

HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE
COMMISSION SPECIFIQUE « MALADIES TRANSMISSIBLES »
COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS

RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL

**VACCINATION PAR LE VACCIN CONJUGUE
CONTRE LE MENINGOCOQUE DE SEROGROUPE C**

Présentation à la séance du CTV du 9 avril
et aux séances de la CsMT du 24 avril et du 26 juin 2009

Table des matières

Liste des abréviations	3
1. Introduction	4
2. Rappels sur les IIM : diagnostic, surveillance, mesures de prophylaxie recommandées.....	6
3. Epidémiologie actuelle des IIM C en France	9
4. Emergence de nouveaux phénotypes parmi les souches de sérogroupe C en France	12
5. Association spatiotemporelle entre infections invasives à méningocoques et grippe.....	15
6. Situations épidémiques ou inhabituelles, activation de la cellule d'aide à la décision méningocoque et campagnes de vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C mises en œuvre par les autorités sanitaires	15
7. Les vaccins méningococciques conjugués de sérogroupe C	21
8. Etat des lieux de la vaccination généralisée par les vaccins méningococciques polyosidiques C conjugués dans les pays européens et non européens : schémas et résultats....	23
9. Étude médico-économique comparative, de type coût-efficacité, entre une recommandation vaccinale limitée aux groupes à risque et celle d'une vaccination généralisée contre le méningocoque de sérogroupe C des enfants	27
10. Recommandations du groupe de travail pour la rédaction d'un avis du Comité technique des vaccinations / Haut Conseil de la santé publique.....	28
11. Références	29
Annexe 1 : Saisine du Haut Conseil de la Santé Publique relative à la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C	32
Annexe 2 : Composition du groupe de travail HCSP /CTV	34
Annexe 3 : Saisine de l'InVS relative à la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C : analyse médico-économique d'une vaccination généralisée en France	35
Annexe 4 : Analyse coût/efficacité de la vaccination contre les IIM C	37

Liste des abréviations

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : autorisation de mise sur le marché

CAD méningocoque : Cellule d'Aide à la Décision méningocoque

CCNI : Comité consultatif national de l'immunisation (Canada)

CIRE : Cellule interrégionale d'épidémiologie

CNR : Centre National de Référence (des méningocoques)

CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France

CTV : Comité technique des vaccinations

DDASS : Direction départementale des Affaires sanitaires et sociales

DGS : Direction générale de la santé

DO : déclaration obligatoire (maladie à déclaration obligatoire)

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IIM : infection invasive à méningocoque

IIM C : infection invasive à méningocoque de séro groupe C

InVS : Institut de veille sanitaire

PCR : polymérase chain reaction

RCP : résumé des caractéristiques du produit

1. Introduction

En octobre 2002, le taux national des infections invasives à méningocoque de sérotype C (IIM C) en France¹ était un des plus faibles d'Europe [1] avec, cependant, des variations d'une région à l'autre et d'un département à l'autre. Par ailleurs, le taux d'incidence annuel des IIM C dans les pays européens ayant mis en place une vaccination généralisée contre le méningocoque C était, avant la vaccination, pour tous ces pays, supérieur à celui observé en France à l'échelon national.

En conséquence, le Comité technique des vaccinations (CTV) et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) avait considéré qu'il n'y avait pas lieu de recommander la vaccination généralisée, aux nourrissons, enfants, adolescents ou adultes jeunes, à l'échelon national [2]. Cette vaccination restait recommandée uniquement pour les groupes à risque suivants :

- Enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- Sujets contacts d'un cas d'IIM C ;
- Sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque du sérotype C est particulièrement élevée.

Dans le calendrier vaccinal 2008, la vaccination contre le méningocoque de sérotype C reste recommandée uniquement pour ces mêmes groupes à risque [3].

Dans ce même avis, les experts soulignaient que l'évolution épidémiologique des IIM C devait faire l'objet d'une surveillance épidémiologique renforcée, les recommandations de vaccination pouvant être réexaminées à tout moment en fonction de l'évolution épidémiologique de ces IIM.

Depuis cette date, et comme noté antérieurement, l'évolution de l'épidémiologie des IIM C en France a été caractérisée par des fluctuations cycliques marquées par deux pics d'incidence en 1992 et 2002. .

Par ailleurs, à plusieurs reprises depuis 2002, des épisodes de cas groupés (épidémie ou augmentation importante de l'incidence) ont conduit les autorités sanitaires à mettre en œuvre des campagnes de vaccination, suivant en cela l'avis des experts de la Cellule d'aide à la décision (CAD) méningocoque et/ou du CTV et de l'ex-CSHPF ou du Haut Conseil de la Santé publique (HCSP).

La question d'introduire le vaccin méningococcique dans le calendrier vaccinal a ainsi été régulièrement posée, et notamment lors de la survenue des derniers épisodes de cas groupés en 2006 et 2007.

En conséquence, en mai 2008, la Direction générale de la santé a saisi le HCSP afin que cette question soit débattue collégalement par les experts du CTV et du HCSP, sur la base des données épidémiologiques et de la balance bénéfice risque d'une vaccination anti-méningocoque C systématique, avec, le cas échéant, constitution d'un groupe de travail². Un groupe de travail a donc été constitué afin de dégager les éléments de la décision³.

¹ Ce taux était de 0,4 / 100.000 habitants en 2001 après correction pour la sous-notification.

² Cf. saisine du HCSP présentée en annexe 1.

³ Cf. liste des membres du groupe de travail présentée en annexe 2.

Dans un second temps, la DGS a sollicité l'Institut de veille sanitaire (InVS) afin que soit réalisée une modélisation permettant de fournir les données médico-économiques nécessaires au groupe en vue de la réévaluation des recommandations vaccinales relatives à la vaccination contre le méningocoque de sérotype C⁴.

L'objectif de cette étude médico-économique comparative, de type coût-efficacité, entre une recommandation vaccinale limitée aux groupes à risque et celle d'une vaccination généralisée aux enfants était de connaître le bénéfice à attendre de l'introduction de la vaccination par rapport à l'existant, en termes de mortalité et morbidité évitées et de coût par année de vie épargnée, ainsi que, si les données disponibles dans la littérature le permettent, de coût par année de vie épargnée ajustée sur la qualité gagnée.

La DGS précisait dans sa saisine que, au besoin, pour mener ces travaux, l'InVS pouvait s'appuyer sur une expertise externe, dans le domaine de la modélisation et de l'évaluation médico-économique⁵.

Afin de dégager les éléments de sa décision, le groupe de travail a analysé :

- Les données épidémiologiques actuelles des IIM C en France ;
- Les données bactériologiques et épidémiologiques disponibles permettant d'émettre des hypothèses sur l'évolution des épidémies d'IIM C ;
- Les données concernant les situations épidémiques ou inhabituelles ayant conduit à la mise en œuvre par les autorités sanitaires de campagnes de vaccination contre le méningocoque de sérotype C ;
- Les données de la littérature sur la mise en place de stratégies de vaccination généralisée par les vaccins méningococciques polysaccharidiques C conjugués dans les pays européens et non européens ;
- Les données sur les vaccins méningococciques conjugués de sérotype C existants ;
- Les données de l'étude médico-économique comparative, de type coût-efficacité, entre une recommandation vaccinale limitée aux groupes à risque et celle d'une vaccination généralisée contre le méningocoque de sérotype C des enfants, réalisée en collaboration par le CRESGE et l'InVS.

Ce rapport présente l'ensemble de ces données et, en conclusion, les recommandations proposées par le groupe de travail. Ces recommandations sont reprises dans un autre document sous la forme d'un projet d'avis du CTV relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C.

⁴ Cf. saisine de l'InVS présentée en annexe 3.

⁵ L'InVS a passé une convention avec le CRESGE pour la réalisation de cette étude médico-économique comparative.

2. Rappels sur les IIM : diagnostic, surveillance, mesures de prophylaxie recommandées

▪ Le diagnostic des infections invasives à méningocoque [4]

Les IIM nécessitent un **diagnostic immédiat** pour un traitement et une prophylaxie adaptés ainsi que pour un contrôle du risque épidémiogène.

Les méningocoques peuvent être isolés d'hémocultures et de prélèvements de liquide céphalo-rachidien (la bactériémie précède et accompagne la méningite). Devant un *purpura fulminans*, les lésions purpuriques peuvent être prélevées par biopsie ou par aspiration à l'aiguille du centre de la lésion. La recherche du méningocoque peut également être réalisée par ponction articulaire en cas d'arthrite septique, par ponction péricardique en cas de péricardite à méningocoque.

Il est rappelé que l'antibiothérapie préalable, préconisée en France en cas de suspicion de méningococcie, rend encore plus difficile l'isolement de la bactérie en culture. En l'absence d'antibiothérapie préalable, le taux d'isolement de méningocoques dans le sang et le LCR est de l'ordre de 47 % et 72% respectivement. En cas d'antibiothérapie précoce, ce taux est de 4% et 42% respectivement.

Le diagnostic de méningite bactérienne peut être suspecté sur la base de l'examen direct au microscope (48%-62%). La détection par agglutination des antigènes solubles (polysides capsulaires) est également utilisée dans le diagnostic sans culture des infections à méningocoque. Elle peut être effectuée dans le LCR, dans le sérum et dans les urines.

Le diagnostic moléculaire par technique de PCR (*polymerase chain reaction*) permet désormais de proposer le diagnostic étiologique sur la base de la présence de l'ADN spécifique de *Neisseria meningitidis* dans un échantillon biologique normalement stérile. Cette approche permet également de génogrouper (prédiction des sérogroupe A, B, C, Y, W135 et X).

La spécificité et la sensibilité de cette méthode appliquée à la détection de l'ADN de *N. meningitidis* dans le LCR sont de 96% et 93% respectivement. La sensibilité est plus faible dans le sang et elle décroît rapidement après l'antibiothérapie.

Neisseria meningitidis est une bactérie hautement variable du fait de sa compétence naturelle à transformer son ADN. En pratique, deux systèmes de typage sont utilisés :

- **Les méthodes immunologiques (phénotypiques)** : elles sont basées sur la reconnaissance immunologique par les anticorps de certaines structures de la surface bactérienne, comme la capsule (sérogroupe), les protéines de la membrane externe (les porines) PorB (sérotipe) et PorA (sous-type) et le lipo-oligosaccharide, LOS, (immunotype). L'ensemble sérogroupe, sérotipe et séro-soustype détermine la formule antigénique de la souche et permet une première comparaison entre différents isolats. Toutefois, ces techniques ne permettent pas à elles seules de suivre de manière fiable la diffusion des souches de *Neisseria meningitidis* et leur caractérisation épidémiologique ;
- **Les méthodes génétiques** : leur principe est d'analyser le polymorphisme de plusieurs *loci* chromosomiques. Les techniques génétiques de typage moléculaire sont très discriminantes et permettent d'apporter des réponses adaptées sur le plan de la caractérisation épidémiologique des souches de *Neisseria meningitidis*.

Les approches génétiques ont permis de grouper les souches de *Neisseria meningitidis* en complexes clonaux. Un complexe clonal représente un sous-groupe de souches (clones) qui sont différentes les unes des autres mais suffisamment proches pour qu'une origine commune leur soit reconnue.

Au total, les méthodes moléculaires permettent désormais un diagnostic même en cas d'échec de la culture, par amplification génique, avec indication du sérotype, indispensable pour le choix des mesures prophylactiques.

Le caractère clonal des souches épidémiques peut être déterminé par des techniques d'analyse de séquences génomiques spécifiques qui complètent et précisent les données du typage antigénique, simple reflet du phénotype d'une population bactérienne génétiquement variable face à la pression sélective de l'immunité de l'hôte.

▪ **La surveillance des IIM en France**

La surveillance des IIM repose sur la déclaration obligatoire (DO) à la direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS) qui organise la prophylaxie des sujets contacts. Les signalements sont transmis quotidiennement à l'Institut de veille sanitaire (InVS) qui en réalise une synthèse hebdomadaire (www.invs.sante.fr). Le Centre national de référence des méningocoques (CNR) reçoit les souches de méningocoques pour confirmation du sérotype, antibiogramme et typage.

Toute situation inhabituelle de par le nombre et/ou la gravité des cas est investiguée en lien avec la DDASS, la Cellule Interrégionale d'Epidémiologie (Cire) et le CNR des méningocoques et peut conduire l'InVS à alerter la Direction Générale de la Santé (DGS).

▪ **Circulaire du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des IIM en France**

La circulaire N°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006, élaborée à partir des travaux d'un groupe d'experts dont les conclusions ont été validées par le CSHPF le 22 septembre 2006, a pour objectifs de :

- réduire la létalité des infections invasives à méningocoque,
- empêcher l'apparition de la maladie chez les sujets contacts,
- rompre la chaîne de transmission d'une souche virulente,
- rationaliser la prophylaxie notamment en maîtrisant la chimioprophylaxie afin d'éviter l'apparition de résistance aux antibiotiques utilisés.

Après une présentation des données microbiologiques et épidémiologiques, cette circulaire :

- précise les critères de définition des cas d'IIM et la conduite à tenir immédiate en cas de suspicion de *purpura fulminans* ;
- définit les modalités d'identification des sujets contacts et formalise les procédures d'intervention à leur niveau ;
- actualise la chimioprophylaxie autour d'un cas, lors de contre indication à la rifampicine ;
- clarifie la stratégie de prophylaxie par la vaccination autour d'un cas : dès lors que le méningocoque est identifié comme appartenant à un sérotype contre lequel un vaccin existe, une vaccination est recommandée⁶ le plus rapidement possible et dans un délai maximum de dix jours après le début de l'hospitalisation du malade, parallèlement à la chimioprophylaxie ;
- détermine les actions à mettre en place par les différents acteurs, devant une épidémie ou face à une situation inhabituelle.

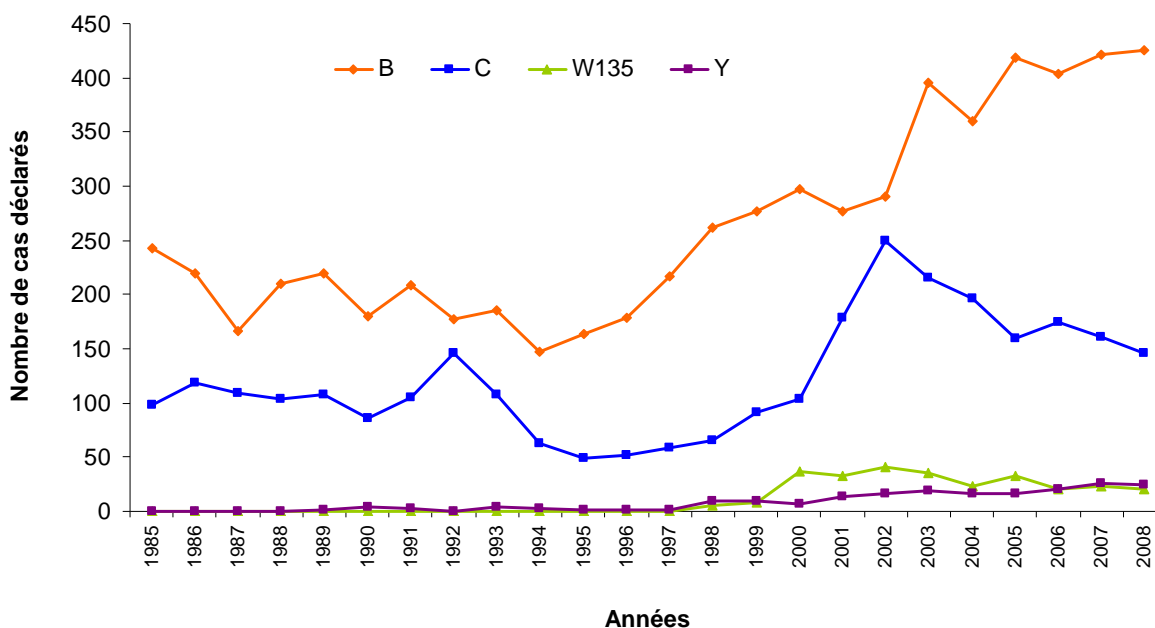
⁶ Cette vaccination n'est proposée qu'aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans l'entourage proche du malade c'est-à-dire sa communauté de vie.

Il est également rappelé que pour être efficaces, les mesures de prophylaxie doivent être entreprises le plus rapidement possible. Ceci impose une mobilisation de tous les acteurs : les médecins et les biologistes qui font le diagnostic clinique ou biologique, les services de la DDASS et des collectivités (médecins inspecteurs de la DDASS, médecins de l'Education nationale, de crèche, de protection maternelle et infantile...).

3. Epidémiologie actuelle des IIM C en France⁷

Les IIM sont dues dans plus de 99% des cas aux souches des sérogroupes A, B, C, Y et W135, et sur les 22 dernières années, le séro groupe B est resté le plus fréquent, en moyenne 63% parmi les sérogroupes connus (Figure 1).

Figure 1 : Nombre de cas d'IIM par séro groupe déclarés en France (données de la déclaration obligatoire) de 1985 à 2008.



Les souches de groupe C ne représentent que 25 à 30% des IIM. Le nombre moyen annuel de cas notifiés par la déclaration obligatoire⁸ (DO) au cours des cinq dernières années (2003-2008) est de 175 (Figure 2).

En 2007 et 2008, pour 19 et 12% des IIM C recensées par la déclaration obligatoire respectivement, le séro groupe a été identifié par des techniques différentes de la culture (PCR, antigènes solubles).

Cependant, la fréquence des souches invasives C connaît d'importantes fluctuations cycliques : un pic d'incidence est survenu en 1992 puis un second en 2002, année au cours de laquelle le taux d'incidence a atteint 0,5/100.000. Le séro groupe C représentait respectivement 42% et 38% des souches invasives identifiées au CNR des méningocoques.

Entre 2002 et 2005, le nombre et le pourcentage des souches d'IIM C ont progressivement diminué puis se sont stabilisés pour diminuer légèrement en 2008. L'incidence des IIM C corrigée pour la sous-notification a été stable entre 2005 et 2007 et était de 0,28/100.000 en moyenne selon les données de déclaration obligatoire.

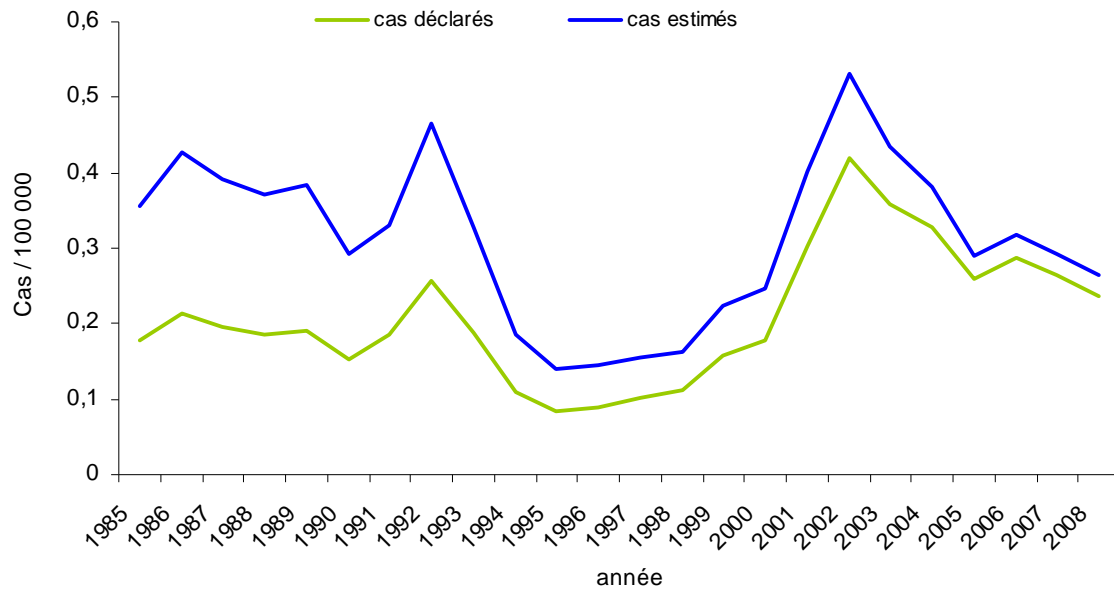
En 2008, l'incidence des IIM C corrigée pour la sous-notification a été estimée à environ 0,26/100.000 (données provisoires) et les souches de groupe C ont représenté 23% des souches invasives identifiées au CNR.

⁷ D. Lévy-Bruhl, I. Parent du Châtelet – DMI - InVS

⁸ Au niveau de la déclaration obligatoire, il est rappelé qu'un changement de définition des cas est intervenu en juillet 2002. En effet, la nouvelle définition inclut les cas de *purpura fulminans*.

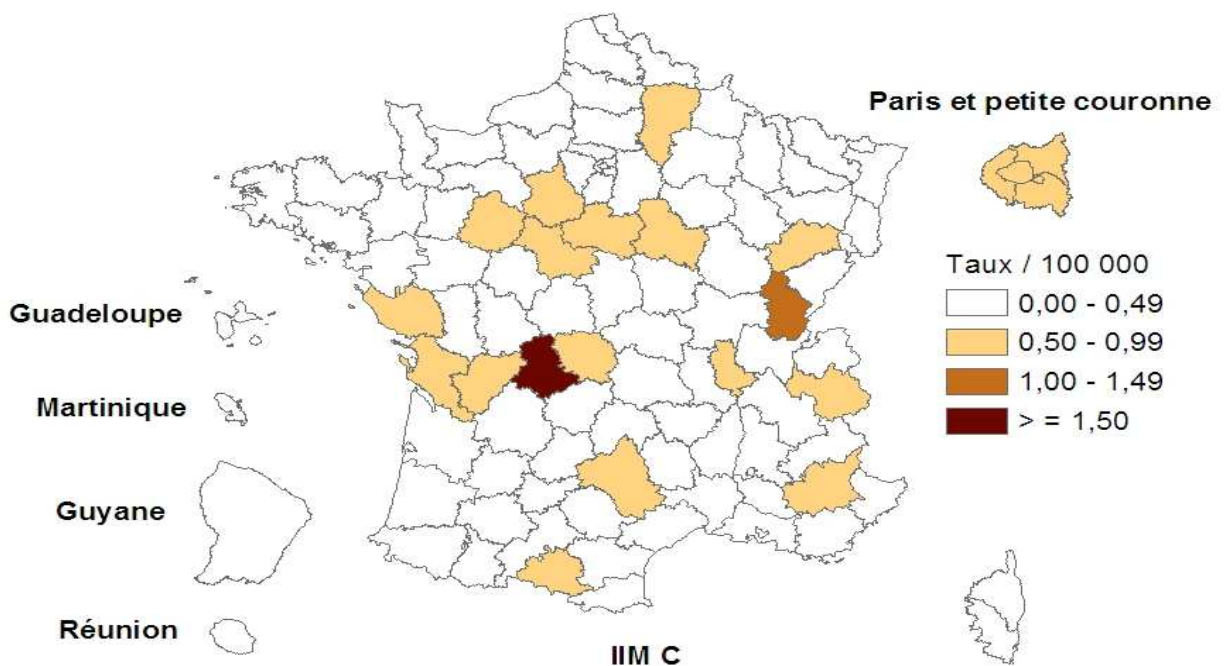
Aujourd'hui, du fait de l'impact des stratégies de prévention promues dans de nombreux pays, la France a désormais un des taux d'incidence les plus élevés en Europe.

Figure 2 : Nombre d'IIM C déclarées par la DO et corrigés pour la sous notification, France, 1985-2008



En 2007, on notait une variation d'incidence des IIM C selon les régions et les départements, avec toutefois 20 départements pour lesquels l'incidence était élevée, supérieure à 0,5 / 100 000 (Figure 3).

Figure 3 : Incidence (pour 100 000 habitants) des IIM C par département en France (2007)



L'incidence varie également selon les tranches d'âge. Calculée sur la période 2003-2007, elle était maximale avant 1 an (2,07/100.000), élevée entre 1 et 4 ans (1,12/100.000) et entre 15 et 19 ans (0,86/100.000). (Figure 4 et Tableau 1).

Figure 4 : taux d'incidence moyen des IIM C par années d'âge, (DO de 2003-2007)

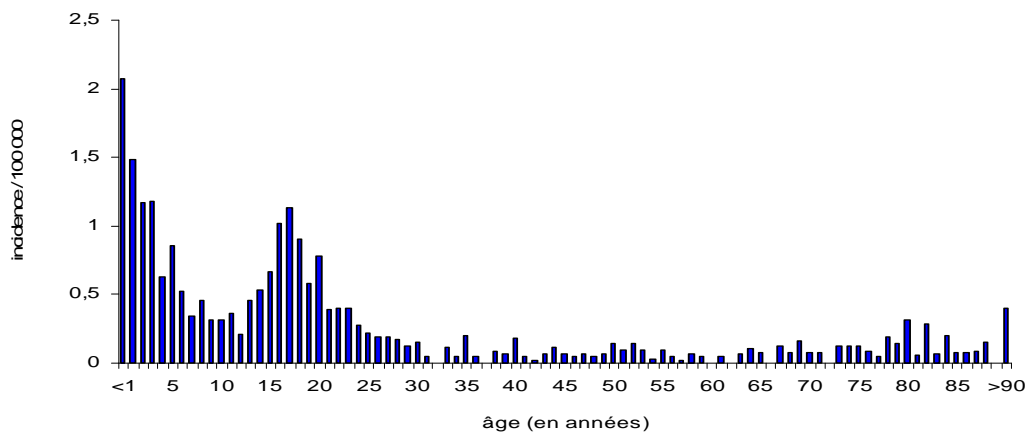


Tableau 1 : IIM C par groupes d'âges (DO de 2003-2007)

Groupes d'âge	Nombre de cas Par groupe d'âge	Répartition en %	Incidence / 100 000
< 1 an	84	9 %	2,07
1-4 ans	180	20 %	1,12
5-9 ans	99	11 %	0,50
10-14 ans	71	8 %	0,37
15-19 ans	174	19 %	0,86
20-24 ans	91	10 %	0,45
25 ans et plus	205	23 %	0,09
Total	904	100 %	0,28

La létalité globale des cas d'IIM C est présentée dans le tableau 2. Les données proviennent de la déclaration obligatoire 2003-2007. Sur cette période, la définition des cas d'IIM C intègre les *purpura fulminans*. Le taux de létalité s'établit à 15,4% (ce qui représente en moyenne près de 30 décès par an). Il varie selon l'âge de survenue de l'infection. Il passe de 10,0% chez les enfants entre 5 et 14 ans à 23,30% chez les sujets de 50 ans et plus.

