en fonction de l'éligibilité des nourrissons à la vaccination BEXSERO®. Le second modèle prédit l'incidence de la maladie chez les nourrissons de moins de 5 ans en l'absence de vaccination BEXSERO® et MenACWY. Les chercheurs ont supposé que l'incidence annuelle des IIM W continuerait à augmenter pendant quatre ans après 2015, ou qu'elle continuerait pendant un an puis plafonnerait.

Le Tableau 29 présente les rapports des taux d'incidence pour chaque groupe d'âge au cours de la période d'étude, en comparant l'incidence observée des IIM W dans les cohortes admissibles à la vaccination BEXSERO® à l'incidence estimée sur la base du modèle de Poisson pour les tendances de la maladie en l'absence de vaccination.

Tableau 29. Les ratios des taux d'incidence (IRR) de la maladie IIM W confirmée en laboratoire dans les cohortes d'enfants éligibles à la vaccination BEXSERO®, comparés à l'incidence estimée à partir des tendances de la maladie dans les cohortes d'enfants (âgés de 12 ans maximum) non éligibles à la vaccination BEXSERO®.

Tranche d'âge	IRR [IC 95 %] 2015-16	IRR [IC 95 %] 2016-17	IRR [IC 95 %] 2017-18	IRR [IC 95 %] 2018-19
9 à 17 semaines	1,65 [0,54 ; 5,02]	0,75 [0,21 ; 2,63]	1,31 [0,34 ; 5,02]	0,00 [0,00 ; 0,84]
18 semaines à <1 an	0,34 [0,15 ; 0,81]	0,33 [0,14 ; 0,76]	0,82 [0,33 ; 2,03]	0,21 [0,06 ; 0,72]
1 an	-	0,53 [0,23 ; 1,25]	0,09 [0,01 ; 0,75]	0,32 [0,09 ; 1,17]
2 ans	-	-	0,94 [0,27 ; 3,31]	0,20 [0,02 ; 1,73]
3 ans	-	-	-	0,62 [0,15 ; 2,56]

(70)

La réduction globale des cas des IIM W attribuable à la vaccination BEXSERO® a été de 98 cas [IC 95 % : 34 ; 201], soit 69 % [IC 95 % : 33 ; 80] pendant quatre ans pour les enfants éligibles au vaccin. Le deuxième modèle (BEXSERO® et vaccination MenACWY versus aucun) a estimé que la réduction totale des cas des IIM W (en soustrayant les cas observés de la prévision basée sur l'une des hypothèses énumérées ci-dessus) était de 212 dans le cas conservateur, et de 997 dans le cas extrême. Cela a conduit les chercheurs à conclure que BEXSERO® a réduit la charge de morbidité de MenW de 98 cas pendant quatre ans, tandis que le programme de vaccination MenACWY a réduit la charge de morbidité de 114 à 899 cas.

Sur la base de ces estimations de réduction des cas, les chercheurs ont estimé que l'efficacité directe du vaccin BEXSERO® contre les cas de MenW chez les nourrissons était de 34 % [IC 95 % : -472 ; 83] pour les nourrissons de moins d'un an, et de 88 % [IC 95 % : -29 ; 98] pour les nourrissons de plus d'un an. Les larges intervalles de confiance ont été décrits comme secondaires aux petits nombres de cas dans l'ensemble au cours de la période d'étude. Au niveau clinique, le taux de létalité des cas MenW vaccinés (au moins 2 doses) était plus bas mais non significatif comparativement aux cas ayant reçu une ou aucune dose de BEXSERO® [1/40 (2,5 %) versus 10/181 (5,5 %)]. Le taux d'admission en soins intensifs était lui similaire [10/40 (25 %) versus 44/181 (24,3 %)].

3.6.1. L'impact potentiel sur infection à gonocoques (*Neisseria gonorrhoeae*)

Une analyse cas-témoins menée en Nouvelle-Zélande chez des individus âgés de 15 à 30 ans a rapporté que la vaccination contre les IIM B à l'aide du vaccin méningococcique B OMV spécifique de la souche MeNZB® était associée à une réduction de 31% [IC 95 % : 21 ; 39] des maladies gonococciques (71) ainsi qu'à une réduction de 24% [IC 95 % : 1 ; 42] des hospitalisations attribuables à l'infection gonococcique (72). L'inclusion de l'antigène NZ OMV dans BEXSERO® a conduit à formuler l'hypothèse que BEXSERO® pourrait également offrir une protection contre les maladies gonococciques. Des essais cliniques sont d'ailleurs en cours pour vérifier cette hypothèse (73, 74).

3.6.2. Conclusions des données sur l'impact sur les autres souches de méningocoques

Des données d'observation provenant du Royaume-Uni et utilisant des souches W de méningocoques provenant d'épidémies depuis 2009 suggèrent que BEXSERO® pourrait induire une réponse immunitaire vis-à-vis des souches W.

L'analyse de l'incidence observée par rapport à l'incidence attendue des IIM W en Angleterre est prometteuse, et bien que les intervalles de confiance pour l'efficacité estimée du vaccin soient larges, les résultats suggèrent qu'il pourrait y avoir un impact potentiel sur les IIM W en raison des composants du vaccin.

Les études de Biolchi et al. et de Fazio et al. suggèrent que la couverture des souches pourrait être plus large que les seules souches B et W. Ces données sont encourageantes mais ne permettent pas encore de conclure à une large efficacité du vaccin contre de multiples sérogroupes de méningocoques.

L'impact potentiel de la vaccination avec BEXSERO® sur l'infection par le gonocoque chez les adolescents et les jeunes adultes est également encourageant, bien qu'aucune estimation directe de l'impact de BEXSERO® n'ait encore été publiée.

3.7. Sécurité et tolérance

3.7.1. Chez les nourrissons et les enfants

3.7.1.1. Revues systématiques

La revue systématique publiée par Watson *et al.* en 2016 a résumé les données de sécurité et de tolérance de BEXSERO® et de son utilisation dans deux pays (48).

- ➔ Des données provenant des États-Unis (75) après l'utilisation du vaccin lors de deux flambées épidémiques dans des universités ont montré qu'après l'administration de 28 229 doses à 15 236 personnes, BEXSERO® a été associée à deux événements indésirables graves (rhabdomyolyse et anaphylaxie) (0,13 événement pour 1000 personnes vaccinées), les deux personnes se sont complètement rétablies. Les autres événements indésirables graves signalés pendant la flambée n'étaient pas liés au vaccin.
- ➔ Suite à l'épidémie au Québec en 2014, les questionnaires envoyés aux personnes vaccinées ont démontré que 6 % des répondants (794 sur 13230) ont consulté un médecin sept jours après la première dose, et 9 % (860 sur 9559) après la deuxième dose (76). En outre, 2,9 % et 5,7 % des répondants ont déclaré s'être absents du travail ou de l'école après la première ou la deuxième dose, respectivement. Aucun problème de santé inattendu lié au vaccin n'a été signalé. La manifestation la plus fréquente était la douleur au point d'injection (97 % des 2073 personnes ayant déclaré une manifestation), la fièvre et les malaises étant fréquents chez les personnes ayant déclaré des événements indésirables. Deux enfants ont été hospitalisés, et se sont complètement rétablis, à la suite d'événements indésirables graves qui auraient pu être liés à la vaccination (une réaction allergique, une crise convulsive fébrile).

3.7.1.2. Les autres études

La sécurité et la tolérance de BEXSERO® ont été évaluées dans plusieurs études depuis la publication du rapport HCSP en 2013. Vesikari et al. (26) ont rapporté les résultats des essais de phase 3 chez des nourrissons et des enfants âgés de 12 mois, où BEXSERO® a été administré avec d'autres vaccins de routine. Pour les enfants ayant reçu le vaccin, la manifestation la plus fréquente était la douleur au point d'injection (87 % des 2477), avec 723 cas décrits comme une sensibilité sévère. Un érythème a été signalé pour 83 % des enfants, une induration pour 77 % et un gonflement pour 47 %. Ces manifestations étaient plus fréquentes chez les enfants ayant reçu BEXSERO® que chez les enfants ayant reçu d'autres vaccins (DTCoq, PCV7, MenC). Lorsque la dose de rappel de BEXSERO® a été

administrée, elle l'a été soit en même temps que le RORV, soit seule, les taux de manifestation ont été similaires pour les deux groupes.

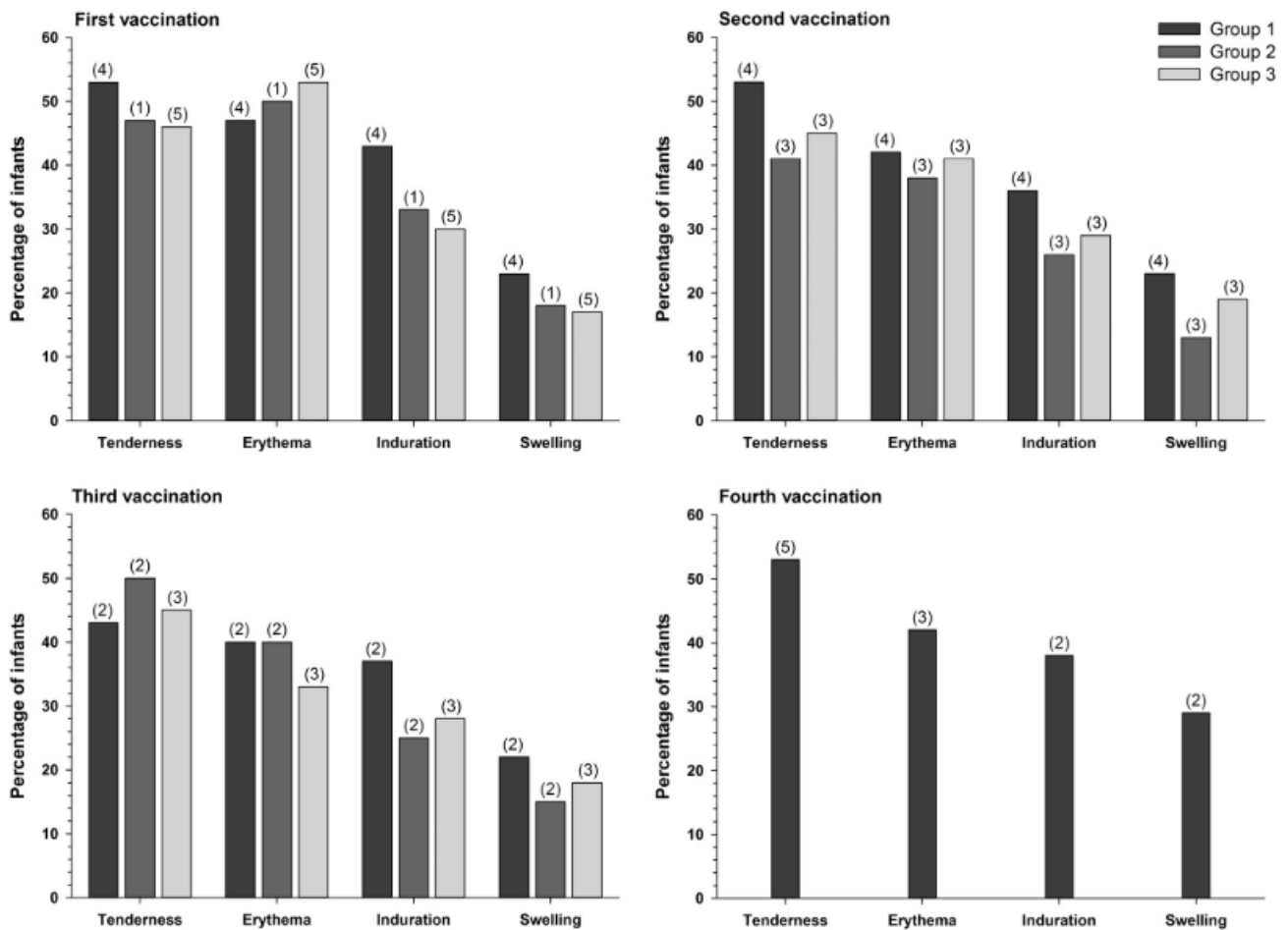
Les manifestations systémiques étaient plus fréquentes chez les enfants ayant reçu BEXSERO® que pour les autres vaccins. Quatre-vingt-treize pour cent des 2478 enfants qui ont reçu le vaccin avec d'autres vaccins de routine ont signalé une irritabilité, contre 83% pour 659 qui ont reçu les vaccins de routine seuls ou les vaccins de routine avec un vaccin MenC conjugué. Pour toutes les manifestations étudiées (changement des habitudes alimentaires, somnolence, vomissements, diarrhée, pleurs inhabituels, éruptions cutanées, utilisation d'antipyrétiques), à l'exception de la fièvre sous surveillance médicale, l'utilisation de BEXSERO® a été associée à des taux plus élevés de manifestations post vaccination.

Une étude de suivi publiée en 2015 (31) n'a fait état d'aucun décès ou événement indésirable grave lié à la vaccination d'enfants avec BEXSERO® ou avec d'autres vaccins de routine. BEXSERO® a été administré à l'âge de 24 à 26 mois, soit avec un schéma à une dose, soit un schéma à deux doses. Après la première dose du vaccin, 56-57% des enfants ont présenté une manifestation (10% ont été décrites comme sévères), 66-67% après leur deuxième dose (16-18% sévères). Après une troisième dose de vaccin, 94 % des enfants ont présenté des douleurs (18 % grave).

Une étude publiée par Martinon-Torres *et al.* a comparé la sécurité de plusieurs schémas de vaccination, notamment les schémas 2+1 et 3+1 pour les nourrissons ainsi que les schémas de rattrapage pour les enfants âgés de 2 à 10 ans (22). Tous les enfants ont été observés pendant 30 minutes après la vaccination, les manifestations ont été aussi enregistrées pendant les sept jours suivant la vaccination. Les groupes 1 à 4 comprenaient 239, 234, 243 et 395 participants ayant reçu les schémas de vaccination attribués.

La Figure 21 compare les pourcentages de nourrissons ayant « déclaré » des manifestations dans les groupes 1 (schéma 3+1 à 2,5, 3,5, 5 et 11 mois), 2 (schéma 2+1 à 3,5, 5 et 11 mois) et 3 (schéma 2+1 à 6, 8 et 11 mois). Les taux de manifestations rapportés pour les schémas 3+1 et 2+1 sont similaires.

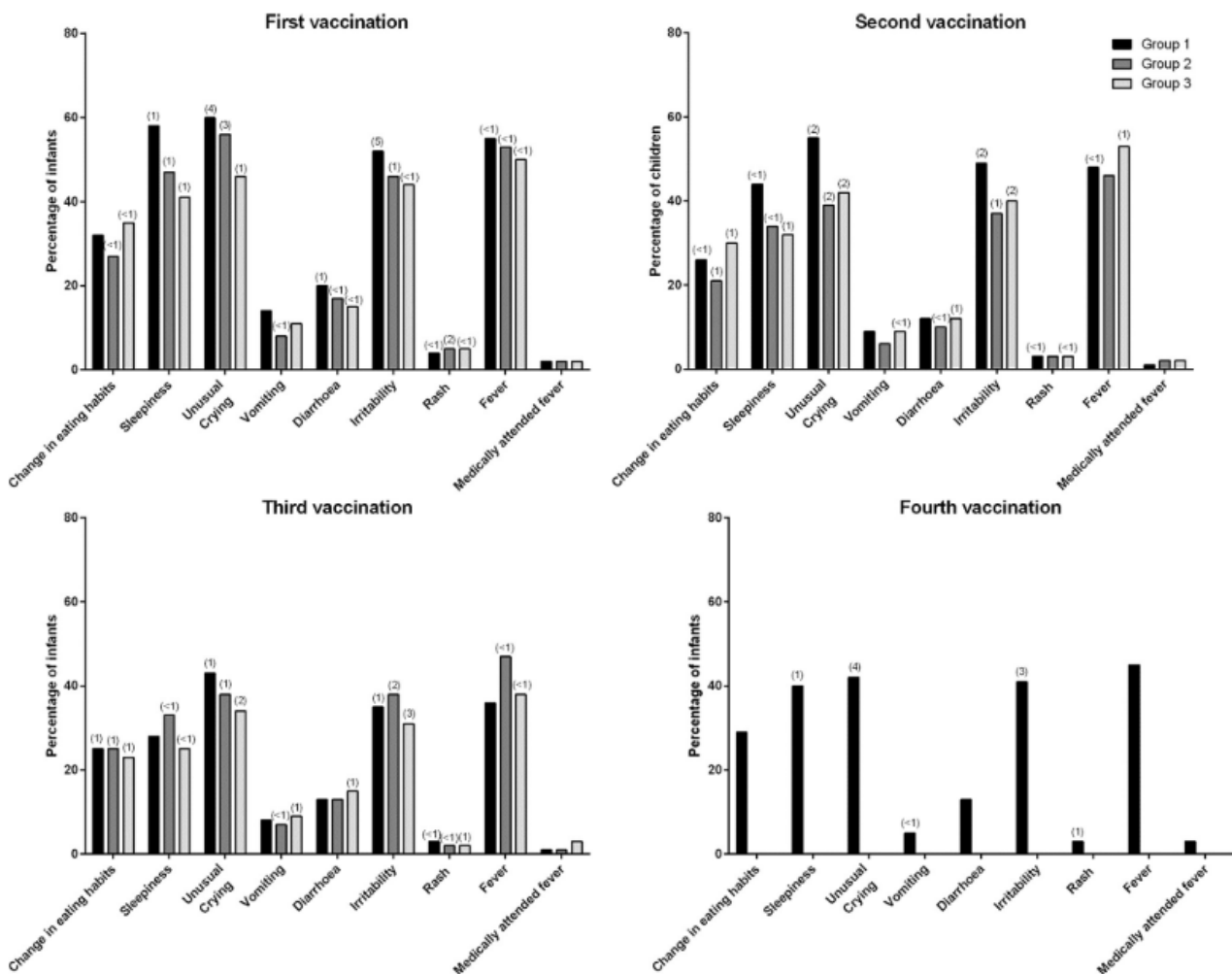
Figure 21. Pourcentage de nourrissons déclarant des manifestations après chaque vaccination dans les groupes 1-3. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de manifestations graves.



(22)

Les taux de fièvre après chaque dose étaient similaires dans les trois schémas pour les groupes 1 à 3, avec moins de rapports de fièvre pour la troisième dose que pour la première et la deuxième (Figure 22). Aucun signal n'a été détecté au cours de l'étude. Des événements indésirables non sollicités ont été signalés par 75 à 79 % des enfants, selon le groupe, et 16 à 25 % ont été considérés comme potentiellement liés au vaccin. Les événements indésirables les plus fréquents chez les nourrissons étaient l'induration pendant plus de 7 jours, signalée pour 23% des nourrissons du groupe 1 (schéma 3+1), et l'infection des voies respiratoires chez 22% des nourrissons des groupes 2 et 3 (schéma 2+1).

Figure 22. Pourcentage de nourrissons signalant des événements indésirables après chaque vaccination dans les groupes 1-3. Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de manifestations graves.



(22)

Le groupe 4 concerne les enfants de 2 à 10 ans ayant bénéficié d'un schéma de rattrapage. Dans ce groupe, on observe moins d'événements indésirables signalés chez les enfants plus âgés, de 6 à 10 ans, que chez les enfants de 2 à 5 ans (34 % et 56 % respectivement). L'induration (7 % des enfants âgés de 2 à 5 ans) et la fièvre (4 % des enfants âgés de 6 à 10 ans) ont été les événements indésirables les plus fréquents.