Tableau 2 : Létalité liée aux IIM C, par groupes d'âges (DO de 2003-2007)

Groupe d'âge	Nombre total de décès	Nombre total de cas d'IMM C	Taux de létalité
0-5 mois	7	41	17,07 %
6-11 mois	8	43	18,60 %
1-4 ans	22	180	12,22 %
5-14 ans	17	170	10,00 %
15-29 ans	52	302	17,22 %
30-49 ans	9	65	13,85 %
50 ans et plus	24	103	23,30 %
Total	139	904	15,38 %

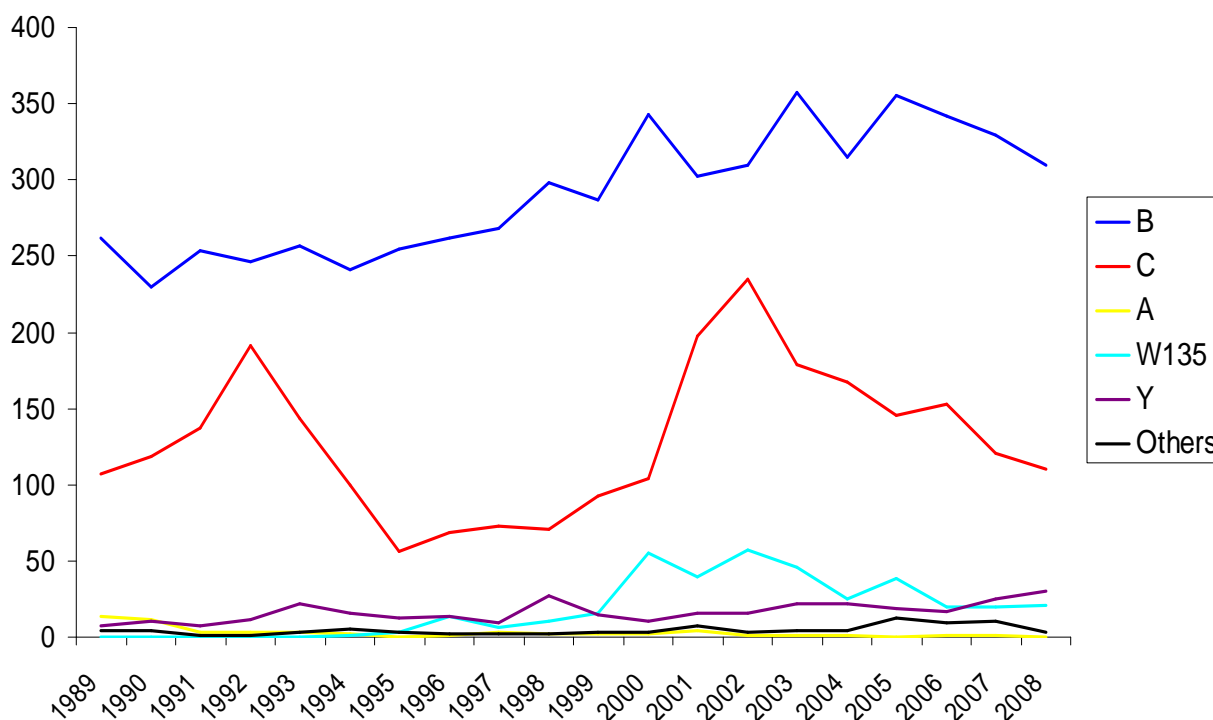
4. Emergence de nouveaux phénotypes parmi les souches de séro groupe C en France⁹

Les IIM sont dues dans plus de 99% des cas aux souches des sérogroupes A, B, C, Y et W135.

Les données du CNR de 2008 montrent que le séro groupe B reste majoritaire (66%), suivi du séro groupe C (23%), du séro groupe Y (6%), du séro groupe W135 (4%) et d'autres sérogroupes ou des souches non groupables (1%). Les deux sérogroupes B et C sont donc les plus incriminés. Le séro groupe B est le plus fréquent sur les 20 dernières années mais son pourcentage reste stable à environ 60% des cas, en moyenne.

Par contre, la fréquence des souches invasives du séro groupe C connaît d'importantes fluctuations cycliques. Un premier pic est survenu en 1992 puis un second en 2002. Pendant ces périodes, les IIMC ont représenté respectivement 42% et 38% des IIM en France avec un retour à un taux plus bas entre ces pics (17% en 1995). Depuis, 2002, le nombre et le pourcentage des souches invasives du séro groupe C continuent de baisser (Fig. 5) mais on observe un arrêt de cette décroissance depuis 2005. Cette stabilité inattendue pourrait être en partie expliquée par l'émergence d'un nouveau clone : le clone (C:2a:P1.1,7).

Figure 5 : Distribution des sérogroupes des souches isolées en culture en France (1989- 2008)



⁹ M-K Taha – CNR des méningocoques, Institut Pasteur à Paris.

▪ **Emergence de nouveaux phénotypes parmi les souches du séro groupe C**

En France, les souches du séro groupe C présentent une diversité phénotypique. En effet, les souches invasives du séro groupe C expriment quatre sérotypes et dix sous-types ; cependant 40% des souches C sont non sérotypables et/ou non sous-typables.

Le sérotype 2a est le sérotype le plus fréquent (53% des souches de séro groupe C) depuis une vingtaine d'années.

La pathogénèse et la virulence d'une souche de méningocoque semblent être liées à son génotype. Dans ce contexte, les souches appartenant au complexe clonal ST-11 sont les plus pathogènes et les plus virulentes [5]. Les souches C :2a sont le plus souvent du complexe clonal ST-11. Ces souches étaient responsables du pic d'IIM C observé en 2002.

Depuis 2005, un nouveau phénotype au sein des souches C:2a (C:2a:P1.7,1) semble augmenter. En effet, ce phénotype était rare jusqu'en 2005, puis sa fréquence a augmenté régulièrement. Cette fréquence était de moins de 1% des souches invasives du séro groupe C, avant 2005. Elle atteignait 5,5%, 9,8%, 19,8% et 24% des souches invasives du séro groupe C en 2005, 2006, 2007 et 2008 respectivement (Tableau 3). Elles étaient impliquées dans plusieurs foyers de cas groupés en 2008. Ces souches appartiennent au complexe clonal ST-11. Les souches C :2a :P1.7,1 appartiennent au clone ET-15, membre particulier de la famille ST-11. Le clone ET-15 (avec un phénotype C :2a :P1.5) a déjà été à l'origine de l'augmentation de l'incidence des IIM C au début des années 1990 dans plusieurs pays [6-7]. Ce clone a été démontré associé à une mortalité élevée, la survenue de cas groupés et un déplacement de l'âge d'incidence [8]. Le changement phénotypique avec l'apparition du sous type P1.7,1 pourrait expliquer la réémergence de ce clone ET-15, ce qui fait craindre la survenue future d'un pic lié à ces nouvelles souches.

Toutes ces souches sont sensibles à la rifampicine à l'exception d'une souche résistante à haut niveau. Cette dernière a été isolée en 2007 dans le département du Loiret (45).

A noter également plusieurs isolats cliniques détectés par PCR en 2007 et 2008 avec un génotype C et des séquences PorA-VR1=7-1 et PorA-VR2=1 appartenant également au complexe clonal ST-11.

Tableau 3 : Nombres de souches du Phénotype C :2a :P1.7,1

Année	C:2a:P1.7,1	Total C
1999	1	92
2000	0	104
2001	2	197
2002	2	235
2003	2	179
2004	1	167
2005	8	145
2006	15	153
2007	24	121
2008	28	110

Il semble donc que l'émergence du phénotype/génotype (C:2a :P1.7,1/complexe clonal ST-11) se confirme depuis 2005 avec des éléments préoccupants (mortalité élevée, décalage dans les tranches d'âge et cas groupés).

Une hypothèse possible est le remplacement du phénotype/génotype C:2a:P1.5,2 (et dérivés) par ce nouveau phénotype/génotype C:2a :P1.7,1/ST-11.

Enfin, un autre phénotype (C:NT :P1.2,5) est également en augmentation (19,8% et 22,7% des souches invasives du séro groupe C en 2007 et 2008 respectivement contre 10,3% en 2006). Les souches de ce phénotype (C :NT :P1.5,2) appartiennent au complexe clonal ST-11.

▪ **Commutation de la capsule (*capsule switching*)**

Le méningocoque est une bactérie compétente naturellement pour la transformation avec des fréquents échanges horizontaux d'ADN entre les souches. L'apparition de variants antigéniques par un changement de séro groupe capsulaire C vers un séro groupe B par commutation de capsule représente un risque majeur d'échappement à la vaccination.

Il faut donc évaluer le risque théorique de l'expansion d'un variant antigénique par changement (commutation) de séro groupe sous la pression de sélection immunologique introduite par une vaccination massive contre le méningocoque C.

Actuellement, il n'y a pas de preuves d'une telle expansion de variant antigénique (et en particulier, des souches du séro groupe B et du séro type 2a) en Angleterre et au Pays de Galles après la vaccination avec le vaccin conjugué contre le séro groupe C [9].

A l'opposé, une expansion limitée des souches B :2a du complexe clonal ST-11a été observée en Espagne (au pays Basque) [10]. En France, le nombre souches B :2a du complexe clonal ST-11 reste faible. Le nombre de ces souches semblait augmenter entre 2002 et 2005 [11] mais ces souches étaient absentes en 2006. Cependant, en 2007 et 2008 ces souches réapparaissent à nouveau. En effet cinq cas ont été détectés en 2008 dont quatre cas groupés dans la commune de Sisteron (Alpes de Haute Provence).

▪ **Phénotypes capsulaires particuliers**

Récemment, un nouveau mécanisme de résistance à l'activité bactéricide des anticorps vaccinaux a été décrit parmi les souches du méningocoque du séro groupe C.

Ce mécanisme met en jeu l'insertion d'une séquence dans la région promotrice du gène *siaD* (ce gène est impliqué dans la biosynthèse de la capsule). Cette insertion a pour conséquence l'augmentation de l'expression du gène *siaD* et donc l'augmentation de l'épaisseur de la capsule. L'activation de la voie alterne du complément est diminuée à la surface de telle souche [12]. L'implantation de ce nouveau phénotype représenterait également un risque majeur d'échappement à la vaccination.

En France, deux souches du séro groupe C ayant cette séquence d'insertion dans le gène *siaD* ont été détectées en 2008 (1,8% des souches invasives du séro groupe C). Ces souches n'appartiennent pas au complexe clonal ST-11.

Il est difficile pour l'instant d'estimer l'impact de ces mécanismes à cause du faible nombre de ces souches. Une surveillance constante et des investigations exhaustives de tout cas doivent donc être menées, notamment par des études d'épidémiologie moléculaire pour détecter et prévenir toute expansion clonale.

Au total, l'évolution de l'épidémiologie des IIM C en France est caractérisée par des fluctuations cycliques. Alors que l'on pouvait attendre une poursuite de la baisse d'incidence des IIM C, observée depuis 2003 et liée au cycle naturel de la maladie, la stabilisation de l'incidence peut être en partie expliquée par l'émergence d'un nouveau clone (C:2a:P1.7,1). La survenue prochaine d'un nouveau pic d'IIMC représente une hypothèse plausible. L'augmentation d'incidence pourrait se faire à partir d'une souche particulièrement virulente.

5. Association spatiotemporelle entre infections invasives à méningocoques et grippe

Dans la perspective de la survenue prochaine d'une pandémie grippale, l'association spatiotemporelle entre les infections invasives à méningocoques et la grippe mérite considération. Cette association est un fait bien établi : les épidémies de grippe sont suivies, avec un décalage de quelques semaines, d'une augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoque avec une augmentation du pourcentage de purpura fulminans et de la létalité [13-16]. Un travail collaboratif récent de l'Unité des infections bactériennes invasives (CNR des méningocoques) et l'Unité de génétique moléculaire des virus (CNR Nord du virus influenza) a confirmé cette observation et a proposé un mécanisme à cette association. La neuraminidase virale semble agir sur la capsule du méningocoque contenant l'acide poly sialique (notamment des souches du sérogroupe C). Cette action a pour conséquence l'augmentation de l'adhésion du méningocoque aux cellules infectée par le virus[17].

On peut donc craindre que la prochaine pandémie grippale ne soit à l'origine d'une augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoques, ce qui pourrait justifier une vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C avant que la pandémie ne s'installe.

6. Situations épidémiques ou inhabituelles, activation de la cellule d'aide à la décision méningocoque et campagnes de vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C mises en œuvre par les autorités sanitaires

▪ Définition d'une situation épidémique ou d'une situation inhabituelle

Deux conditions définissent l'existence d'une situation épidémique [18] :

- Survenue dans une même communauté, dans un délai inférieur ou égal à trois mois, d'au moins trois cas, sans contact direct entre eux, rattachables à des souches identiques ou en l'absence d'identification, de souches qui ne peuvent être différenciées ;
- Taux d'attaque sur trois mois dans cette communauté supérieur ou égal à 10 cas pour 100 000 habitants.

Certaines situations de cas groupés bien que ne réunissant pas ces deux conditions peuvent également être prises en compte. En effet, la survenue d'un nombre élevé de cas présentant des caractères de gravité inhabituels dans un intervalle de temps court peut être en faveur de l'émergence d'un phénomène épidémique.

Par ailleurs, il a été défini un seuil départemental au delà duquel la vaccination de la population peut-être envisagée en dehors d'un contexte épidémique [19]. Ce seuil correspond à la mise en évidence, au cours des 52 dernières semaines dans un département, des deux critères suivants :

- une incidence d'IIM C supérieure ou égale à 2/100.000 ;
- **et** un nombre de cas d'IIM C au moins égal à cinq.

▪ Mise en place d'une cellule d'aide à la décision méningocoque

Toute situation inhabituelle de par le nombre et/ou la gravité des cas est investiguée en lien avec la DDASS, la Cellule InterRégionale d'Epidémiologie (CIRE) et le CNR des méningocoques et peut conduire l'InVS à alerter la Direction Générale de la Santé (DGS). Devant des cas groupés (épidémie ou augmentation importante de l'incidence), la DGS peut décider de mesures de contrôle spécifiques (chimioprophylaxie élargie ou campagne de vaccination, ...), après réunion de la Cellule d'Aide à la Décision (CAD).

La CAD est, multidisciplinaire et spécialisée, coordonnée au sein de la DGS par le bureau RI1, et peut être activée et réunie en conférence téléphonique en quelques heures par ce bureau et/ou par le Département des urgences sanitaires (DUS). Elle comprend différents types d'expertise [20]:

- Epidémiologique : InVS- département des maladies infectieuses (DMI) / CIRE
- Biologique : CNR des méningocoques
- Pharmacologique : Afssaps
- Clinique : experts du CTV et du HCSP (notamment des infectiologues et pédiatres)
- Le niveau local est représenté par la ou les DDASS et CIRE concernées(s) ainsi que, si nécessaire, par les cliniciens et biologistes hospitaliers de terrain.

En pratique, l'ordre du jour habituel d'une CAD est le suivant :

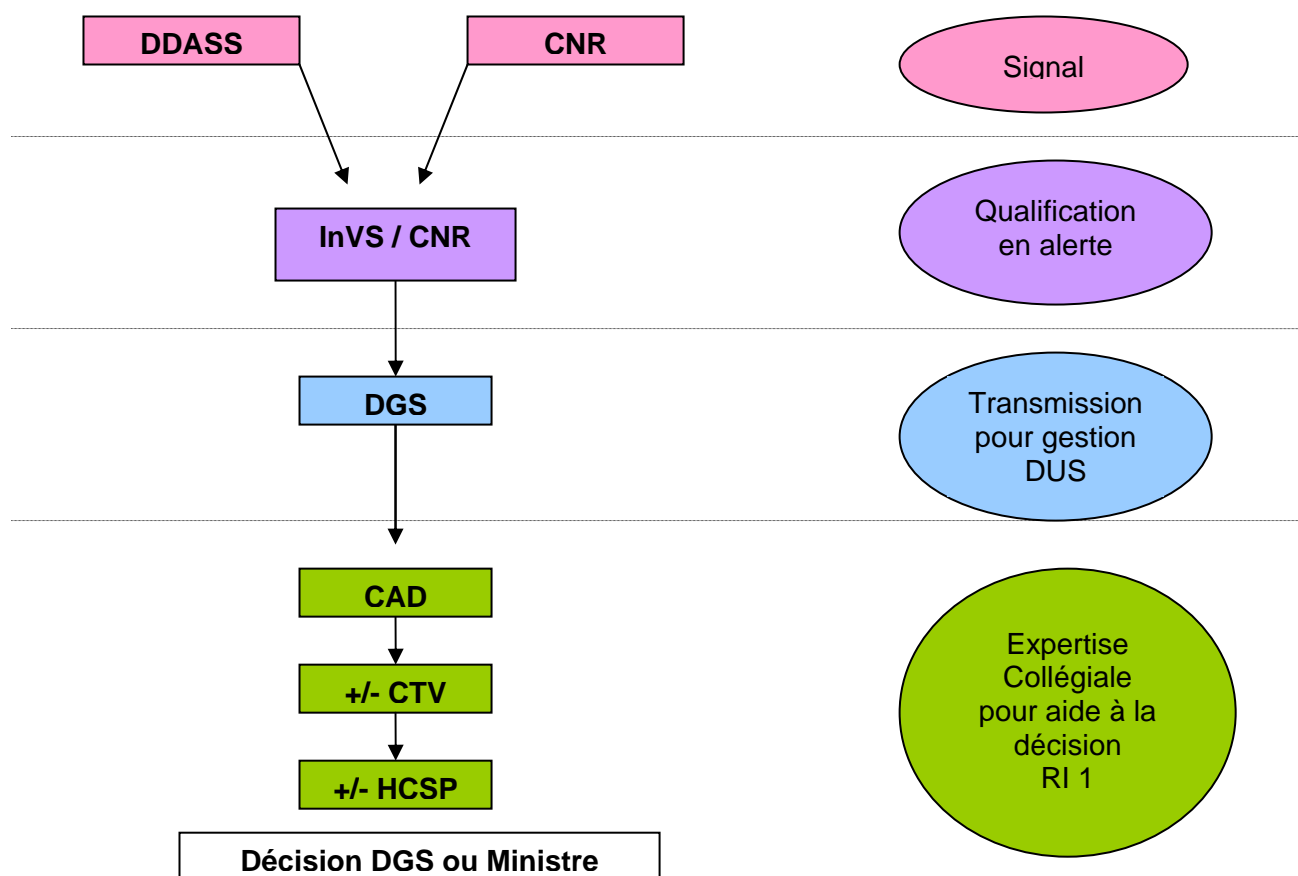
- Présentation des données : contexte épidémiologique, caractéristiques des souches, éléments cliniques,...;
- Analyse du risque : virulence, gravité, tranche d'âge,... ;
- Discussion sur les mesures éventuelles à mettre en œuvre : surveillance renforcée, prophylaxie élargie et détermination de la population cible, sensibilisation des professionnels locaux, information du public,...

La CAD formule des recommandations sur les mesures à mettre en œuvre. Les recommandations relevant d'une prophylaxie élargie peuvent faire l'objet d'un projet d'avis soumis au CTV/HCSP.

Au final, la décision relève du Directeur général de la santé (ou le cas échéant, du Ministre en charge de la santé).

Le circuit, allant du signal dans une communauté confrontée à une situation épidémique ou inhabituelle, à l'expertise et à l'élaboration de recommandations est bien codifié. Ce dispositif est résumé dans un schéma présenté dans la figure 6.

Figure 6 : Résumé du dispositif



▪ **Les campagnes de vaccination mises en œuvre par les autorités sanitaires**

La réalisation d'une campagne de vaccination vise à limiter rapidement la diffusion d'un méningocoque de sérotype vaccinal et à protéger les populations cibles identifiées par les autorités de santé comme étant à risque, généralement en tenant compte des lieux de résidence, de scolarisation ou de garde et de l'âge.

La définition des populations cibles résulte de l'analyse épidémiologique des données locales et des connaissances plus générales obtenues à partir des données nationales sur les IIM. Elle peut être délicate, notamment en terme de limites géographiques, d'âge ou de catégorie de personnes, et parfois difficilement comprise par la population générale.

Ces dernières années, différentes situations d'hyper endémie ou la survenue inhabituelles de cas groupés d'IIM C ont conduit les autorités sanitaires à proposer des mesures exceptionnelles c'est-à-dire la mise en œuvre d'une campagne de vaccination, ou une recommandation de vaccination élargie, par un vaccin méningococcique conjugué C. Les principaux épisodes sont présentés dans les paragraphes suivants.

📍 Puy-de-Dôme - janvier 2002

Le 11 janvier 2002, le ministre en charge de la santé décidait de la mise en place d'une campagne de vaccination contre le méningocoque C dans le département du Puy-de-Dôme, du

fait de l'augmentation d'incidence de cette infection, dans la zone centrale du département, au cours de l'année 2001, plus marquée en fin d'année, et de la gravité de l'infection.

L'alerte avait été donnée à la suite de l'observation de plusieurs cas d'IIM graves survenues avec une fréquence élevée dans l'agglomération de Clermont-Ferrand au cours des dernières semaines de l'année 2001 (cinq cas de *purpura fulminans* en cinq semaines depuis la mi-novembre ; deux décès). Il existait une augmentation nette des cas d'IIM dans le Puy-de-Dôme au cours de l'année 2001 par rapport aux années précédentes (dix-huit cas en 2001 contre six en 2000 et six en 1999). La proportion de méningocoque de séro groupe C était particulièrement élevée (onze cas en 2001 contre un en 2000 et un en 1999). L'absence de relation directe entre les cas était en faveur d'une hyper-endémie localisée centrée sur Clermont-Ferrand.

Le typage antigénique des souches, pratiqué au CNR, semblait montrer des parentés antigéniques (C:2a :P1-2,5 ou C :2a :P1-5) mais le génotypage montrait que deux clones semblaient présents dans le Puy-de-Dôme au cours de l'année 2001.

La campagne de vaccination ciblait les sujets de moins de 21 ans domiciliés ou scolarisés dans l'agglomération clermontoise, comprenant treize cantons et une commune, ainsi que ceux de 21 à 24 ans vivant en collectivité ou travaillant auprès d'enfants (65 536 primo-vaccinations , couverture vaccinale de 74 %) [21].

Sud-ouest – octobre/décembre 2002

Durant les années 2001 et 2002, l'incidence des IIM C n'a cessé d'augmenter dans les départements des Landes, des Pyrénées Atlantiques et des Hautes Pyrénées, atteignant au mois d'octobre 2002 des taux d'incidence de 1,8 cas/10⁵ dans les Landes, de 2 cas/10⁵ dans les Pyrénées Atlantiques et de 3,1 cas/10⁵ dans les Hautes Pyrénées, très au-delà de l'incidence nationale (0,26 cas/10⁵). Les cas d'IIM C étaient inégalement répartis dans les départements des Landes et des Pyrénées Atlantiques et dispersés dans les bassins de population des Hautes Pyrénées. D'autres indices suggéraient un risque d'installation d'une nouvelle souche.

Cette situation a conduit le CTV à proposer la vaccination de tous les enfants de 2 mois à 20 ans et des 21 - 24 ans vivant en collectivité (séances des 3 et 8 octobre 2002). Le ministère de la Santé a alors décidé de mettre en œuvre une campagne de vaccination contre le méningocoque C, du 21 octobre au 21 décembre 2002, dans ces trois départements du sud-ouest. Il est à noter que cette campagne de vaccination contre le méningocoque « C », bien que réalisée dans l'urgence, a obtenu une bonne adhésion de la population. (315 000 doses vaccinales, couverture vaccinale de 85 %) [22].

Migennes (Yonne) – avril 2006

Cet épisode a touché la commune de Migennes dans l'Yonne (8 000 hts) avec la survenue entre le 11 décembre 2005 et le 28 février 2006 de trois cas d'IIM C chez des enfants âgés de 6 mois à 6 ans (aucun décès). Les cas résidaient dans des quartiers différents et n'avaient pas de lien entre eux. Deux souches avaient pu être isolées et étaient de formule antigénique C:NT:P1.2,5 (clone local du complexe clonal ST-11). Le taux d'attaque des IIM C était de 37 cas /10⁵ habitants. La vaccination contre le méningocoque C a été proposée sur Migennes à la population âgée de 2 mois à 19 ans (2 500 doses vaccinales) [23].

Barcelonnette (Alpes de Haute Provence) – janvier/février 2007

Cet épisode a touché les Alpes de Haute Provence avec la survenue entre le 28 décembre 2006 et le 7 janvier 2007 de quatre cas d'IIM (trois de séro groupe C et un indéterminé), âgés de 7 à 15 ans (aucun décès). Trois patients résidaient dans la commune de Barcelonnette (2800 habitants) et un y avait séjourné au moment des fêtes de fin d'année. La seule souche isolée était de formule antigénique C:2a :P1.2, phénotype déjà isolé dans la région en 2006. L'investigation avait mis en évidence la fréquentation de mêmes lieux mais pas de lien direct entre les cas. Le taux d'attaque sur trois mois atteignait 142 /10⁵ habitants et 109 en considérant que la population avait triplée pendant les vacances de Noël. Le 9 janvier, le CNR proposait à la CAD de réaliser des analyses complémentaires et le 17 janvier indiquait que les trois méningocoques C appartenaient au même complexe clonal ST-11. Une campagne de vaccination contre le méningocoque C a été recommandée à Barcelonnette et dans sept communes limitrophes pour la population âgée de 2 mois à 20 ans, résidente permanente ou saisonnière. Elle s'est déroulée les 24 et 25 janvier. La survenue dix jours après, de trois autres cas (deux de séro groupe C et un séro groupe inconnu), dont deux âgés de plus de 20 ans a conduit à un élargissement de la cible vaccinale jusqu'à 29 ans, les vaccinations ont été réalisées dès le 21 février (3000 doses vaccinales, couverture vaccinale de 67%) [24].

Département de la Haute Vienne – mars 2007

Cet épisode a touché le département de la Haute-Vienne (87) où six cas d'IIM C sont survenus entre le 22 janvier et le 28 février 2007. Aucun regroupement géographique ne montrait un dépassement du seuil épidémique. Sur les 52 dernières semaines, le total d'IIM C était de sept cas et le taux d'incidence de 1,98 cas /10⁵, c'est-à-dire près de sept fois plus élevé que sur le reste de la France à la même période. La situation était liée à la co-circulation de deux souches C:NT:P1.2,5 et C:2a:P1.5 du complexe clonal ST-11. Les cas étaient âgés de 5 mois à 16 ans et la létalité élevée (43% avec trois décès). Une augmentation d'incidence avait déjà été observée mi-2005 mais n'avait pas conduit à la vaccination ni immédiate ni ultérieure du fait de l'absence de cas d'IIM C sur les douze mois qui avaient suivi. Une vaccination de toute la population du département âgée de 2 mois à 19 ans soit environ 72 000 personnes a débuté le 19 mars et s'est étendue sur un peu plus de quatre semaines (couverture vaccinale de 86 %) [25].

Autres exemples de vaccination élargie après activation de la CAD méningocoque

Bien que la liste suivante ne soit pas exhaustive, d'autres exemples de situations inhabituelles d'IIM C ayant conduit à une activation en urgence de la CAD puis à la mise en œuvre d'une recommandation de vaccination élargie peuvent être cités:

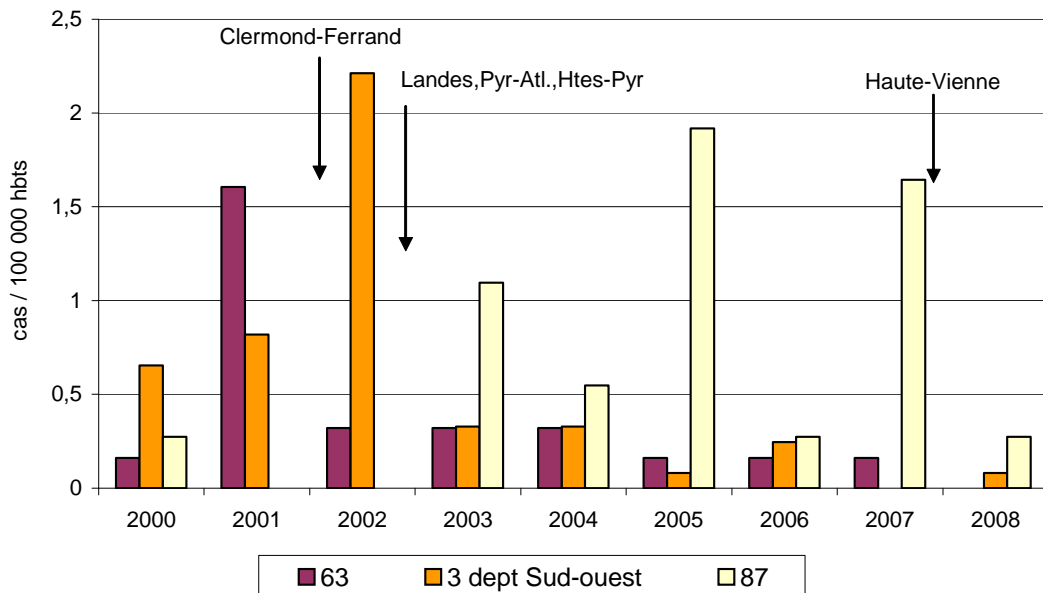
- En mai 2004 : la survenue de deux cas groupés d'IIM C a conduit à la vaccination de 300 élèves de (de 6 à 18 ans) d'un établissement scolaire parisien ;
- En décembre 2007 : la survenue de deux cas groupés d'IIM C (une souche C:2a:P1.1,7) dans un groupe scolaire primaire (395 élèves) de Saverne (Bas-Rhin) a conduit à l'extension de la vaccination, en dehors des contacts des cas, à l'ensemble des élèves du groupe scolaire, ainsi qu'au personnel enseignant et non enseignant ;
- En juin 2008 : la survenue, dans une petite commune de 1000 habitants du Doubs, de deux cas liés à une souche de méningocoque C de phénotype C:2a:P1.1.7, considérée comme particulièrement pathogène et épidémiogène, a conduit à la vaccination des sujets âgés de 2 mois à 19 ans de quatre communes de la zone (700 doses vaccinales, couverture vaccinale de 86%).
- En février 2009 : la survenue, très inhabituelle, de six cas d'IIM (séro groupe C confirmé pour trois d'entre eux) en cinq jours dans une collectivité scolaire d'une commune proche

de Langres (Haute Marne) suggérait l'introduction récente d'un même clone très invasif dans cette communauté (deux souches C:NT:P1.1,7). La CAD a recommandé la vaccination de l'ensemble des élèves et personnels de l'école primaire, de l'école maternelle et du collège de cette commune.

Au total, ces différentes campagnes ont conduit à vacciner plus de 400 000 sujets, pour un coût logistique évalué à 900 000 euros et un coût représenté par les vaccins de 5,2 millions d'euros.

Il est à noter que les quatre départements dans lesquels une forte incidence des IIMC avait conduit à des campagnes de vaccination en 2002 ont des taux entre 0,0 (Landes, Pyrénées-Atlantiques, Puy-de-Dôme) et 0,4/100.000 (Hautes-Pyrénées) en 2008. En Haute-Vienne, le taux d'incidence des IIM C en 2008 est de 0,3/100.000 en 2008 (Figure 7).

Figure 7 : Taux d'incidence annuel dans les départements où des hyper endémies d'IIM C ont conduit à des campagnes de vaccination.



7. Les vaccins méningococciques conjugués de sérogroupe C¹⁰

▪ Les vaccins existants

Les vaccins méningococciques C conjugués disposant en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et disponibles sur le marché sont à ce jour :

- ✚ MENINGITEC® : contenant 10 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérogroupe C conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* (laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France). Il se présente sous forme d'une suspension en seringue pré remplie.
- ✚ MENJUGATE® / MENJUGATE KIT® : contenant 10 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérogroupe C conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* (laboratoire Novartis Vaccines and Diagnostics). MENJUGATE® se présente sous forme de deux flacons (poudre et solvant). MENJUGATEKIT® se présente sous forme de flacon contenant la poudre + seringue pré remplie contenant le solvant).
- ✚ NEISVAC® : contenant 10 µg de polyside (de-O-acétylé) de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérogroupe C conjugué à l'anatoxine tétanique (Laboratoire Baxter). Il se présente sous forme d'une suspension en seringue pré remplie.

Le schéma vaccinal, identique pour ces trois vaccins, diffère selon l'âge du sujet :

- chez le nourrisson entre 2 et 12 mois : deux doses de 0,5 ml chacune administrées avec un intervalle d'au moins deux mois et une dose de rappel dans la deuxième année de vie, en respectant un délai d'au moins 6 mois entre la seconde dose et le rappel ;
- chez l'enfant âgés de plus de un an, l'adolescent et l'adulte : une dose unique de 0,5 ml.

La nécessité de doses de rappel chez les sujets vaccinés par dose unique, c'est à dire les sujets âgés de 12 mois ou plus lors de la première immunisation, n'a pas encore été établie.

Les résumés des caractéristiques (RCP) de ces vaccins sont disponibles sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr/>, répertoires des spécialités pharmaceutiques.

Il est à noter que les données d'immunogénicité de ces trois vaccins ont été comparées chez le nourrisson [26] et montrent un certain avantage pour le vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique, en termes de taux d'anticorps après la primo vaccination à deux doses et de persistance des anticorps avant l'âge du rappel et après épreuve par une dose vaccin polysaccharidique à dose réduite. Toutefois, la différence d'immunogénicité observée ne permet pas de préjuger d'une plus grande efficacité de ce vaccin quant à la protection sur le plan clinique (test d'avidité des anticorps et surveillance des échecs vaccinaux non réalisés).

▪ Profil de sécurité d'emploi de ces vaccins

La commercialisation en France depuis 2002 de vaccins conjugués méningococciques de groupe C (Meningitec® et Meninvact®/Menjugate®) a permis la mise en application des

¹⁰ I. Morer, Alexis Jacquet - Afssaps

recommandations du CSHPF dans le cadre des campagnes vaccinales menées jusqu'à présent chez des personnes à partir de l'âge de 2 mois.

A l'époque, le manque de recul d'utilisation de ces produits justifiait la mise en œuvre par l'Afssaps d'un suivi de pharmacovigilance renforcé au moyen de lettres de sensibilisation des médecins à la notification et de fiches de déclaration spécifiques des effets indésirables post vaccinaux. Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié pour près de 350 000 sujets vaccinés à l'issue de ces programmes vaccinaux menés dans le département du Puy-de-Dôme et dans le Sud-ouest de la France [27-28-29].

L'analyse des données internationales de pharmacovigilance recueillies depuis plus de sept années d'utilisation des vaccins Méningitec[®], Meninvact[®]/Menjugate[®] et du NeisVac[®] (disponible depuis décembre 2003) confirme leur profil de sécurité d'emploi rassurant avec un taux de notifications estimé de l'ordre de 6,2/100.000 doses vaccinales et de 2,1 cas graves/100.000 doses.

Les réactions indésirables majoritairement rapportées présentent un caractère bénin et transitoire. Il s'agit de : réactions locales de type rougeur, sensibilité et œdème (50% des sujets vaccinés), irritabilité (80% des nourrissons), fièvre >38°C (9% des nourrissons en cas d'administration concomitante avec d'autres vaccins) et, céphalées et myalgie chez moins de 10% des adolescents et adultes vaccinés.

Les cas graves définis comme ayant conduit à l'hospitalisation du sujet sont principalement liés à des réactions indésirables déjà mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit. Le taux de notifications de réactions anaphylactiques estimé est comparable à celui déjà mentionné dans la littérature (<1/10 000) [30-31-32-33]

Au vu de ces données, les autorités de santé n'ont pas jugé utile de recourir à un dispositif de surveillance proactif des effets indésirables du NeisVac[®], unique vaccin utilisé durant les trois dernières campagnes vaccinales menées à Migennes en mars 2006, à Barcelonnette en janvier 2007 et en Haute-Vienne en mars 2007.

Néanmoins, l'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance dont les coordonnées mais également un modèle de fiche de déclaration des effets indésirables médicamenteux, sont disponibles sur le site de l'Afssaps¹¹.

¹¹ Documents disponibles au lien suivant : <http://www.sante.gouv.fr/cerfa/efindes/abvitot.pdf>

8. Etat des lieux de la vaccination généralisée par les vaccins méningococciques polysidiques C conjugués dans les pays européens et non européens : schémas et résultats¹²

Plusieurs pays occidentaux ont mis en place une stratégie de vaccination universelle contre les IIM C en utilisant des vaccins conjugués C (Figure 8). Dans tous ces pays, une réduction rapide de l'incidence des IIM C a été observée témoignant d'un effet direct mais également indirect de la vaccination au-delà des populations cibles. Toutefois, des différences existent selon les schémas et les cibles considérés. Une incertitude persiste cependant à l'heure actuelle concernant la durée de protection.

Figure 8 : Etat des lieux de la vaccination généralisée par les vaccins conjugués C dans les pays européens.

	Incidence 1999 (/ 10 ⁵)	Incidence 2006 ¹³ (/ 10 ⁵)	Introduction vaccination	Age	Rattrapage
Royaume-Uni	1,840	0,053	1999	NRS	<19 ans
Espagne	0,879	0,107	2000	NRS	<6 ans
Irlande	3,248	0,097	2000	NRS	<22 ans
Belgique	0,740	0,105	2002	12 mois	1-5 ans
Pays-Bas	0,523	0,025	2002	14 mois	1-18 ans
Suisse	0,752	0,228	2006	12 mois et rappel 11-15 ans	-
Allemagne	0,107	0,164	2006	11-23 mois	-
Portugal*	0,272	0,142	2006	NRS	<10 puis <18 ans
Danemark	0,383	0,351	-	-	-
Autriche	0,183	0,305	-	-	-
France	0,164	0,278	-	-	-
Pologne	0,021	0,199	-	-	-
Suède	0,122	0,166	-	-	-
Finlande	0,400	0,096	-	-	-
Italie	0,045	0,067	-	-	-
Grèce	0,261	0,054	-	-	-
Norvège	0,237	0,022	-	-	-

▪ Expérience du Royaume-Uni

La première expérience est celle du Royaume-Uni qui mit en place un programme d'études pré-AMM financé à la fois par les autorités sanitaires anglaises et trois compagnies pharmaceutiques ayant chacune développé un candidat vaccin méningococcique C conjugué à une anatoxine tétanique (NeisVac-C, Baxter) ou à un mutant non toxique de la toxine diphtérique CRM197 (Menjugate®, Novartis et Méningitec®, Wyeth).

¹² E. Grimprel, D. Salmon- AP-HP.

¹³ Source : EU-IBIS (rapports 2005 et 2006) et EUVAC.NET ; Il est à noter que les incidences de 1999 ont été estimées à partir effectifs et tailles populations.

La campagne de vaccination généralisée débuta en 1999 selon un calendrier à trois doses (2, 3 et 4 mois) chez le nourrisson avant un an et un rattrapage à une dose entre 1 et 18 ans et deux doses entre 5 et 11 mois. La mise en place du programme fut progressive, commençant par les adolescents de 15-17 ans et les nourrissons de 2-4 mois et de 13-15 mois, puis elle fut étendue en un an successivement aux autres groupes d'âge (5-12 mois, 15-24 mois, 11-14 ans, 2-4 ans, 9-10 ans, et *in fine*, 5-8 ans) [34]. Un taux de couverture supérieur élevé a été obtenu (>90% chez le nourrisson avant un an et environ 85% pour le rattrapage entre 2 et 18 ans).

Une réduction globale des IIM C a été rapidement observée et estimée à 81% entre les périodes post- et pré-vaccinale immédiates (2000-2001 vs. 1998-1999). Au cours de la première année de surveillance (2001) l'efficacité vaccinale a été estimée à 80-92% entre 2 et 5 mois, 90% entre 1 et 2 ans, 100% entre 3 et 4 ans, 95% entre 5-14 ans et 92% entre 15 et 17 ans [35]. Un effet de protection indirecte (« *herd effect* » ou effet de troupeau) a été également observé chez les sujets non vaccinés et estimé à 34% entre 9 et 14 ans et 61% entre 15 et 17 ans. Cet effet est attribué principalement à la réduction du portage de méningocoque de séro groupe C qui fut observée sans remplacement. L'efficacité contre le portage de souches C a été estimée à 75% [36] avec une efficacité majorée pour les souches exprimant un taux élevé d'expression capsulaire et appartenant au complexe ST11.

Le suivi épidémiologique à moyen terme (quatre années) de la population a permis de montrer que la protection diminuait significativement avec le temps (66% ; IC95% : 6 à 86%) mais de façon variable selon l'âge de vaccination de la population et le calendrier choisi.

En effet, chez les nourrissons vaccinés avec trois doses avant 5 mois, l'efficacité au-delà d'un an après la vaccination est imprécise mais apparaît comme ayant diminué fortement au point d'être quasi nulle (estimée à -81%, IC95% : -7430 à 71%). Cette baisse de protection s'accompagne d'une importante chute des taux d'anticorps, en deçà du niveau admis de protection. Une réduction moindre a été observée chez les nourrissons ayant reçu deux doses entre 5 et 11 mois (82%, IC95% : -8 à 97%) et une dose entre 1 et 2 ans (61%, IC95% : -327 à 94%) [37]. Globalement, l'efficacité vaccinale est estimée à 83% (IC95% : 69 à 93%) chez les sujets vaccinés après 5 mois dans le cadre du rattrapage. De plus, les enfants vaccinés adolescents conservent une efficacité protectrice vaccinale supérieure (90%, IC95% : 77 à 96%). Pendant cette période de suivi, 53 échecs vaccinaux ont été comptabilisés, dont 21 chez des sujets vaccinés avant 1 an. Quatre décès figurent parmi les 53 cas. Cependant, le nombre de cas d'IIM est resté faible dans cette cohorte de sujets vaccinés avant un an, probablement du fait d'une importante immunité collective.

▪ **Expérience de l'Espagne**

Le second pays européen à avoir mis en place une vaccination universelle du nourrisson est l'Espagne. Une première campagne de vaccination généralisée de l'enfant entre 2 et 19 ans avec une dose de vaccin polysaccharidique a été effectuée en 1997 mais n'a obtenu qu'un effet transitoire sur l'incidence des IIM C du fait de la faible durée de protection de ce type de vaccin.

Une seconde campagne a été mise en place en 2000 avec les vaccins méningococciques conjugués C disponibles selon un schéma à trois doses (2-4-6 mois) avant un an et avec un rattrapage à une dose jusqu'à 6 ans ou 19 ans selon les régions [38].

Avec une couverture globale comprise entre 90 et 95% entre 2001 et 2003, une réduction de 85% des IIM C a été observée chez les enfants de moins de 10 ans faisant chuter le nombre de cas annuel d'IIM C dans la population cible de 268 à 42 et le nombre de décès de 33 à 3. L'efficacité vaccinale initiale (1 an) a été estimée à 95,2% chez les sujets vaccinés avant 1 an et

à 97,8% chez ceux plus âgés qui ont fait l'objet de la campagne de rattrapage. Pendant ces trois années de surveillance, l'incidence des IIM C a baissé de façon importante par rapport à la période pré-vaccinale (successivement 1,46, 1,26 et 1,08/100.000 vs. 7,04/100.000). Ici encore, l'efficacité au-delà de la première année de surveillance montre une diminution notable de la protection qui chute à 78% (IC95% : 3,1 à 95%) chez les sujets vaccinés avant un an, alors qu'elle se maintient à 94,3% chez ceux qui ont été vaccinés dans le cadre du rattrapage entre 7 mois et 5 ans (IC95% : 71,2 à 98,8%) [39].

▪ **Expérience du Québec**

La troisième expérience publiée d'efficacité d'une telle stratégie de vaccination universelle est celle de la province du Québec qui a débuté en 2001 une campagne de vaccination de masse chez le nourrisson de 2 mois à 1 an avec un schéma à trois doses (2-3-4) et un rattrapage à une dose jusqu'à 21 ans [40-41]. Avec une couverture immédiate de 81% la première année, l'efficacité vaccinale a été estimée à 96,8% (IC95% : 75 à 99,9%) l'année suivante (2002), faisant chuter le nombre annuel de cas de 58 à 27 et l'incidence globale de 7,84 à 3,63/100.000 ($p=0,001$) et l'incidence des populations vaccinées de 21,47 à 3,26 / 100.000. En 2002, 7 cas d'IIM C ont été notifiés chez les non vaccinés parmi la population cible et 2 parmi les vaccinés.

Si la vaccination universelle du nourrisson de moins de 12 mois est recommandée par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) au Canada, les diverses provinces qui le composent ont adopté des stratégies différentes en ce qui concerne le nombre de doses et l'âge d'administration [42]. Certaines provinces comme celle du Yukon proposent un schéma à 2 doses (2-6 mois), d'autres commencent la vaccination à 12 mois voire 4 ans avec une seule dose et un rattrapage est souvent proposé. La réduction, en primo vaccination du nourrisson de moins de un an, du nombre de doses à deux repose sur plusieurs études d'immunogénicité montrant qu'avec un tel schéma réduit, le pourcentage de sujets considérés comme protégés et les taux moyens d'anticorps circulants sont élevés et voisins de ceux obtenus après la troisième dose [43-44]. Cependant, la dose de rappel après un an est indispensable avec ce schéma pour obtenir une protection satisfaisante et durable dans la seconde année de vie et au delà.

▪ **Expérience de la Hollande**

L'expérience de la Hollande est particulière car elle a fait le choix de proposer en 2002 une vaccination universelle avec un schéma à une seule dose à 14 mois accompagné d'un rattrapage jusqu'à 18 ans [45].

La couverture obtenue a atteint 94% et une réduction immédiate et progressive du nombre d'IIM C a été observée, passant d'une moyenne de 200 cas par an pendant les années 2000 à 2002 à 42 puis 17 en 2003 et 2004, soit une réduction de 79% et 91%, respectivement.

La réduction la plus importante (99%) a été mesurée dans les groupes concernés par la vaccination (1 à 18 ans). Avec ce schéma, un effet de protection collective a été également observé comme en témoigne la diminution du nombre des cas avant un an et après 18 ans (réduction en 2004 du nombre de cas d'IIM de 83% avant un an et 89% après 18 ans). Cette efficacité importante est mise sur le compte du fort taux de couverture vaccinale obtenu en particulier parmi les adolescents qui constituent un important foyer de portage et de transmission. Cependant, le recul est encore modeste (deux ans) pour statuer sur l'efficacité de cette stratégie à moyen terme. Il faut également noter que l'incidence des IIM C est faible en Hollande avant un an.

Conclusion

Les résultats des expériences ayant mis en place une stratégie de vaccination universelle contre les IIM C sont comparables malgré l'existence de différences au niveau des schémas vaccinaux, des cibles considérées et des modalités de mise en œuvre de campagne de rattrapage.

Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration montre que entre 12 et 18 mois, un schéma à deux doses produit des titres élevés d'anticorps et que la majorité des sujets est protégée après la première dose, en particulier avec le vaccin conjugué avec l'anatoxine tétanique [46].

L'étude des échecs vaccinaux de ces pays montre que la vaccination entraîne une mémoire immunitaire mais suggère qu'elle est insuffisante et que la persistance d'un taux d'anticorps élevé est indispensable pour faire face au risque d'infection invasive par cette bactérie capsulée à multiplication extracellulaire. Toutefois, le nombre de cas est globalement faible, en grande partie du fait de la persistance d'une immunité de groupe.

Une incertitude persiste à l'heure actuelle sur la durée de protection à plus long terme induite par la vaccination par les vaccins méningococciques conjugués du séro groupe C et la nécessité de rappels tardifs. Une étude récente de séroprévalence des anticorps anti méningocoque C effectuée cinq ans après le début de la campagne de vaccination au Royaume-Uni montre une différence selon l'âge de la vaccination. Les sujets vaccinés en rattrapage entre 5 et 18 ans ont, cinq ans après la vaccination, des taux protecteurs dans plus de 70% des cas par opposition à ceux vaccinés avant 5 ans (40%) [47].

A ce jour, seule la Suisse recommande un rappel à l'adolescence des sujets vaccinés dans la première enfance mais dans le cadre d'une stratégie de vaccination mise en place sans rattrapage.

9. Étude médico-économique comparative, de type coût-efficacité, entre une recommandation vaccinale limitée aux groupes à risque et celle d'une vaccination généralisée contre le méningocoque de sérogroupe C des enfants¹⁴

Les résultats de l'analyse coût/efficacité de la vaccination contre les IIM C sont présentés en annexe 4.

¹⁴ B. Dervaux, X. Lenne – CRESGE / D. Lévy-Bruhl et I. Parent du Châtelet - DMI – InVS.

10. Recommandations du groupe de travail pour la rédaction d'un avis du Comité technique des vaccinations / Haut Conseil de la santé publique

Après avoir analysé l'ensemble des données de l'analyse coût/efficacité de la vaccination contre les IIM C, le groupe de travail HCSP / CTV recommande la vaccination systématique des nourrissons entre 12 et 18 mois avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué.

Par ailleurs, durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, le CTV recommande l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 19 ans révolus selon le même schéma vaccinal à une dose.

Cette stratégie et la nécessité éventuelle d'un rappel à l'adolescence seront évaluées, au plus tard dans cinq ans, en fonction des données de surveillance en France et dans les autres pays ayant introduit cette vaccination.

Les recommandations du groupe ont été soumises au Comité technique des vaccinations lors de la séance du 9 janvier 2009 : « Avis relatif a la vaccination par le vaccin méningococcique conjugue de sérogroupe C ».

11. Références

1. Trotter, C. L., M. Chandra, R. Cano, A. Larrauri, M. E. Ramsay, C. Brehony, K. A. Jolley, M. C. Maiden, S. Heuberger, and M. Frosch. 2007. *A surveillance network for meningococcal disease in Europe*. FEMS Microbiol Rev 31:27-36.
2. Avis relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C (CTV du 3 octobre 2002 – CSHPF du 15 novembre 2002)
3. Calendrier vaccinal 2008. BEH du 21 avril 2008 / n°16-17
4. Taha MK et Alonso JM, Apport de l'expertise bactériologique et du typage des Neisseriae- Colloque « es campagnes de vaccination contre le méningocoque C en France - Décision, mise en œuvre et impact : à propos de trois expériences dans les départements des Alpes de Haute Provence, de la Haute Vienne et de l'Yonne », 25 septembre 2007, DGS, Paris. Disponible sur le site : <http://www.archives.intranet.sante.gouv.fr/sant/dus/index.htm>
5. Zarantonelli ML, Lancellotti M, Deghmane AE, et al. Hyperinvasive genotypes of Neisseria meningitidis in France. Clin Microbiol Infect 2008; 14:467-72.
6. Kriz P., Vlckova J., Bobak M. Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic. Epidemiol Infect 1995; 115: 411-8.
7. Lavigne P., Boulianne N., Fortin C., Naccache H., Douville-Fradet M. Meningococcal infections in Quebec-1991-92. Can Commun Dis Rep 1992; 18: 113-6.
8. Jelfs J., Munro R., Ashto F.E., Caugant D.A. Genetic characterization of a new variant within the ET-37 complex of Neisseria meningitidis associated with outbreaks in various parts of the world. Epidemiol Infect 2000.125: 285-98
9. Trotter CL, Ramsay ME, Gray S, Fox A, Kaczmarski E. No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales. Lancet Infect Dis 2006; 6:616-7; author reply 617-8.
10. Perez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Cisterna R. Positive effect of meningococcal C vaccination on serogroup replacement in Neisseria meningitidis. Lancet 2002; 360:953.
11. Lancellotti M, Guiyoule A, Ruckly C, Hong E, Alonso JM, Taha MK. Conserved virulence of C to B capsule switched Neisseria meningitidis clinical isolates belonging to ET-37/ST-11 clonal complex. Microbes Infect 2006; 8:191-6.
12. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in Neisseria meningitidis for enhanced resistance against bactericidal antibodies. J Exp Med 2008; 205:1423-34.
13. Moore P.S., Hierholzer J., DeWitt W., Gouan K., Djore D., Lippeveld T., Plikaytis B., Broome C.V. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. Jama 1990; 264: 1271-5
14. Cartwright KA, Jones DM, Smith AJ, Stuart JM, Kaczmarski EB, Palmer SR. Influenza A and meningococcal disease. Lancet. 1991;338: 554-7.
15. Abramson J.S. The pathogenesis of bacterial infections in infants and children: the role of viruses. Perspect Biol Med 1988; 32: 63-72.
16. Hubert B., Watier L., Garnerin P., Richardson S. Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. J Infect Dis 1992; 166: 542-5.
17. Rameix-Welti M.-A., Zarantonelli M.L., Giorgini D., Ruckly C., Marasescu M., van der Werf S., Alonso J.-M., Naffakh N., Taha M.-K. Influenza A virus neuraminidase enhances meningococcal adhesion to epithelial cells through interaction with sialic acid-containing meningococcal capsules. Infect Immun. A paraître en 2009
18. Circulaire N°DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque
19. Avis du CSHPF relatif aux critères devant faire envisager une intervention vaccinale contre les infections invasives à méningocoque C (15 novembre 2002).