Deux nourrissons ont été retirés de l'étude en raison d'événements indésirables, dont aucun n'a été considéré comme lié au vaccin (anomalie congénitale du système nerveux central dans le groupe 1, et spasmes musculaires dans le groupe 2). Trois des 45 événements indésirables graves ont été considérés comme étant peut-être liés au vaccin. Une fièvre a été signalée chez deux nourrissons et a disparu dans les trois jours suivant son apparition. Un nourrisson du groupe 3 a développé une arthrite idiopathique juvénile 110 jours après la troisième vaccination, qui n'était pas résolue à la fin de l'étude.

Cette étude démontre un profil de sécurité similaire pour le schéma 2+1 et le schéma 3+1 chez les nourrissons. Aucun signal de sécurité n'a été détecté pour les nourrissons ou les enfants plus âgés de l'étude.

Un essai qui a administré BEXSERO® à des enfants de quatre ans, n'ayant jamais été vaccinés ou ayant déjà reçu le vaccin selon un calendrier 3+1, a rapporté des données de sécurité (27). Tous les participants ont été observés pendant 30 minutes après l'administration d'une cinquième dose, puis

toute manifestation a été signalée dans les 6 mois suivant cette vaccination. Deux cent six enfants qui n'avaient pas été vaccinés avec BEXSERO® ont été inscrits, ainsi que 229 enfants déjà vaccinés.

L'événement indésirable le plus fréquent était la douleur au point d'injection, de 84 % à 100 % des participants dans les groupes des enfants déjà vaccinés (11 % à 32 % ont signalé une douleur intense) et 91 % dans le groupe des enfants n'ayant jamais été vaccinés (13 % grave). Un à six pour cent des participants n'ayant jamais été vaccinés ont déclaré avoir ressenti une douleur sept jours après la vaccination, mais la majorité des participants ayant déclaré une douleur ont également déclaré que celle-ci s'était dissipée dans les deux jours suivant la vaccination.

Des changements dans les habitudes alimentaires ont été signalés par 26 % à 48 % des participants déjà vaccinés, contre 24 % des participants n'ayant jamais été vaccinés. Les autres événements indésirables signalés étaient la somnolence (37 % à 72 %, contre 37 %), les vomissements (4 % à 12 %, contre 4 %), la diarrhée (5 % à 15 %, contre 5 %), l'irritabilité (47 % à 74 %, contre 33 %), les maux de tête (5 % à 35 %, contre 12 %), l'arthralgie (21 % à 47 %, contre 22 %), les éruptions cutanées (0 % à 26 %, contre 7 %) et la fièvre $\leq 38^{\circ}\text{C}$ (4 % à 21 %, contre 10 %). Les seuls événements indésirables graves signalés dans le mois suivant le premier vaccin étaient une laryngite et un traumatisme, qui n'étaient pas liés au vaccin.

Une étude de suivi visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de BEXSERO® suivant plusieurs schémas de vaccination différents (y compris aucune vaccination antérieure) a été publiée en 2018 (15). Cette étude a examiné la sécurité d'une dose de rappel de 24 à 36 mois après la dernière dose, ou de deux doses chez des participants n'ayant jamais été vaccinés. Les enfants précédemment vaccinés avaient reçu soit le schéma 3+1 ou 2+1, soit un schéma 2+0 pour les enfants plus âgés, âgés de 2 à 10 ans. Les enfants n'ayant jamais été vaccinés et âgés de 35 mois à 12 ans ont reçu deux doses de rappel. Les manifestations et les événements indésirables ont été enregistrés 7 jours après la vaccination, et les participants ont été suivis pendant 6 mois (enfants déjà vaccinés) ou 12 mois (enfants n'ayant jamais été vaccinés). Le nombre de participants était de 851, dont 391 enfants précédemment vaccinés qui ont reçu une dose de rappel, 205 enfants n'ayant jamais été vaccinés qui ont reçu deux doses de rappel, et 255 enfants « témoins » qui n'ont pas reçu de dose de rappel.

Au moins un événement indésirable a été signalé au cours de la période de suivi de sept jours par 94 % à 97 % des participants du groupe précédemment vacciné, les taux étaient similaires pour le groupe n'ayant jamais été vacciné. La sensibilité et la douleur au point d'injection ont été les manifestations les plus fréquentes. Les événements indésirables systémiques les plus fréquents étaient l'irritabilité (environ 55 % à 60 %, données présentées uniquement sur les graphiques), le malaise (environ 40 %) et les céphalées (environ 30 %). Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

L'innocuité de la vaccination BEXSERO® chez les enfants ayant un déficit en complément et une fonction splénique altérée a été rapportée par Martinon-Torres en 2018 (29). Les participants (40 avec déficit en complément, 112 avec asplénie, 87 « témoin sain ») âgés de 2 à 17 ans ont reçu 2 doses de BEXSERO® à 2 mois d'intervalle. Parmi les enfants de 2 à 5 ans, le pourcentage d'enfants ayant déclaré de la fièvre après chaque dose était de 17 % pour ceux avec un déficit en complément, de 11 % pour ceux avec une asplénie. Plus d'enfants ont déclaré de la fièvre après la première dose dans le groupe des enfants en bonne santé ayant le même âge que pour la deuxième dose (31 % et 8 % respectivement). Pour les enfants plus âgés, de 6 à 17 ans, 18 % et 4 % des participants présentant un déficit en complément ont déclaré de la fièvre après la première et la deuxième dose respectivement, les taux étaient de 3 % et 4 % pour tous les autres participants. Sept événements indésirables ont été signalés au total, dont aucun n'était lié à la vaccination (appendicite, gastro-entérite, 2 infections respiratoires, commotion cérébrale, amygdalite, thrombus intracardiaque).

3.7.1.3. Évaluations de la sécurité de BEXSERO® après ou pendant les campagnes de vaccination

Plusieurs études sur la sécurité et la tolérance de BEXSERO® ont été publiées après l'introduction du vaccin dans les campagnes de vaccination d'autres pays, soit dans le cadre de programmes d'atténuation des épidémies, soit dans le cadre de campagnes de vaccination nationales, depuis la publication du rapport du HCSP.

Évaluations de la sécurité menées pendant les épidémies

Lors d'une épidémie de méningococcie au Québec (Canada) en 2014, plus de 59 000 personnes ont été ciblées pour une vaccination contre le méningocoque B avec BEXSERO® (77). En juillet 2015, 83 % de ce groupe (à partir de 2 ans) avaient reçu leur première dose de vaccin et 77 % avaient reçu leur deuxième dose, tandis que 40 % des nourrissons de moins de 2 ans avaient reçu quatre doses du vaccin. Une surveillance active des événements indésirables après la vaccination a été menée dans les 7 jours suivant chaque dose.

Une prophylaxie antipyrétique a été recommandée pour les jeunes enfants de moins de 2 ans, et 90 % de cette cohorte a reçu cette prophylaxie, mais 65 % des enfants plus âgés l'ont également reçue. La fièvre a été signalée dans les 7 jours suivant la vaccination par 11 % et 13 % des receveurs après la première et la deuxième dose respectivement. La grande majorité des cas de fièvre ont été signalés à des températures inférieures à 40°C. Il est important de noter que les deux premières doses de BEXSERO® pour les jeunes nourrissons ont été administrées avec d'autres vaccinations pédiatriques de routine, ce qui semble avoir augmenté la fréquence de la fièvre (ratio de fréquence de 2,77 pour les nourrissons âgés de 2 à 6 mois [IC 95 % : 1,74 ; 4,41]). La prophylaxie n'a pas réduit la température moyenne des participants, mais elle a réduit la fréquence des déclarations chez les jeunes nourrissons, sans effet observé chez les enfants plus âgés.

Les affections les plus fréquemment déclarées lors d'une période d'absentéisme ou d'une consultation médicale après la vaccination étaient un malaise (4,2 %), des manifestations locales au point d'injection (3,6 %) et des problèmes gastro-intestinaux (2,7 %). Douze participants ont déclaré avoir souffert d'arthralgie dans les sept jours suivant la vaccination. Six participants ont eu des convulsions fébriles, et deux d'entre eux ont été hospitalisés pendant 24 heures. Vingt et un participants ont déclaré des manifestations de type allergique, dont un évoquant une anaphylaxie. Trois participants ont été hospitalisés pour des bronchospasmes, trois pour une bronchiolite et un pour une adénite mésentérique virale dans les 7 jours suivant la vaccination.

Les auteurs de cette étude ont conclu que les taux de fièvre rapportés étaient similaires à ceux des essais cliniques de BEXSERO®. Les taux des autres manifestations étaient également similaires à ceux rapportés dans les essais cliniques. Cette étude a également démontré la fréquence de l'absentéisme et des consultations médicales associés à l'administration de BEXSERO®.

Une étude de suivi publiée l'année suivante a examiné le lien potentiel entre le syndrome néphrotique et BEXSERO® (78). Quatre cas confirmés de syndrome néphrotique ont été signalés dans l'année suivant la campagne de vaccination (incidence de 17,7 pour 100 000). Le taux d'hospitalisation pour syndrome néphrotique était 3,6 fois plus élevé chez les personnes vaccinées que dans la population de la province à l'époque [IC 0,7 ; 11,8, p = 0,12], et plus de 8 fois plus élevé que dans la population de la région au cours des 8 années précédentes (RR 8,3 [IC 95 % : 1,1 ; 62,0, p = 0,039]). Un signal avait été ouvert par GlaxoSmithKline et à l'issue de l'évaluation, ce signal n'avait pas pu être confirmé, ni exclu sur la base de données disponibles et avait été clôturé. Cet événement n'a pas fait l'objet d'un ajout dans le Plan de Gestion des Risques de BEXSERO®.

L'absence d'un mécanisme physiopathologique clair pour cette maladie et le fait qu'aucun cas de cette maladie n'ait été signalé dans les essais cliniques de BEXSERO® ont amené les auteurs à recommander que des investigations supplémentaires soient menées sur ce lien possible. Ces données sont en contradiction avec une étude sur les hospitalisations et les diagnostics du syndrome néphrotique en Angleterre, publiée en 2020, chez les enfants de moins de 2 ans. Les diagnostics du syndrome néphrotique de septembre 2005 à avril 2019 ont été analysés mais aucune démonstration d'un taux plus élevé de diagnostics n'a été rapportée (79). Une comparaison de l'incidence des premiers épisodes du syndrome néphrotique entre les périodes pré-vaccinales et post-vaccinales n'a montré aucun risque accru de la maladie pour les enfants éligibles à la vaccination BEXSERO® (les rapports des taux d'incidence étaient de 1,06 [IC 95 % : 0,53 ; 2,14] pour les nourrissons âgés de 2 à 5 mois ; 1,12 [IC 95 % : 0,47 ; 2,67] pour les nourrissons âgés de 6 à 11 mois ; 1,01 [IC 95 % : 0,53 ; 1,91] pour les nourrissons âgés de 12 à 17 mois ; 1,07 [IC 95 % : 0,71 ; 1,60] pour les nourrissons âgés de 18 à 23 mois). Une analyse secondaire incluant les rémissions de la maladie n'a pas non plus montré de risque plus élevé de la maladie.

BEXSERO® a été utilisé lors d'une épidémie des IIM causée par le sérotype B en 2016 dans la région Auvergne-Rhône-Alpes en France, avec une couverture vaccinale estimée à 47% pour une dose et 40% pour deux doses (80). La population cible était constituée de tous les individus de la région âgés de 2 mois à 24 ans. Sur 4062 doses administrées, 152 notifications ont été reçues dans le cadre d'une étude de suivi de pharmacovigilance renforcée (3,7 notifications pour 100 doses administrées). Au total, 309 événements indésirables ont été décrits dans les notifications, aucun n'étant considéré comme grave selon les critères de gravité de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Quatre notifications ont été jugées médicalement pertinentes, dont une pour des éruptions cutanées, les trois autres étant conformes au RCP du vaccin.

Évaluations de sécurité menées dans les établissements de santé au Royaume-Uni et en Allemagne

Un examen des consultations dans les services d'urgence des hôpitaux d'Irlande du Nord en 2017 pour les nourrissons âgés de 30 à 180 jours a fait état de 35 consultations dues à des symptômes survenus après la vaccination par BEXSERO®, dans les 4 jours suivant la vaccination (81). Ces données représentent 0,8 % de la population cible du programme de vaccination. La grande majorité des nourrissons qui ont participé au programme (94 %) ont reçu du paracétamol après la vaccination, et 86 % des participations étaient dues à des symptômes survenus après la première vaccination. De la fièvre a été signalée chez 80 % des nourrissons, l'irritabilité (71 %), une alimentation réduite (63 %) et à la fois la fièvre et l'irritabilité (57 %) étant les symptômes les plus fréquemment présentés. La leucocytose était présente chez 16 nourrissons (sur les 22 pour lesquels des tests sanguins ont été effectués). Dix-huit nourrissons ont été admis avec une durée médiane de séjour de 16,5 heures (entre 11 et 64 heures).

Une étude similaire dans les services d'urgence des hôpitaux en Angleterre a examiné les admissions pour les événements indésirables après la vaccination par BEXSERO® (82). Les dossiers des nourrissons âgés de 1 à 6 mois présentant des événements indésirables après la vaccination avant l'introduction du vaccin et pendant 12 mois après le début du programme de vaccination ont été comparés dans le Oxford University Hospital Trust. Le taux de fréquentation pour 1000 vaccinations est passé de 1,03 à 3,4 suite à l'introduction de BEXSERO® pour les nourrissons âgés de 2 mois, et de 0,14 à 1,13 et 4 mois. Les taux d'admission, de ponctions lombaires, de ponctions veineuses et d'utilisation d'antibiotiques par voie intraveineuse ont également augmenté pour les deux groupes d'âge.

Des données écossaises ont montré un risque accru d'hospitalisation pour fièvre chez les nourrissons âgés de moins de 1 an dans les 3 jours suivant la vaccination par BEXSERO® (83). Avant l'introduction du vaccin, l'incidence relative des hospitalisations pour fièvre aiguë avant 1 an dans les hôpitaux écossais était de 3,00 pour 100 000 [IC 95 % : 1,99 ; 4,53], et elle est passée à 10,78 [IC 95 % : 8,31 ; 14,00] pour la première dose dans les 12 mois suivant le début du programme. Une augmentation de 0,43 [IC 95 % : 0,14 ; 1,36] à 2,20 [IC 95 % : 1,27 ; 3,83] a été observée pour la deuxième dose, et 2,51 [IC 95 % : 1,47 ; 4,27] à 9,80 [IC 95 % : 7,06 ; 13,60] a été signalée pour la troisième dose. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des convulsions dans les 3 jours suivant la vaccination, ni des ponctions lombaires.

Une étude sur la sécurité de la vaccination BEXSERO® chez les prématurés a été publiée en 2017 (84). Il s'agissait d'une analyse de questionnaires envoyés à des unités néonatales en Angleterre qui indiquait que 7% des prématurés (<35 semaines de gestation) ayant reçu du paracétamol immédiatement après leur vaccination avaient de la fièvre, contre 20% sans paracétamol ($p = 0,06$). D'autres comparaisons entre les deux groupes n'ont montré aucune différence dans l'incidence de l'apnée, de la bradycardie, de la désaturation et de l'assistance respiratoire après la vaccination.

Une autre étude réalisée en Angleterre a examiné les taux de fréquentation des cliniques médicales pour la fièvre chez les nourrissons admissibles à la vaccination après l'introduction du programme de vaccination BEXSERO® en 2015 (85). Les données ont été extraites des bases de données des médecins (un échantillon de 34% de tous les médecins d'Angleterre) pour évaluer les changements dans les taux de fièvre, quelle qu'en soit la cause. Sur une période de trois ans (deux ans avant l'introduction de BEXSERO® et un an après), 1089 consultations de nourrissons âgés de 0 à 18 semaines ont été attribuées à la fièvre. Pour les groupes d'âge admissibles à chaque dose du calendrier de primovaccination, les rapports de taux d'incidence étaient de 1,58 [IC 95 % : 1,22 ; 2,05] (nourrissons âgés de 7 à 10 semaines, dose 1) et de 1,47 [IC 95 % : 1,17 ; 1,86] (nourrissons âgés de 15 à 18 semaines, dose 2). Ces données suggèrent qu'il y a eu une augmentation de la fréquentation des cliniques médicales en Angleterre pour les nourrissons, attribuable à la fièvre. Il n'y avait pas de preuve d'un changement du taux de fièvre dans les cliniques médicales pour les autres groupes d'âge (0 à 6 semaines 0,97 [IC 95 % : 0,74 ; 1,28], 11 à 14 semaines 1,13 [IC 95 % : 0,86 ; 1,49]).

Les notifications de manifestations au cours de la période allant de septembre 2017 à mai 2017 ont été analysées pour évaluer l'incidence de la fièvre, des manifestations locales, de la maladie de Kawasaki, des convulsions et de la mort subite chez les nourrissons âgés de 2 à 18 mois au Royaume-Uni (86). Au total, 902 notifications de manifestations indésirables présumées (2429 manifestations indésirables présumées au total) ont été évaluées, dont 467 notifications de manifestations graves. Les manifestations les plus courantes signalées concernaient des troubles généraux et des problèmes au niveau du site d'administration (1027 au total, 593 graves), des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (297 au total, 173 graves), des troubles du système nerveux (203 au total, 20 graves) et des troubles gastro-intestinaux (166 au total, 65 graves). Cinq manifestations présumées ont été signalées comme étant mortelles, mais un cas s'est produit chez un enfant ayant dépassé l'âge admissible à la vaccination et un cas a ensuite été attribué à un problème médical existant. Les autres décès sont survenus à un rythme similaire à celui prévu pour le SIDS dans cette population (rapport observé/attendu de 0,44 [IC 95 % : 0,12 ; 1,14]). Les auteurs ont noté une découverte inattendue de 160 rapports de manifestations locales décrites comme un nodule persistant au site d'injection. Les auteurs ont indiqué que le profil de sécurité du vaccin était conforme à celui observé au cours des essais cliniques et que les données ne soulevaient aucun problème de sécurité.

La surveillance post-commercialisation en Allemagne a également indiqué qu'aucun problème de sécurité n'avait été soulevé à partir des données sur les effets indésirables présumés du vaccin

BXSERO® après son introduction en novembre 2013 (87). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient similaires à ceux de l'étude réalisée en Angleterre (86), avec 41,6 % des 469 rapports concernant des nourrissons âgés de 28 jours à 23 mois, attribuables à des troubles généraux et à des conditions au site d'administration, 14,5 % à des troubles du système nerveux, 10,0 % à des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés et 4,1 % à des troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs.

3.7.1.4. Effet du paracétamol prophylactique sur la sécurité et la tolérance

Le paracétamol prophylactique est recommandé pour réduire l'incidence et la gravité de la fièvre (28). Lorsque BXSERO® a été administré selon un schéma 3+1 à 360 nourrissons (âgés de 55 à 89 jours), dont 181 ont reçu BXSERO® et 179 ont reçu BXSERO® avec du paracétamol prophylactique (une dose immédiatement avant ou après la vaccination, plus 2 doses supplémentaires à intervalles de 4 à 6 heures après celle-ci), presque tous les nourrissons ont présenté un effet indésirable (douleur, érythème, induration, œdème) dans les sept jours suivant chaque dose (98 % après la dose 1, 96 % après la dose 2 et 92 % après la dose 3 pour le groupe ayant reçu BXSERO® et 99 %, 100 % et 96 % pour le groupe ayant reçu BXSERO® plus paracétamol respectivement). Un groupe de contrôle a reçu trois doses de MENJUGATE® et moins de nourrissons ont présenté des effets indésirables après leur vaccination (90 %, 84 % et 79 % respectivement).

La manifestation la plus fréquente a été la douleur, qui s'est manifestée chez 63 %, 66 % et 56 % des nourrissons ayant reçu BXSERO® pour chaque dose respectivement, mais elle a diminué à 44 %, 47 % et 37 % lorsque BXSERO® a reçu du paracétamol prophylactique. Les nourrissons qui ont reçu du paracétamol ont signalé moins de manifestations systémiques (84 % contre 92 % pour la première dose, 82 % contre 92 % pour la deuxième dose et 71 % contre 81 % pour la troisième dose) à la somnolence, aux vomissements, à la diarrhée, à l'irritabilité, aux pleurs, à l'éruption, au changement des habitudes alimentaires et à la fièvre.

Le Tableau 30 indique le pourcentage de nourrissons fébriles après chaque dose. Moins de nourrissons avaient de la fièvre avec une température entre 38 et 39,9 °C lorsque BXSERO® a été administré avec du paracétamol.

Tableau 30. Pourcentage de nourrissons fébriles jusqu'à une semaine après chaque dose de vaccin

	BXSERO®				BXSERO® + paracétamol				MENJUGATE®			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
<38.0°C	29	23	43	30	47	43	63	41	76	61	74	31
38.0°C à 38.9°C	49	62	50	50	48	51	34	50	23	34	23	46
39.0°C à 39.9°C	20	15	7	19	4	5	3	10	1	4	1	19
≥40.0°C	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1

(28)

Une autre étude menée en Angleterre auprès de nourrissons prématurés a évalué l'impact du paracétamol prophylactique avec la vaccination BXSERO® sur le risque d'effets indésirables (88). Cette étude réexamine rétrospectivement les dossiers médicaux des nourrissons qui ont reçu leur première ou deuxième dose de BXSERO® et vérifie si un événement indésirable post-vaccinal (nombre de nourrissons ayant une température de ≥37,5°C ; température la plus élevée ; nombre de nourrissons

évalués pour la septicémie ; nombre de nourrissons recevant des antibiotiques par voie intraveineuse) a été enregistré pendant leur période de présence dans une unité néonatale. Des comparaisons ont été faites entre les enregistrements de l'époque précédant la vaccination (septembre 2014 à septembre 2015), l'époque de la vaccination BEXSERO® sans paracétamol (septembre 2015 à mars 2016) et l'époque de la vaccination BEXSERO® avec paracétamol (juin 2016 à mai 2018).

Les données de 95 vaccinations ont montré qu'une proportion plus élevée de prématurés développait une température $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ lorsque BEXSERO® était administré sans paracétamol par rapport à l'époque précédant la vaccination (RR 4,04 [IC 95 % : 1,23 ; 13,35], $p = 0,022$), une plus grande proportion a été soumise à un dépistage de la septicémie (RR 21,94 [IC 95 % : 1,32 ; 364,10], $p = 0,031$) et ont reçu des antibiotiques par voie intraveineuse (RR 18,56 [IC 95 % : 1,10 ; 314,02], $p = 0,043$). Aucune différence n'a été signalée en comparant les nourrissons qui ont reçu BEXSERO® et du paracétamol à ceux de l'ère pré-vaccinale. Toutefois, l'introduction du paracétamol après la vaccination a été associée à une réduction de la proportion de prématurés présentant une température élevée (RR 0,47 [IC 95 % : 0,22 ; 0,98], $p = 0,043$), chez les nourrissons soumis à un dépistage de la septicémie (RR 0,09 [IC 95 % : 0,02 ; 0,41], $p = 0,002$) et chez les nourrissons ayant reçu des antibiotiques par voie intraveineuse (RR 0,11 [IC 95 % : 0,02 ; 0,51], $p = 0,005$).

3.7.1.5. Vaccination concomitante

Une étude randomisée de phase 3 portant sur 750 nourrissons ayant reçu BEXSERO®, MENVEO® ou les deux vaccins a démontré que la réponse immunitaire à la vaccination concomitante n'était pas inférieure à la vaccination unique (25). Les deux vaccins ont été administrés selon un schéma 3+1 à 3, 5, 7 et 13 mois, et tous les nourrissons ont été observés pendant au moins 30 minutes après chaque dose pour une réaction immédiate. Des événements indésirables ont été enregistrés pendant les 7 jours suivant la vaccination.

L'événement indésirable local le plus fréquent était la sensibilité, signalée chez 62 % à 68 % des nourrissons ayant reçu BEXSERO® et MENVEO® en concomitance (selon la dose), 60 % à 70 % des nourrissons ayant reçu BEXSERO® et 27 % à 31 % des nourrissons ayant reçu MENVEO®. La manifestation systémique la plus courante était les pleurs persistants (41 % à 52 %, 43 % à 58 %, 27 % à 36 % respectivement). L'incidence des événements indésirables n'a pas augmenté avec les doses suivantes pour aucun des trois groupes. Les deux vaccins ont été bien tolérés, administrés seuls ou en concomitance.

3.7.2. Chez les adolescents et les adultes

3.7.2.1. Revues systématiques et méta-analyses

Une revue des études sur la sécurité de BEXSERO® publiée en 2015 (33) résume les études de pré-enregistrement publiées entre 2011 et 2014 (8, 89-91). Ils ont également fait état de l'innocuité du vaccin lorsqu'il a été utilisé pour atténuer les épidémies aux États-Unis en 2013. Globalement, les études de sécurité n'ont démontré aucun problème de sécurité et que le vaccin a été bien toléré.

Une étude (91) a rapporté un cas de prurit jugé potentiellement lié à la vaccination avec BEXSERO®. Une deuxième étude (90) a rapporté deux cas d'arthrite juvénile considérés comme potentiellement reliés à l'administration du vaccin. Une troisième étude (8) a fait état de cas de dyspnée, de tremblements des mains et de thyroïdite aiguë estimés potentiellement reliés au vaccin.

3.7.2.2. Les autres études

Le profil de sécurité et la tolérance de BEXSERO® ont été évalués auprès d'adolescents dans plusieurs études, dans le cadre d'essais cliniques et à partir de données de surveillance vaccinale à la suite d'une recommandation d'utilisation dans certains pays.

- Une étude sur la sécurité de la vaccination BEXSERO® chez les adolescents australiens a été publiée en 2020, détaillant les rapports de tolérance suite à la dispensation de 58 637 doses de BEXSERO® (92). 34 489 adolescents (âgés de 12 ans et plus) ont participé à l'étude, 30 522 ont reçu au moins une dose du vaccin et 28 155 adolescents ont reçu les deux doses (calendrier M0 et M2). La sécurité des vaccins a été contrôlée à l'aide du système de surveillance de la sécurité des vaccins d'Australie du Sud (SAVSS), un système de surveillance passive pour le suivi des effets indésirables après la vaccination.

124 adolescents ont signalé un événement indésirable après la première dose et 69 après la deuxième dose. Au total, 193 événements indésirables ont été signalés par 187 participants, soit une proportion de 0,33 % [IC 95 % : 0,28 ; 0,38]. Les facteurs associés à la déclaration d'un événement indésirable sont le nombre de doses (rapport de risque ajusté de 1,619 [IC 95 % : 1,168 ; 2,244] pour la dose 1 par rapport à la dose 2, $p = 0,004$), le sexe féminin (rapport de risque ajusté 1,409 [IC 95 % : 1,002 ; 1,980], $p = 0,049$) et l'âge (rapport de risque ajusté 0,771 [IC 95 % : 0,673 ; 0,883], $p < 0,001$ pour l'âge $n+1$ par rapport à l'âge n).

Les événements indésirables les plus fréquemment signalés pour l'une ou l'autre des doses ont été la manifestation au point d'injection ($n = 126$), les céphalées ($n = 99$), les nausées ou vomissements ($n = 93$) et les malaises ($n = 50$). 31 participants qui ont signalé un événement indésirable après la première dose ont décliné la deuxième dose : 2 participants ont été conseillés par leur médecin de famille de décliner la deuxième dose.

9 événements indésirables graves ont été signalés. Tous les rapports provenaient de participants âgés de 16 à 18 ans et tous les événements ont été jugés comme étant possiblement ou probablement liés au vaccin ou à la procédure de vaccination. 7 participants ont été hospitalisés (déshydratation, fièvre/malaise, anaphylaxie biphasique, scotome central bilatéral, réponse immunitaire liée au stress) et 2 événements médicalement significatifs ont été signalés (épaule gelée, fièvre/malaise/enzymes hépatiques élevées). Un patient a été jugé comme ayant un diabète de type 1 mal contrôlé, mais il avait des antécédents de cette maladie.

- Dans un essai clinique publié en 2015, des sujets vaccinés et non vaccinés ont reçu une ou deux doses de BEXSERO® et ont rapporté tout événement indésirable survenu dans les jours suivant leur vaccination (59). Les participants ayant déjà reçu deux doses de BEXSERO® ont reçu une dose de rappel et les participants non vaccinés ont reçu deux doses à trente jours d'intervalle. Tous les participants étaient âgés de 15 à 24 ans, et les participants précédemment vaccinés avaient reçu deux doses, soit 4 ans ou 7,5 ans avant cette étude. Ceux qui avaient reçu le vaccin 7,5 ans auparavant l'avaient reçu à 1 mois, 2 mois, 6 mois d'intervalle. Les participants qui ont reçu le vaccin 4 ans avant cette étude l'ont reçu à un mois d'intervalle.

Des manifestations locales (induration, œdème, érythème, douleur) et systémiques (nausées, fatigue, myalgie, arthralgie, céphalées, fièvre) étaient sollicitées dans les 7 jours suivant chaque dose. D'autres événements indésirables ont été sollicités jusqu'à 30 jours après chaque dose. Les événements indésirables graves, y compris ceux qui ont nécessité des soins médicaux, ont été sollicités jusqu'à 60 jours après l'administration de la première dose.

Presque tous les participants (98 %) des deux groupes ont rapporté des douleurs dans les 7 jours suivant la vaccination (Tableau 31) (27 % des participants déjà vaccinés ont rapporté une

douleur intense et 25 % des participants non vaccinés respectivement). La manifestation systémique la plus courante était la fatigue (58 % et 55 % respectivement). D'autres événements indésirables ont été signalés dans 32 % et 51 % (respectivement) des cas 30 jours après l'administration d'une dose. Un événement indésirable grave a été signalé chez un participant du groupe précédemment non vacciné, mais il a été jugé non lié au vaccin (appendicite). De nombreux participants n'ont pas signalé de fièvre (6 % et 4 % respectivement).

Tableau 31. Fréquence des effets indésirables (AEs) et effets indésirables graves après l'administration de BEXSERO®

	Group Primed	Group Naïve
Solicited AEs	N = 266	N = 254
Local reactions		
Any	258 (97%)	250 (98%)
Induration		
Any	54 (21%)	43 (17%)
Severe	1 (1%)	1 (1%)
Swelling		
Any	60 (23%)	43 (17%)
Severe	1 (1%)	0
Erythema		
Any	54 (21%)	29 (11%)
Severe	7 (3%)	2 (1%)
Pain		
Any	258 (98%)	250 (98%)
Severe	71 (27%)	63 (25%)
Systemic reactions		
Any	203 (76%)	191 (75%)
Nausea		
Any	56 (21%)	51 (20%)
Severe	4 (2%)	5 (2%)
Fatigue		
Any	155 (58%)	140 (55%)
Severe	26 (10%)	23 (9%)
Myalgia		
Any	120 (45%)	98 (39%)
Severe	21 (8%)	12 (5%)
Arthralgia		
Any	84 (32%)	63 (25%)
Severe	13 (5%)	10 (4%)
Headache		
Any	146 (55%)	125 (49%)
Severe	18 (7%)	19 (7%)
Fever		
Any (≥ 38 °C)	16 (6%)	9 (4%)
High fever (≥ 39.5 °C)	0	0
Unsolicited AEs	N = 275	N = 255
Any^b	87 (32%)	131 (51%)
General disorders and administration site conditions	40 (15%)	61 (24%)
Infection and infestations	30 (11%)	62 (24%)
Gastrointestinal disorders	2 (1%)	13 (5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (3%)	7 (3%)
Nervous system disorders	9 (3%)	24 (9%)
Possibly or probably related unsolicited AEs	45 (16%)	80 (31%)
Medically-attended AEs	17 (6%)	34 (13%)
Serious AEs	0	1 (1%)

(59)

- ➔ Un essai clinique réalisé en Corée du Sud a permis d'évaluer les manifestations locales et les événements indésirables suivant la vaccination par BEXSERO® chez des adolescents de 11 à 17 ans (35). Les participants ont reçu deux doses de BEXSERO®, à un mois d'intervalle, et un groupe de contrôle a reçu une dose de placebo plus une dose de MENVEO®. Les manifestations ont été consignées dans un journal pendant les sept jours suivant chaque vaccination. Les

manifestations locales d'intérêt étaient la douleur, l'érythème, l'œdème et l'induration. Les événements indésirables d'intérêt étaient la perte d'appétit, les nausées, la myalgie, l'arthralgie, les maux de tête et la fièvre. Des événements indésirables graves et des événements indésirables nécessitant des soins médicaux ont également été consignés.

La manifestation locale la plus courante a été la douleur au point d'injection (9 %, 16/174) chez les participants ayant reçu BEXSERO®, comparativement à 2 % (2/88) chez le groupe témoin. Au moins une manifestation locale ou un événement indésirable d'intérêt a été signalé par 95 % des participants ayant reçu BEXSERO® et 63 % du groupe témoin. Un plus grand nombre de participants ayant reçu BEXSERO® ont signalé d'autres événements indésirables que dans le groupe témoin (26 % comparativement à 11 %, 45/174 vs 10/88), dont 30 ont peut-être été associés à BEXSERO® (et 3 dans le groupe témoin étaient liés au placebo ou à MENVEO®). Deux participants ayant reçu BEXSERO® ont signalé des événements indésirables graves, dont un kyste paraovarien et trois gastro-entérites. Ni l'un ni l'autre n'ont été considérés comme liés au BEXSERO®. Un participant du groupe ayant reçu BEXSERO® s'est retiré de l'étude en raison d'une lymphadénite nécrosante histiocytaire, qui n'était pas non plus considérée comme reliée à BEXSERO®.

- ➔ Le profil de sécurité et la tolérance de BEXSERO® chez les personnels de laboratoire ont été évalués dans une étude avec des personnels de laboratoire français (36). Dans une petite cohorte d'étude de douze volontaires, 10 participants ont signalé des événements indésirables après la première dose et 9 participants ont signalé des événements indésirables après la deuxième dose, cinq semaines après la première.

Tous les participants ont rapporté au moins un événement indésirable après chaque vaccination. Tous les participants ont signalé une douleur au point d'injection, et 50 % ont signalé une somnolence. Après la deuxième dose, tous les participants ont de nouveau signalé des douleurs et 88 % ont signalé un gonflement. Un tiers des participants a signalé des myalgies et des frissons. Un plus grand nombre de participants a signalé un érythème, une induration et un gonflement à la deuxième dose comparativement à la première dose.

- ➔ Une étude sur la sécurité de BEXSERO® a été menée au cours d'une épidémie de méningocoques du sérotype B dans une université en Nouvelle-Écosse, au Canada (93). Le vaccin n'avait pas encore été approuvé pour les adultes de 18 ans et plus. Le vaccin a été administré en deux doses. La couverture vaccinale était élevée : 2 967 élèves d'une population admissible de 3 500 personnes ont reçu la première dose, et 2 456 étudiants ont reçu la deuxième dose (70 % de vaccination avec deux doses). Un sondage a été envoyé à tous les étudiants qui ont reçu au moins une dose du vaccin, et 987 (33 %) ont répondu après la première dose et 459 (18,7 %) ont répondu à nouveau après la deuxième dose. La plupart (environ 64 %) des étudiants étaient âgés de 20 à 29 ans au moment de la vaccination. Le Tableau 32 indique le pourcentage de répondants qui ont signalé des événements indésirables. Une proportion plus élevée d'élèves ayant reçu BEXSERO® ont signalé des événements indésirables par rapport aux élèves du groupe de contrôle.

Tableau 32. Pourcentage d'étudiants vaccinés qui ont répondu à un sondage pour signaler des événements indésirables à la suite d'une épidémie de méningocoques du séro groupe B dans une université au Canada.

Type d'événement indésirable	Dose 1	Dose 2
Manifestation au point d'injection (douleur, enflure, rougeur)	20,6 %	16,1 %
Manifestation au-dessus de l'épaule ou sous le coude	8,25 %	15,1 %
Malaise, étourdissements, douleurs, faiblesse	22,6 %	17,65 %
Vomissements, nausées	9,9 %	10,0 %
Fièvre	8,1 %	8,7 %
Autre	14,7 %	15,2 %

(93)

→ Une étude de sécurité similaire a été menée aux États-Unis à la suite d'épidémies au New Jersey et en Californie en 2013 et 2014 (94). Deux doses de BEXSERO® ont été administrées à au moins un mois d'intervalle. Dans les deux universités combinées, 1 674 étudiants ont reçu au moins une dose du vaccin, sur une population admissible totale de 26 648 (63,7 %). Au total, 1 718 événements indésirables ont été signalés par 1 424 élèves, les événements indésirables les plus fréquents étant la douleur dans le bras injecté (10 %), la fièvre (9 %), les maux de tête (5 %), la nausée (4 %) et la fatigue (4 %).

Il y a eu 52 hospitalisations à la suite de la vaccination, dont 8 cas d'appendicites comme cause la plus fréquente d'hospitalisation (1,14 pour 1000) et qui se sont manifestées au taux similaire à celui de l'incidence des appendicites aux États-Unis (1,53 pour 1000). Treize étudiants d'une université ont signalé des troubles psychiatriques (2,75 pour 1 000), soit un taux inférieur à celui de la population étudiante en général (4,48 pour 1 000).

Seuls trois événements indésirables avec hospitalisations ont été soupçonnés d'être causés par la vaccination par BEXSERO® : un cas de rhabdomyolyse, un cas d'anaphylaxie et un cas de fièvre, de myalgie, de malaise et de raideur de cou 7 heures après la première dose. Un décès est survenu dans la population vaccinée, causé par noyade 27 jours après la première dose et considéré comme non lié au vaccin.

→ Une campagne de vaccination a été lancée en réponse à une épidémie des IIM B en Bretagne en 2016 et 2017 (95, 96). La population cible était de 8 511 personnes âgées de 11 à 19 ans vivant dans la région. La couverture vaccinale était de 84 % pour la première dose de BEXSERO® et de 79 % pour la deuxième dose à l'école locale, et la couverture vaccinale dans l'école secondaire locale était de 56 % et 42 % respectivement. Dans la communauté, la couverture vaccinale était respectivement de 36% et 27%.

Des événements indésirables ont été signalés par 412 personnes, avec un total de 1374 événements indésirables signalés. Aucun des événements indésirables n'a été considéré comme grave selon les critères de gravité de l'Organisation mondiale de la santé, bien que deux d'entre eux aient été considérés comme médicalement significatifs (névrite vestibulaire, parésie de la jambe) et qu'un lien avec la vaccination ne puisse être exclu. 75% des événements indésirables étaient des manifestations locales. Le taux de notification des événements indésirables était similaire à celui observé lors de la campagne de vaccination en Beaujolais (3,7 % en Bretagne et 3,5 % en Beaujolais), et la nature des événements indésirables signalés était conforme au profil de sécurité établi du vaccin.