20. Etude de la couverture vaccinale lors de la campagne de vaccination préventive contre le méningocoque C, Puy-de-Dôme, 2002 - Rapport InVS, mars 2005.
<http://www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=IIM&Submit.x=14&Submit.y=3>
21. Étude de la couverture vaccinale suite à la campagne de vaccination contre le méningocoque C dans les Landes, les Pyrénées Atlantiques et les Hautes Pyrénées en 2002 – Rapport InVS : septembre 2004.
http://www.invs.sante.fr/publications/2004/vaccination_meningocoque_c_2002/vaccination.pdf
22. Avis relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans la ville de Migennes dans le département de l'Yonne (CSHPPF, 24 mars 2006)
23. Avis relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans la commune de Barcelonnette (département des Alpes de Haute Provence) – (CTV, 18 janvier 2007)
24. Avis relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans le département de la Haute Vienne (CTV, 15 mars 2007)
25. Richmond P, Barrow R, Findlow J, Martin S, Morris R, Cartwright K, Goldblatt D, Miller E. Ability of three different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunological memory after a single dose in UK toddlers. *J. Infect. Dis.* 2001 183:160–163.
26. Lévy-Bruhl and Coll. *Eurosurveillance* 2002 May; 7(5): 74-6.
27. Laribièrre A et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 907-11.
28. Bagheri H et al. *Thérapie* 2005 Mai-Juin; 60(3): 287-94.
29. Pöllabauer EM and Coll. *Hum Vaccin* 2005 Jul-Aug; 1(4): 131-9.
30. Pichichero ME. *Clin Pediatr* 2005 Jul-Aug; 44(6): 479-89.
31. Pichichero ME. *Expert Opin Biol Ther* 2005 Nov; 5(11): 1475-89.
32. Rüggeberg J and Coll. *Expert Opin Drug Saf* 2003 Jan; 2(1): 7-19.
33. Pollard AJ, *PIDJ* 2004 ; 23 : S274-9
34. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol.* 2002;51:717-722.
35. Maiden MCJ, Ibaréz-Pavón AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke C, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis* 2008;197:737-43
36. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364: 36
37. Cano R, Larrauri A, de Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez JA, Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision, *Eurosurveillance*, Volume 9, Issue 7, 01 July 2004. Disponible sur le site : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=474>]
38. Larrauri A, Cano R, García M, de Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 23 (2005) 4097–4100
39. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N et al. Serogroup C Meningococcal Conjugate Vaccine Effectiveness of a Mass Immunization Campaign Using. *JAMA.* 2004;292(20):2491-2494
40. De Wals P. Meningococcal C Vaccines: The Canadian Experience. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23: S280–S284
41. [CCDR-RMTC Novembre 2007]
42. Halperin SA, McDonald J, Samson L et al. Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-**Haemophilus influenzae** type b conjugate vaccine in children: A randomized double-blind study. *Clin Invest Med* 2002;25(6):243-51.
43. Richmond, P, Borrow R, Miller E, et al. Meningococcal sérogruppe C conjugate vaccine in

- immunogenic in infancy and primes for memory. 1999. *J. Infect. Dis.* 179:1569–1572.
44. De Greeff S, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van DerEnde A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup c conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Volume 25, Number 1, January 2006
 45. Conterno LO et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3. Art N : CD001834. DOI
 46. Trotter CL, Borrow R, Findlow J, Holland A, Frankland S, Andrews NJ, Miller E. Seroprevalence of Antibodies against Serogroup C Meningococci in England in the Postvaccination Era. *Clin. Vaccine Immunol*, Nov. 2008, p. 1694–1698
 47. Snape MD, Kelly DF et coll. Seroprotection against serogroup c meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ* 2008

Annexe 1 : Saisine du Haut Conseil de la Santé Publique relative à la vaccination contre le méningocoque de séro groupe C



Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative

Direction générale de la Santé

Sous-direction Prévention des risques infectieux
Bureau Risques infectieux et politique vaccinale

DGS/ R11 - N° 165
Personne chargée du dossier

Dr Sabine HENRY
Tél. : 01 40 56 72 38
Fax : 01 40 56 78.00
Mail : sabine.henry@sante.gouv.fr

30 MAI 2008

Le Directeur général de la santé

A

Monsieur le Président du
Haut conseil de la Santé Publique
18 place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

000126

Objet : Saisine du Haut conseil de la Santé publique relative à la vaccination contre le méningocoque du séro groupe C.

En octobre 2002, le taux national des infections invasives à méningocoque (IIM) du groupe C en France était un des plus faibles d'Europe avec, cependant, des variations d'une région à l'autre et d'un département à l'autre. Par ailleurs, le taux d'incidence annuel des IIM dans les pays européens ayant mis en place une vaccination généralisée contre le méningocoque C était, avant la vaccination, pour tous ces pays, supérieur à celui observé en France à l'échelon national¹. En conséquence, le Comité Technique des Vaccinations (CTV) avait considéré qu'il n'y avait pas lieu de recommander la vaccination généralisée, aux nourrissons, enfants, adolescents ou adultes jeunes, à l'échelon national². Cette vaccination restait recommandée uniquement pour les groupes à risque suivants :

- Les enfants porteurs d'un déficit en properdine, ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, ou souffrant d'un déficit en fractions terminales du complément ;
- Les sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoque de séro groupe C ;
- Les sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque du séro groupe C est particulièrement élevée³.

Dans le calendrier vaccinal 2008, la vaccination contre le méningocoque de séro groupe C reste recommandée uniquement pour ces mêmes groupes à risque⁴.

¹ En 2002, le taux d'incidence était de l'ordre de 0,3 pour 100 000 habitants en France, de 1,9/100 000 en Belgique et de 4, 0/100 000 en Irlande.

² Avis du CTV relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C (3 octobre 2002).

³ Avis du CSHPF relatif aux critères devant faire envisager une intervention vaccinale contre les infections invasives à méningocoque C (séance du 15 novembre 2002).

⁴ BEH: 21 avril 2008 / 16-17

Le CTV soulignait également que l'évolution épidémiologique des IIM du groupe C devait faire l'objet d'une surveillance épidémiologique renforcée, les recommandations de vaccination pouvant être réexaminées à tout moment en fonction de l'évolution épidémiologique de ces IIM.

La surveillance épidémiologique a montré qu'après une augmentation en 2002, l'incidence des IIM du groupe C a ensuite baissé jusqu'en 2005. Il a toutefois été constaté une augmentation de 10% du nombre de cas d'IIM du groupe C entre 2005 et 2006⁵. Cette augmentation concernait plus spécifiquement les 10-14 ans (11 vs 16 cas), les 15-19 (26 vs 34 cas), les 20-24 ans (14 vs 22 cas) et les 25-49 ans (15 vs 23 cas). Cependant, aucune augmentation n'était statistiquement significative. Les premières données de 2007 montrent une stabilité du taux d'incidence des IIM du groupe C (taux observé de 0,26/ 100 000 avec 161 cas).

Il est également à noter que, fin 2006, le taux national des IIM du groupe C (0,3 pour 100 000 habitants) reste toujours très inférieur à ceux observés dans les pays européens vaccinoteurs avant qu'ils ne mettent en place une vaccination anti-méningocoque C systématique. Il est proche de la moyenne observée dans les pays européens qui, comme la France, n'ont pas introduit le vaccin méningococcique dans leur calendrier vaccinal⁶.

Depuis 2006, trois épisodes ont conduit les autorités sanitaires à mettre en œuvre des campagnes de vaccination, suivant en cela l'avis des experts du CTV et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF). Il s'agissait de la survenue de cas groupés à Migennes dans le département de l'Yonne⁷, d'une épidémie localisée à la ville de Barcelonnette (Alpes-de-Haute-Provence) et d'une augmentation d'incidence sur le département de la Haute-Vienne⁸.

La question d'introduire le vaccin méningococcique dans le calendrier vaccinal est régulièrement posée, et l'a notamment été lors de la survenue de ces derniers épisodes.

Ainsi, cette question mérite d'être débattue collégialement par les experts du Haut conseil de la Santé publique (HCSP) et du CTV, sur la base des données épidémiologiques et de la balance bénéfice risque d'une vaccination anti-méningocoque C systématique, avec, le cas échéant, constitution d'un groupe de travail. Ce débat permettrait également d'évaluer s'il y a lieu de revoir les critères devant faire envisager une intervention vaccinale contre les IIM du groupe C.

Le Directeur Général de la Santé



Pr Didier HOUSSIN

⁵ Parmi les IIM dont le sérotype était connu, 64 % étaient du sérotype B, 28 % du C, 3 % du W135 et 3 % du Y. Le nombre d'IIM C a augmenté de 10 % entre 2005 et 2006.

⁶ BEH 25 décembre 2007, N°51-52.

⁷ Avis du CSHPF relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans la ville de Migennes dans le département de l'Yonne (Séance du 24 mars 2006)

⁸ Avis du CTV relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans le département de la Haute Vienne (87) (Séance du 9 mars 2007)

Annexe 2 : Composition du groupe de travail HCSP /CTV

Groupe de travail sur la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque de séro groupe C

Liste des membres :

Gérard DURU

Daniel FLORET

Emmanuel GRIMPREL (président du groupe)

Sabine HENRY (DGS)

Alexis JACQUET

Daniel LEVY-BRUHL

Isabelle MORER (Afssaps)

Isabelle PARENT du CHATELET

Christian PERRONNE

Dominique SALMON

Muhamed-Kheir TAHA

Experts extérieurs

Benoît DERVAUX (Université Lille 2, Faculté de médecine et CHRU de Lille, EA 2694)

Xavier LENNE (Université catholique de Lille, LEM UMR CNRS 8179)

Début des travaux du groupe de travail : 24 septembre 2008.

Annexe 3 : Saisine de l'InVS relative à la vaccination contre le méningocoque de séro groupe C : analyse médico-économique d'une vaccination généralisée en France



Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative

Direction générale de la Santé
Sous-direction Prévention des risques infectieux
Bureau Risques infectieux et politique vaccinale
DGS/RI1 - N° 235
Personne chargée du dossier
Dr Sabine HENRY
Tél. : 01 40 56 72 38
Fax : 01 40 56 78 00
Mail : sabine.henry@sante.gouv.fr

31 JUL 2008

Le Directeur général de la santé

A

00 n175
Madame la Directrice générale de l'Institut de veille sanitaire
12, rue du Val d'Osne
94415 Saint-Maurice Cedex

Objet : vaccination contre le méningocoque de séro groupe C : analyse médico-économique d'une vaccination généralisée en France

En octobre 2002, le Comité Technique des Vaccinations (CTV) a considéré qu'il n'y avait pas lieu de recommander la vaccination généralisée par le vaccin conjugué contre le méningocoque C aux nourrissons, enfants, adolescents ou adultes jeunes car le taux national des infections invasives à méningocoque (IIM) du groupe C en France était un des plus faibles d'Europe¹. Depuis cette date, ce taux est toujours resté très inférieur aux taux observés dans certains pays européens avant qu'ils ne mettent en place une vaccination anti-méningocoque C conjuguée systématique des enfants ; il est proche de la moyenne observée dans les pays européens qui, comme la France, n'ont pas introduit le vaccin méningococcique dans le calendrier vaccinal².

Dans le calendrier vaccinal, la vaccination contre le méningocoque de séro groupe C est donc recommandée uniquement pour les groupes à risque suivants³ :

- Enfants porteurs d'un déficit en properdine, ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, ou souffrant d'un déficit en fractions terminales du complément ;
- Sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoque de séro groupe C ;
- Sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque du séro groupe C est particulièrement élevée.

Toutefois, la question d'introduire ce vaccin dans le calendrier vaccinal est régulièrement posée et l'a notamment été lors de la survenue de trois épisodes, en 2006 et 2007, ayant conduit les autorités sanitaires à mettre en œuvre des campagnes de vaccination⁴.

J'ai donc souhaité que la question d'une vaccination contre le méningocoque de séro groupe C systématique soit à nouveau débattue collégialement par les experts du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) et du CTV, sur la base des données épidémiologiques et médico-économiques

¹ Avis du CTV relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C (3 octobre 2002).

² Le taux national des IIM C est de l'ordre de 0,3/10⁵ (BEH du 25 décembre 2007 / n° 51-52).

³ Calendrier vaccinal 2008. BEH du 21 avril 2008 / n°16-17.

⁴ Épisodes de cas groupés à Migennes dans le département de l'Yonne, d'une épidémie localisée à la ville de Barcelonnette (Alpes-de-Haute-Provence) et d'une augmentation d'incidence sur le département de la Haute-Vienne.

disponibles et de la balance bénéfico-risque de ce vaccin. Un groupe de travail, présidé par le Professeur Emmanuel Grimprel, a été constitué par le CTV afin de dégager les éléments de la décision.

En conséquence, je vous sollicite afin que l'InVS réalise une modélisation permettant de fournir les données médico-économiques nécessaires au groupe en vue de la réévaluation des recommandations vaccinales relatives à la vaccination contre le méningocoque de séro groupe C. Vous pourrez, au besoin, pour mener ces travaux, vous appuyer sur une expertise externe, dans le domaine de la modélisation et de l'évaluation médico-économique.

L'objectif de cette étude médico-économique comparative, de type coût-efficacité, entre une recommandation vaccinale limitée aux groupes à risque et celle d'une vaccination généralisée aux enfants, selon une stratégie vaccinale à définir, est de connaître le bénéfice à attendre de l'introduction de la vaccination par rapport à l'existant, en termes de mortalité et morbidité évitées et de coût par année de vie épargnée, ainsi que, si les données disponibles dans la littérature le permettent, de coût par année de vie épargnée ajustée sur la qualité gagnée.

Par ailleurs, dans l'hypothèse d'une évolution vers une recommandation de vaccination généralisée et afin de déterminer le schéma vaccinal optimal à proposer, il serait intéressant de comparer en termes d'efficience les différentes options de vaccination choisies par certains pays européens et notamment :

- Trois doses avant 18 mois et rappel un an après (schéma espagnol) ;
- Deux doses avant 6 mois et rappel un an après (schéma anglais) ;
- Une dose à 14 mois (schéma néerlandais) en intégrant l'option d'un rattrapage et/ou d'un rappel à l'adolescence.

Je souhaiterais que les conclusions de l'InVS soient remises avant la fin du premier trimestre 2009 afin que les recommandations vaccinales concernant la vaccination contre le méningocoque de séro groupe C soient disponibles lors de la publication du prochain calendrier vaccinal, prévue en avril 2009.

La directrice générale adjointe
de la santé


Sophie DELAPORTE

HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE
COMMISSION SPECIALISEE « MALADIES TRANSMISSIBLES »
COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS

ANNEXE 4

**DU RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL « VACCINATION PAR LE VACCIN
CONJUGUE CONTRE LE MENINGOCOQUE DE SEROGRUPE C »**

**ANALYSE COUT/EFFICACITE DE LA VACCINATION
CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES A
MENINGOCOQUES DE TYPE C (IIM C)**

Présentation à la séance du CTV du 9 avril
et aux séances de la CsMT du 24 avril et du 26 juin 2009

Benoît DERVAUX¹
Xavier LENNE²
Dieter VAN CAUTEREN³
Isabelle PARENT³
Daniel LEVY-BRUHL³

¹ Université Lille 2, Faculté de Médecine et CHRU de Lille, EA 2694

² Université Catholique de Lille, LEM UMR CNRS 8179

³ Institut de Veille Sanitaire, Département des Maladies Infectieuses

Introduction

L'étude vise à évaluer l'impact épidémiologique et le rapport coût-efficacité de la vaccination contre les infections invasives à méningocoques de type C (IIM C dans la suite du texte). Pour comparer différentes stratégies vaccinales, un modèle mathématique est construit.

Ce rapport comprend trois parties. La première partie présente le modèle utilisé et les stratégies vaccinales évaluées. Une attention particulière est portée à la manière dont est modélisée l'immunité de groupe. La deuxième présente les données utilisées pour calibrer le modèle : données sur le portage nasopharyngé de *Neisseria meningitidis* et sur l'incidence des IIM C en fonction de l'âge, données de morbi-mortalité associée aux IIM C, données sur l'efficacité vaccinale et enfin, données sur les coûts de la vaccination et de la prise en charge des séquelles des IIM C. Les résultats sont détaillés et discutés dans les troisième et quatrième parties respectivement.

Matériel et méthodes

La structure du modèle

Deux types de modèles ont été développés dans la littérature pour évaluer la vaccination contre les IIM C : des modèles de type Markov [de Wals et al. (2007)⁴, Welte et al. (2004)⁵] ou des modèles dynamiques de transmission [Trotter et al. (2005)⁶, Trotter et Edmunds (2006)⁷]. Les modèles dynamiques prennent en compte de manière explicite l'immunité de groupe au travers de l'action de la vaccination sur le portage. L'immunité de groupe peut être introduite dans les modèles de Markov par le biais d'une relation fonctionnelle (qu'il faut spécifier a priori, Cf. Infra) entre le nombre de sujets protégés par la vaccination et l'incidence des IIM C au sein de la population non vaccinée.

Le modèle utilisé dans ce travail est similaire à celui développé par de Wals et alii pour l'évaluation de la vaccination des adolescents contre les IIM C au Canada. Ce modèle est un modèle markovien évaluant les stratégies vaccinales à distance de l'introduction de la vaccination, lorsque la situation épidémiologique est revenue à son état stationnaire. Puisque ce modèle considère l'ensemble des cohortes d'âge composant la population à un moment donné, il permet de prendre en compte l'immunité de groupe en liant le niveau de couverture vaccinale et l'incidence des IIM C aux différents âges.

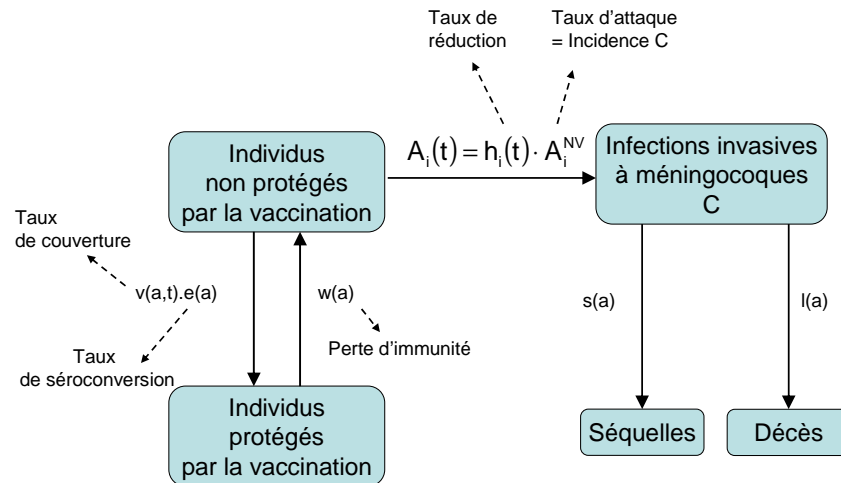
⁴ DE WALS PH., COUDEVILLE L., TROTTIER P., CHEVAT C., ERICKSON L.J., HUNG NGUYEN V. (2007) Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: A cost-effectiveness analysis. *Vaccine*; 25: 5433–5440.

⁵ WELTE R, VAN DEN DOBBELSTEEN G, BOS JM, DE MELKER H, VAN ALPHEN L, SPANJAARD L, RUMKE HC, POSTMA MJ (2004) Economic evaluation of meningococcal serogroup C conjugate vaccination programmes in The Netherlands and its impact on decision-making. *Vaccine*; 23(4): 470-9.

⁶ TROTTER CL, GAY NJ, EDMUNDS WJ (2005) Dynamic models of meningococcal carriage, disease and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol*; 162: 89-100.

⁷ TROTTER CL, EDMUNDS WJ (2006) Reassessing the cost-effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccines using a transmission dynamic model. *Med Decis Making*; 26(1): 38-47.

Figure 1 : Structure du modèle



Source : De Wals et alii (2007)

Certaines modifications ont été apportées au modèle canadien. En premier lieu, au regard des stratégies vaccinales envisagées, la longueur du cycle a été réduite, de l'année au semestre, pour mieux prendre en compte l'évolution de l'incidence des IIM C au cours de la première année de vie et permettre de reproduire plus finement l'impact de la vaccination dans les premiers mois de vie. En second lieu, le modèle a été rendu plus dynamique. L'introduction progressive de la vaccination au sein de la population a été prise en considération afin de permettre l'évaluation des stratégies de rattrapage des enfants, des adolescents et/ou des jeunes adultes concomitamment à l'introduction de la vaccination pour les petits (moins de 1 an) ou grands nourrissons (entre 1 et 2 ans).

L'immunité de groupe correspond à la réduction de l'incidence des IIM C pour les non vaccinés liée à la diffusion de la vaccination dans les différentes cohortes d'âge. L'existence d'une immunité de groupe a été démontrée dans différents pays ayant introduit la vaccination contre les IIM C : en Angleterre [Balmer et al. (2002)⁸, Ramsay et al. (2003)⁹], en Ontario (Canada) [Kinlin et al. (2009)¹⁰], en Espagne [Larrauri et al. (2005)¹¹]. Dans le modèle, l'estimation de l'immunité de groupe repose sur deux hypothèses : 1) la vaccination agit sur la portage, 2) la transmission des IIM C est liée au portage. Le facteur de correction de l'incidence pour chaque classe d'âge et à chaque période, noté $h_i(t)$ (Cf. figure 1 Supra), dépend de plusieurs facteurs, parmi lesquels :

- le nombre des individus protégés grâce à la vaccination dans chaque classe d'âge ;
- le taux de portage par classe d'âge ;
- la structure de la matrice de contact entre les différentes classes d'âge.

⁸ BALMER P, BORROW R, MILLER E (2002) Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J. Med. Microbiol.*; 51: 717-722.

⁹ RAMSAY ME, ANDREWS NJ, TROTTER CL, KACZMARSKI EB, MILLER E (2003) Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ*; 326: 365-6.

¹⁰ KINLIN LM, JAMIESON F, BROWN EM, BROWN S, RAWTE P, DOLMAN S, DREWS SJ, FISMAN DN (2009) Rapid identification of herd effects with the introduction of serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Ontario, Canada, 2000-2006. *Vaccine*; 27: 1735-1740.

¹¹ LARRAURI A, CANO R, GARCIA M, DE MATEO S (2005) Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*; 23: 4097-4100.

Formellement,

$$h_i(t) = h_0 \sum_j z_{ij} V_j(t) \quad \text{avec} \quad \sum_j z_{ij} = 1 \quad \forall i$$
$$\text{avec} \quad z_{ij} = \frac{a_{ij} c_j N_j}{\sum_k a_{ik} c_k N_k}$$

Le nombre de personnes protégées grâce à la vaccination dans chaque classe d'âge $[V_j(t)]$ dépend de la stratégie vaccinale évaluée et varie au cours du temps. Le taux de portage par âge $[c_j]$ est une donnée épidémiologique (Cf. infra). L'effectif au sein d'une classe d'âge $[N_j]$ est issu du recensement de la population.

La structure de la matrice de contact est fixée a priori. On suppose que les contacts interviennent principalement entre individus appartenant à la même classe d'âge [Trotter et al. (2005)¹²]. Sur la base de cette hypothèse, le modèle est calibré à partir des données anglaises [Ramsay et al. (2003)¹³]. En prenant en compte les taux de couverture vaccinale et de portage par âge, le modèle reproduit la diminution de l'incidence des IIM C constatée en Angleterre chez les individus non vaccinés, après l'introduction de la vaccination. Les coefficients a_{ij} et h_0 sont estimés par la technique des moindres carrés ordinaires.

Les coefficients z_{ij} mesurent l'impact de la diffusion de la vaccination au sein de la classe d'âge j sur l'incidence des IIM C dans la tranche d'âge i .

Le code du modèle a été développé sous Excel®.

Les stratégies vaccinales

Deux stratégies vaccinales de routine sont considérées. La première, en deux doses et un rappel vise les petits nourrissons dans la première année de vie (à 2 et 4 mois, rappel à 12 ou 18 mois selon la stratégie considérée). La seconde, en une seule dose, concerne les grands nourrissons d'un an révolu (à 12 ou 18 mois selon la stratégie considérée). Un rattrapage est proposé aux classes d'âge supérieures (jusque 20 ans ou jusque 25 ans). L'éventualité d'un rappel doit être envisagée à 12 ans, pour les sujets vaccinés dans les 2 premières années de vie, compte tenu de l'incertitude qui prévaut sur la durée de la protection conférée par la vaccination (Cf. Infra).

Différents hypothèses concernant le taux de couverture vaccinale peuvent être posées. A 2 et 4 mois, la couverture vaccinale est fixée à 65%. Ce niveau de couverture chez le petit nourrisson est relativement bas. Il tient compte du nombre important d'injections prévues dans le calendrier vaccinal au cours de la première année de vie, rendant difficile l'ajout de deux injections supplémentaires. A 12 ou 18 mois, la couverture vaccinale a été fixée à 80%. Lorsque la vaccination est proposée au cours de la deuxième année de vie, il est possible que certains parents décident de vacciner leur enfant plus tôt. Dans cette configuration, le taux de couverture vaccinale à 2 et 4 mois est supposé varier entre 0% et 30%.

¹² Ibid.

¹³ Ibid.

En ce qui concerne le rattrapage, deux populations-cibles sont retenues : jusque 20 ans (à la date du vingtième anniversaire) ou jusque 25 ans (à la date du vingt-cinquième anniversaire). Le taux de couverture du rattrapage varie entre 30%, 50% (scénario de base) et 80%. Le rattrapage peut être obtenu en une année ou sur une période de cinq ans.

Le scénario S0 sans intervention (sans vaccination de routine) prend en compte le fait que depuis la mise sur le marché du vaccin, certains enfants sont vaccinés. Les parents supportent la totalité du coût puisque la vaccination n'est pas remboursée. Le taux de couverture vaccinale « opportuniste » peut être estimé à partir des données d'achat de vaccins par les officines (données du GERS¹⁴). La répartition par âge des vaccins vendus est connue pour l'année 2006 (source : Pharmastat /ImS-Health). Le taux de couverture s'établit à 7% entre 1 et 2 ans et à 3% entre 2 et 4 ans. Les doses délivrées lors des campagnes de vaccination dans le Sud-ouest (du 21/10/2002 au 21/12/2002) ou en Haute-Vienne (du 19/03/2007 au 6/04/2007) n'ont pas été prises en considération dans le calcul du taux de couverture.

Au total, en combinant les différentes possibilités, 17 stratégies vaccinales ont été évaluées. La description de ces stratégies est reprise dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Description des stratégies vaccinales évaluées

Stratégie	Vaccination de routine (couverture vaccinale)		Rattrapage			Rappel à 12 ans	
	A 2 et 4 mois	A 12 mois ou 18 mois	Limite d'âge (anniversaire)		Durée (ans)		Couverture vaccinale
			Inf	Sup			
S1	0%	80%	2	20	5	80%	80%
S2	30%	80%	2	20	5	80%	80%
S3	0%	80%	2	20	5	50%	80%
S4	30%	80%	2	20	5	50%	80%
S5	0%	80%	2	20	5	30%	80%
S6	30%	80%	2	20	5	30%	80%
S7	65%	-	1	20	5	80%	80%
S8	65%	-	1	20	5	50%	80%
S9	65%	-	1	20	5	30%	80%
S10	0%	80%	2	20	1	50%	80%
S11	0%	80%	2	25	5	80%	80%
S12	30%	80%	2	25	5	80%	80%
S13	0%	80%	2	25	5	50%	80%
S14	30%	80%	2	25	5	50%	80%
S15	0%	80%	2	25	5	30%	80%
S16	30%	80%	2	25	5	30%	80%
S17	0%	80%	2	20	5	50%	Non

Pour la vaccination au cours de la deuxième année de vie, on considère deux âges possibles pour l'injection : à 12 mois ou à 18 mois. La sensibilité des résultats au choix de la date de l'injection sera analysée.

La stratégie privilégiée a priori est la stratégie S3 (stratégie de référence).

¹⁴ Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques.

Les stratégies numérotées S1 à S6 correspondent aux stratégies ciblées sur les enfants de 12 ou 18 mois. Par rapport à la stratégie de référence S3, S4 intègre le fait que certains parents pourraient choisir de faire vacciner leur enfant plus tôt (selon un schéma à deux doses plus un rappel). S1 et S5 correspondent à des couvertures vaccinales pour le rattrapage différentes de celles envisagées dans le scénario de référence (30% ou 80% versus 50%). S2 et S6 combinent une activité de vaccination des petits nourrissons avant un an avec des couvertures du rattrapage différentes de celles de S3.

Les stratégies S7 à S9 correspondent aux stratégies ciblées sur les enfants de moins de 1 an (vaccination à 2 et 4 mois avec un rappel à 12 ou 18 mois). La stratégie de rattrapage est ajustée en conséquence et concerne aussi les enfants dans leur deuxième année de vie (la première année de mise en œuvre). Ces trois stratégies se différencient au regard du niveau de la couverture vaccinale du rattrapage (30%, 50% ou 80%).

La comparaison des stratégies S10 et S3 doit permettre d'évaluer l'impact épidémiologique d'un raccourcissement du laps de temps consacré au rattrapage (1 an versus 5 ans).

La comparaison deux à deux des stratégies S11 à S16 d'une part, S1 à S6 d'autre part doit permettre d'évaluer l'impact épidémiologique de l'extension du rattrapage à la classe d'âge 20-25 ans. L'objectif de ces comparaisons est d'évaluer le gain de protection indirecte procurée par l'extension du rattrapage (le bénéfice direct de la vaccination est faible compte tenu du niveau d'incidence des IIM C dans la classe d'âge 20-25 ans) d'une part lorsque la couverture vaccinale du rattrapage est faible (cette extension compense-t-elle au moins en partie cette faible couverture ?), d'autre part, quand elle est élevée (cette extension est-elle utile si le rattrapage jusque 20 ans atteint une couverture élevée ?).

La comparaison des stratégies S3 et S17 permet d'évaluer l'impact épidémiologique du rappel à 12 ans, si celui-ci devenait nécessaire. Toutes les autres stratégies (de S1, S2, S4 à S16) seront évaluées avec et sans rappel à 12 ans pour apprécier l'impact de ce rappel sur les rapports coût-efficacité des différentes stratégies vaccinales (résultats épidémiologiques non présentés).

Les données

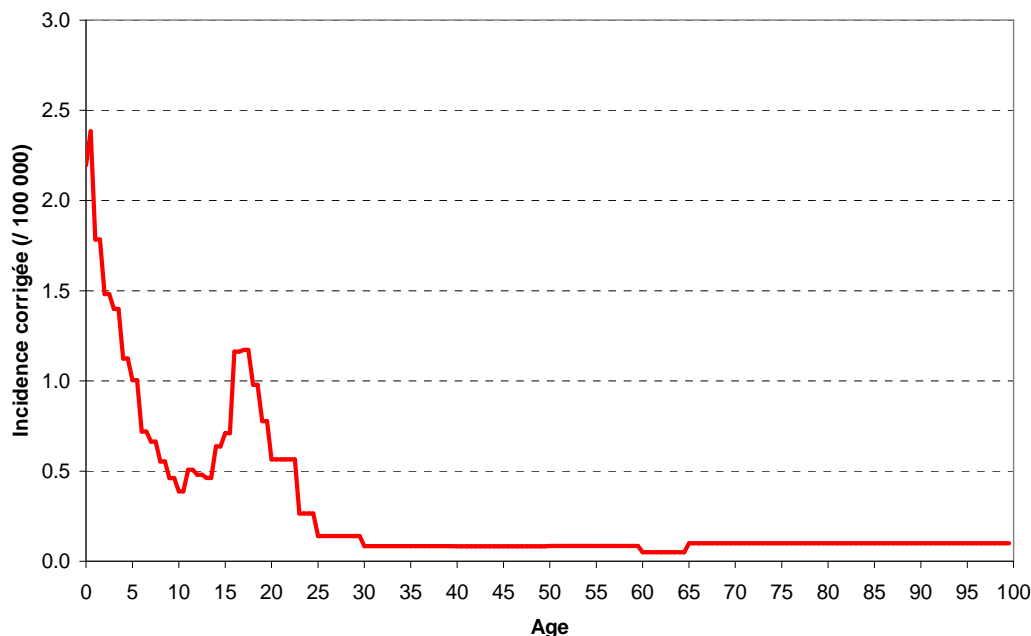
Données médicales et épidémiologiques

- *Données d'incidence des IIM C*

L'incidence des IIM C est calculée à partir des données de la Déclaration Obligatoire (DO) et du Recensement Général de la Population (RGP) 1999. Les données d'incidence ont été corrigées pour tenir compte de la sous notification des cas. Sur la période 1985-2007, le taux d'exhaustivité de la DO s'établit à 66,1%. Un second facteur correctif a été introduit pour tenir compte du changement de définition des cas intervenu en juillet 2002. La nouvelle définition inclut les cas de *purpura fulminans*. Sur la période 2003-2007, 11% de cas supplémentaires ont été rapportés par rapport à l'ancienne définition de cas. Ce taux a été appliqué aux cas déclarés entre 1985 et 2002.

L'incidence des IIM C au regard de l'âge marque deux maxima: le premier aux premiers mois de vie, le second à l'adolescence. Au-delà de 25 ans, l'incidence des IIM C est faible.

Graphique 1 : Evolution de l'incidence corrigée des IIM C après correction pour la sous-déclaration et le changement de définition de cas par âge
France, Déclaration obligatoire, 1985-2007

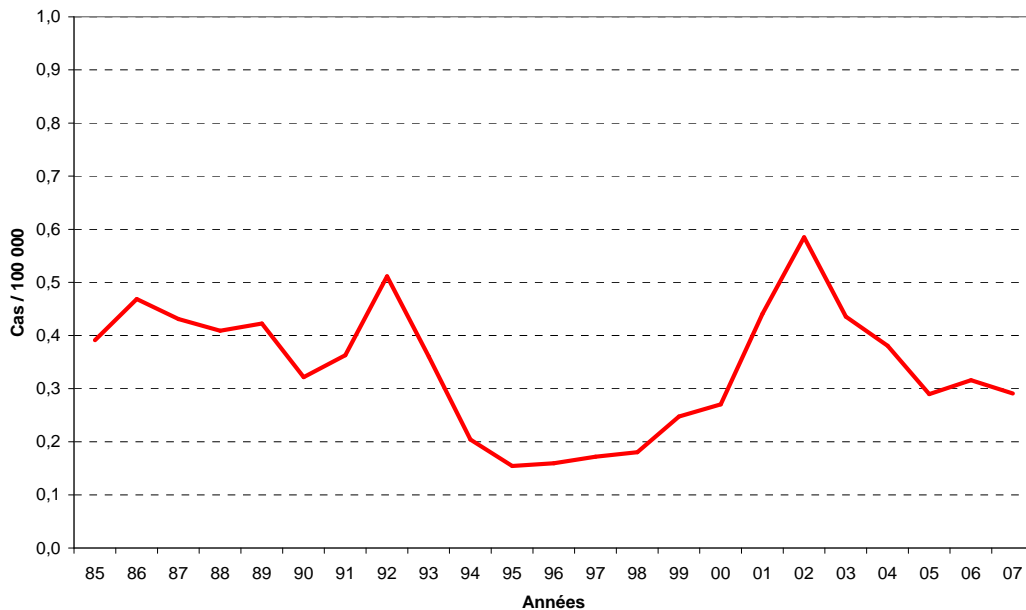


L'épidémiologie des IIM C est cyclique. Elle s'établit actuellement à 0,3 cas pour 100000. L'incidence a atteint un pic en 2002 à 0,6 pour 100000 et son nadir en 1995 à moins de 0,2 pour 100000.

La courbe d'incidence ne montre pas de tendance temporelle marquée

Pour tenir compte de la variation de l'incidence dans le temps, les taux d'incidence par âge sont affectés d'un facteur 1,5 (scénario haut) ou 0,75 (scénario bas) dans l'analyse de sensibilité. Le scénario haut (bas) correspond à l'incidence moyenne durant la période 1985-2007, calculée en multipliant (respectivement divisant) par 2 les incidences observées lors des pics (1991-94 et 2000-04).

**Graphique 2 : Evolution de l'incidence des IIM C au cours du temps après correction pour la sous-déclaration et le changement de définition de cas
France, Déclaration obligatoire, 1985-2007**



- **Données sur le portage nasopharyngé**

Pour estimer le taux de portage de *Neisseria meningitidis* (à l'exclusion de *Neisseria lactamica*) en fonction de l'âge, une synthèse de la littérature a permis de sélectionner quatre études [Gold et al. (1978)¹⁵ et Cartwright et al. (1987)¹⁶ reprises par Coen (2000)¹⁷ dans son travail de modélisation, Caugant et al. (1994)¹⁸, Claus et al. (2005)¹⁹]. Une moyenne mobile pondérée par les effectifs observés a été calculée et utilisée dans le travail de modélisation (Cf. Graphique 3). Le portage reste faible avant 10 ans, atteint son maximum entre 20 et 25 ans (30%) puis diminue progressivement avec l'âge.

¹⁵ GOLD R, GOLDSCHNEIDER I, LEPOW ML, DRAPER TF, RANDOLPH M (1978) Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. *J Infect Dis.*; 137(2): 112-21.

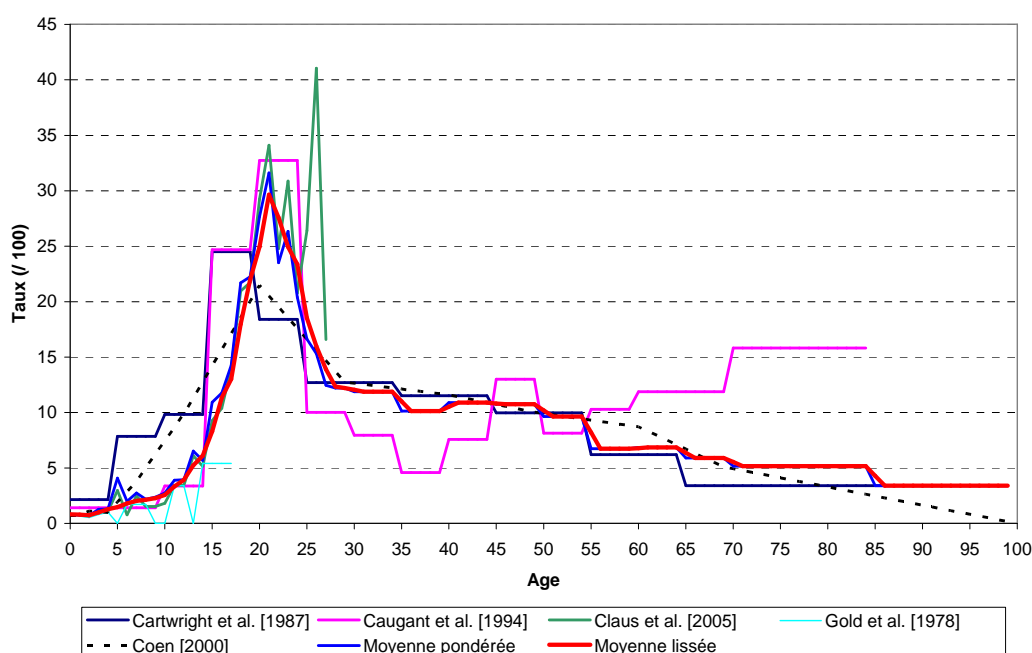
¹⁶ CARTWRIGHT KA, STUART JM, JONES DM, NOAH ND (1987) The Stonehouse survey: nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. *Epidemiol Infect.*; 99(3): 591-601.

¹⁷ COEN PG, CARTWRIGHT K, STUART J (2000) Mathematical modelling of infection and disease due to *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica*. *International Journal of Epidemiology*; 29: 180-188.

¹⁸ CAUGANT DA, HØIBY EA, MAGNUS P, SCHEEL O, HOEL T, BJUNE G, WEDEGE E, ENG J, FRØHOLM LO (1994) Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol.*; 32(2): 323-30.

¹⁹ CLAU H, MAIDEN MC, WILSON DJ, MCCARTHY ND, JOLLEY KA, URWIN R, HESSLER F, FROSC M, VOGEL U (2005) Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis.*; 191(8): 1263-71.

Graphique 3 : Estimation du taux de portage selon l'âge



- **Efficacité vaccinale**

Trois vaccins conjugués monovalents contre les IIM C sont commercialisés en France (Meningitec[®] de Wyeth Pharmaceuticals, Menjugate[®] de Novartis Vaccines and Diagnostics et NeisVac[®] de Baxter).

Les données d'immunogénicité des trois vaccins ont été comparées chez le petit nourrisson [Richmond (2001)²⁰] et montrent un certain avantage pour le vaccin conjugué à une protéine de la toxine tétanique [NeisVac[®]], en termes de taux d'anticorps après la primo vaccination à deux doses et de persistance des anticorps avant l'âge du rappel et après épreuve par une dose de vaccin polysaccharidique à dose réduite. Toutefois, la différence d'immunogénicité observée ne permet pas de préjuger d'une plus grande efficacité de ce vaccin quant à la protection sur le plan clinique.

Selon Snape et al. (2008)²¹, il n'y a pas de différence d'immunogénicité entre les différents vaccins cinq ans après la vaccination chez des adolescents et des jeunes adultes de 11 à 20 ans vaccinés entre 6 et 15 ans. Un titre d'anticorps sériques bactéricides de 1:8 ou plus est observé chez 83,3% [IC95% : 80,4%-86,0%] des sujets ayant été vaccinés avec le vaccin Menjugate[®] contre 84,1% [IC95% : 81,6%-86,3%] lorsque tous les vaccins sont considérés. La persistance des anticorps paraît meilleure chez les sujets vaccinés après 10 ans pour Menjugate[®]. L'impact de l'âge à la vaccination paraît moins marqué pour Meningitec[®] et NeisVac[®].

²⁰ RICHMOND P, BARROW R, FINDLOW J, MARTIN S, MORRIS R, CARTWRIGHT K, GOLDBLATT D, MILLER E (2001) Ability of three different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunological memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis.*; 183: 160–163.

²¹ SNAPE MD, KELLY DF, LEWIS S, BANNER C, KIBWANA L, MOORE CE, DIGGLE L, JOHN T, YU LM, BORROW R, BORKOWSKI A, NAU C, POLLARD AJ (2008) Seroconversion against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ*; 336: 1487-91.

Dans cette analyse, on considère les vaccins comme équivalents.

En ce qui concerne, l'efficacité vaccinale, deux paramètres doivent être estimés :

- l'efficacité immédiate ;
- la perte de protection au cours du temps (le « *waning* »).

Au regard des stratégies vaccinales évaluées, trois populations cibles peuvent être distinguées : 1) les enfants de moins de un an (pour les deux premières doses), 2) les enfants âgés de 1 à 2 ans (pour la troisième dose dans un schéma à deux doses plus un rappel, pour la première dose dans le schéma à une seule dose) enfin, 3) les enfants de plus de deux ans, les adolescents et les jeunes adultes susceptibles de bénéficier du rattrapage. Les principales données sur l'efficacité vaccinale disponibles dans la littérature sont discutées ci-dessous.

Les données sur lesquelles sont estimées les valeurs des paramètres d'efficacité vaccinale proviennent essentiellement du suivi épidémiologique dans les pays ayant mis en œuvre une vaccination de masse. Il s'agit essentiellement de données anglaises.

Dans la majorité des travaux cités, l'efficacité vaccinale est calculée par la méthode d'estimation rapide [méthode du « *screening* », Farrington (1993)²²] selon la formule :

$$EV = 1 - \frac{PCV / (1 - PCV)}{PPV / (1 - PPV)}$$

où PCV représente le pourcentage de vaccinés parmi les cas et PPV est le taux de couverture vaccinale des enfants du même âge.

On considère aussi les données de suivis sérologiques effectués dans ces mêmes pays.

Efficacité immédiate

Pour la vaccination des enfants au cours des premiers mois de vie, les données de la littérature se rapportent quasi-exclusivement à l'expérience anglaise. Trotter et al. (2004)²³ estiment l'efficacité du schéma « accéléré » à trois doses (à 2,3 et 4 mois) à 93% au cours de la première année post-vaccination pour les nourrissons ayant reçu les trois doses [IC95% : 67,0%-99,0%]. Balmer et al. (2002)²⁴ fournissent une estimation de l'efficacité vaccinale en fonction de l'âge à la vaccination et du nombre de doses administrées. Pour les enfants de 2 à 5 mois recevant les trois doses, l'efficacité vaccinale s'établit à 91,5% [IC95% : 64,9%-98,0%]. Dans la même classe d'âge, pour les enfants ayant reçu deux ou trois doses, l'efficacité diminue à 88,6% [IC95% : 58,4%-96,9%]. Elle chute à 79,7% [IC95% : 38,2%-93,3%] lorsqu'on considère l'ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose. La répartition du nombre d'enfants au regard du nombre d'injections n'est pas détaillée dans la publication, il n'est donc pas possible d'estimer l'efficacité associée à deux doses exactement. Dans leur travail de modélisation, sans justification particulière, Trotter et al (2006)²⁵ fixent

²² FARRINGTON CP (1993) Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *International Journal of Epidemiology*; 22: 742-746.

²³ TROTTER CL, ANDREWS NJ, KACZMARSKI EB, MILLER E, RAMSAY ME (2004) Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*; 364: 365-367.

²⁴ Ibid.

²⁵ TROTTER CL, EDMUNDS WJ, RAMSAY ME, MILLER E (2006) Modeling Future Changes to the Meningococcal Serogroup C Conjugate (MCC) Vaccine Program in England and Wales. *Human Vaccines*; 2(2): 68-73.

l'efficacité vaccinale à 50% après deux doses (à 2 et 4 mois). Cependant cette efficacité est considérée pour les 15 mois suivant la vaccination et inclut donc la perte de protection sur cette période.

Au vu de ces données, on estime l'efficacité immédiate des deux premières doses à 85,0%. Dans l'analyse de sensibilité, on retient un intervalle compris entre 80,0% et 90,0%.

Pour la vaccination des enfants âgés de un à deux ans, les données de Trotter et al. (2004)²⁶ peuvent être mobilisées. A cet âge, après une seule dose, l'efficacité du vaccin au cours de la première année s'établit à 88,0% [IC95% : 65,0%-96,0%]. Par ailleurs, il apparaît que le niveau des anticorps post-vaccinaux n'est pas différent selon que l'on considère la première dose dans la seconde année ou le rappel après primo vaccination dans les premiers mois de vie.

Dans l'analyse, l'efficacité de la vaccination entre 1 et 2 ans est fixée à 90,0%, quel que soit le schéma vaccinal considéré (2 doses plus rappel ou 1 dose). Dans l'analyse de sensibilité, on retient un intervalle compris entre 85,0% et 95,0%.

Pour la vaccination des enfants de deux ans ou plus, des adolescents et des jeunes adultes, l'information utile est de nouveau fournie par Trotter et al. (2004)²⁷. L'efficacité vaccinale reste très élevée dans toutes les classes d'âge. Elle varie entre 98,0% [IC95% : 90,0%-100,0%] chez les enfants d'âge préscolaire (entre 3 et 4 ans) et 96,0% [IC95% : 89,0%-99,0%] chez les adolescents (entre 11 et 16 ans).

Dans l'analyse, on retient une efficacité vaccinale de 95,0% pour les enfants de deux ans ou plus. Dans l'analyse de sensibilité, on considère un intervalle compris entre 90,0% et 100,0%.

Perte d'immunité (durée de protection)

La durée de protection est mal connue. Il s'agit pourtant d'un paramètre important dans la mesure où il conditionne :

- la nécessité d'un rappel au début de l'adolescence lorsque l'incidence des IIM C augmente à nouveau ;
- l'importance de l'immunité de groupe, puisque celle-ci dépend du nombre d'individus protégés par la vaccination dans la population.

Le modèle fait l'hypothèse d'un taux de perte constant en fonction du temps. La durée moyenne de protection est donc numériquement égale à l'inverse du taux de perte considéré.

Pour les enfants vaccinés au cours des premiers mois de vie, la perte d'immunité semble très rapide. Dans un délai de quatre ans, l'efficacité du vaccin devient nulle pour les enfants anglais soumis au schéma accéléré à trois doses (à 2,3 et 4 mois) [Trotter et al. (2004)²⁸]. Les données sérologiques confirment la chute rapide des taux d'anticorps post-vaccinaux chez les jeunes enfants. Borrow et al. (2002)²⁹ montrent qu'un an après la vaccination (selon le schéma à 3 doses), seuls 46% des enfants anglais ont un titre d'anticorps sériques bactéricides supérieur au seuil de protection, fixé à 1:8. Ce pourcentage tombe à 12% après quatre ans de

²⁶ Ibid.

²⁷ Ibid.

²⁸ Ibid.

²⁹ BORROW R, GOLDBLATT D, ANDREWS N, SOUTHERN J, ASHTON L, DEANE S et al. (2002) Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after

suit. Dans l'étude d'Andrew et al. (2003)³⁰, en considérant le même seuil de protection (1:8), l'efficacité vaccinale à court terme (dans le premier mois suivant la vaccination) s'établit à 98,0% [IC95% : 85,0%-100,0%]. Neuf mois après la vaccination, en retenant le même seuil, le pourcentage d'enfants protégés tombe à 47,0% [IC95% : 29,0%-61,0%]. En supposant que la perte d'immunité est constante, les données de Borrow et al conduisent à estimer la perte d'immunité à 50% par an, soit une durée de protection moyenne de deux ans. A partir des données d'Andrews, la perte d'immunité peut être estimée à 65% par an, soit une durée de protection de 18 mois environ. Dans leur modélisation, Trotter et al (2006)³¹ retiennent une durée de protection de 15 mois pour le schéma à deux doses à 2 et 4 mois (soit un « *waning* » de 80% par an).

Dans le scénario de base, on retient un taux de perte d'immunité de 65% par an (soit une durée de protection moyenne de 18 mois) pour les sujets vaccinés au cours des premiers mois de vie. Dans l'analyse de sensibilité, ce taux varie entre 50% et 80%.

Chez les jeunes enfants vaccinés au-delà de un an, la décroissance des taux d'anticorps reste importante.