3.7.2.3. Vaccination concomitante

Le personnel de laboratoire a été vacciné avec BEXSERO® et le vaccin quadrivalent contre les méningocoques MENVEO® pour évaluer la sécurité de la vaccination concomitante (37). Trente et un membres du personnel âgés de 18 à 65 ans ont complété le cours de vaccination avec trois doses. La proportion de participants ayant rapporté des événements indésirables à la suite de la vaccination par BEXSERO® était supérieure à celle de la vaccination par MENVEO®, avec six cas d'érythème après BEXSERO® et 2 après MENVEO®, ainsi que 42 cas d'induration après BEXSERO® et 8 après MENVEO®. La manifestation la plus fréquente après BEXSERO® a été la douleur, rapportée par tous les participants après une troisième dose du vaccin, et par tous les participants sauf un après la première et la deuxième dose. Treize événements indésirables ont été signalés de nouveau après la vaccination par BEXSERO®, dont 9 ont été considérés comme étant liés au vaccin (huit cas de manifestations au point d'injection, un cas de myalgie et des nausées).

3.7.3. Conclusion des données sur la sécurité et la tolérance

Depuis la publication de l'avis du HCSP en 2013, aucun problème de sécurité n'a été mis en évidence dans les études cliniques ou dans les programmes de vaccination BEXSERO® dans d'autres pays et dans les circonstances en France où le vaccin a été utilisé pour maîtriser des épidémies. Ces nouvelles données confirment le profil de tolérance favorable du vaccin. Le profil de sécurité et de tolérance du vaccin continue de refléter le profil de sécurité et de tolérance rapporté dans les essais cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché.

Dans le cadre de la campagne de vaccination au Québec, des cas de syndrome néphrotique avaient été rapportés chez des enfants vaccinés, ce qui avait entraîné la réalisation d'une enquête épidémiologique par l'Institut National de Santé Publique du Québec. Un signal avait été ouvert par GlaxoSmithKline. A l'issue de l'évaluation, ce signal n'avait pas pu être confirmé, ni exclu sur la base de données disponibles et avait été clôturé. Cet événement n'a pas fait l'objet d'un ajout dans le Plan de Gestion des Risques de BEXSERO®. Les observations dans la campagne de vaccination en Angleterre n'ont pas confirmé ces résultats au Québec. L'utilisation prophylactique de paracétamol réduit l'incidence et la sévérité de la fièvre sans affecter l'immunogénicité de BEXSERO® ou des vaccins de routine.

3.8. Acceptabilité

Plusieurs études ont étudié les déterminants de la vaccination chez des parents et des médecins, l'acceptabilité de la vaccination avec BEXSERO® pour les nourrissons, les enfants et les adolescents, ainsi que, plus largement, l'acceptabilité de la vaccination contre les IIM.

3.8.1. Études réalisées après une épidémie

- ➔ À la suite d'une épidémie des IIM causée par le sérotype B dans une université de la Nouvelle-Écosse, au Canada, en 2015, les investigateurs ont cherché à comprendre les connaissances, attitudes, croyances et comportements des membres de la communauté universitaire concernant la maladie, le vaccin (BEXSERO®) et la campagne de vaccination (97). 404 personnes ont répondu à un sondage par voie électronique. Les déterminants les plus influents de la vaccination étaient la sensibilisation à la gravité de la maladie, la recommandation des autorités de santé et le fait de savoir que les IIM pouvait survenir tant chez les enfants que les jeunes adultes. Le sentiment général d'antivaccination (mieux vaut une infection naturelle, les vaccins ne sont pas sûrs, trop de vaccins, les vaccins favorisent le fabricant plus que moi) était associé au fait de ne pas recevoir ou d'avoir l'intention de recevoir BEXSERO®.

- ➔ Suite à une épidémie des IIM causée par le sérotype B au Saguenay-Lac-St-Jean au Québec, une campagne de vaccination avec BEXSERO® a été lancée dans la région et ciblait les personnes âgées entre 2 mois et 20 ans (98). Un sondage téléphonique a été mené pour évaluer l'opinion des parents (parents d'enfants âgés de 2 mois à 16 ans) sur l'acceptabilité du vaccin et sur l'acceptabilité du vaccin chez les adolescents vaccinés et non vaccinés. 703 parents et 184 adolescents ont répondu. La majorité (93 %) des parents ont déclaré qu'ils étaient prêts à faire vacciner leurs enfants ou l'avaient déjà fait, et qu'ils étaient motivés par une intention de protéger leurs enfants contre les IIM. L'intention de faire vacciner leurs enfants par BEXSERO® n'était pas uniformément répartie : les parents de jeunes enfants âgés de 2 mois à 4 ans ont déclaré moins souvent qu'ils avaient l'intention de vacciner leurs enfants (54,0 % [IC 95 % : 48,98 ; 60,78]) que les parents d'enfants plus âgés (90,3 % [IC 95 % : 85,85 ; 94,78]) et les parents d'adolescents (91,8 % [IC 95 % : 87,56 ; 96,13]). Une attitude générale contre la vaccination était la raison la plus courante pour les parents de ne pas avoir l'intention de vacciner leurs enfants, et les adolescents non vaccinés ont déclaré que leur principale raison pour ne pas participer à la campagne de vaccination était une faible sensibilité perçue à l'infection et une faible gravité perçue de la maladie.
- ➔ Une campagne de vaccination dans une université américaine en 2013 a utilisé le vaccin BEXSERO®, et 51% de la population cible a reçu au moins une dose du vaccin (99). Au moment de la campagne de vaccination, BEXSERO® n'avait pas obtenu de licence. Après la campagne de vaccination, les chercheurs ont envoyé des questionnaires électroniques à la population cible afin d'évaluer les raisons pour lesquelles les étudiants ont été vaccinés ou non. Les trois facteurs les plus influents ayant mené à la vaccination avec au moins une dose étaient la connaissance de la sévérité de la maladie (97,4 %), la connaissance de la protection offerte par la vaccination (91,4 %) et la connaissance d'une recommandation de vaccination de l'université (91,7 %). Dans la population non vaccinée, les déterminants les plus courants étaient la perception d'un faible risque de maladie (69,3 %) et la perception qu'ils pouvaient consulter un médecin s'ils observaient les signes d'une méningococcie (56,5 %)

3.8.2. Études réalisées sans le contexte d'une récente épidémie

- ➔ Une étude psychologique menée lors de l'épidémie de 2016 dans le Beaujolais a fait état des motivations et des obstacles à la vaccination par BEXSERO® (100). Les parents et les professionnels de la santé ont été interrogés. Les chercheurs ont analysé 79 réponses de parents (dont 50 % ont déclaré avoir vacciné leurs enfants) et 28 professionnels de la santé ont été interrogés. Les principaux déterminants de la vaccination étaient la perception de l'efficacité du vaccin et la perception de la vulnérabilité à l'infection. L'étude a recommandé qu'une stratégie de communication axée sur ces questions aurait été bénéfique à la campagne de vaccination dans la région.
- ➔ Au Minnesota, aux États-Unis, 445 parents ont reçu des questionnaires demandant s'ils connaissaient l'existence de quatre vaccins contre les IIM (TRUMENBA®, BEXSERO®, MENACTRA® et MENVEO®) (101). La majorité des parents n'étaient pas au courant de l'existence des vaccins : TRUMENBA® 82,0 % [IC 95% : 78,1 ; 85,5], BEXSERO® 80,0 % [IC 95 % : 76,0 ; 83,6], mais la connaissance des vaccins était associée à une plus grande volonté de vacciner leurs adolescentes avec un rapport de cotes (RC) de 3,8 [IC 95 % : 1,2 ; 12,2]). De plus, les participants qui étaient au moins quelque peu préoccupés par la méningococcie comparativement à ceux qui ne l'étaient pas du tout avaient plus de chances de vouloir vacciner leurs adolescentes avec un vaccin contre les IIM causées par le sérotype B (RC : 3,1 [IC 95 % : 1,5 ; 6,3]).

- ➔ Une étude réalisée en Australie-Méridionale en 2012 a évalué l'acceptation par 966 parents de la vaccination de leurs enfants avec BEXSERO® (102). Les résultats sur les déterminants de la vaccination n'étaient pas disponibles spécifiquement pour les parents d'adolescents. L'intention de vacciner était élevée, 82,5 % [IC 95 % : 79,7 ; 85,4] des parents déclarant vouloir que leur enfant soit vacciné contre les IIM causées par le sérotype B. 12,2 % [IC 95 % : 9,7 ; 14,7] des parents étaient incertains. Les principales préoccupations des parents étaient les événements indésirables potentiels (41,3 % [IC 95 % : 26,7 ; 46,0]) et l'évaluation insuffisante du vaccin (11,7 % [IC 95 % : 9,4 ; 14,1]). Les parents d'enfants de plus de 4 ans étaient moins disposés à vacciner leurs enfants que les parents d'enfants plus jeunes (RC 0,45 [IC 95 % : 0,27 ; 0,76]). Les parents étaient plus enclins à accepter la vaccination sur recommandation de leur médecin de famille (RC 7.69 [IC 95 % : 4.93 ; 11.98]). Étant donné l'impossibilité d'étudier les déterminants de la vaccination chez les seuls parents d'adolescents, on ne sait pas exactement dans quelle mesure ces résultats sont pertinents pour la participation potentielle des adolescents à une campagne de vaccination utilisant TRUMENBA®.
- ➔ Une étude sur la volonté des adultes et des adolescents de payer pour des vaccins contre les IIM causées par le sérotype B a été réalisée en Australie en 2013, après la publication d'une recommandation pour BEXSERO® et avant celle d'une recommandation pour TRUMENBA® (103). L'étude visait à déterminer les préférences par rapport aux caractéristiques d'un programme de santé publique auxquelles les individus attachent le plus d'importance. 2003 adultes et 502 adolescents ont répondu à l'enquête. 11,9% des adolescents ont exprimé leur préférence de ne pas se faire vacciner. Pour ce qui a été défini comme un vaccin idéal (efficacité de 90%, durée de protection de 10 ans, schéma monodose et aucun événement indésirable), l'adolescent paierait 251,60 \$ AU (156,70 €). Cette valeur a diminué lorsqu'on a posé des questions sur les qualités moins favorables du vaccin, et plusieurs caractéristiques ont suscité la volonté des adolescents d'être remboursés financièrement pour la vaccination (>2 vaccins requis par visite, manifestations locales, fièvre élevée, durée de protection de 3 ou 5 ans, ou efficacité de 50 %). L'efficacité du vaccin, les événements indésirables et la durée de l'immunité sont d'importants facteurs dans la décision des parents et des adolescents de payer pour un vaccin.
- ➔ Des entretiens avec des parents au Royaume-Uni ont été réalisés en 2015 avant l'introduction de BEXSERO® dans le calendrier de vaccination des enfants (104). On a posé des questions à 60 parents d'enfants âgés de moins de 2 ans afin d'élucider leurs connaissances actuelles sur les IIM causées par le sérotype B et d'évaluer leur attitude vis-à-vis de la vaccination de leur enfant. Les résultats n'ont pas été compilés dans cette étude qualitative, mais en général, les parents étaient conscients de la sévérité de la maladie. Les parents n'ont relevé aucun problème de sécurité, mais ils étaient peu au courant du nouveau calendrier de vaccination. Les attitudes à l'égard de BEXSERO® causant la fièvre chez les nourrissons vaccinés étaient mitigées, mais dans l'ensemble, cela ne les empêcherait pas de vacciner leurs enfants. Les parents voulaient en savoir plus sur les IIM et sur les raisons pour lesquelles la vaccination est nécessaire.
- ➔ Un sondage pour évaluer l'acceptabilité de la vaccination BEXSERO® a été réalisé en 2013 à Milan (105). Le sondage a été distribué aux parents des nourrissons qui fréquentent les cliniques de vaccination et aux personnels de santé travaillant dans ces cliniques (les résultats du sondage auprès des personnels de santé sont présentés à la section 3.8.3). 1842 parents ont répondu à l'enquête et près des deux tiers (64,4%) d'entre eux ont exprimé leur intention de faire vacciner leur enfant avec BEXSERO®. Près de 71 % des parents ont déclaré n'avoir aucune connaissance ou une mauvaise connaissance de la méningite, bien que 75,5 % considèrent que la maladie met leur vie en danger.

3.8.3. Études réalisées avec des personnels de santé

- ➔ Infovac-France est un réseau d'experts consultants en vaccinologie engagés dans la politique de vaccination et dont la mission est de répondre aux questions liées aux vaccinations que se posent les médecins. Infovac-France a réalisé un sondage national auprès des médecins généralistes et de pédiatres affiliés au réseau, peu après la recommandation ciblée d'utiliser BEXSERO® en France en 2013 (106). Ce sondage en ligne visait à évaluer les perceptions et les expériences des médecins à l'égard de ce nouveau vaccin. Le sondage a été réalisé en 2014 et a reçu 1502 réponses (502 généralistes, 939 pédiatres, 61 autres spécialistes). La grande majorité des médecins interrogés (91 %) était favorable à l'introduction du vaccin BEXSERO® dans le calendrier vaccinal français, mais cette vaccination n'avait été proposée que dans 18 % des cas, les raisons invoquées étant l'absence de remboursement (62 %), la manque de recul (probablement les incertitudes en termes de tolérance, d'efficacité en vie réelle et la durée de protection) (39 %), la faible incidence des IIM (14 %) et la crainte d'un refus parental (10 %). Ce sondage fait suite à un sondage réalisé en 2012 par Infovac-France avant la recommandation vaccinale qui indiquait que la majorité des personnels de santé interrogés (96,1%) jugeait important que soit mise en place en France une vaccination contre les IIM causées par le sérotype B, mais 81 % hésiteraient à administrer BEXSERO® en même temps que deux autres vaccins (107).
- ➔ Infovac-France a réalisé une troisième enquête en 2019 état d'une grande majorité de médecins du réseau favorables à l'introduction du vaccin BEXSERO® dans le calendrier vaccinal français (90,4 %) (108). Contrairement à l'enquête de 2014, 53 % des médecins interrogés (69,5 % des pédiatres et 29,7 % des généralistes) proposaient déjà la vaccination avec BEXSERO®. La majorité (56,6 %) la proposait chez le nourrisson de moins de 6 mois, ce qui montre une bonne connaissance du risque élevé des IIM dans cette tranche d'âge. Les principaux freins pour ne pas proposer cette vaccination aux parents sont le non-remboursement (33,6 %) et la non-recommandation (26,3 %). Les résultats du sondage Infovac 2019 n'ont pas encore été soumis à un examen par les pairs. Ces sondages ont un intérêt évidemment mais ne peuvent être considérés comme représentatifs des médecins pratiquant la vaccination en France, les répondants aux enquêtes d'Infovac étant probablement, compte tenu de la nature du réseau, particulièrement intéressés et favorables à la vaccination.
- ➔ 231 pédiatres autrichiens ont répondu à un sondage visant à évaluer leur attitude à propos de BEXSERO® avant son lancement en 2014 (109). 58,9% [IC 95 % : 52,2 ; 65,2] ont déclaré avoir administré le vaccin hexavalent et le vaccin conjugué antipneumococcique au cours de la même visite clinique, mais seulement 19,9% [IC 95 % : 15,1 ; 25,8] seraient disposés à ajouter BEXSERO® au schéma pour les nourrissons pendant leur consultation. Les pédiatres ont signalé que cela était dû à un manque d'expérience avec le vaccin et à l'hypothèse que les parents ne consentiraient pas à l'intervention. Plus de 80 % des pédiatres ont déclaré que la nécessité de vacciner les nourrissons avec BEXSERO® était très élevée ou élevée, et seulement 1,3 % [IC 95 % : 0,3 ; 4,1] ont déclaré que le vaccin n'était pas nécessaire.
- ➔ 3107 pédiatres en Allemagne ont répondu à un sondage sur leurs connaissances et leurs attitudes concernant la vaccination BEXSERO® en 2013 (110). 66,7 % des répondants ont exprimé leur préférence pour un schéma réduit 2+1 (6, 8 et 12 mois) par rapport au schéma 3+1 (2, 3, 4 et 12 mois) et 54% étaient en faveur d'une administration de BEXSERO® séparée du programme vaccinal en vigueur afin de réduire le nombre de doses injectées simultanément. Les auteurs concluent que les pédiatres devraient disposer d'arguments solides en faveur d'une vaccination concomitante, pour pouvoir le proposer aux parents.

- ➔ Plus de 80% des personnels de santé en Italie pensent que la méningite est une maladie avec un taux de mortalité élevé ou très élevé (105). 61,9% des personnels de santé considèrent les IIM comme une priorité de santé publique en Italie et 73% considèrent l'ajout de BEXSERO® dans le calendrier de vaccination des enfants comme une priorité. Seulement 26,8% des personnes interrogées pensent que la méthode d'administration la plus appropriée est la vaccination concomitante avec d'autres vaccins déjà inscrits au calendrier de vaccination.
- ➔ Un autre sondage a été réalisé en Italie en 2017 auprès des personnels de santé pour évaluer leur connaissance de BEXSERO® et leur attitude vis-à-vis de son utilisation en Italie (111). 293 personnels de santé ont répondu au sondage, dont 69 % connaissaient le vaccin, mais seulement 2,7 % des médecins et 2,9 % des infirmières ont pu identifier correctement les populations cibles recommandées, et seulement 62,6 % des personnels de santé connaissaient la recommandation vaccinale. 65,5 % des personnels de santé ont déclaré que le vaccin était sûr et 56,6 % ont déclaré que le vaccin était extrêmement efficace. La majorité des personnels de santé avaient une connaissance suffisante de l'incidence de la maladie et de la létalité, mais ils étaient moins bien informés sur les catégories d'âge à haut risque et sur l'épidémiologie des différents sérogroupes.

3.8.4. Conclusion des études sur l'acceptabilité de BEXSERO® et de la vaccination contre les IIM causées par le séro groupe B

Concernant les parents et les adolescents, il est difficile d'extrapoler les résultats des études internationales à la France car, hormis une étude sur de très faibles effectifs, il n'y a pas d'étude française récente sur l'acceptabilité des parents vis-à-vis de la vaccination contre le méningocoque.

Concernant les professionnels, en France, lors d'un sondage réalisé en 2014 par Infovac-France auprès de médecins généralistes et de pédiatres affiliés au réseau d'Infovac, 91 % se sont prononcés en faveur de l'inscription de la vaccination contre les IIM B dans le calendrier vaccinal français mais 18 % seulement l'avaient proposé principalement du fait du non-remboursement. Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'enquête de 2019, cette récente enquête a rapporté que les principaux freins pour ne pas proposer cette vaccination aux parents sont le non-remboursement (33,6 %) et la non-recommandation (26,3 %). Toutefois, il est délicat de conclure sur la base de ces résultats sur l'acceptabilité et les pratiques de vaccination de l'ensemble des médecins susceptibles de pratiquer des vaccinations en France, notamment chez les nourrissons. En effet, la représentativité des échantillons de médecins répondant aux enquêtes réalisées par Infovac-France doit être interrogée avant toute extrapolation.

La préférence des pédiatres allemands pour l'administration de BEXSERO® sur un schéma 2+1 plutôt que sur un schéma 3+1 montre la réticence des participants à cette enquête à administrer 3 injections simultanément dans le calendrier de vaccination des enfants, et la nécessité d'arguments forts pour une vaccination concomitante dans un calendrier de vaccination déjà chargé.

3.9. Synthèse des études coût-efficacité pré-existantes

La modélisation mathématique permet d'estimer l'impact potentiel d'une stratégie vaccinale lorsque la quantification du poids de la maladie correspondante est difficile à déterminer et que des études interventionnelles sont inenvisageables, en particulier parce que la maladie est rare. Elle compare l'impact sanitaire attendu sur la morbidité et la mortalité, ou plus souvent sur une mesure plus globale comme celle du QALY (qui attribue à chaque année de vie un poids associé de qualité de vie, quantifié de 0 à

1). Le rapport coûts/bénéfices est alors exprimé sous la forme d'un Ratio Différentiel Coût-Résultat (RDCR) qui se mesure en milliers d'euros par QALY. Selon l'existence ou non d'un effet de la vaccination sur la transmission de l'agent infectieux (effet de protection indirecte collective), le modèle économique suit un processus dit dynamique ou statique. Il n'y a pas de seuil de RDCR défini en France.

Les facteurs qui permettent de réduire le plus le RDCR au cours de ce type de modélisation sont :

- L'existence d'un impact sur la transmission qui potentialise fortement l'efficacité vaccinale ;
- L'incidence de la maladie (RDCR plus favorable lorsque l'incidence est élevée) ;
- Un nombre réduit de doses du schéma vaccinal ;
- Une cible à vacciner plus limitée (nourrisson, ou enfant, adolescent, et nécessité de rappels et d'un rattrapage chez l'adulte) ;
- Et enfin, le coût unitaire du vaccin.

Peu d'analyses coût-efficacité ont évalué l'impact potentiel du schéma de vaccination 2+1 proposé. La majorité des analyses publiées ont évalué le rapport coût-efficacité du schéma 3+1.

Certaines analyses ont utilisé des modèles de transmission dynamique pour évaluer l'impact épidémiologique de BEXSERO® sur l'incidence des IIM causées par le sérotype B, supposant ainsi un impact sur le portage nasopharyngien. D'autres modèles utilisaient des modèles de transmission statique, avec ou sans impact supposé sur le portage.

3.9.1. Efficience du schéma deux doses pour la primovaccination plus une dose de rappel

Une analyse coût-efficacité d'un schéma 2+1 avec BEXSERO® réalisée en Israël a déterminé que le schéma serait coût-efficace si le vaccin coûtait moins de 19,44 \$ par dose (112). En utilisant un modèle de transmission statique sans impact sur l'immunité de groupe, le coût par année de vie ajustée sur l'incapacité (DALY) était de 302 629 \$. Les chercheurs ont supposé que l'efficacité du vaccin était de 90 % contre les souches couvertes et que 66 % des souches en Israël étaient couvertes par le vaccin.

Deux analyses coût-efficacité successives ont été réalisées en Angleterre en 2013 (113) et 2014 (16) en utilisant un modèle de transmission dynamique pour estimer l'impact des schémas 3+1 et 2+1. La deuxième analyse a modifié certains paramètres utilisés dans la première analyse (notamment pour mieux tenir compte des séquelles des personnes affectés par la maladie et de leur impact sur la qualité de vie). Les chercheurs ont supposé que BEXSERO® réduisait de 30 % le portage de méningocoques dans la population, à partir des données d'un essai clinique publié en 2014 (8). Toutefois, cet essai a conclu que BEXSERO® réduisait le portage de méningocoques pour les souches C, W et Y, mais les résultats pour la souche B n'étaient pas concluants. Les chercheurs ont également supposé que l'efficacité du vaccin contre la méningocoque invasive était de 95 %, avec une couverture de 88 % pour les souches de méningocoques en Angleterre. Selon ces paramètres, le coût par QALY était de 221 000 £ pour le schéma 3+1 et de 163 100 £ pour le schéma 2+1. Les chercheurs ont conclu que le programme de vaccination serait coût-efficace (au seuil habituellement retenu en Angleterre de 20 000 £ par QALY) si le vaccin coûtait 3 £ par dose.

Une troisième analyse coût-utilité du schéma 2+1 a été réalisée en Espagne (114). Cette analyse a été réalisée à l'aide d'un arbre de décision et comprenait une analyse de sensibilité réalisée à l'aide d'un modèle Monte Carlo. Le même modèle et les mêmes scénarios de vaccination ont également été utilisés pour évaluer le rapport coût-utilité du schéma 3+1 (voir ci-dessous). L'analyse a supposé une couverture vaccinale de 95 %, une couverture de la souche de 68,7 % et une efficacité vaccinale de 95 %. Le coût supposé de vaccination était de 64,55 € par dose, mais des coûts supplémentaires ont

été ajoutés pour l'administration (5,22 €) et le paracétamol pédiatrique (1,68 €). Le coût de la vaccination comprenait également le coût d'une consultation chez le pédiatre (59,58 €), ignoré dans d'autres études où BEXSERO® tend à être administré en même temps que d'autres vaccins au cours de la même consultation, sans entraîner de coûts supplémentaires. Le RDCR pour le schéma 2+1 était de 278 556 € par QALY [IC 95 % : 210 285 ; 430 122]. L'étude conclut que le vaccin serait coût-efficace en supposant un seuil de 24 000 € par QALY - non appliqué en Espagne - à 3,37 € par dose.

3.9.2. Efficience du schéma trois doses pour la primovaccination plus une dose de rappel

Les chercheurs belges ont utilisé à la fois un modèle de transmission statique et un modèle de transmission dynamique pour estimer le rapport coût-efficacité d'un schéma 3+1 et ont supposé que le vaccin offrirait une protection contre 78 % des souches en Belgique et une efficacité de 95 % contre les souches couvertes (115). Les résultats coût-efficacité de chaque modèle ont montré que le programme de vaccination proposé ne serait pas coût-efficace (422 700 € par QALY pour le modèle statique et 260 700 € pour le modèle dynamique dans l'hypothèse d'une réduction de 30 % du portage). Si le vaccin coûtait 5 € par dose, il serait coût-efficace, pour une disposition à payer de 40 000 € par QALY.

Un modèle de transmission statique a été utilisé en Italie pour estimer le rapport coût-efficacité du schéma 3+1 (116). Le modèle supposait que BEXSERO® couvrirait 87 % des souches en Italie et que l'efficacité du vaccin était de 95 %. Les chercheurs ont utilisé deux sources de données pour l'incidence des IIM B en Italie - la première provenait du réseau de surveillance des maladies du ministère italien de la Santé, et la seconde supposait que l'incidence de la maladie était trois fois supérieure à celle déclarée par le ministère de la Santé. Les RDCR s'élevaient respectivement à 109 762 € et 26 599 €.

Une deuxième analyse de modélisation en Italie a donné des résultats similaires, avec un RDCR supérieur à 350 000 € par QALY (117). Il s'agissait d'un autre modèle de transmission statique qui utilisait des données sur l'incidence provenant de deux régions d'Italie. L'efficacité présumée du vaccin était inférieure à celle d'autres études (75 %), mais la couverture des souches considérée était de 100 %. Des analyses complémentaires visant à déterminer le meilleur prix du vaccin pour garantir un bon rapport coût-efficacité ont montré que le prix du vaccin doit être inférieur à 10 € par dose.

Une analyse coût-conséquence menée au Chili a évalué les coûts et les bénéfices d'une vaccination généralisée avec BEXSERO® dans le contexte d'une épidémie hypothétique des IIM B dans le pays (118). Les auteurs ont évalué les coûts et les bénéfices de 3 doses pour les nourrissons, et d'un schéma à une dose pour les individus âgés de 12 mois à 25 ans. Cette analyse a utilisé un modèle statique pour évaluer le rapport coût-efficacité d'une campagne de vaccination avec BEXSERO® en comparant les coûts nets de la vaccination avec l'impact économique potentiel d'une épidémie non atténuée des IIM B. Le programme de vaccination a été jugé coût-efficace si le coût net de la vaccination était inférieur au coût d'une épidémie des IIM B dans le pays. Les auteurs ont indiqué que cela était possible si le coût du vaccin était \leq 18 \$ par dose. Les auteurs n'ont pas estimé le coût par QALY de la vaccination et ont supposé un coût fixe pour la logistique et l'administration de la vaccination, indépendant du coût par dose du vaccin. Les auteurs ont supposé une couverture de 92 à 95 % de la population, une efficacité du vaccin de 80 à 92 %, mais ils n'ont pas précisé leurs hypothèses pour la couverture de la souche.

Deux modèles, l'un statique et l'autre dynamique, ont examiné le rapport coût-efficacité d'un programme de vaccination BEXSERO® pour nourrissons en Allemagne (119). Les chercheurs ont supposé une couverture des souches de 82 % d'efficacité à 95 % contre la maladie dans les deux modèles, et l'hypothèse supplémentaire de réduction de 30 % du portage du méningocoque a servi dans le modèle dynamique. Le schéma 3+1, le plus coût-efficace, avait un RDCR de > 2 millions € par QALY

en utilisant le modèle statique. L'inclusion de l'immunité de groupe via le modèle dynamique indique que le schéma le plus coût-efficace comprenait une campagne de rattrapage auprès des adolescents et coûtait > 1,2 million € par QALY. Même avec un impact sur l'immunité de groupe et aucun coût de vaccination, aucun programme de vaccination n'avait un RDCR inférieur à 100 000 € par QALY pour le schéma chez le nourrisson.

Le rapport coût-efficacité du schéma 3+1 a été évalué aux Pays-Bas à l'aide d'un modèle de transmission statique (120). Les hypothèses relatives à la couverture de la souche et à l'efficacité du vaccin après la dose finale de BEXSERO® n'étaient pas explicitement stipulées, mais les chercheurs ont supposé que l'efficacité du vaccin serait de 75 % après la deuxième dose. Le programme de vaccination a été jugé peu coût-efficace, avec un RDCR de 243 778 € par QALY. Si le vaccin coûtait 10 € par dose et que l'incidence de la maladie était de 5,7 pour 100 000 années-personnes (au lieu de 1,07 pour 100 000 comme utilisé dans l'analyse), la vaccination serait coût-efficace.

Une analyse semblable effectuée au Canada à l'aide d'un modèle de transmission statique a supposé une couverture des souches de 66 % et une efficacité de 90 % (121). La faible incidence des IIM causée par le séro groupe B signifie que peu de cas de maladie ont été évités dans le modèle, ce qui a donné un RDCR de 4,76 C\$ millions par QALY. Même avec un impact supposé sur l'immunité de groupe, le RDCR était de 128 736 C\$ par QALY lorsque le vaccin n'avait aucun coût.

Comme indiqué ci-dessus, des économistes de la santé en Espagne ont évalué le coût-utilité de BEXSERO® en utilisant le schéma 3+1 et ont conclu que le programme de vaccination des nourrissons coûterait 351 389 € par QALY [IC 95 % : 265 193 ; 538 248] (114). Cette estimation inclut les coûts d'administration supplémentaires, notamment le coût de la consultation du pédiatre, qui ne doit pas être pris en compte car BEXSERO® est administré en même temps que d'autres vaccins déjà inscrits au calendrier de vaccination et, par conséquent, le coût supplémentaire de la consultation pourrait ne pas être nécessaire. L'analyse a toutefois conclu que BEXSERO® serait coût-efficace en Espagne si le coût du vaccin était de 1,45 € par dose au lieu de 64,55 € par dose.

Enfin, le rapport coût-efficacité de l'introduction de BEXSERO® dans le calendrier vaccinal français à l'aide d'un schéma 3+1 a été examiné en utilisant un modèle de transmission statique en 2016 (122). La proportion de nourrissons ayant une séroconversion après la dose de rappel était de 98,2 % et la couverture des souches était stratifiée par antigène vaccinal (35,10 % des souches étaient couvertes pour un antigène, 47,5 % pour deux ou plus, couverture totale 82,6 %). Sans impact sur l'immunité de groupe, le schéma le plus coût-efficace avait un RDCR de 380 973 € par QALY, contre 222 641 € par QALY en supposant un effet de BEXSERO® sur le portage méningococcique.

3.9.3. Conclusion des études coût-efficacité pré-existantes

Différents modèles ont été utilisés pour évaluer le rapport coût-efficacité des programmes de vaccination BEXSERO® dans différents pays (Tableau 33).

Les facteurs qui améliorent le ratio coût-efficacité sont : un coût du vaccin plus faible, une hypothèse selon laquelle le vaccin peut réduire le portage du méningocoque et des hypothèses selon lesquelles l'incidence des IIM B est élevée, parfois plus élevée que ne l'indiquent les données officielles.

Un programme de vaccination BEXSERO® pourrait probablement avoir un impact positif sur la santé publique dans plusieurs pays, mais les facteurs limitants dans de nombreuses analyses sont le coût du vaccin et l'absence de preuve d'un impact sur l'immunité du groupe.

Tableau 33. Résumé des résultats d'autres analyses économiques de BEXSERO®.

Pays	Schéma	Type de modèle	Coût du vaccin	Couverture des souches	Efficacité du vaccin	RDCR	Référence
Israël	2+1	Statique	\$60	66 %	90 %	302 629 \$ par DALY	(112)
Royaume-Uni	2+1	Dynamique	£75	88 %	95 %	221 000 £ par QALY	(16)
Belgique	3+1	Statique	Variable	78 %	95 %	422 700 € par QALY	(115)
		Dynamique	Variable	78 %	95 %	260 700 € par QALY	
Italie	3+1	Statique	€67	87 %	95 %	109 762 € par QALY	(116)
	3+1	Statique	€67	100 %	75 %	376 042 € par QALY	(117)
Allemagne	3+1	Statique	€96,96	82 %	95 %	> 2M € par QALY	(119)
		Dynamique	€96,96	82 %	95 %	> 1,2M € par QALY	
Pays-Bas	3+1	Statique	€40	N/A	75% (2ème dose)	243 778 € par QALY	(120)
Espagne	2+1	Statique	€64,55	68,7 %	95 %	278 556 € par QALY	(114)
	3+1	Statique	€64,55	68,7 %	95 %	351 389 € par QALY	
Canada	3+1	Statique	C\$75	66 %	90 %	4,76M C\$ par QALY	(121)
France	3+1	Statique	€40	82,6 %	98,2 %	380 973 € par QALY	(122)
Chili	3+1	Statique	Non indiqué	Non indiqué	80 à 92 %	Non indiqué	(118)

4. Analyse coût-efficacité

4.1. Résumé du modèle médico-économique et des résultats de l'étude française

La nouvelle analyse coût-efficacité utilise le même modèle que celui utilisé par le HCSP en 2013, qui est décrit en détail dans le rapport du HCSP (7) et dans l'étude coût-efficacité publiée par Lecocq et al. en 2016 (122).

En effet, l'objectif était d'évaluer si les évolutions du schéma et des connaissances sur l'efficacité du vaccin pouvaient faire évoluer les conclusions portées par les recommandations de 2013 et notamment celles du modèle médico-économique. Dans ces conditions, il est apparu logique voire nécessaire de recourir au modèle médico-économique utilisé lors de cette évaluation.

Ce modèle est un modèle de Markov déterministe, similaire au modèle développé par De Wals *et al.* pour évaluer les programmes de vaccination contre les infections à méningocoques du séro-groupe C au Canada (123).

Le modèle est un modèle statique, qui ne peut implicitement pas modéliser dynamiquement l'impact potentiel de la vaccination sur le portage du méningocoque. Cependant, en ajustant le taux d'attaque par âge des personnes non protégées par la vaccination, le modèle peut estimer l'impact de BEXSERO® sur le portage du méningocoque si nécessaire.

Le modèle suppose que tous les individus sont sensibles à l'infection dès la naissance et que les personnes vaccinées acquièrent une protection contre l'infection. Cette protection acquise diminue de sorte qu'une partie des individus protégés redeviennent réceptifs. Le modèle estime la mortalité par âge causée par les IIM. Une nouvelle cohorte d'individus réceptifs est ajoutée au modèle chaque année, puis des cycles mensuels estiment l'incidence des IIM causées par le séro-groupe B pendant les trois premières années de la vie d'un nourrisson, avant de se poursuivre jusqu'au décès par cycles d'un an (estimé à l'aide des taux de mortalité par âge).

Le modèle estime les coûts des séquelles à long terme (y compris perte auditive ou surdité, cécité, déficience mentale, handicap moteur, cicatrices cutanées) pour les enfants, les adolescents et les adultes dans une perspective sociétale restreinte, à l'exclusion des coûts indirects.

Le modèle n'estime que l'impact de la vaccination BEXSERO® contre les IIM causées par le séro-groupe B. L'horizon temporel pour l'estimation de tous les coûts et bénéfices est de 100 ans, et le taux d'actualisation a été fixé à 2,5 % pour les 30 premières années avant de tomber à 1,5 % pour les années suivantes, conformément aux nouvelles recommandations de la HAS sur les évaluations économiques. Le modèle pr c dent utilisait des taux d'actualisation de 4 % et 2 % respectivement.

4.1.1. Résumé des résultats précédents

Le modèle a estimé que le schéma de vaccination 3+1 pour les nourrissons, avec des vaccins administrés à 3, 5, 6 et 13 mois, avait un RDCR  lev  (Tableau 34). Le programme de vaccination aurait permis de réduire de 18% les cas de maladie et de 9 % les décès, mais le coût estimé du programme de vaccination était trop élevé pour être coût-efficace, avec un RDCR de 380 973   par QALY. Ce RDCR a été atteint en utilisant une hypothèse prudente de 40   par dose.

Les schémas de vaccination supplémentaires qui ont été envisagés avaient également des RDCR  lev s. Ensuite, l'introduction d'un schéma 2+1 pour les enfants plus âgés (vaccins administrés à 13, 15 et 27 mois)  tait moins coût-efficace que le schéma 3+1 pour les enfants plus jeunes (RDCR 512

747 € par QALY), et la vaccination des adolescents était également très coûteuse (RDCR 618 847 € par QALY). L'ajout de campagnes de rattrapage pour d'autres groupes d'âge avait également des RDCR élevés.

Tableau 34. Le rapport coût-efficacité de BEXSERO® en France pour plusieurs schémas de vaccination, estimé en supposant l'absence d'impact du vaccin sur le portage du méningocoque du sérogroupe B.

Vaccination strategies	Annual cases \square (% reduction from reference)	Annual deaths \square	Discounted cost related to disease (€millions)	Discounted cost of vaccination (€millions)	Total discounted cost (€millions)	QALYs	QALY gained	Discounted cost per QALY gained (€)
Reference (no vaccination)	524	50	582.70		582.70	2,006,263,552	-	-
Routine								
3, 5, 6 + 13 months (A)	432 (-18%)	41	464.03	3940.72	4404.75	2,006,273,664	10,112	380,973
13, 15 + 27 months (B)	462 (-12%)	44	506.73	3494.65	4001.38	2,006,270,208	6656	512,747
15 years (C)	495 (-5%)	48	557.72	1580.32	2138.04	2,006,266,112	2560	618,847
Routine + booster + catch-up								
3, 5, 6 + 13 months + booster at 15 years + catch-up at 15 years during 15 years (D)	405 (-23%)	39	439.92	5137.56	5577.48	2,006,276,096	12,544	400,911
13, 15 + 27 months + booster at 15 years + catch-up at 15 years during 15 years (E)	435 (-17%)	42	482.59	4780.13	5262.72	2,006,272,640	9088	514,497

When all cohorts have been vaccinated.

(122)

Le schéma de vaccination le plus coût-efficace qui a été présenté dans l'analyse était la vaccination des adolescents de 15 ans avec une seule dose de BEXSERO®, en supposant que le vaccin réduisait le portage du méningocoque de sérogroupe B (RDCR 135 902 € par QALY), mais, outre que cela restait très cher par rapport aux bénéfices potentiels pour la santé estimée, ce schéma reposait sur une hypothèse non démontrée dans la littérature et qui ne l'est toujours pas.

4.2. Modifications apportées au modèle pour la nouvelle analyse

Pour évaluer le rapport coût-efficacité des nouveaux schémas de vaccination, nous avons utilisé le même modèle que celui décrit ci-dessus, mais avec quelques données actualisées et des modifications des schémas de vaccination.