Les données de suivi post-vaccinal en Angleterre montrent que l'efficacité moyenne pour les enfants vaccinés entre 1 et 2 ans avec une seule dose passe de 88,0% [IC95% : 65,0%-96,0%] moins de un an après la vaccination à 61,0% [IC95% : -327,0%-94,0%] au-delà, jusqu'à quatre ans [Trotter et al. (2004)³²]. Au vu de l'amplitude de l'intervalle de confiance, on notera que l'efficacité vaccinale ne peut être considérée comme différente de zéro à distance de l'injection dans cette classe d'âge (mais les effectifs sur lesquels repose cette estimation, et donc sa puissance, sont faibles). Si on retient les valeurs moyennes d'efficacité et un délai entre les deux mesures de trois ans, la perte de protection clinique peut être estimée à 10% par an. Ce calcul sous-estime la perte d'immunité puisque celle-ci survient au cours du temps et non pas à trois ans exactement. L'analyse peut être complétée au regard des données de sérologie publiées. Selon Andrew et al. (2003), le pourcentage d'enfants de 12 à 23 mois protégés (au seuil de 1:8) passe de 90,0% un mois après la vaccination [IC95% : 79,0%-95,0%] à 72,0% après 7 mois [IC95% : 57,0%-82,0%]. Selon McVernon et al. (2002)³³ et Snape et al. (2005)³⁴, seuls 27% des enfants vaccinés entre 1 et 3 ans restent protégés à deux ans, 25% à trois ans. Au regard de ces données, la perte d'immunité peut être estimée entre 35% et 50% par an. Aux dires des experts consultés au cours de la réalisation de ce travail, la durée de protection de la vaccination dans la seconde année de vie est comprise entre 5 et 10 ans.

On retient donc un taux de perte d'immunité de 15% par an pour les individus vaccinés au cours de la deuxième année de vie, correspondant à une durée moyenne de protection de 6,67 ans. Dans l'analyse de sensibilité, ce taux varie entre 10% et 35%.

³⁰ ANDREWS N, BORROW R, MILLER E (2003) Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from post licensure surveillance in England. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*; 10(5): 780-786.

³¹ Ibid.

³² Ibid.

³³ MCVERNON J, MACLENNAN J, BUTTERY J, OSTER P, DANZIG L, MOXON ER (2002) Safety and immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four-year-old children. *Pediatr Infect Dis J*; 21: 747-53.

³⁴ SNAPE MD, KELLY DF, GREEN B, MOXON ER, BORROW R, POLLARD AJ (2005) Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*; 24: 128-31.

Au-delà (mais la limite d'âge demeure incertaine), la protection conférée par la vaccination semble plus longue. Les données de Trotter et al. (2004)³⁵ montrent que l'efficacité du vaccin diminue peu au-delà de trois ans après vaccination. Dans la classe d'âge des 3-4 ans, l'efficacité passe de 98,0% [IC95% : 90,0%-100,0%] au cours de la première année à 93,0% [IC95% : 78,0%-98,0%] à quatre ans. De même, chez les 11-16 ans, l'efficacité varie de 96,0% [IC95% : 89,0%-99,0%] à 90,0% [IC95% : 77,0%-96,0%] au cours du même laps de temps. La perte d'immunité peut donc être estimée à moins de 3% par an. Snape et al. (2008)³⁶ mesurent le titre d'anticorps chez des adolescents et des jeunes adultes de 11 à 20 ans vaccinés entre 6 et 15 ans avec une seule dose. 81,4% restent protégés cinq ans après la vaccination [IC95% : 89,0%-99,0%]. En stratifiant l'échantillon plus finement au regard de l'âge, 75,5% des enfants vaccinés entre 6 et 7 ans ont un titre supérieur à 1:8 cinq ans après l'injection.

Compte tenu de l'importance de l'immunité de groupe, en adoptant une attitude conservatrice par rapport à la vaccination, on retient un taux de perte d'immunité de 10% par an pour les individus vaccinés au-delà 24 mois. Dans l'analyse de sensibilité, ce taux varie entre 5% et 15%.

Le tableau ci-dessous reprend les hypothèses retenues quant à la valeur des différents paramètres d'efficacité vaccinale dans le scénario de base et dans le cadre de l'analyse de sensibilité.

Tableau 2 : Paramètres d'efficacité vaccinale

Age à la vaccination	Efficacité immédiate		Perte d'immunité (durée de la protection)	
	Scénario de base	Analyse de sensibilité*	Scénario de base	Analyse de sensibilité**
A 6 mois	85%	80%-90%	65% (18 mois)	50%-80%
A 12 ou 18 mois	90%	85%-95%	15% (~ 6,5 ans)	10%-35%
A 24 mois et au-delà	95%	90%-100%	10% (10 ans)	5%-15%

* hypothèses défavorable – favorable ** hypothèses favorable – défavorable

Pour tester la sensibilité des résultats du modèle vis-à-vis de la valeur des paramètres d'efficacité vaccinale, trois scénarios sont considérés : un scénario de base qui reprend les hypothèses médianes vis-à-vis de l'efficacité immédiate de la vaccination et de la perte d'immunité, un scénario favorable qui prend en compte les hypothèses hautes en matière d'efficacité immédiate de la vaccination et les hypothèses basses en matière de perte d'immunité et un scénario défavorable qui, à l'inverse, considère les hypothèses basses en matière d'efficacité immédiate de la vaccination et les hypothèses hautes en matière de perte d'immunité.

³⁵ Ibid.

³⁶ Ibid.

- **Données de létalité**

Les données concernant la létalité proviennent de la DO 2003-2007. Sur cette période, la définition des cas d'IIM C intègre les *purpura fulminans*. Le taux de létalité s'établit à 15,4%. Il varie selon l'âge de survenue de l'infection. Il passe de 10,0% chez les enfants entre 5 et 14 ans à 23,30% chez les sujets de 50 ans et plus.

Tableau 3 : Létalité des IIM C par âge
France, Déclaration obligatoire, 2003-2007

Age	Décès	Total	Létalité
0-5 mois	7	41	17,07 %
6-11 mois	8	43	18,60 %
1-4 ans	22	180	12,22 %
5-14 ans	17	170	10,00 %
15-29 ans	52	302	17,22 %
30-49 ans	9	65	13,85 %
50 ans et plus	24	103	23,30 %
Total	139	904	15,38 %

Une variation de 20% de la létalité autour du taux moyen a été retenue dans le cadre de l'analyse de sensibilité.

- **Données sur les séquelles à long terme**

Les données sur les séquelles à long terme des IIM C sont parcellaires. Les séquelles connues au moment de la déclaration du cas sont renseignées dans la DO. Mais, les séquelles les plus graves, comme les troubles intellectuels ou cognitifs, sont diagnostiquées ou évaluées plus tardivement et de ce fait, échappent à la déclaration. Nous utilisons les données issues de la DO pour l'hypothèse basse. Les données de la littérature incluant les séquelles à long terme ont été mobilisées pour l'hypothèse haute (à noter cependant que peu d'études détaillées existent pour les IIMC et que les taux rapportés sont très variables d'une étude à l'autre [BARAFF et al (1993)³⁷, ERICKSON et al (1998)³⁸, HEALY et al (2002)³⁹]). L'hypothèse de base prend en compte les valeurs moyennes entre ces deux estimations.

³⁷ BARAFF LJ, LEE SI, SCHRIGER DL (1993) Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.*; 12(5): 389-94.

³⁸ ERICKSON L, DE WALS P (1998) Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994. *Clin Infect Dis.*; 26(5): 1159-64.

³⁹ HEALY CM, BUTLER KM, SMITH EO, HENSEY OP, BATE T, MOLONEY AC, MACMAHON P, COSGROVE J, CAFFERKEY MT (2002) Influence of serogroup on the presentation, course, and outcome of invasive meningococcal disease in children in the Republic of Ireland, 1995-2000. *Clin Infect Dis.*; 34(10): 1323-30.

Tableau 4 : Létalité des IIM C par âge
Synthèse des données de la DO 2003-7 et des données de la littérature

Séquelles	Hypothèse médiane	Hypothèse basse	Hypothèse haute
<i>Moins de 18 ans</i>			
Nécroses cutanée, cicatrices	5,89%	1,97%	9,81%
Amputation membre	1,62%	0,58%	2,61%
Amputation phalanges, orteils	1,24%	1,17%	1,30%
Surdité	2,55%	1,09%	4,00%
Déficit moteur	0,80%	0,66%	0,94%
Retard de développement	0,93%	0,88%	0,98%
<i>18 ans et plus</i>			
Nécroses cutanée, cicatrices	9,13%	2,14%	16,12%
Amputation membre	2,44%	0,59%	4,29%
Amputation phalanges, orteils	1,67%	1,19%	2,15%
Surdité	1,87%	1,07%	2,66%
Déficit moteur	1,13%	0,71%	1,54%
Retard de développement	2,05%	2,49%	1,61%

Données économiques

- *Coût du vaccin*

Le prix du vaccin s'établit à 38€ par dose pour Meningitec® selon le Vidal 2007. Il n'existe pas de prix conseillé pour les deux autres spécialités. Le prix de 38€ est supposé s'appliquer aux trois vaccins actuellement commercialisés en France (Meningitec®, Menjugate® et NeisVac®).

Lors de la survenue d'épisodes épidémiques locaux, le Ministère de la Santé obtient les vaccins à un prix moyen de 10€. Le prix minimum auquel le vaccin pourrait être proposé et remboursé, en cas de recommandation vaccinale, peut être estimé à 15€ en prenant en compte les marges des grossistes-répartiteurs et des pharmaciens d'officine.

Les mêmes coûts ont été considérés pour une vaccination effectuée en milieu libéral et en secteur public, sur la base de la tendance croissante à l'achat en officine pour les enfants suivis en PMI.

Les deux prix, 15€ et 38€, sont successivement considérés dans l'analyse coût-efficacité.

- *Coût de l'administration du vaccin*

Le coût d'administration intègre le coût des consultations. Avant 2 ans, on considère que la vaccination intervient au cours d'une consultation motivée par une autre raison médicale (par exemple, une autre vaccination) dans 50% des cas. Après 2 ans, la vaccination fait l'objet d'une consultation spécifique. Le recours au pédiatre et à la PMI décroît avec l'âge. Après 5 ans, la majorité des vaccinations est réalisée par le généraliste. Les contributions respectives

de ces types de vaccinateurs ont été estimées sur la base de données provenant de l'Assurance-Maladie et d'IMS-Health.

Le coût d'une consultation en PMI a été considéré égal à celui d'une consultation chez le médecin généraliste, sur la base de la tendance croissante à la facturation de ces coûts par les Conseils Généraux à l'Assurance-Maladie. Le coût d'administration selon l'âge figure dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Coût de l'administration du vaccin

Age	Consultation	Médecin généraliste	Pédiatre	PMI	Coût moyen
Moins d'un an	50% de cons. additionnelle	42,5%	42,5%	15,0%	12,33€
1-2 ans	50% de cons. additionnelle	67,0%	23,0%	10,0%	12,61€
2-5 ans	100% de cons. additionnelle	71,0%	24,0%	5,0%	24,47€
6-10 ans	100% de cons. additionnelle	90,0%	10,0%	0,0%	22,60€
Plus de 10 ans	100% de cons. additionnelle	100,0%	0,0%	0,0%	22,00€

Le coût des événements indésirables liés à la vaccination ne sont pas pris en considération compte tenu de leur rareté et du caractère bénin des événements rapportés par la pharmacovigilance.

- **Coûts hospitaliers**

- Coût des épisodes de méningite et septicémie

Une extraction spécifique sur les bases de données individuelles de l'échelle nationale des coûts (ENC) des années 2004, 2005 et 2006 a été effectuée par le service Valorisation et Synthèse de l'ATIH pour évaluer le coût des séjours hospitaliers pour méningite (code A390) et septicémie (codes A391, A392, ou A394). Les fréquences des méningites et des septicémies sont issues des données de la DO entre 2003 et 2007. Selon l'âge, le coût moyen du séjour hospitalier pour une méningite ou une septicémie varie de 4915€ à 9862€.

Tableau 6 : Coût des épisodes de méningite et septicémie

Age	Diagnostic	Fréquence	Coût moyen (2004-2006)	
Moins d'un an	Méningite	73,0%	10263€	9862€
	Septicémie	25,7%	9242€	
1-4 ans	Méningite	80,1%	5321€	6084€
	Septicémie	19,2%	9491€	
5-14 ans	Méningite	68,5%	5383€	6216€
	Septicémie	30,1%	8394€	
15-19 ans	Méningite	76,7%	8796€	9122€
	Septicémie	22,7%	10493€	
20-49 ans	Méningite	74,0%	5022€	4915€
	Septicémie	24,9%	4831€	
50 ans et plus	Méningite	64,2%	5022€	5022€
	Septicémie	35,8%	5022€	

- Coût des amputations

Les coûts hospitaliers des amputations sont estimés par le coût moyen pondéré des GHM pour lesquels l'amputation d'un membre, de phalanges ou d'orteils⁴⁰ constitue le diagnostic principal. Le coût moyen de l'amputation de phalanges ou d'orteils s'élève à 2661€, celui de l'amputation d'un membre à 5167€.

- **Coût des séquelles de long terme (coût du handicap)**

Le coût des séquelles de long terme atteint 22500€ par an pour les moins de 20 ans et 8000€ par an pour les plus de 20 ans. Ces montants tiennent compte :

- pour les enfants, du surcoût de la scolarité en milieu ordinaire (CLIS, UPI, AVS/EVS, SEGPA, EREA) du coût du transport, du coût des structures de prise en charge (Etablissements d'Education Spéciale, ITEP...) et de l'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) (les données mobilisées pour calculer le coût à long terme des séquelles proviennent de l'Education Nationale⁴¹, de l'enquête ES2006 [Mainguené (2008a, 2008b)^{42,43}], des Lois de Financement de la Sécurité Sociale et de divers rapports publiés sur le handicap⁴⁴) ;
- pour les adultes, du coût des structures de prise en charge (Foyers, MAS, FAM, Etablissements et services d'aide par le travail...), de l'allocation compensatrice pour tierce personne (ACTP) et de la prestation de compensation du handicap (PCH).

Le versement d'éventuels revenus de substitution (notamment le versement de l'allocation d'adulte handicapé, AAH) n'a toutefois pas été intégré dans ce calcul dans la mesure où les coûts indirects ne sont pas pris en compte dans l'analyse.

Le détail des estimations est fourni dans une annexe au présent rapport.

⁴⁰ S98.1: Amputation traumatique d'un orteil ; S98.2: Amputation traumatique de deux orteils ou plus ; S68.0: Amputation traumatique du pouce (complète) (partielle) ; S68.1: Amputation traumatique d'un autre doigt (complète) (partielle) ; S68.2: Amputation traumatique de deux doigts ou plus (complète) (partielle) ; S68.4: Amputation traumatique de la main au niveau du poignet ; S68.8: Amputation traumatique d'autres parties du poignet et de la main ; S68.9: Amputation traumatique du poignet et de la main, niveau non précisé ; S98.0: Amputation traumatique du pied au niveau de la cheville ; S98.3: Amputation traumatique d'autres parties du pied ; S98.4: Amputation traumatique du pied, niveau non précisé

⁴¹ Repères et références statistiques sur les enseignements, la formation et la recherche, édition 2008, Ministère de l'Education Nationale et Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.
http://media.education.gouv.fr/file/2008/13/0/RERS-2008_34130.pdf

⁴² MAINGENE A (2008a) Les structures pour enfants handicapés en 2006 : un développement croissant des services à domicile. Résultats de l'enquête ES 2006. *Etudes et Résultats*, n° 669, DREES, 8 pages.

⁴³ MAINGENE A (2008b) Les établissements pour adultes handicapés : des capacités d'accueil en hausse. Résultats provisoires de l'enquête ES 2006. *Etudes et Résultats*, n° 641, DREES, 8 pages.

⁴⁴ ENA (2006) La prise en charge des enfants handicapés en France, séminaire de la promotion « république » (2005-2007)
<http://www.ena.fr/index.php?page=ressources/rapports/enfance/handicapes>

Données de qualité de vie

DALY (Disability Adjusted Life Years) et QALY (Quality Adjusted Life Years) permettent de tenir compte simultanément la mortalité et la morbidité. Les QALY pondèrent les années de survie au regard de la qualité de vie. Les QALY sont estimés à partir des préférences de la population sur les états de santé et sont révélés dans le cadre d'un arbitrage entre durée de la survie et qualité de vie par le biais de méthodes expérimentales (arbitrage-temps, loterie standard...). Par convention, un score de 1 correspond à la parfaite santé, un score de 0 au décès. Une intervention efficace accroît le nombre de QALY. Les DALY fonctionnent à l'inverse. Ils traduisent le niveau d'incapacité ou de handicap associé à un état de santé. Un score de 0 traduit l'absence de handicap, un score de 1 correspond au décès. Par conséquent, une intervention efficace réduit le nombre de DALY. Les DALY sont estimés à dire d'experts sur la base d'arbitrages entre groupes de malades à partir de dispositifs expérimentaux (arbitrage-personnes).

L'analyse par QALY repose sur une revue de la littérature. Cette recension peut être effectuée en interrogeant le registre des analyses coût/efficacité initié par l'école de santé publique d'Harvard et actuellement géré par le Center for Evaluation of Value and Risk in Health du Tufts Medical Center⁴⁵. Ce registre recense les résultats de plus de 1400 analyses coût/efficacité publiées. Quatre études concernent les IIM C dans les pays développés.

Le niveau de précision de la description des états de santé varie beaucoup d'une étude à l'autre. Oostenbrink et al. (2002)⁴⁶ et Shepard et al. (2005)⁴⁷ distinguent les différentes séquelles selon leur nature et le degré de sévérité. Bos et al. (2001)⁴⁸ et De Wals (2004) et al.⁴⁹ calculent un score global pour la survie avec séquelles.

⁴⁵ <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx>

⁴⁶ OOSTENBRINK R, OOSTENBRINK JB, MOONS KG, DERKSEN-LUBSEN G, ESSINK-BOT ML, GROBBEE DE, REDEKOP WK, MOLL HA. (2002) Cost-utility analysis of patient care in children with meningococcal signs. *Int J Technol Assess Health Care*; 18(3): 485-96.

⁴⁷ SHEPARD CW, ORTEGA-SANCHEZ IR, SCOTT RD 2ND, ROSENSTEIN NE; ABCs Team (2005) Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics*; 115(5): 1220-32.

⁴⁸ BOS JM, RUMKE HC, WELTE R, POSTMA MJ, JAGER JC (2001) Health economics of a hexavalent meningococcal outer-membrane vesicle vaccine in children: potential impact of introduction in the Dutch vaccination program. *Vaccine*; 20(1-2): 202-7.

⁴⁹ DE WALS P, NGUYEN VH, ERICKSON LJ, GUAY M, DRAPEAU J, ST-LAURENT J (2004) Cost-effectiveness of immunization strategies for the control of serogroup C meningococcal disease. *Vaccine*; 22(9-10): 1233-40.

**Tableau 7 : Scores de qualité de vie (QALY) associée aux différents états de santé
- Recension des études publiées -**

Référence	QALY	Etat de santé
Shepard (2005)	0,060	Séquelles neurologiques
	0,723	Perte d'audition
	0,613	Amputation multiple
	0,710	Amputation unique
	1,000	Cicatrices
De Wals (2004)	0,720	Survie avec séquelle(s)
Oostenbrink (2002)	0,470	Surdité
	0,440	Retard mental modéré
	0,740	Perte d'audition modérée
	0,780	Troubles �pileptiques
	0,680	Handicap locomoteur modéré
	0,280	Séquelles multiples : retard mental modéré, troubles épileptiques et handicap locomoteur
	0,030	Séquelles multiples : retard mental sévère et tétraplégie
Bos (2001)	0,830	Amputations et cicatrices
	0,750	Séquelles neurologiques

Les données sur les QALY sont très variables selon les études au regard de l'outil utilisé pour décrire les  tats de santé et la méthode mobilisée pour révéler les préférences des individus.

La pondération des  tats de santé peut aussi s'effectuer par référence au DALY. Les DALY ont été développés par l'OMS pour apprécier le poids des maladies à travers le monde⁵⁰. Ils reposent sur la description des  tats de santé fournis par l'EQ-5D. A notre connaissance, deux pays ont repris la méthodologie de l'OMS pour mesurer l'état de santé de la population : les Pays-Bas⁵¹ et l'Australie⁵². Le tableau ci-dessous présente les pondérations retenues pour les méningites, les m ningococc mies et les séquelles associées.

⁵⁰ http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/

⁵¹ STOUTHARD M, ESSINK-BOT ML, BONSEL G, BARENDREGT J, KRAMERS P, VAN DE WATER H, GUNNING-SCHEPERS L, VAN DER MAAS P (1997) *Disability Weights for diseases in The Netherlands*. Department of Public Health, Erasmus University, Rotterdam.

⁵² <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/5180>

**Tableau 8 : Scores de qualité de vie (DALY) associée aux différents états de santé
- Recension des études publiées -**

Etat de santé	OMS GBD Update 2004	GDB NL	Australia GDB 2003
Méningite (épisode)	0,615		0,913
Méningite (convalescence, 6 mois)			0,226
Méningococcémie	0,152		
Déficience auditive <i>Congénitale ou acquise au cours de l'enfance :</i>			
• Légère à modérée		0,110	
• Sévère	0,229	0,230	0,234
<i>Acquise chez les adultes :</i>			
• Légère		0,040	
• Modérée		0,120	
• Sévère		0,370	
Déficience mentale			
• Légère (QI : 50-69)		0,290	
• Modérée (QI : 35-49)		0,430	0,250
• Sévère (QI : 20-34)	0,459	0,810	
• Extrême (QI : < 20)		0,760	
• Retard mental (QI : 70-84)		0,090	0,100
Déficience motrice	0,381	0,170	0,170
Troubles épileptiques	0,100	0,110	0,110
Amputation :	0,102		
• Pouce	0,165		
• Doigt	0,102		
• Bras	0,257		0,133
• Orteil	0,102		
• Pied	0,300		
• Jambe	0,300		
Multi handicap		0,760	0,760

Dans cette étude, les DALY de l'OMS sont retenus pour pondérer les années de vie.

Résultats

La présentation des résultats est organisée en trois temps. Les résultats concernant l'importance de l'immunité de groupe dans le modèle sont présentés dans la première section. L'impact épidémiologique de la vaccination est ensuite détaillé, décliné au regard des différentes options de la stratégie vaccinale (choix du schéma vaccinal, définition de la population-cible pour la vaccination de routine et pour le rattrapage, impact d'un rappel à 12 ans...) dans la deuxième section. La troisième section est consacrée aux résultats de l'analyse coût-efficacité.

Les résultats sont présentés en retenant les hypothèses médianes pour l'incidence des IIM C, les taux de létalité et de séquelles, les pondérations DALY affectées aux états de santé et les coûts. Une analyse de sensibilité probabiliste reste à conduire pour intégrer les variations de

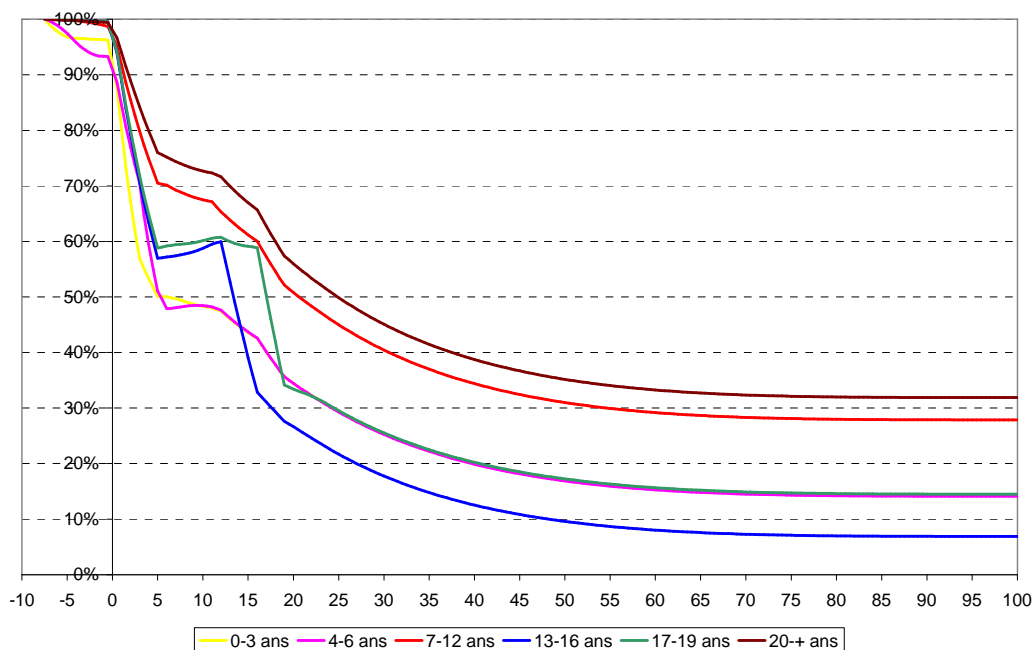
ces paramètres autour des valeurs médianes. La sensibilité des résultats du modèle est analysée de manière déterministe au regard des trois paramètres suivants qui apparaissent comme les plus importants dans les études publiées : le prix du vaccin, le taux d'actualisation des conséquences de santé et les données quant à l'efficacité de la vaccination (efficacité immédiate et perte d'immunité).

L'immunité de groupe

Le graphique ci-dessous illustre l'importance de l'immunité de groupe dans le modèle. Il représente le taux de réduction, pour les individus non vaccinés, de l'incidence des IIM C au sein de chaque classe d'âge en fonction du temps lorsque l'on vaccine en routine les 1-2 ans (CV=80%) avec un rattrapage des moins de 20 ans sur une période de 5 ans (CV=50%) et un rappel à 12 ans pour les sujets vaccinés avant deux ans (CV=80%).

Graphique 4 : Réduction de l'incidence des IIM C pour les individus non vaccinés ($h_i(t)$) sous le schéma vaccinal suivant :

Vaccination de routine des 1-2 ans (CV=80%)
Rattrapage des 2-20 ans (CV=50%) sur 5 ans, rappel à 12 ans (CV=80%)



Le graphique 4 montre que l'immunité de groupe est importante et bénéficie principalement aux classes d'âge les plus jeunes. A l'horizon de cinq ans, en considérant la stratégie de référence S3, environ 50% des IIM C peuvent être évitées dans les classes d'âge les plus jeunes. A long terme, une fois l'immunité de groupe pleinement installée, l'incidence des IIM C est réduite de 80%, voire 90%.

Pour l'interprétation du graphique 4, il est utile de rappeler que, compte tenu de la structure de la matrice des contacts retenue, les contacts à l'intérieur de chaque classe d'âge jouent un rôle prépondérant pour le développement de l'immunité de groupe mais la classe d'âge « 20-24 ans » a un impact important pour toutes les classes d'âge. Cela tient à la fréquence du portage à cet âge. Le lecteur intéressé à connaître les valeurs des paramètres z_{ij} , qui mesurent l'impact

de la diffusion de la vaccination au sein de la classe d'âge j sur l'incidence des IIM C dans la tranche d'âge i , est renvoyé à l'annexe 1 du présent rapport.

Les graphiques suivants présentent l'impact des scénarios de vaccination avec et sans prise en compte de l'immunité de groupe (respectivement AC IG et SS IG en légende)

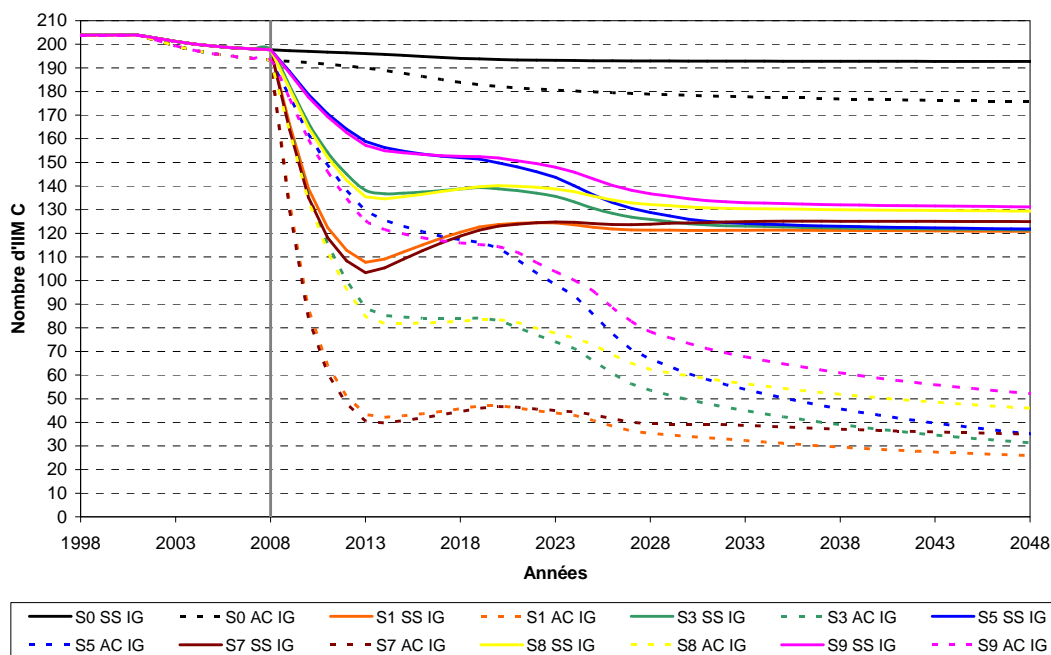
Impact épidémiologique de la vaccination

L'ensemble des scénarios ne peut être présenté dans le corps du rapport. Seuls quelques scénarios sont détaillés ci-dessous pour analyser l'impact sur l'incidence des IIM C des principales variables de décision. Le lecteur souhaitant consulter l'ensemble des résultats est invité à consulter l'annexe 2.

Choix du schéma vaccinal

Au regard de l'impact sur l'incidence des IIM C, il n'y a pas de différence très importante quand on compare les stratégies S1, S3 et S5 avec respectivement les stratégies S7, S8 et S9. Les trois premières stratégies visent les enfants à 12 mois alors que les trois dernières portent sur les petits nourrissons (vaccination à 2 et 4 mois plus rappel à 12 mois). Le niveau d'équilibre à long terme de l'incidence varie peu selon la stratégie considérée. L'ordonnancement des stratégies au regard du taux d'incidence à long terme tient aux niveaux de couverture vaccinale aux différents âges, particulièrement le taux de couverture vaccinale atteint pour le rattrapage. Le niveau d'incidence le plus bas est obtenu pour la stratégie S1. Suivent les stratégies S3, S5, S7 puis S8 et S9. A court terme, l'efficacité des stratégies visant les petits nourrissons apparaît comme légèrement meilleure que celle des stratégies visant les enfants à 12 mois. La différence est cependant très faible. Les stratégies se croisent au moment du rappel puisque on considère que 80% des enfants vaccinés avant deux ans bénéficient de ce rappel. Le nombre de sujets bénéficiant de ce rappel est donc plus important pour les stratégies visant les enfants à un an (CV=80%) que celle visant les petits nourrissons (CV=65%).

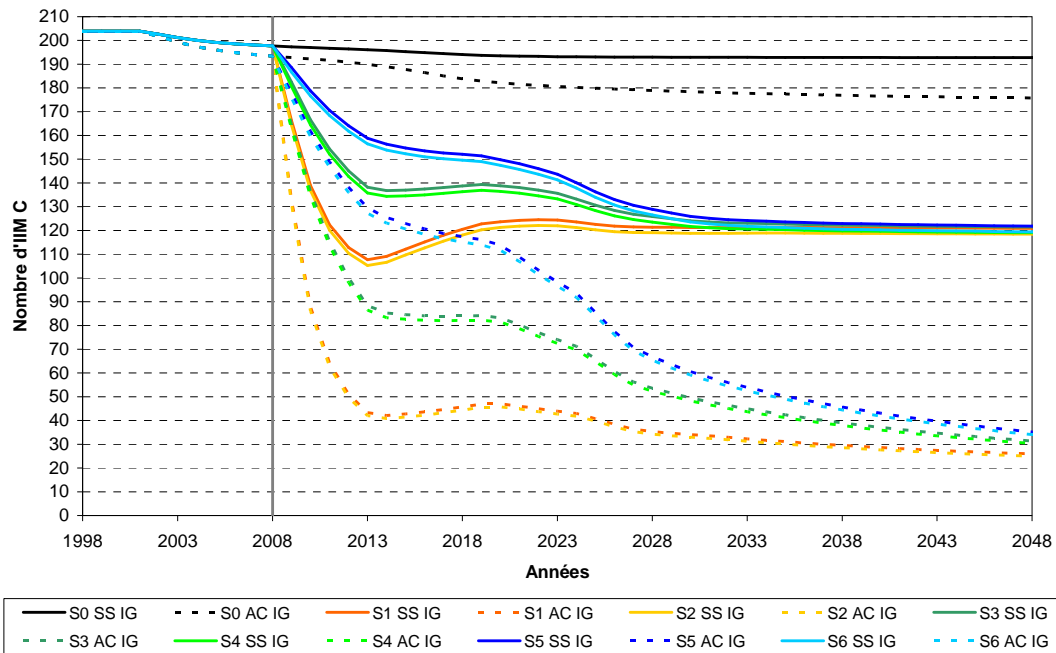
Graphique 5 : Choix du schéma vaccinal (trois doses versus 1 dose)
Comparaison des stratégies S1, S3 et S5 d'une part, S7, S8 et S9 d'autre part



	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV	
S1	0%	80%	2	20	5 ans	80%
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%
S5	0%	80%	2	20	5 ans	30%
S7	65%	-	1	20	5 ans	80%
S8	65%	-	1	20	5 ans	50%
S9	65%	-	1	20	5 ans	30%

Pour les stratégies vaccinales visant les enfants de un an, le fait que des parents (30%) fassent vacciner leurs enfants au cours de la première année ne modifie pas de manière sensible la dynamique de l'incidence des IIM C.

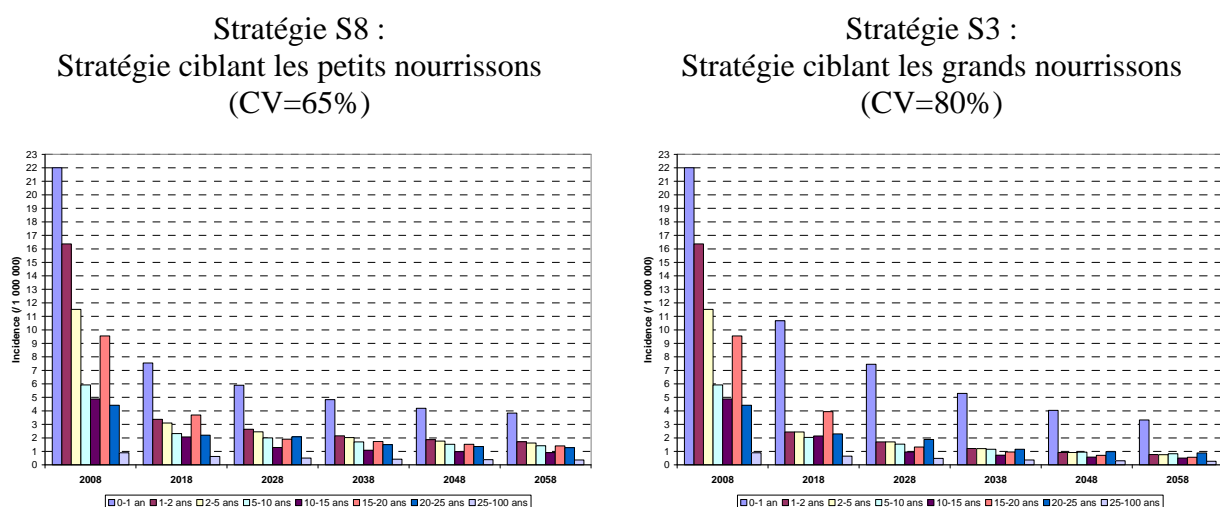
Graphique 6 : Impact de la vaccination « avancée »
 Comparaison des stratégies S1, S3 et S5 d'une part, S2, S4 et S6 d'autre part



	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans	
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV		
S1	0%	80%	2	20	5 ans	80%	80%
S2	30%	80%	2	20	5 ans	80%	80%
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S4	30%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S5	0%	80%	2	20	5 ans	30%	80%
S6	30%	80%	2	20	5 ans	30%	80%

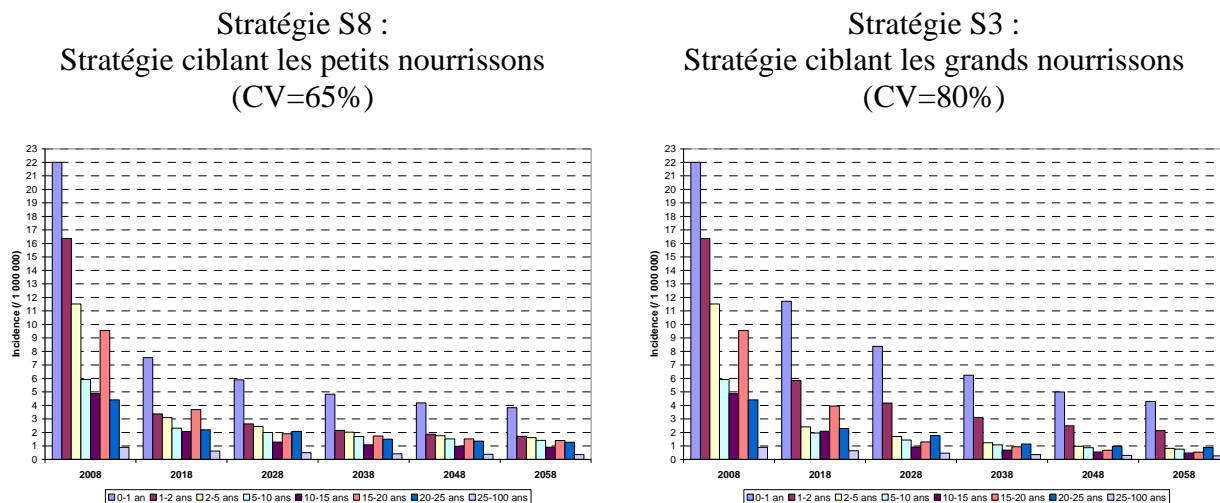
Si on choisit comme population-cible de la vaccination les enfants de 12 ou 18 mois, les petits nourrissons ne bénéficient d'aucune protection directe. Ils sont protégés indirectement grâce à l'action de la vaccination sur le portage. Quel est le prix à payer pour cette stratégie en termes de cas non évités chez les petits nourrissons ? Pour illustrer ce point, l'évolution du taux d'incidence des IIM C par classe d'âge est calculée. Avec la stratégie S8 qui cible les petits nourrissons (taux de couverture : 65%), le taux d'incidence des IIM C dans la classe d'âge des 0-1 ans chute de 22 par million à 7,5. Avec la stratégie S3 qui cible les enfants de 1 an (taux de couverture : 80%), le taux d'incidence des IIM C passe de 22 par million à 10,7. Le nombre de cas potentiellement évitables en retenant S8 au lieu de S3 est donc d'environ 3 cas par an à court terme (pour une cohorte d'environ 800.000 naissances). Cet effet s'estompe puis disparaît avec le temps.

**Graphique 7 : Choix du schéma vaccinal (trois doses versus 1 dose)
Impact sur les taux d'incidence par âge, comparaison des stratégies S3 et S8
Vaccination à 12 mois pour S3**



La modification de l'âge de la vaccination (18 mois au lieu de 12 mois) ne modifie les conclusions que de manière marginale (Cf. Graphique 8 ci-dessous).

**Graphique 8 : Choix du schéma vaccinal (trois doses versus 1 dose)
Impact sur les taux d'incidence par âge, comparaison des stratégies S3 et S8
Vaccination à 18 mois pour S3**



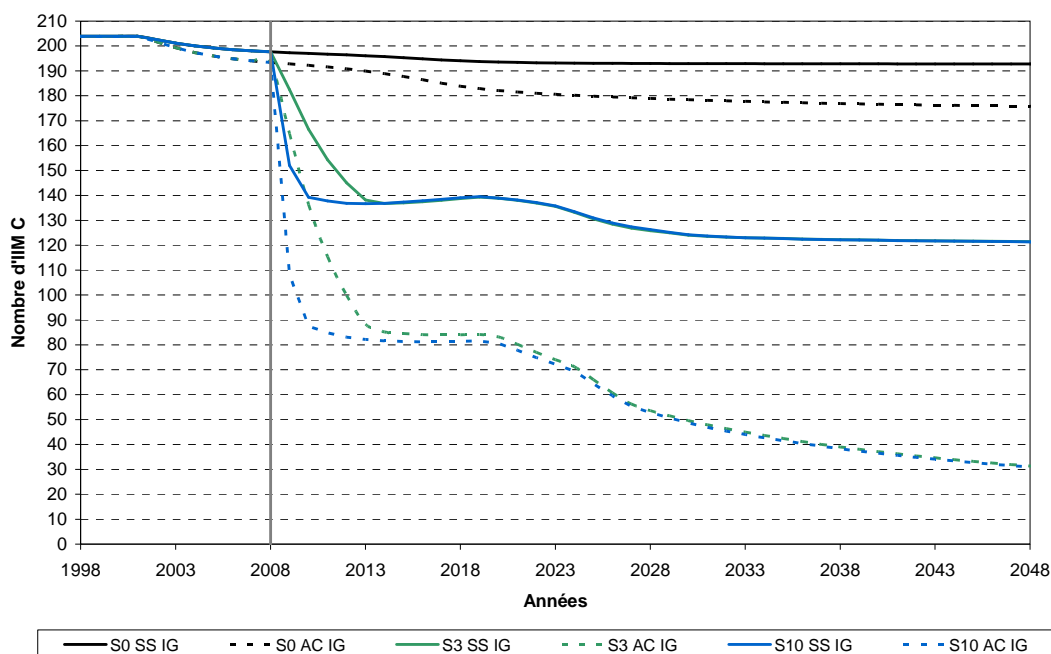
	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans	
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV		
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S8	65%	-	1	20	5 ans	50%	80%

Impact de la durée du rattrapage

L'impact de la durée du rattrapage (1 an versus 5 ans) peut être appréhendé au travers de la comparaison des stratégies S3 et S10. La durée du rattrapage ne modifie pas les équilibres de

long terme. A court terme, au regard du nombre cumulé de cas, il y a un gain à accélérer le rattrapage, la réduction du nombre de cas annuels à un niveau inférieur à 100 cas par an étant atteinte plus rapidement.

**Graphique 9 : Impact de la durée du rattrapage (un an versus 5 ans)
Comparaison des stratégies S3 et S10**



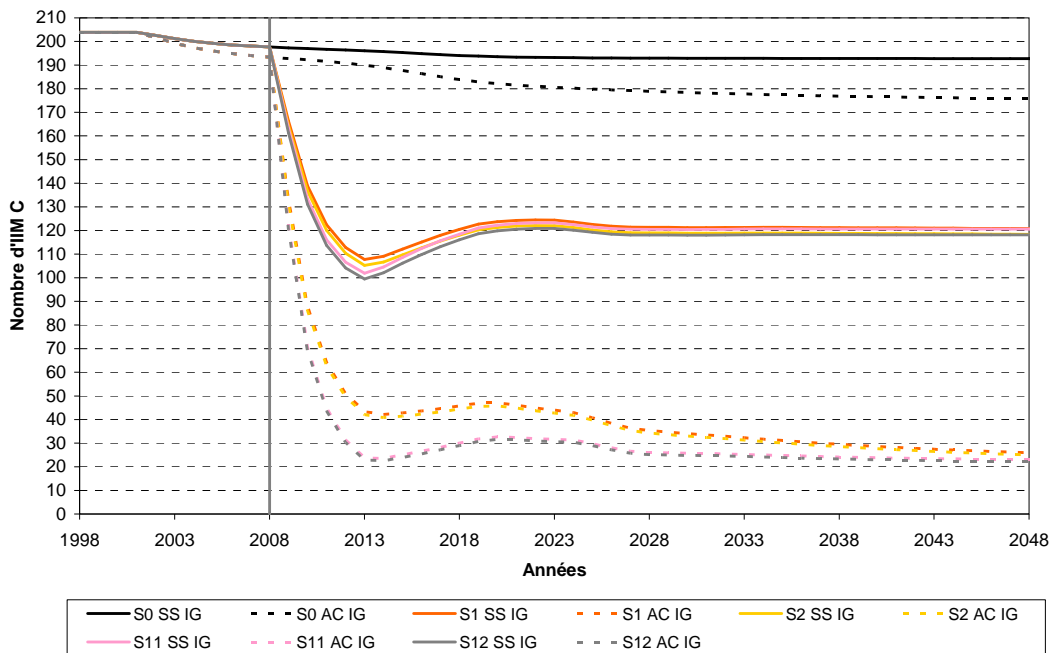
	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans	
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV		
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S10	0%	80%	2	20	1 an	50%	80%

Définition de la population cible pour le rattrapage

L'élargissement de la population-cible pour le rattrapage, en portant la limite d'âge supérieure de 20 à 25 ans, modifie peu l'impact de la vaccination lorsque l'on ne considère que l'effet direct. L'incidence des IIM C entre 20 et 25 ans est faible. L'élargissement de la population-cible du rattrapage a un effet plus significatif lorsque l'immunité de groupe est prise en considération. A court terme, cet élargissement permet, pour une couverture de 80 %, un gain d'environ 20 cas par an. A long terme, l'impact de cet élargissement est nul puisque toutes les générations auront été couvertes par la vaccination de routine.

L'intérêt de l'élargissement de la population-cible varie selon le taux de couverture atteint dans le cadre du rattrapage. Plus le taux de couverture du rattrapage est élevé, moins l'élargissement de la population-cible se justifie.

Graphique 10 : définition de la population-cible pour le rattrapage
 Comparaison S1 et S2 versus S11 et S12, taux de couverture du rattrapage : 80%



	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV	
S1	0%	80%	2	20	5 ans	80%
S2	30%	80%	2	20	5 ans	80%
S11	0%	80%	2	25	5 ans	80%
S12	30%	80%	2	25	5 ans	80%

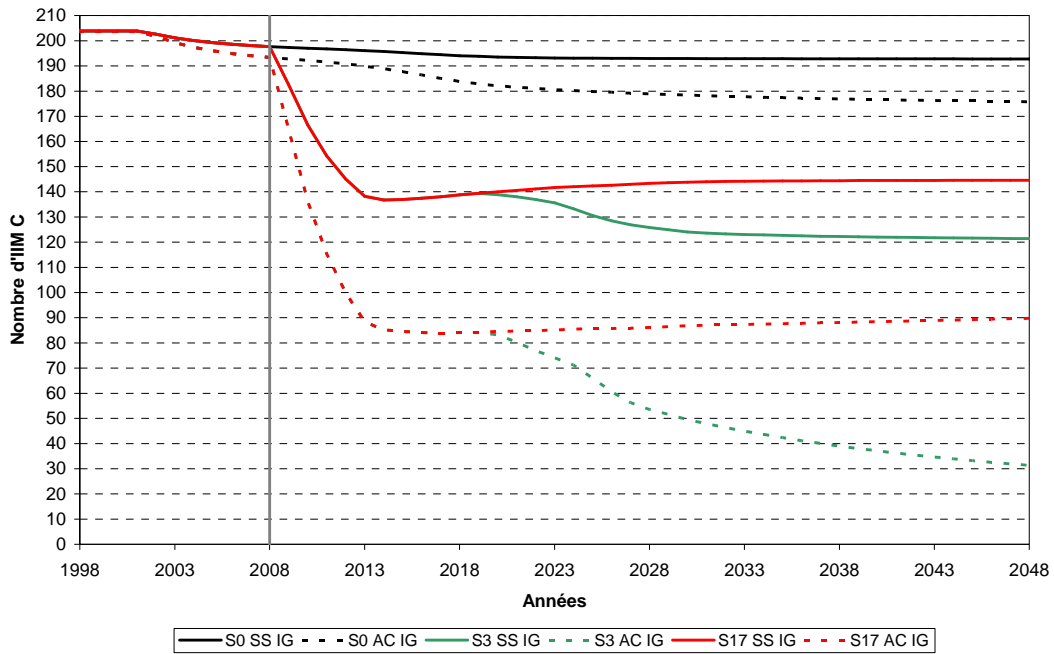
Impact du rappel à 12 ans

Au regard de la durée de protection conférée par la vaccination aux jeunes âges et du pic d'incidence des IIM C à l'adolescence, il est probable qu'un rappel à 12 ans s'impose. La nécessité d'un rappel à 12 ans a été prise en compte dans l'ensemble des stratégies évaluées. Le rappel à 12 ans concerne 80% des enfants vaccinés avant deux ans. L'impact épidémiologique de ce rappel peut être appréhendé au travers de la comparaison des stratégies S3 et S17.

Les niveaux d'incidence de long terme sont fortement affectés par le rappel à 12 ans. L'écart entre les stratégies S3 et S17 est plus marqué lorsque l'immunité de groupe est prise en considération.

Graphique 11 : Impact du rappel à 12 ans (CV=80%)

Comparaison des stratégies S3 et S17, perte d'immunité : hypothèses médianes



	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans	
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV		
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S17	0%	80%	2	20	5 ans	50%	Non

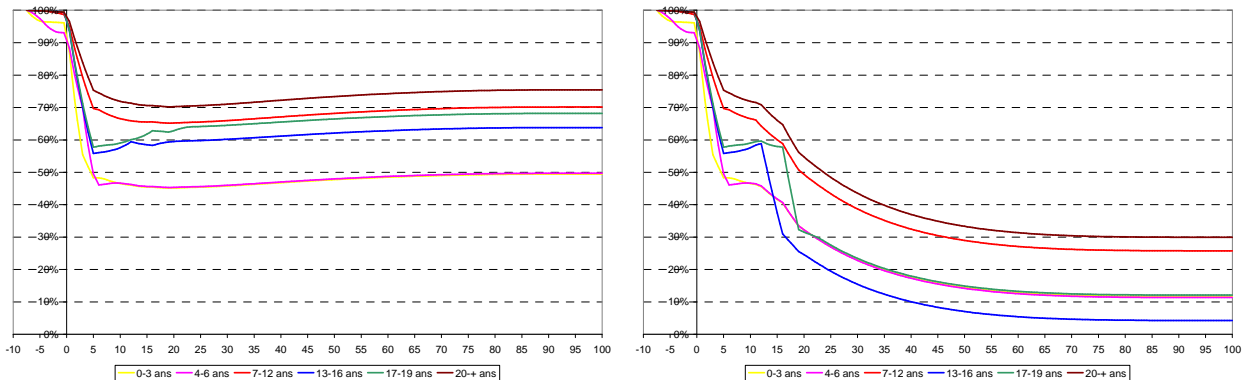
L'importance du rappel au regard de l'action sur le portage peut être illustré par les deux graphiques ci-dessous. Ces graphiques représentent les taux de réduction de l'incidence des IIM C pour les personnes non vaccinées selon l'âge à différentes dates. Sans rappel, l'immunité de groupe se stabilise, voire s'érode au cours du temps sous l'effet du « *waning* ». Le rappel modifie la dynamique du système et renforce la protection des sujets non vaccinés de manière importante.