Toutes les modifications sont présentées en détail à Annexe 2, mais les schémas de vaccination évalués dans cette évaluation économique sont énumérés ci-dessous.

4.2.1. Modifications des schémas de vaccination

Cette analyse a pris en compte un grand nombre de schémas de vaccination différents pour les nourrissons, les enfants et les adolescents, y compris plusieurs programmes de vaccination de rattrapage à utiliser en combinaison avec les schémas proposés (Tableau 35).

Tableau 35. Schémas de vaccination étudiés dans l'analyse coût-efficacité.

Label de schéma	Détails	Couverture
A	3 doses de primovaccination + rappel (3, 5, 6 et 13 mois)	80%
B	3 doses de primovaccination + rappel (2, 5, 6 et 13 mois)	80%
C	2 doses de primovaccination + rappel (3, 5 et 13 mois)	80%
D	2 doses de primovaccination + rappel (4, 5 et 13 mois)	80%
E	2 doses de primovaccination + rappel (6, 8 et 13 mois)	80%
F	2 doses (13 et 15 mois)	80%
G	2 doses (25 et 27 mois)	80%
H	2 doses (37 et 39 mois)	80%
I	2 doses (49 et 51 mois)	80%
J	2 doses (61 et 63 mois)	80%
K	2 doses (73 et 75 mois)	80%
L	2 doses (85 et 87 mois)	80%
M	2 doses (97 et 99 mois)	80%
N	2 doses (109 et 111 mois)	80%
O	2 doses (121 et 123 mois)	80%
P	2 doses (181 et 183 mois)	80%
Schémas et programmes de rattrapage		
A+P15	3+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 15 ans	80%, 50% rattrapage
B+P15	3+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 15 ans	80%, 50% rattrapage
C+P15	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 15 ans	80%, 50% rattrapage
D+P15	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 15 ans	80%, 50% rattrapage
E+P15	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (121 et 123 mois), durée 15 ans	80%, 50% rattrapage
A+P5	3+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 5 ans	80%, 50% rattrapage
B+P5	3+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 5 ans	80%, 50% rattrapage
C+P5	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 5 ans	80%, 50% rattrapage
D+P5	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (181 et 183 mois), durée 5 ans	80%, 50% rattrapage
E+P5	2+1 schéma, rattrapage 2 doses (121 et 123 mois), durée 5 ans	80%, 50% rattrapage

4.3. Résultats

Tous les tableaux indiquent les QALY gagnés et les coûts additionnels de chaque stratégie de vaccination proposée pour chaque niveau d'incidence après application du taux d'actualisation, c'est-à-dire que les coûts et bénéfices estimés pour les années futures ont été ajustés en fonction du taux d'actualisation. Le prix du vaccin utilisé pour la modélisation était 40 € par dose.

Tous les résultats rapportés comparent la stratégie de vaccination proposée avec l'absence de vaccination.

4.3.1. Vaccination chez les nourrissons

Le Tableau 36 et le Tableau 43 en annexe montrent l'impact estimé de la vaccination contre les IIM B avec BEXSERO® chez les nourrissons. Les schémas 3+1 et 2+1 réduisent tous deux la charge de morbidité dans la population totale pendant 100 ans de vaccination, mais les schémas 2+1 pour les nourrissons les plus jeunes (avec une primovaccination à M3 ou M4, plutôt que M6 pour la stratégie de vaccination E) réduisent davantage la charge de morbidité que les schémas 3+1.

Les schémas 2+1 génèrent moins de coûts additionnels que les schémas 3+1, notamment en raison de la réduction des doses de vaccination nécessaires pour compléter le calendrier de vaccination. Toutefois, les schémas 2+1 n'ont pas entraîné d'augmentation substantielle du nombre de QALY gagnés. La vaccination des jeunes nourrissons (primo-vaccination à partir de M3 ou M4, stratégies C et D) a entraîné des RDCR plus faibles par rapport aux schémas 3+1, mais le RDCR le plus bas était de 423 125 € par QALY pour la stratégie de vaccination C et pour une hypothèse d'incidence élevée).

En effet, des différences substantielles ont été observées entre les RDCR lorsque l'on compare le niveau d'incidence de la maladie. Les analyses utilisant le niveau d'incidence élevé (correspondant à celui de 2005 à 2011) ont produit les RDCR les plus bas pour toutes les stratégies de vaccination. Les analyses utilisant le niveau d'incidence faible (correspondant à celui de 2014 à 2019) ont produit les RDCR les plus élevés, tous supérieurs à 1 million d'euros par QALY. Pour le niveau d'incidence moyen, le RDCR le plus bas était de 617 302 € par QALY (stratégie de vaccination C).

Tableau 36. Les RDCR concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons pour différents niveaux d'incidence des IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
RDCR (€ par QALY)			
A (M3, M5, M6, M13)	€ 499 062	€ 1 412 133	€ 739 178
B (M2, M5, M6, M13)	€ 566 333	€ 1 657 746	€ 868 283
C (M3, M5, M13)	€ 423 145	€ 1 242 816	€ 617 302
D (M4, M5, M13)	€ 424 025	€ 1 245 160	€ 651 077
E (M6, M8, M13)	€ 480 950	€ 1 350 996	€ 711 015

4.3.2. Vaccination chez les enfants et adolescents

Le Tableau 37 et le Tableau 44 en annexe montrent les RDCR concernant la vaccination des enfants et des adolescents. Chaque stratégie de vaccination proposée réduirait la charge de morbidité dans la population totale d'au moins 23 cas par an (2 315 cas sur l'horizon de 100 ans pour la stratégie de vaccination O, en supposant un faible niveau d'incidence), mais le modèle a donné des RDCR supérieurs à 500 000 € par QALY pour toutes les stratégies de vaccination proposées après application du taux d'actualisation. Les RDCR étaient plus élevés lorsque le niveau d'incidence dans la population était plus faible.

Tableau 37. Les RDCR concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les enfants et adolescents pour différents niveaux d'incidence des IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
RDCR (€ par QALY)			
F (M13, M15)	€ 505 241	€ 1 736 766	€ 719 376
G (M25, M27)	€ 662 851	€ 1 837 709	€ 1 045 724
H (M37, M39)	€ 790 484	€ 2 920 115	€ 1 246 608
I (M49, M51)	€ 1 095 167	€ 4 405 867	€ 1 757 051
J (M61, M63)	€ 1 469 636	€ 4 428 578	€ 2 208 788
K (M73, M75)	€ 1 736 153	€ 4 357 205	€ 2 898 798
L (M85, M87)	€ 1 745 092	€ 4 375 625	€ 2 912 132
M (M97, M99)	€ 1 752 219	€ 4 393 008	€ 2 924 073
N (M109, M111)	€ 1 758 157	€ 4 408 197	€ 2 933 873
O (M121, M123)	€ 1 766 434	€ 4 426 980	€ 2 947 023
P (M181, M183)	€ 1 000 461	€ 4 524 922	€ 1 503 934

4.3.3. Vaccination des nourrissons avec rappel à l'adolescence

Dans l'analyse concernant la vaccination chez les nourrissons avec une campagne de vaccination de rattrapage chez les adolescents de 15 ans, le Tableau 38 montrent les RDCR (tous les résultats sont présentés en Annexe 2, Tableau 47).

Pour un niveau d'incidence élevé, une stratégie de vaccination de rattrapage auprès des adolescents qui dure 15 ans et une stratégie de vaccination ciblant tous les nourrissons réduiraient le nombre annuel estimé de cas entre 83 et 89. Pour un faible niveau d'incidence, la réduction estimée du nombre annuel de cas se situerait entre 43 et 47, et si l'on considère le niveau moyen d'incidence pour l'ensemble de la période d'étude, la réduction annuelle estimée du nombre de cas se situerait entre 64 et 69. La réduction de la durée de la campagne de rattrapage réduit l'impact de la stratégie globale de vaccination, puisque les réductions annuelles estimées du nombre de cas pour les trois niveaux d'incidence seraient comprises entre 81 et 87 cas (incidence élevée), entre 43 et 46 cas (incidence faible) et entre 66 et 70 cas (incidence moyenne).

Comme pour les autres stratégies de vaccination, les RDCR les plus faibles ont été associés au niveau d'incidence le plus élevé. Pour le niveau d'incidence élevé, la campagne de rattrapage de 15 ans a eu des RDCR compris entre 461 918 € par QALY et 586 811 € par QALY, contre 1 437 277 € par QALY et 1 776 199 € par QALY pour le niveau d'incidence faible. Pour les campagnes de rattrapage à 15 ans et à 5 ans, et pour les trois niveaux d'incidence, la stratégie de vaccination ayant le plus faible RDCR était la stratégie C, le schéma 2+1 pour les nourrissons âgés de 3 mois et plus.

Tableau 38. Les RDCR concernant l'utilisation de BEXSERO® chez les nourrissons et une stratégie de rattrapage chez les adolescents pour différents niveaux d'incidence des IIM B en France, en supposant les données actualisées de couverture des souches circulantes en France.

Stratégie de vaccination	Incidence élevé	Incidence faible	Incidence moyenne
RDCR (€ par QALY)			
A + P15	€ 537 729	€ 1 587 113	€ 789 466
B + P15	€ 586 811	€ 1 776 199	€ 851 152
C + P15	€ 461 918	€ 1 437 277	€ 687 898
D + P15	€ 474 352	€ 1 438 888	€ 688 709
E + P15	€ 520 622	€ 1 533 993	€ 762 790
A + P5	€ 525 406	€ 1 591 840	€ 791 759
B + P5	€ 577 474	€ 1 796 684	€ 858 289
C + P5	€ 458 314	€ 1 319 555	€ 655 744
D + P5	€ 458 937	€ 1 431 263	€ 682 850
E + P5	€ 506 142	€ 1 534 321	€ 729 698

4.3.4. Analyses de sensibilité

Cette section se concentrera sur les résultats de la vaccination des nourrissons. Les résultats de l'analyse de sensibilité pour la vaccination des enfants et des adolescents sont disponibles en annexe.

4.3.4.1. Couverture des souches de séro groupe B

La réexécution du modèle à l'aide des données de couverture de la souche qui ont été utilisées dans l'évaluation économique du HCSP en 2013 (hypothèse plus favorable que celle du modèle de référence) diminue légèrement le RDCR pour chaque stratégie de vaccination proposée (Tableau 48 en annexe). Les données relatives à la couverture de la souche dans l'analyse de 2013 ont montré une plus grande couverture des souches circulant en France à l'époque. Cette analyse de sensibilité montre donc que l'augmentation de la couverture de la souche diminue le poids de la maladie, diminuant ainsi le RDCR.

Des résultats supplémentaires pour les autres groupes d'âge et les stratégies de rattrapage se trouvent dans le Tableau 46 en annexe. Ces résultats suivent la tendance des résultats pour les stratégies de vaccination A à E, dans la mesure où l'utilisation de données avec une meilleure couverture des souches, tirées de l'analyse de 2013, réduit légèrement le RDCR.

4.3.4.2. L'inclusion de l'impact potentiel sur les IIM W

Les résultats après l'inclusion de l'impact potentiel sur les IIM W chez les nourrissons sont indiqués dans le Tableau 49 en annexe. L'inclusion de l'impact potentiel de BEXSERO® sur les infections causées par les IIM W n'ajoute pas de coûts supplémentaires au RDCR estimé, mais entraîne des avantages supplémentaires pour la santé grâce à une réduction des cas des IIM W et de toutes les hospitalisations et autres complications associées.

Compte tenu de la charge de morbidité causée par les deux sérogroupes de méningocoques pendant 100 ans, le nombre estimé de cas sans vaccination contre les IIM B ou les IIM W est de 48 112 (incidence élevée), 26 237 (faible incidence) et 36 646 (incidence moyenne). Les réductions les plus importantes du nombre estimé de cas par an sont observées pour le schéma 2+1 chez les nourrissons âgés de 3 mois (stratégie de vaccination C), avec respectivement 93, 45 et 64 cas de moins en IIM B et IIM W au total selon le niveau d'incidence. Ces réductions conduisent au ratio coût-efficacité le plus faible des stratégies de vaccination, avec des coûts déclarés par QALY de 327 623 € par QALY qui restent cependant élevés : 774 479 € par QALY et 472 630 € par QALY respectivement.

Les résultats des autres stratégies de vaccination sont présentés dans les Tableaux 53 et 54 en annexe. Ces résultats suivent également la tendance démontrée dans le Tableau 36, en ce sens que l'addition de l'impact potentiel du vaccin sur les IIM W réduit le RDCR estimé pour chaque stratégie de vaccination, par rapport aux valeurs rapportées pour un impact sur la seule IIM B.

4.3.4.3. Coût des vaccins par dose

L'analyse de sensibilité consacrée au coût du vaccin par dose montre que les résultats pour le RDCR sont très sensibles à ce paramètre (Tableau 50, en annexe). Le fait de modifier le paramètre du coût du vaccin dans le modèle pour le faire passer à 10 € par dose (au lieu de 40 € par dose comme dans l'analyse initiale) réduit le RDCR de 423 145 € par QALY (schéma C) à 199 755 € par QALY avec l'hypothèse d'une incidence élevée, avec des réductions relatives similaires pour les autres schémas. Une augmentation de 40 € par dose à 70 € par dose augmente le RDCR d'une marge similaire, de 423 145 € par QALY à 646 535 € par QALY (schéma C), avec l'hypothèse d'une incidence élevée.

Des résultats supplémentaires pour les autres stratégies de vaccination sont présentés dans le Tableau 55 en annexe. En général, la réduction du coût par dose de BEXSERO® à 10 € entraîne une forte diminution du RDCR estimé.

4.3.4.4. Coût de l'hospitalisation

L'augmentation du coût de l'hospitalisation a réduit le RDCR pour toutes les stratégies de vaccination proposées, mais par une très faible marge (Tableau 51, en annexe). Une augmentation de ces coûts d'un facteur 1,5 a réduit le RDCR d'environ 0,2%, et une augmentation d'un facteur 3 a réduit le RDCR de 0,8% à 1,0%.

Des résultats supplémentaires pour les autres stratégies de vaccination sont présentés dans le Tableau 56 en annexe, ce qui montre que l'augmentation des coûts d'hospitalisation change peu le RDCR estimé.

4.3.4.5. Modification de la durée de la protection

L'impact d'une réduction du paramètre de diminution de la protection (c'est-à-dire une hypothèse selon laquelle le vaccin offre une protection contre les IIM B pendant plus longtemps que ce qui avait été estimé précédemment dans l'analyse HCSP 2013) diminue le RDCR pour toutes les stratégies de vaccination (Tableau 52, en annexe).

Une réduction de 50 % de la diminution de la protection (c'est-à-dire que la protection dure deux fois plus longtemps) réduit le RDCR d'environ 12 %, tandis qu'une réduction du paramètre à 25 % de l'estimation initiale (c'est-à-dire que la protection dure 4 fois plus longtemps) réduit le RDCR d'environ 36 %. Des résultats supplémentaires pour les autres stratégies de vaccination sont présentés dans le Tableau 57 en annexe.

4.4. Conclusion

Cette analyse économique suggère que des recommandations pour l'utilisation de BEXSERO® pour tous les nourrissons, ou enfants ou adolescents, réduiraient le fardeau de la maladie des IIM B, quel que soit le niveau d'incidence des IIM B au moment de l'introduction de cette vaccination. Nous avons examiné ici trois niveaux d'incidence : un niveau d'incidence élevé (en utilisant les données de 2005 à 2011), un niveau d'incidence faible (données de 2014 à 2019) et un niveau d'incidence moyenne (données de 2005 à 2019). Pour chacune de ces hypothèses concernant l'incidence des IIM B dans la population totale, les recommandations générales pour l'utilisation de BEXSERO® peuvent réduire la charge de cette maladie pour tous les groupes d'âge.

Cependant, le rapport coût-efficacité est très élevé. Le HCSP avait indiqué en 2013 que le RDCR pour une campagne de vaccination ciblant tous les nourrissons serait de 380 973 €/par QALY, en supposant qu'aucune protection indirecte ne résulte de la vaccination et une hypothèse prudente de coût de vaccination de 40 € pour chacune des 3 doses plus la dose de rappel. Cette analyse actualisée indique qu'un schéma 3+1 similaire donnerait un RDCR de 499 062 €/par QALY si l'incidence des IIM B était égale à celle observée au cours de la période 2005 à 2011 avec une forte incidence dans la population, et de 1 412 133 €/par QALY si l'incidence était égale à celle observée au cours de la période 2014 à 2019. L'augmentation du RDCR entre l'estimation de 2013 et l'estimation actualisée est due à la réduction de la couverture des souches en circulation en France et au faible niveau d'incidence depuis l'année 2014. Nous avons supposé la même valeur prudente de 40 €/par dose de vaccin.

Pour le nouveau schéma 2+1 proposé, le modèle estime que le RDCR serait de 423 145 €/par QALY pour les périodes de forte incidence et de 1 242 816 €/par QALY pour les périodes de faible incidence comme actuellement. Le fait que la stratégie avec schéma 2+1 soit plus coût-efficace que la stratégie avec un schéma 3+1 s'explique par une nouvelle réduction du nombre de cas par rapport au schéma 3+1.

La vaccination des nourrissons serait plus coût-efficace que la vaccination des enfants ou des adolescents. Une recommandation générale pour la vaccination de tous les adolescents de 15 ans en France se traduirait par un rapport coût-efficacité de 1 000 461 €/par QALY dans les périodes de forte incidence, et de 4 524 922 €/par QALY pendant les périodes plus récentes de faible incidence. L'ajout de la vaccination des adolescents de 15 ans à un programme de vaccination de tous les nourrissons ne réduit pas suffisamment le fardeau de la maladie pour rendre la stratégie de vaccination globale plus coût-efficace que la seule vaccination des nourrissons, quel que soit le niveau d'incidence.

L'impact potentiel de BEXSERO® sur les IIM W en France a été pris en compte dans le modèle. Sur la base d'hypothèses extrêmement favorables concernant l'impact sur l'incidence des IIM W (c'est-à-dire couverture optimale de la souche, taux optimal de séroconversion et absence d'affaiblissement de la protection), le vaccin réduirait la charge de morbidité attribuable à les IIM W, mais l'impact sur les résultats économiques ne serait pas important. Le RDCR de toutes les stratégies vaccinales est resté élevé, malgré une réduction du RDCR du schéma 2+1 chez les nourrissons de 499 062 €/par QALY à 327 623 €/par QALY si l'incidence des IIM B et des IIM W était à son niveau le plus élevé déclaré au cours de la période 2005-2019. Actuellement, l'incidence des IIM B est inférieure à la moyenne de cette période d'étude, et l'incidence des IIM W en 2019 était à son plus haut niveau, de sorte que le RDCR le plus favorable de 327 623 €/par QALY n'est pas applicable à cette période dans le temps.

Le RDCR de tous les programmes de vaccination serait considérablement réduit si le coût du vaccin était ramené à 10 € par dose mais resterait très élevé. À 40 € par dose, le RDCR pour toutes les

stratégies de vaccination proposées est très élevé. Le vaccin est actuellement disponible dans les pharmacies françaises au prix de 84,52 € par dose.

L'augmentation du coût des hospitalisations n'a pas beaucoup modifié le RDCR quelle que soit stratégie de vaccination. En revanche, un vaccin qui protégerait les individus contre les IIM B pendant deux ou quatre fois plus longtemps que ce qui est supposé dans cette analyse réduirait le RDCR d'environ 12 % et 36 % respectivement.

En résumé le modèle réalisé dans le cadre de cette recommandation montre que le vaccin réduirait le fardeau de la maladie causée par les IIM B, mais les ratios coût-efficacité estimés des différents programmes de vaccination proposés chez les nourrissons, les enfants et les adolescents ne sont pas en faveur d'une généralisation de la vaccination à ce stade. En effet, la mise à jour de l'analyse coût-efficacité menée par le HCSP pour inclure de nouvelles données sur l'incidence des IIM B et de nouvelles données sur la couverture des souches circulant en France n'ont pas entraîné de baisse significative du rapport coûts-efficacité. Les RDCR rapportés pour la modélisation menée pour les périodes de faible incidence des IIM B dans la population, correspondant à la période actuelle, sont très élevés. L'inclusion d'un impact potentiel du vaccin sur l'incidence des IIM W, malgré le choix d'hypothèses de paramètres très optimistes pour ce séro groupe, n'a pas modifié le RDCR de manière suffisante pour justifier de faire évoluer les recommandations actuelles vers une vaccination généralisée des nourrissons.

4.4.1. Limites de cette évaluation économique

Cette évaluation a utilisé le même modèle épidémiologique et le même modèle économique que ceux ayant permis de fonder les recommandations du HCSP en 2013, elle partage donc un grand nombre des limites de cette dernière.

Le modèle suppose que les antigènes contribuent de manière égale à la séroconversion, ce qui peut conduire à une surestimation des taux de séroconversion pour les deux doses du vaccin. Le modèle suppose également que la diminution de la durée de protection est distribuée de manière égale pour tous les antigènes.

Nous n'avons pas stratifié la fréquence des séquelles par âge ni par présentation clinique, et nous n'avons pas pris en compte l'impact des séquelles sur la famille ou l'entourage des personnes touchées, conformément aux directives de la HAS, ce qui a sous-estimé la charge sociale des IIM B.

Nous n'avons pas mis à jour les distributions des deux paramètres concernant la fréquence des séquelles ou la durée de la protection, sauf pour utiliser des estimations à points fixes dans le scénario qui comprenait les valeurs optimales des paramètres. Les informations disponibles pour ces paramètres étant limitées, nous avons maintenu les valeurs et les distributions de l'analyse précédente en 2013. Le nombre de séquelles différentes incluses dans cette analyse était similaire à celui des séquelles incluses dans d'autres analyses économiques des stratégies de vaccination pour BEXSERO® (Tableau 41 en annexe).

Toutes ces limitations ne devraient cependant pas avoir d'impact majeur sur les résultats globaux. Le coût potentiellement élevé du vaccin, ainsi que l'incidence relativement faible des IIM B et la moindre incidence de ces dernières années par rapport à il y a 10 ou 15 ans, limitent l'impact potentiel de ce vaccin sur la santé publique.

L'analyse économique a été réalisée en utilisant une perspective sociale restreinte, excluant les coûts indirects. Certaines analyses économiques de vaccins contre les IIM B ont été réalisées dans une perspective sociale et ont donc inclus les coûts indirects tels que la perte de productivité due à des séquelles à long terme (112, 116, 118-120, 124). Cette analyse a donc exclu l'impact potentiel de

la vaccination sur la réduction des coûts sociétaux, c'est-à-dire la réduction de la perte de productivité due aux séquelles à long terme. Toutefois, il est important de noter que les autres analyses économiques qui ont été menées dans la perspective sociétale ont tout de même fait état de rapports coûts-bénéfices élevés (Tableau 41, Annexe 2), et ont signalé qu'un paramètre essentiel pour abaisser ce ratio dans leurs modèles était l'incidence de la maladie, comme c'est le cas dans notre modèle.

Une limite supplémentaire de cette analyse par rapport à celle menée en 2013 est que le contrefactuel dans notre modélisation est l'absence de vaccination. Or, BEXSERO® est aujourd'hui recommandé aux personnes présentant un risque accru d'infection depuis plusieurs années en France, le contrefactuel devrait donc être la vaccination de groupes spécifiques à risque. Toutefois, la prise en compte de cette stratégie est compliquée. Elle implique une division de la population totale de la France en groupes à risque qu'il aurait été difficile d'introduire dans la structure du modèle, et l'estimation précise de la couverture vaccinale obtenue au cours des périodes d'étude aurait ajouté une incertitude supplémentaire à notre modèle. Toutefois, cette limitation ne modifie pas la conclusion générale de cette analyse. Si nous avons inclus la vaccination des groupes à risque dans notre modèle, le bénéfice potentiel d'une vaccination supplémentaire dans la population générale se traduirait par un RDCR plus élevé pour chaque stratégie de vaccination proposée.

4.4.2. Comparaison avec d'autres évaluations économiques

La section 3.9.3 a résumé les méthodes et les résultats d'autres analyses économiques de BEXSERO® dans différents pays. Les modèles statiques qui ont supposé que BEXSERO® n'a pas d'impact sur le portage du méningocoque ont fait état de RDCR très élevés.

L'analyse a démontré que le nouveau schéma 2+1 avec des nourrissons est plus coût-efficace que le schéma 3+1 (avec prise en compte de nouvelles données) examiné par le HCSP en 2013. Ces résultats sont similaires à ceux de l'analyse de l'Espagne (114), qui a fait état d'un RDCR de 278 556 € par QALY pour le schéma 2+1 et de 351 389 € par QALY pour le schéma 3+1.

Les seules autres analyses qui ont évalué le rapport coût-efficacité du schéma 2+1 proviennent d'Israël (112) et du Royaume-Uni (16). L'analyse en Israël n'est pas directement comparable car leur rapport coût-efficacité a été rapporté en termes de DALY plutôt que de QALY, mais ils ont rapporté un RDCR de 302 629 \$ par DALY. L'analyse au Royaume-Uni a utilisé un modèle dynamique qui supposait que BEXSERO® réduirait le portage du sérotype B chez les personnes vaccinées, mais a tout de même fait état d'un RDCR élevé de 221 000 £ par QALY.

Les résultats de cette nouvelle analyse de l'utilisation de BEXSERO® en France sont comparables à ceux des analyses internationales qui ont également pris en compte le schéma 2+1 pour tous les nourrissons. Toutes les analyses trouvées dans la revue de la littérature ont fait état de RDCR élevés.

5. Recommandations

A l'issue de l'ensemble du processus d'évaluation, dont la consultation publique et l'audition des parties prenantes, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Concernant les infections invasives méningococciques :
 - La gravité des IIM en termes de morbi-mortalité chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte qui justifie de réinterroger la stratégie de vaccination contre les IIM dès qu'interviennent des évolutions concernant les vaccins ou l'épidémiologie de ces infections ;
 - L'absence actuelle d'alternative préventive des IIM de sérogroupe B chez les nourrissons qui représentent la classe d'âge la plus vulnérable à ces IIM B ;
- Concernant le vaccin BEXSERO® :
 - L'évolution de l'AMM du vaccin BEXSERO® et des schémas de vaccination depuis la recommandation vaccinale du HCSP en 2013 qui simplifie le recours à la vaccination notamment chez le nourrisson ;
 - Les données concernant l'immunogénicité du vaccin et la persistance des anticorps après la vaccination, qui ne sont pas modifiées par les évolutions des schémas de vaccination de l'AMM ;
 - Les données observationnelles montrant une l'efficacité en vie réelle du vaccin BEXSERO® en Angleterre, au Portugal et en Italie, avec toutefois une incertitude sur le niveau d'efficacité ;
 - Les données épidémiologiques britanniques et la modélisation statistique montrant un impact potentiel de la vaccination par le vaccin BEXSERO® sur la réduction de l'incidence des IIM W au cours des dernières années ;
 - Les données concernant un impact potentiel de la vaccination par BEXSERO® sur d'autres souches de méningocoques ;
 - Les données montrant l'absence d'impact de la vaccination par BEXSERO® sur le portage du méningocoque de sérogroupe B et par conséquent une absence d'impact sur l'immunité de groupe ;
 - L'absence de données récentes publiées sur la couverture potentielle par le vaccin BEXSERO® des souches de méningocoques du sérogroupe B circulant en France alors que des données non publiées mises à disposition de la HAS suggèrent une diminution de cette couverture ;
- Concernant les IIM B :
 - L'évolution épidémiologique récente des IIM B marquée en France par la décroissance spontanée de leur incidence entre 2006 et 2013 suivie depuis, d'une stabilisation à un niveau comparable à celui atteint au Royaume-Uni après 3 années de déploiement de la vaccination généralisée chez le nourrisson ; situation non expliquée ni par les recommandations vaccinales concernant le BEXSERO® de 2013, ni par la vaccination des nourrissons (qui reste marginale), essentiellement effectuée par les pédiatres libéraux ;
 - Les recommandations publiées par le HCSP en 2013 ayant été rédigées dans le contexte d'un déclin récent de l'incidence des IIM B dans la population générale et le contexte actuel de stabilité relative de l'incidence des IIM B depuis ce déclin sans de menace apparente d'implantation d'une souche spécifique hypervirulente ;
 - L'incidence des IIM B chez les nourrissons restant plus élevée que dans les autres classes d'âge ;

- La létalité des IIM B plus faible que celles des autres IIM, en particulier du sérotype W, y compris chez les jeunes enfants, le nombre annuel de décès chez les enfants de moins de 5 ans étant inférieur à 10 depuis environ 10 ans et inférieur à 5 sur les 3 dernières années ;
- La mise à jour de l'analyse coût-efficacité menée par le HCSP en 2013 sur des programmes de vaccination systématique des nourrissons et des adolescents prenant en compte les nouvelles données sur l'incidence des IIM mais également le potentiel impact de la vaccination sur les IIM W : les niveaux des rapports coûts-bénéfices mis en évidence par cette analyse venant confirmer que la mise en place d'un tel programme aurait un RDCR élevé, même avec des hypothèses les plus favorables sur les différents paramètres pris en considération ;

Par ailleurs, la baisse importante d'incidence des IIM observée en France pour tous les sérotypes en 2020 est attribuée aux mesures barrière et aux périodes de confinement pour la prévention de la transmission du virus pandémique SARS-CoV-2. Elle est donc considérée comme conjoncturelle. Cette évolution récente n'a pas été prise en considération pour cette recommandation.

Il est attendu une possible reprise épidémique, des IIM en France à la reprise d'une vie sociale normale. La rapidité, l'importance, l'évolutivité et la distribution en termes de sérotypes d'une reprise épidémique, étant par définition, inconnues, la surveillance épidémiologique étroite et réactive effectuée par Santé publique France et le CNR permettra de réexaminer rapidement les recommandations ci-dessous et, le cas échéant, de les faire évoluer.

Enfin, la HAS a entendu les arguments développés dans la consultation publique et lors des auditions des parties prenantes concernant notamment :

- L'insuffisance de données robustes sur les séquelles à long terme des IIM avec leurs conséquences sur l'entourage de l'enfant ;
- Le risque théorique d'un cycle épidémique à la levée des mesures de contrôle de la transmission du SARS-CoV-2, ayant entraîné une réduction de la circulation des méningocoques susceptible d'avoir diminué le niveau d'immunité de la population vis-à-vis des méningocoques ;
- L'impact des inégalités sociales de santé sur la fréquence et le délai à la prise en charge de l'infection ;
- Les difficultés créées par la disponibilité d'un vaccin non accessible aux catégories sociales les plus précaires.

Sur la base de l'ensemble des éléments considérés ci-dessus, **la HAS recommande :**

- De prendre en compte les modifications relatives aux schémas de vaccination de la population introduites par l'autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) de BEXSERO® ;
- **De vacciner tous les nourrissons**, qui représentent la classe d'âge la plus vulnérable à ces IIM B, en utilisant BEXSERO® selon le schéma de l'AMM. Cette recommandation de vaccination généralisée vise à favoriser une possible protection individuelle de tous les nourrissons qui persisterait jusqu'à l'âge de 4 ans (selon les données disponibles) et permet de lever la barrière financière, qui est l'une des sources d'inégalité d'accès à la vaccination.

La HAS souligne le coût élevé de cette vaccination au regard des bénéfices collectifs attendus ; à ce titre, une forte diminution du prix du vaccin apparaît ainsi légitime.

La HAS rappelle que la vaccination des nourrissons n'exonère pas pour les sujets contacts de cas sporadiques d'IIM B, de la chimioprophylaxie antibiotique qui reste le moyen le plus efficace de prévention de cas secondaires.

La HAS maintient par ailleurs les autres recommandations préexistantes, ainsi :

- **Pour les personnes à risque de contracter une IIM :**

La vaccination des populations particulièrement exposées ou à risque telles que définies dans les recommandations publiées par le HCSP en 2013. La HAS prend en compte l'existence d'un nouveau traitement antiC5 et introduit la vaccination de l'entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM et le rappel à 5 ans pour les patients de plus de 2 ans présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique.

La HAS recommande donc que le vaccin BEXSERO® soit mis à la disposition des groupes de population suivants, selon les indications présentées dans l'autorisation européenne de mise sur le marché :

- ➔ les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- ➔ les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5 notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (SOLIRIS®) ou ravulizumab (ULTOMIRIS®). Les personnes vaccinées dans le cadre d'une affection médiée par le complément doivent faire l'objet d'une surveillance post vaccinale du fait de la survenue possible d'une hémolyse ;
- ➔ les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
- ➔ les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- ➔ les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- ➔ l'entourage familial des personnes à risque élevée des IIM ;
- ➔ les enfants de plus de 2 ans, les adolescents et les adultes présentant un risque continu d'exposition à une infection méningococcique recevront une injection de rappel tous les 5 ans.

– Pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques :

La vaccination est recommandée dans les deux situations suivantes :

- ➔ grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas des IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un délai \leq à 4 semaines ;
 - et survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO® ou ne pouvant être différenciées.
- ➔ situations épidémiques :
 - définies par les critères d'alerte épidémique;
 - et liées à une souche couverte par le vaccin BEXSERO®.

La HAS recommande également que la vaccination soit envisagée par un groupe multidisciplinaire d'experts au niveau national ou local dans les situations suivantes :

- ➔ grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas des IIM B :
 - dans une même collectivité ou un même groupe social ;
 - dans un intervalle de temps $>$ à 4 semaines et \leq à 3 mois ;
 - survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO® ou ne pouvant être différenciées.
- ➔ situations d'hyperendémie, correspondant à l'installation progressive et potentiellement durable d'un clone dans une zone géographique, le plus souvent infra-départementale : des critères d'alerte ont été proposés par Santé publique France et ont fait l'objet d'une validation par la Direction générale de la santé, puis d'une intégration dans une version actualisée de l'instruction de la Direction générale de la santé.

La HAS recommande aux personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec BEXSERO® de le poursuivre avec BEXSERO®, les vaccins BEXSERO® et TRUMEMBA® n'étant pas interchangeables.

Références bibliographiques

1. Recommandation vaccinale contre les infections invasives à méningocoque B : Place du vaccin Trumenba®-Feuille de route Paris, France: Haute Autorité de Santé; 2019 [Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2976752/en/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-invasives-a-meningocoque-b-place-du-vaccin-trumenba-feuille-de-route].
2. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(9):774-83.
3. Parent du Chatelet I, Deghmane AE, Antona D, Hong E, Fonteneau L, Taha MK, et al. Characteristics and changes in invasive meningococcal disease epidemiology in France, 2006-2015. *The Journal of infection*. 2017;74(6):564-74.
4. Santé publique France eICNdRdm, Institut Pasteur. Les infections invasives à méningocoques en 2019 2020 [Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/les-infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2019>].
5. Arnold R, Galloway Y, McNicholas A, O'Hallahan J. Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine*. 2011;29(40):7100-6.
6. Gorringer AR, Pajon R. Bexsero: a multicomponent vaccine for prevention of meningococcal disease. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(2):174-83.
7. Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 25 octobre 2013 relatif à l'utilisation du vaccin BEXSERO: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013 [Available from: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>].
8. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet*. 2014;384(9960):2123-31.
9. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, Biolchi A, Ward J, Frasc C, et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(45):19490-5.
10. Santé DGdl. Direction Générale de la Santé. Instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque 2018 [Available from: <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=43909>].
11. Taha MK, Deghmane AE. Impact of COVID-19 pandemic and the lockdown on invasive meningococcal disease. *BMC Res Notes*. 2020;13:399.
12. Vogel U, Taha M-K, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(5):416-25.
13. de Paola R, Moschioni M. CONFIDENTIAL: MATS based coverage prediction for the 4CMenB Vaccine based on 172 French invasive MenB isolates. Siena, Italy: GSK Vaccines; 2015 17th December 2015.
14. Biolchi A, Tomei S, Santini L, Welsch JA, Toneatto D, Gaitatzis N, et al. Evaluation of strain coverage of the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered in infants according to different immunisation schedules. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2019;15(3):725-31.
15. Martinon-Torres F, Carmona Martinez A, Simko R, Infante Marquez P, Arimany JL, Gimenez-Sanchez F, et al. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. *The Journal of infection*. 2018;76(3):258-69.
16. Christensen H, Trotter CL, Hickman M, Edmunds WJ. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g5725.
17. Vaccinatie tegen meningokokken. Den Haag: Gezondheidsraad; 2018.
18. Freudenburg-de Graaf W, Knol MJ, van der Ende A. Predicted coverage by 4CMenB vaccine against invasive meningococcal disease cases in the Netherlands. *Vaccine*. 2020;38(49):7850-7.
19. The National Immunisation Programme in the Netherlands: Surveillance and developments in 2019-2020. National Institute for Public Health and the Environment; 2020.
20. Carter NJ. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB;

- Bexsero((R)): a review of its use in primary and booster vaccination. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2013;27(3):263-74.
21. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, Marzuillo C, Bergamini M, Stefanati A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(4):461-72.
 22. Martinon-Torres F, Safadi MAP, Martinez AC, Marquez PI, Torres JCT, Weckx LY, et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine*. 2017;35(28):3548-57.
 23. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2:B112-6.
 24. Esposito S, Prymula R, Zuccotti GV, Xie F, Barone M, Dull PM, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine, 4CMenB, in infants (II). *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(7):2005-14.
 25. Macias Parra M, Gentile A, Vazquez Narvaez JA, Capdevila A, Minguez A, Carrascal M, et al. Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2018.
 26. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9869):825-35.
 27. MA PS, Martinon-Torres F, Weckx LY, Moreira EDJ, da Fonseca Lima EJ, Mensi I, et al. Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017;35(16):2052-9.
 28. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(7):1993-2004.
 29. Martinon-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, Esposito S, Szenborn L, Campins Marti M, et al. Meningococcal B Vaccine Immunogenicity in Children With Defects in Complement and Splenic Function. *Pediatrics*. 2018;141(6):e20174250.
 30. Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(15):E715-24.
 31. Vesikari T, Prymula R, Merrall E, Kohl I, Toneatto D, Dull PM. Meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): Booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. *Vaccine*. 2015;33(32):3850-8.
 32. Iro MA, Snape MD, Voysey M, Jawad S, Finn A, Heath PT, et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine*. 2017;35(2):395-402.
 33. Nolan T, O'Ryan M, Wassil J, Abitbol V, Dull P. Vaccination with a multicomponent meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults. *Vaccine*. 2015;33(36):4437-45.
 34. Perrett KP, McVernon J, Richmond PC, Marshall H, Nissen M, August A, et al. Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: a phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine*. 2015;33(39):5217-24.
 35. Lee HJ, Choe YJ, Hong YJ, Kim KH, Park SE, Kim YK, et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea—a randomized trial. *Vaccine*. 2016;34(9):1180-6.
 36. Hong E, Terrade A, Taha MK. Immunogenicity and safety among laboratory workers vaccinated with Bexsero(R) vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2017;13(3):645-8.
 37. Findlow J, Bai X, Findlow H, Newton E, Kaczmarek E, Miller E, et al. Safety and immunogenicity of a four-component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group ACWY conjugate vaccine administered concomitantly in healthy laboratory workers. *Vaccine*. 2015;33(29):3322-30.

38. Basta NE, Mahmoud AA, Wolfson J, Ploss A, Heller BL, Hanna S, et al. Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. *The New England journal of medicine*. 2016;375(3):220-8.
39. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10061):2775-82.
40. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, De Serres G, De Wals P. Impact of a mass vaccination campaign against Serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine*. 2019.
41. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *The New England journal of medicine*. 2020;382(4):309-17.
42. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014-2018). *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3).
43. Rodrigues FMP, Marlow R, Simoes MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *Jama*. 2020;324(21):2187-94.
44. Isitt C, Cosgrove CA, Ramsay ME, Ladhani S. Success of 4CMenB in preventing meningococcal disease: evidence from real-world experience. *Archives of disease in childhood*. 2020;105:784-90.
45. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, De Serres G, et al. Impact of an Immunization Campaign to Control an Increased Incidence of Serogroup B Meningococcal Disease in One Region of Quebec, Canada. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(9):1263-7.
46. de Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, De Serres G. Impact épidémiologique de la campagne de vaccination contre le méningocoque de sérotype B dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, en 2014 : rapport au 30 juin 2018. Rapport d'évaluation. Québec, Canada: Institut national de santé publique de Québec; 2019.
47. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, MacNeil JR, Patel M, Bhavsar T, et al. First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics*. 2015;135(5):798-804.
48. Watson PS, Turner DP. Clinical experience with the meningococcal B vaccine, Bexsero((R)): Prospects for reducing the burden of meningococcal serogroup B disease. *Vaccine*. 2016;34(7):875-80.
49. Snape MD, Philip J, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(10):1116-21.
50. McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Yu LM, et al. Persistence of specific bactericidal antibodies at 5 years of age after vaccination against serogroup B meningococcus in infancy and at 40 months. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne*. 2015;187(7):E215-23.
51. One Year Antibody Persistence After a Fourth Dose Boost or Two Catch-Up Doses of Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine Administered Starting From 12 Months of Age and Response to a Third Dose Boost or Two Catch-Up Doses Starting at 24 Months of Age Maryland, USA: NIH; 2015 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01139021>].
52. Prymula R, Vesikari T, Merrall E, Kohl I, Dull P, Toneatto D, et al., editors. Two-dose toddler vaccination with investigational meningococcal B recombinant vaccine - antibody persistence and response to booster at 24 months. 31st Annual Meeting of European Society for Paediatric Infectious Diseases; 2013.
53. McQuaid F, Snape MD. Will booster doses be required for serogroup B meningococcal vaccine? *Expert review of vaccines*. 2014;13(3):313-5.
54. McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Houlden J, et al. Persistence of bactericidal antibodies to 5 years of age after immunization with serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8, 12 and 40 months of age. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(7):760-6.
55. Santolaya ME, O'Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Munoz A, et al. Persistence

- of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(11):2304-10.
56. Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, et al. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(10):1127-37.
57. Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, et al. Persistence of Bactericidal Antibodies After Infant Serogroup B Meningococcal Immunization and Booster Dose Response at 12, 18 or 24 Months of Age. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(4):e113-23.
58. Sadarangani M, Sell T, Iro MA, Snape MD, Voysey M, Finn A, et al. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2017;189(41):E1276-e85.
59. Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, Marshall H, Richmond P, Henein S, et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine*. 2019;37(9):1209-18.
60. Be on the TEAM: Teenagers Against Meningitis (ISRCTN75858406): Springer Nature; 2018 [Available from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN75858406>].
61. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *The New England journal of medicine*. 2020;382(4):318-27.
62. Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N, Kanadianian KV, MacNeil JR, Martin SW, et al. Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College-Rhode Island, 2015-2016. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(8):1115-22.
63. McNamara LA, Thomas JD, MacNeil J, Chang HY, Day M, Fisher E, et al. Meningococcal Carriage Following a Vaccination Campaign With MenB-4C and MenB-FHbp in Response to a University Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak-Oregon, 2015-2016. *The Journal of infectious diseases*. 2017;216(9):1130-40.
64. Hong E, Giuliani MM, Deghmane AE, Comanducci M, Brunelli B, Dull P, et al. Could the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) control Neisseria meningitidis capsular group X outbreaks in Africa? *Vaccine*. 2013;31(7):1113-6.
65. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent Neisseria meningitidis W Strain, England. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(2):309-11.
66. Pajon R, Lujan E, Granoff DM. A meningococcal NOMV-FHbp vaccine for Africa elicits broader serum bactericidal antibody responses against serogroup B and non-B strains than a licensed serogroup B vaccine. *Vaccine*. 2016;34(5):643-9.
67. Abad R, Medina V, Farinas MDC, Martinez-Martinez L, Bambini S, Dari A, et al. Potential impact of the 4CMenB vaccine on oropharyngeal carriage of Neisseria meningitidis. *The Journal of infection*. 2017;75(6):511-20.
68. Biolchi A, De Angelis G, Moschioni M, Tomei S, Brunelli B, Giuliani M, et al. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccination elicits cross-reactive immunity in infants against genetically diverse serogroup C, W and Y invasive disease isolates. *Vaccine*. 2020;38(47):7542-50.
69. Fazio C, Biolchi A, Neri A, Tomei S, Vacca P, Ambrosio L, et al. Cross-reactivity of 4CMenB vaccine-induced antibodies against meningococci belonging to non-B serogroups in Italy. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021:1-7.
70. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, et al. First real world evidence of meningococcal group B vaccine, 4CMenB, protection against meningococcal group W disease; prospective enhanced national surveillance, England. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
71. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *The Lancet*. 2017;390(10102):1603-10.
72. Paynter J, Goodyear-Smith F, Morgan J, Saxton P, Black S, Petousis-Harris H. Effectiveness of a Group B Outer Membrane Vesicle Meningococcal Vaccine in Preventing Hospitalization from Gonorrhoea in New Zealand:

- A Retrospective Cohort Study. *Vaccines* (Basel). 2019;7(1).
73. Safety and Efficacy Study of Meningococcal Group B Vaccine rMenB+OMV NZ (Bexsero) to Prevent Gonococcal Infection (NCT04350138): ClinicalTrials.gov; 2021 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350138>].
74. Marshall HS, Andraweera PH, Wang B, McMillan M, Koehler AP, Lally N, et al. Evaluating the effectiveness of the 4CMenB vaccine against invasive meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child and adolescent program: protocol. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2021;1-5.
75. Patel M, Briere E, Duffy J, Miller M, Breakwell L, McNamara L, et al. Use of a novel serogroup B meningococcal vaccine in response to two university outbreaks in the US. In 19th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC). 2014;Oct 12:12-7.
76. De Serres G, Billard MN, Rouleau I, MC G. Initial dose of a multicomponent serogroup B meningococcal vaccine in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region, Québec, Canada: an interim safety surveillance report. Quebec, Canada: Institut national de santé publique du Québec, Direction des risques biologiques et de la santé au travail; 2015.
77. De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M, et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2018.
78. De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Roy MC, Boucher FD, Gagne H, et al. Nephrotic syndrome following four-component meningococcal B vaccination: Epidemiologic investigation of a surveillance signal. *Vaccine*. 2019.
79. Andrews N, Stowe J, Miller E. Nephrotic syndrome in infants and toddlers before and after introduction of the meningococcal B vaccine programme in England: An ecological study. *Vaccine*. 2020.
80. Thabuis A, Tararbit K, Taha MK, Dejour-Salamanca D, Ronin V, Parent du Chatelet I, et al. Community outbreak of serogroup B invasive meningococcal disease in Beaujolais, France, February to June 2016: from alert to targeted vaccination. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2018;23(28).
81. Kapur S, Bourke T, Maney JA, Moriarty P. Emergency department attendance following 4-component meningococcal B vaccination in infants. *Archives of disease in childhood*. 2017;102(10):899-902.
82. Nainani V, Galal U, BATTERY J, Snape MD. An increase in accident and emergency presentations for adverse events following immunisation after introduction of the group B meningococcal vaccine: an observational study. *Archives of disease in childhood*. 2017;0:1-5.
83. Murdoch H, Wallace L, Bishop J, Robertson C, Cameron JC. Risk of hospitalisation with fever following MenB vaccination: self-controlled case series analysis. *Archives of disease in childhood*. 2017;102(894-898).
84. Kent A, Beebejaun K, Braccio S, Kadambari S, Clarke P, Heath PT, et al. Safety of meningococcal group B vaccination in hospitalised premature infants. *Archives of disease in childhood*. 2017;104(2):F171-F5.
85. Harcourt S, Morbey RA, Bates C, Carter H, Ladhani SN, de Lusignan S, et al. Estimating primary care attendance rates for fever in infants after meningococcal B vaccination in England using national syndromic surveillance data. *Vaccine*. 2017.
86. Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2018.
87. Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2018;23(17).
88. Dubus M, Ladhani S, Vasu V. Prophylactic Paracetamol After Meningococcal B Vaccination Reduces Postvaccination Fever and Septic Screens in Hospitalized Preterm Infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2020;39(1):78-80.
89. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H, Dull P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2011;18(3):483-6.
90. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in

- Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* (London, England). 2012;379(9816):617-24.
91. Toneatto D, Ismaili S, Ypma E, Vienken K, Oster P, Dull P. The first use of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in humans. *Hum Vaccin*. 2011;7(6):646-53.
92. Marshall HS, Koehler AP, Wang B, A'Houré M, Gold M, Quinn H, et al. Safety of meningococcal B vaccine (4CMenB) in adolescents in Australia. *Vaccine*. 2020;38(37):5914-22.
93. Langley JM, MacDougall DM, Halperin BA, Swain A, Halperin SA, Top KA, et al. Rapid surveillance for health events following a mass meningococcal B vaccine program in a university setting: A Canadian Immunization Research Network study. *Vaccine*. 2016;34(34):4046-9.
94. Duffy J, Johnsen P, Ferris M, Miller M, Leighton K, McGilvray M, et al. Safety of a meningococcal group B vaccine used in response to two university outbreaks. *Journal of American college health : J of ACH*. 2017;65(6):380-8.
95. Pivette M, Guillaumot P, Taha MK, Polard E, Hautier MB, Gagnière B. Targeted vaccination campaigns of teenagers after two clusters of serogroup B invasive meningococcal disease in Brittany, Northwest France, January to October 2017. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2018;66:S371-S2.
96. Pivette M, Taha MK, Barret AS, Polard E, Hautier MB, Dufour JB, et al. Targeted vaccination campaigns of teenagers after two clusters of B invasive meningococcal disease in Brittany, France, 2017. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1382.
97. MacDougall DM, Langley JM, Li L, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Top KA, et al. Knowledge, attitudes, beliefs, and behaviors of university students, faculty, and staff during a meningococcal serogroup B outbreak vaccination program. *Vaccine*. 2017;35(18):2520-30.
98. Dube E, Gagnon D, Hamel D, Belley S, Gagne H, Boulianne N, et al. Parents' and adolescents' willingness to be vaccinated against serogroup B meningococcal disease during a mass vaccination in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec). *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*. 2015;26(3):163-7.
99. Breakwell L, Vogt TM, Fleming D, Ferris M, Briere E, Cohn A, et al. Understanding Factors Affecting University A Students' Decision to Receive an Unlicensed Serogroup B Meningococcal Vaccine. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2016;59(4):457-64.
100. Etude psychosociale sur les freins et leviers à la vaccination en contexte d'épidémie d'infections invasives à méningocoque B, Beaujolais (Rhône), 2016. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2018;30-31:628-34.
101. Basta NE, Becker AB, Li Q, Nederhoff D. Parental awareness of Meningococcal B vaccines and willingness to vaccinate their teens. *Vaccine*. 2019;37(4):670-6.
102. Marshall H, Clarke M, Sullivan T. Parental and community acceptance of the benefits and risks associated with meningococcal B vaccines. *Vaccine*. 2014;32(3):338-44.
103. Marshall HS, Chen G, Clarke M, Ratcliffe J. Adolescent, parent and societal preferences and willingness to pay for meningococcal B vaccine: A Discrete Choice Experiment. *Vaccine*. 2016;34(5):671-7.
104. Jackson C, Yarwood J, Saliba V, Bedford H. UK parents' attitudes towards meningococcal group B (MenB) vaccination: a qualitative analysis. *BMJ open*. 2017;7(4):e012851.
105. Mameli C, Faccini M, Mazzali C, Picca M, Colella G, Duca PG, et al. Acceptability of meningococcal serogroup B vaccine among parents and health care workers in Italy: a survey. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2014;10(10):3004-10.
106. Levy C, Bechet S, Cohen R. [Implementation of meningococcal B vaccination (Bexsero(R)) in France: Physicians' perceptions and experiences of a few months after marketing approval]. *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie*. 2016;23(1):27-33.
107. Cohen R, Levy C, Bechet S, Elbez A, Corrad F. [What do pediatricians and general practitioners think about the implementation of meningococcal B vaccination in France?]. *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie*. 2012;19(12):1379-85.
108. Enquête Infovac sur les infections invasives à méningocoque: InfoVac; 2019 [Available from: <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2019/1611-rap-enquete-meningo-031119/file>].
109. Wagner A, Kundi M, Zwiauer K, Wiedermann U. Paediatricians requires more information before they routinely co-administer the meningococcal B vaccine with routine infant vaccines. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104:e439-47.
110. Takla A, Wichmann O, Koch J, Terhardt M, Hellenbrand W. Survey of pediatricians in

Germany reveals important challenges for possible implementation of meningococcal B vaccination. *Vaccine*. 2014;32(48):6349-55.

111. Ponticelli D, d'Ambrosio A, Cancellieri M, Agozzino E. Do HCWs adequately know about meningitis and 4CMenB vaccine and recommend its use to parents? A cross sectional analysis in Campania Region, Italy. *Journal of preventive medicine and hygiene*. 2019;60:E147-E57.

112. Ginsberg GM, Block C, Stein-Zamir C. Cost-utility analysis of a nationwide vaccination programme against serogroup B meningococcal disease in Israel. *Int J Public Health*. 2016;61(6):683-92.

113. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine*. 2013;31(23):2638-46.

114. Ruiz-Montero R, Epstein D, Guzman Herrador B, Espin Balbino J. [Economic evaluation of the introduction of 4CMenB (Bexsero(R)) in the national vaccine schedule in Spain]. *Gac Sanit*. 2020;34(4):318-25.

115. Hanquet G, Christensen H, Agnew E, Trotter C, Robays J, Dubois C, et al. A quadrivalent vaccine against serogroup B meningococcal disease: a cost-effectiveness study. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussels, Belgium: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2014.

116. Gasparini R, Landa P, Amicizia D, Icardi G, Ricciardi W, de Waure C, et al. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero(R)) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(8):2148-61.

117. Tirani M, Meregaglia M, Melegaro A. Health and economic outcomes of introducing the new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian routine infant immunisation programme. *PLoS one*. 2015;10(4):e0123383.

118. Izquierdo G, Torres JP, Santolaya ME, Valenzuela MT, Vega J, Chomali M. Cost-effectiveness analysis of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in hypothetical epidemic situation in a middle-income country. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2015;11(4):875-83.

119. Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Ultsch B, Weidemann F, et al. Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero((R)) to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine*. 2016;34(29):3412-9.

120. Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, van den Dobbelsteen GP, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2013;9(5):1129-38.

121. Tu HA, Deeks SL, Morris SK, Striffler L, Crowcroft N, Jamieson FB, et al. Economic evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. *Vaccine*. 2014;32(42):5436-46.

122. Lecocq H, Parent du Chatelet I, Taha MK, Levy-Bruhl D, Dervaux B. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine*. 2016;34(19):2240-50.

123. De Wals P, Petit GG, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, et al. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine*. 2003;21:3757-64.

124. Leeds IL, Namasivayam V, Bamogo A, Sankhla P, Thayer WM. Cost Effectiveness of Meningococcal Serogroup B Vaccination in College-Aged Young Adults. *Am J Prev Med*. 2018.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans le groupe de travail :

Groupe de travail

Dr Denise ANTONA, Médecin épidémiologiste, Santé publique France

Mme Anne-Sophie BARRET, Epidémiologiste, Santé publique France

Dr Emmanuelle BILLE, MCU-PH, Société Française de Microbiologie

Pr Elisabeth BOUVET, Infectiologue et Présidente du CTV

Dr Valérie DELBOS, Infectiologue, CHU

Dr Jean DE BREUILLAC, Médecin généraliste

Dr Véronique DUFOUR, Pédiatre, médecin de PMI, experte Infovac-France

Pr Olivier EPAULARD, Infectiologue

Pr Daniel FLORET, Pédiatre et Vice-Président du CTV

Dr Claire GRANON, Spécialiste en santé publique-épidémiologie, Nice

Pr Emmanuel GRIMPREL, Pédiatre

Dr Alexis JACQUET, Evalueur pharmacovigilant, ANSM

Dr Judith MUELLER, Médecin épidémiologiste, EHESP et Institut Pasteur

Dr Muriel BELIAH NAPPEZ, Pédiatre, ARS

Dr Josette RAYMOND, Médecin biologiste, Hôpital Cochin

Dr Sydney SEBBAN, Pédiatre

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus :

M. Muhamed-Kheir TAHA, Directeur du CNR, Institut Pasteur.

Abréviations et acronymes

4CMenB	BEXSERO®
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
cc	Les complexes clonaux
COVID-19	La maladie à coronavirus 2019
CNR	Centre National de Référence
CTV	Commission Technique des vaccinations
DALY	Coût par année de vie ajustée sur l'incapacité
DO	Déclaration obligatoire
DOM	Départements et régions d'outre-mer
DTCaP	Vaccin diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite
DTCoq	Vaccin diphtérie, tétanos, coqueluche
ELISA	La méthode immuno-enzymatique
EMA	Agence européenne des médicaments
FDA	Food and Drug Administration
fHbp	La protéine liant le facteur H à surface méningocoque
GSK	GlaxoSmithKline
HAS	Haute Autorité de santé
HBV	Virus de l'hépatite B
HCSP	Haute conseil de santé publique
Hib	Haemophilus influenzae type B
hSBA	Le titre d'anticorps bactéricides sériques
IC	L'intervalle de confiance
IIM	Les infections invasives à méningocoques
IIM B	Les infections invasives à méningocoques causées par le séro groupe B
IIM C	Les infections invasives à méningocoques causées par le séro groupe C
IIM W	Les infections invasives à méningocoques causées par le séro groupe W
IIM Y	Les infections invasives à méningocoques causées par le séro groupe Y
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
MATS	Meningococcal Antigen Typing System
MGT	Moyenne géométrique du titre
MLST	Multilocus Sequencing Typing
NadA	Adhésion recombinante de Neisseria A
NHBA	L'antigène de liaison à l'héparine
OMV	Les vésicules de membrane externe

OPC	Protéine membranaire externe
PACA	La région Provence-Alpes-Côte d'Azur
PBT	Positive Bactericidal Threshold
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PorA	Les protéines contenant l'antigène
QALY	Année de vie pondérée par la qualité
QI	Quotient intellectuel
RDCR	Ratio Différentiel Coût/Résultat
RR	Le risque relatif
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
SEESP	Le service d'évaluation économique et de santé publique

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