Graphique 12 : Impact du rappel à 12 ans (CV=80%)

Impact sur l'immunité de groupe

Stratégie S17
Sans rappel à 12 ans

Stratégie S3
Avec rappel à 12 ans

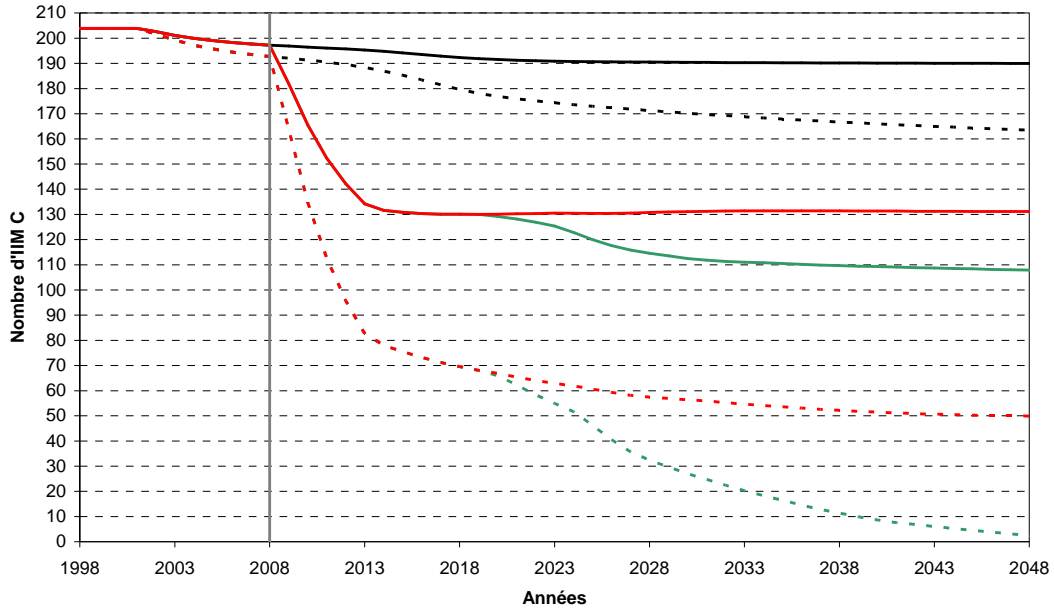


	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans	
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV		
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S17	0%	80%	2	20	5 ans	50%	Non

L'impact du rappel dépend de la durée des hypothèses faites quant à la durée de protection conférée par la vaccination.

Graphique 13 : Impact du rappel à 12 ans (CV=80%)

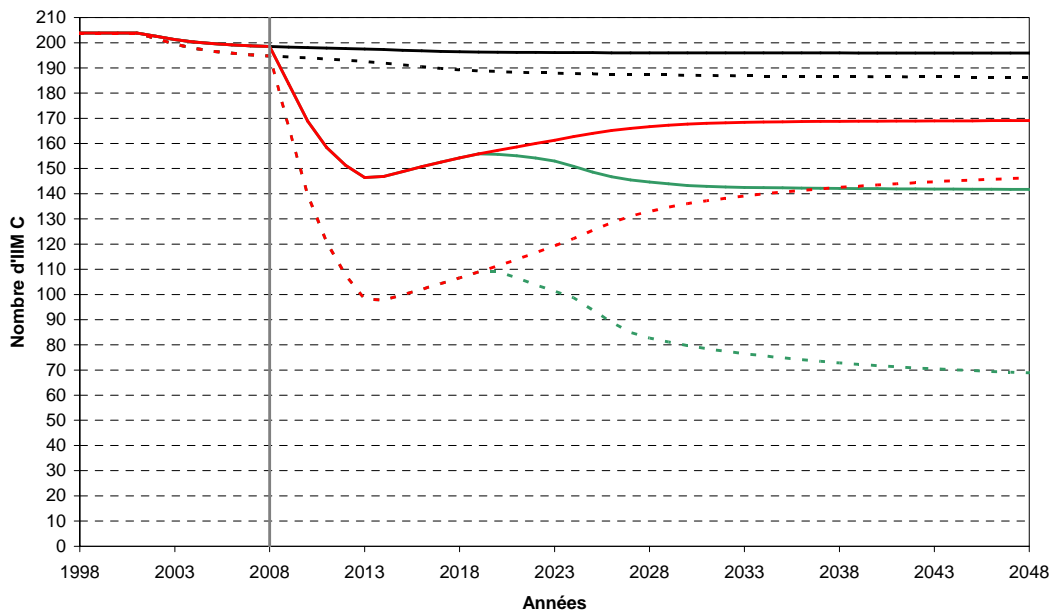
Comparaison des stratégies S3 et S17, perte d'immunité : hypothèses basses



	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans	
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV		
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S17	0%	80%	2	20	5 ans	50%	Non

Graphique 14 : Impact du rappel à 12 ans (CV=80%)

Comparaison des stratégies S3 et S17, perte d'immunité : hypothèses hautes



	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans	
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV		
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S17	0%	80%	2	20	5 ans	50%	Non

Lorsque l'on considère les hypothèses de durée de protection les plus favorables à la vaccination, le rappel à 12 ans peut conduire à l'élimination des IIM C à long terme. Lorsqu'on retient les hypothèses de durée de protection les plus défavorables à la vaccination, le rappel évite que l'incidence n'augmente à nouveau.

Etude coût-efficacité

L'arbitrage coût/efficacité pour les différentes stratégies vaccinales est représenté graphiquement dans un plan où l'efficacité de la stratégie figure en abscisse et le coût en ordonnée. Il s'agit du différentiel d'efficacité et de coût par rapport à la situation sans vaccination de routine (mais tenant compte de la vaccination « opportuniste »). Chaque stratégie est représentée par une trajectoire (une ligne de couleur) comprenant 5 points. Chaque point correspond à un horizon temporel (20, 40, 60, 80 et 100 ans). Pour aider à l'interprétation de ces données, en l'absence de seuil de référence pour le rapport coût/efficacité en France, deux lignes sont représentées. La première (la plus basse) correspond à un rapport coût/efficacité égal à une année de PIB per capita. La seconde (la plus haute) renvoie à un rapport coût/efficacité égal à trois fois le PIB per capita. A l'instar de l'OMS, les stratégies dont le rapport coût/efficacité est inférieur à un PIB per capita sont considérées comme particulièrement efficaces, les stratégies dont le rapport coût/efficacité se situe entre les deux bornes sont qualifiées de coût/efficaces. L'intérêt d'une stratégie dont le rapport coût/efficacité est supérieur à trois fois le PIB par tête doit être discuté⁵³. Le PIB par tête s'établit à 28700 € en 2006 en France.

Deux unités de mesure de l'efficacité sont retenues : le nombre d'années de vie gagnées et le nombre de DALY épargnés. Le nombre d'années de vie gagnées n'intègre que de la mortalité alors le nombre de DALY épargnés tient compte de la charge de morbidité associée aux séquelles de long terme.

Deux prix de vaccin sont successivement considérés, 15€ et 38€.

En ce qui concerne l'actualisation des coûts et des effets de santé, deux hypothèses sont retenues : dans un premier temps, on retient un taux d'actualisation plus faible pour les conséquences de santé (2%) que pour les coûts (4%)⁵⁴ ; dans un second temps, on actualise les coûts et les conséquences de santé au même taux (4%). La question de l'actualisation fait l'objet de nombreux débats au sein de la communauté des économistes de la santé [Lazaro (2002)⁵⁵, Bos et al. (2005)⁵⁶]. Pour certains auteurs, il faut actualiser les deux termes du rapport coût/efficacité au même taux pour respecter la cohérence inter temporelle des choix. Pour d'autres auteurs, au vu de données empiriques, la préférence pour le présent des individus est différente pour la richesse ou pour la santé. Selon eux, cette observation justifie

⁵³ http://who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html

⁵⁴ Conformément aux recommandations du rapport Lebègue. LEBEGUE D, HIRTZMAN P, BAUMSTARK L (2005) *Le prix du temps et la décision publique*. Commissariat Général au Plan, La Documentation Française, 96 pages. Le taux de 4% est obtenu en supposant un taux de préférence pure pour le présent de 1%, une élasticité de l'utilité marginale de la consommation de 2 et un taux de croissance annuel de 2%. Les auteurs considèrent que le taux de préférence pure pour le présent ne doit pas être pris en compte du point de vue de la collectivité.

⁵⁵ LAZARO A (2002) Theoretical Arguments for the Discounting of Health Consequences. *Where Do We Go from Here? Pharmacoeconomics*; 20(14): 943-961.

⁵⁶ BOS JM, POSTMA MJ, ANNEMANS L (2005) Discounting Health Effects in Pharmacoeconomic Evaluations. *Current Controversies. Pharmacoeconomics*; 23(7): 639-649.

de retenir un taux d'actualisation plus faible pour les conséquences de santé que pour les coûts dans le cadre d'une analyse coût/efficacité. Gravelle et Smith (2001)⁵⁷ montrent que le choix du taux d'actualisation des conséquences de santé doit tenir compte de l'évolution attendue de la valeur accordée par les individus à la santé. Dans le cadre théorique proposé, le taux d'actualisation des coûts est égal à celui retenu pour les conséquences de santé sous deux conditions assez peu réalistes : la santé n'affecte ni le revenu, ni l'utilité de l'agent. Les auteurs recommandent d'appliquer aux conséquences de santé un taux d'actualisation inférieur de 1 à 3,5% à celui appliqué aux coûts. Dans ce travail, on retient un abattement de 2%. A défaut de pouvoir trancher définitivement le débat (même si notre préférence va à une actualisation différenciée des coûts et des conséquences de santé, notamment dans le cadre de l'évaluation de programmes de prévention), conformément aux recommandations du Collège des Economistes de la Santé français, on étudie la sensibilité des résultats au choix du taux d'actualisation pour les conséquences de santé.

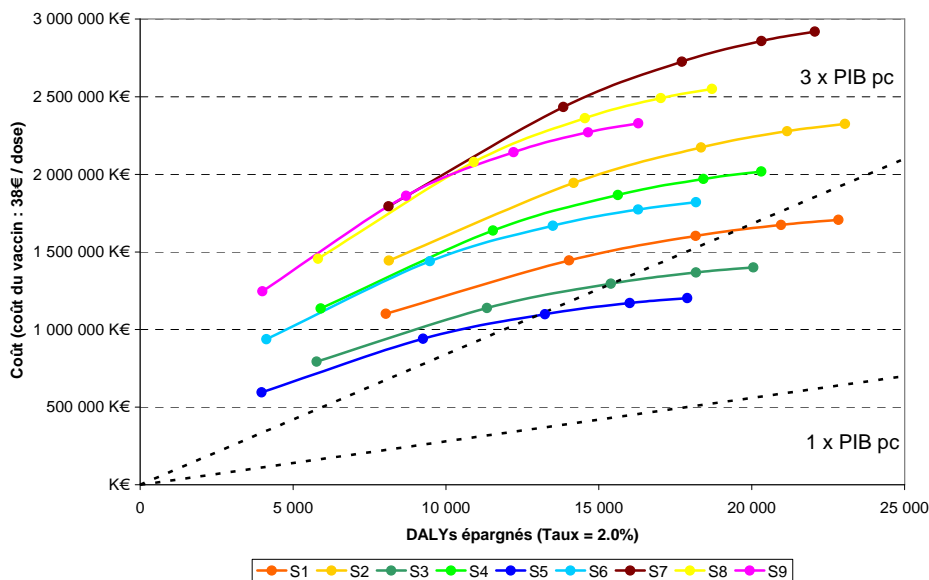
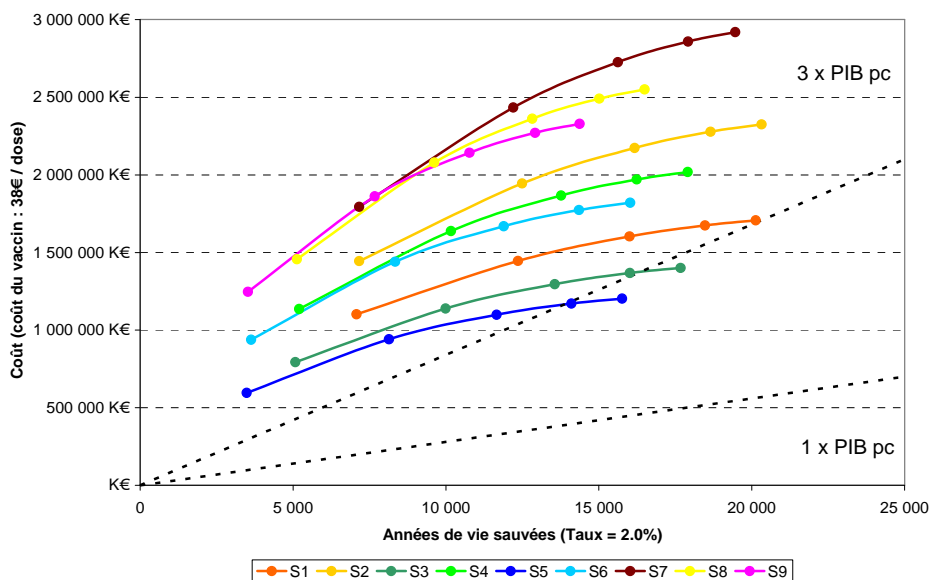
⁵⁷ GRAVELLE H, SMITH D (2001) Discounting for Health Effects in Cost-Benefit and Cost-Effectiveness Analysis. *Health Economics*; 10: 587-599.

Choix du schéma vaccinal

Au prix de 38€ la dose, aucune stratégie vaccinale ne présente un rapport coût/efficacité inférieur à trois fois le PIB par tête.

Graphique 15 : Représentation du plan coût/efficacité
Comparaison des stratégies S1 à S9

Prix du vaccin : 38€, efficacité vaccinale : hypothèses médianes, actualisation (2%, 4%)



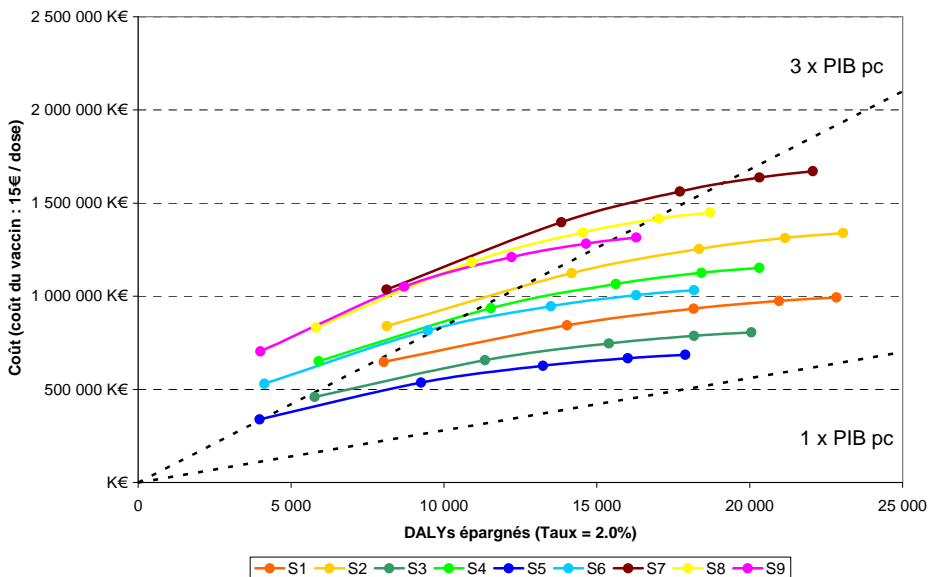
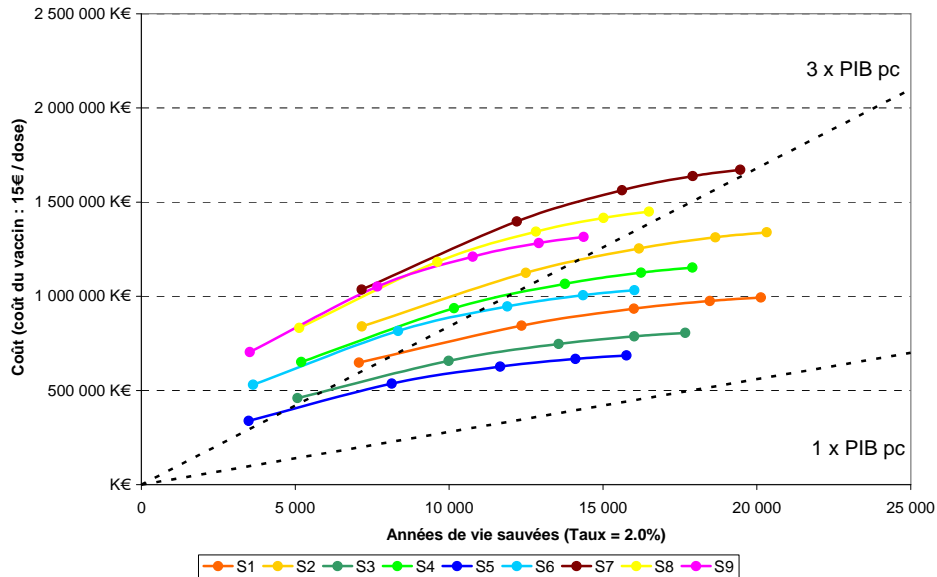
	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV	
S1	0%	80%	2	20	5 ans	80%
S2	30%	80%	2	20	5 ans	80%
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%
S4	30%	80%	2	20	5 ans	50%
S5	0%	80%	2	20	5 ans	30%
S6	30%	80%	2	20	5 ans	30%
S7	65%	-	1	20	5 ans	80%
S8	65%	-	1	20	5 ans	50%
S9	65%	-	1	20	5 ans	30%

Au prix de 15€ la dose, les stratégies ciblées sur les grands nourrissons (vaccination à 12 mois) apparaissent coût/efficaces. Les stratégies ciblées sur les petits nourrissons restent, quel que soit l'horizon temporel considéré, en dehors de la zone d'acceptabilité définie par référence au PIB par tête.

Graphique 16 : Représentation du plan coût/efficacité

Comparaison des stratégies S1 à S9

Prix du vaccin : 15€, efficacité vaccinale : hypothèses médianes, actualisation (2%, 4%)



	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV	
S1	0%	80%	2	20	5 ans	80%
S2	30%	80%	2	20	5 ans	80%
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%
S4	30%	80%	2	20	5 ans	50%
S5	0%	80%	2	20	5 ans	30%
S6	30%	80%	2	20	5 ans	30%
S7	65%	-	1	20	5 ans	80%
S8	65%	-	1	20	5 ans	50%
S9	65%	-	1	20	5 ans	30%

Tableau 9 : Rapports coût/efficacité (coût/année de vie sauvée) des stratégies vaccinales
 Comparaison des stratégies S1 à S9, âge à la vaccination S1 à S6 : 12 mois
 Efficacité vaccinale : hypothèses médianes, actualisation (2%, 4%)

	20 ans	40 ans	60 ans	80 ans	100 ans
Prix du vaccin = 15€ / dose					
S1	92 K€	68 K€	58 K€	53 K€	49 K€
S2	117 K€	90 K€	78 K€	70 K€	66 K€
S3	91 K€	66 K€	55 K€	49 K€	46 K€
S4	125 K€	92 K€	77 K€	69 K€	64 K€
S5	97 K€	66 K€	54 K€	47 K€	44 K€
S6	146 K€	98 K€	80 K€	70 K€	64 K€
S7	145 K€	115 K€	100 K€	91 K€	86 K€
S8	162 K€	123 K€	105 K€	94 K€	88 K€
S9	200 K€	137 K€	112 K€	99 K€	92 K€
Prix du vaccin = 38€ / dose					
S1	156 K€	117 K€	100 K€	91 K€	85 K€
S2	202 K€	156 K€	134 K€	122 K€	114 K€
S3	156 K€	114 K€	96 K€	85 K€	79 K€
S4	219 K€	161 K€	136 K€	121 K€	113 K€
S5	171 K€	116 K€	94 K€	83 K€	76 K€
S6	258 K€	173 K€	140 K€	124 K€	114 K€
S7	251 K€	199 K€	175 K€	160 K€	150 K€
S8	284 K€	216 K€	184 K€	166 K€	155 K€
S9	354 K€	243 K€	199 K€	176 K€	162 K€

Que l'on considère comme indicateur d'efficacité le nombre d'années de vie sauvées ou le nombre de DALY épargnés, la comparaison deux à deux des stratégies, S1 et S2, S3 et S4, S5 et S6 montre que la vaccination additionnelle des jeunes nourrissons dégrade le rapport coût/efficacité des stratégies ciblées sur le grand nourrisson à un an.

La comparaison des stratégies S1, S3 et S5 montre que le taux de couverture du rattrapage affecte peu le rapport coût/efficacité. Par contre, l'impact épidémiologique du niveau de la couverture vaccinale atteint lors du rattrapage est important sur le nombre de cas d'IIM C.

Tableau 10 : Rapports coût/efficacité (coût/DALY épargné) des stratégies vaccinales
 Comparaison des stratégies S1 à S9, âge à la vaccination S1 à S6 : 12 mois
 Efficacité vaccinale : hypothèses médianes, actualisation (2%, 4%)

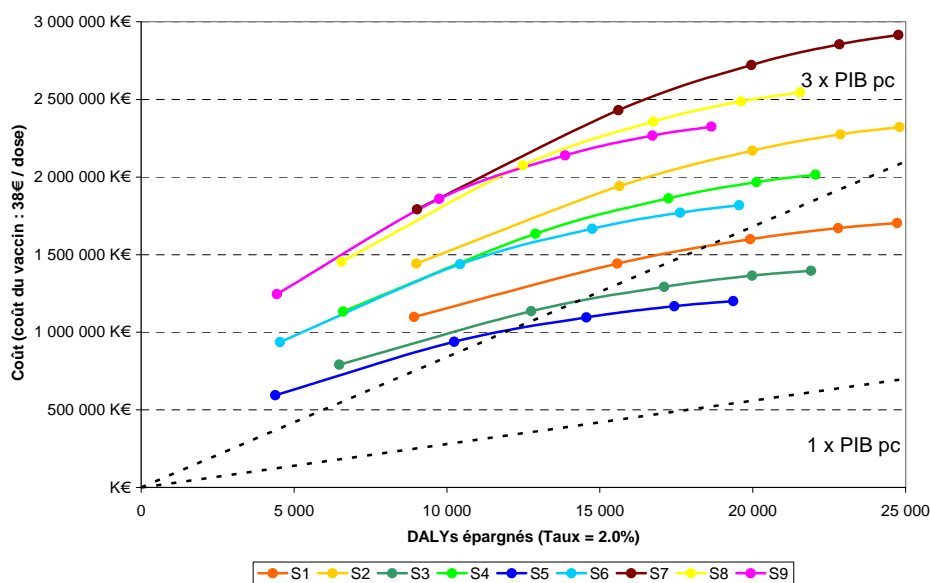
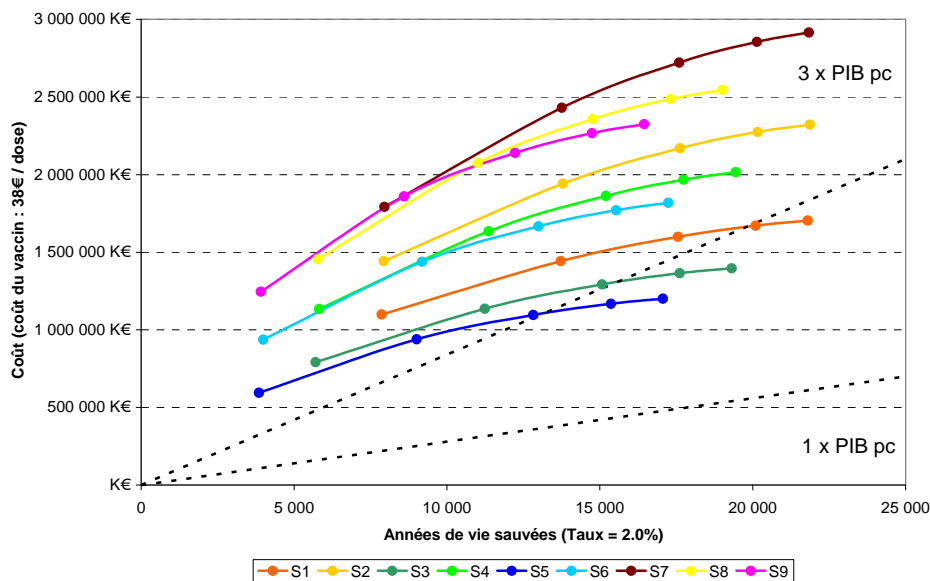
	20 ans	40 ans	60 ans	80 ans	100 ans
Prix du vaccin = 15€ / dose					
S1	81 K€	60 K€	51 K€	47 K€	43 K€
S2	103 K€	79 K€	68 K€	62 K€	58 K€
S3	80 K€	58 K€	49 K€	43 K€	40 K€
S4	110 K€	81 K€	68 K€	61 K€	57 K€
S5	85 K€	58 K€	47 K€	42 K€	38 K€
S6	129 K€	86 K€	70 K€	62 K€	57 K€
S7	128 K€	101 K€	88 K€	81 K€	76 K€
S8	143 K€	108 K€	92 K€	83 K€	78 K€
S9	176 K€	121 K€	99 K€	88 K€	81 K€
Prix du vaccin = 38€ / dose					
S1	137 K€	103 K€	88 K€	80 K€	75 K€
S2	178 K€	137 K€	118 K€	108 K€	101 K€
S3	138 K€	100 K€	84 K€	75 K€	70 K€
S4	192 K€	142 K€	119 K€	107 K€	99 K€
S5	150 K€	102 K€	83 K€	73 K€	67 K€
S6	227 K€	152 K€	124 K€	109 K€	100 K€
S7	221 K€	176 K€	154 K€	141 K€	132 K€
S8	250 K€	191 K€	162 K€	146 K€	136 K€
S9	312 K€	214 K€	175 K€	155 K€	143 K€

Les conclusions de l'analyse coût/efficacité se modifient-elles lorsqu'on considère les données les plus favorables ou les plus défavorables à la vaccination en termes d'efficacité immédiate et de durée de protection ?

Au prix de 38€ la dose, même lorsque l'on considère les hypothèses les plus favorables à la vaccination, aucune stratégie vaccinale ne présente un rapport coût/efficacité inférieur à trois fois le PIB per capita, à l'exception des stratégies ciblant les enfants de 12 mois en considérant un horizon de temps long (80 ans ou plus).

**Graphique 17 : Représentation du plan coût/efficacité
Comparaison des stratégies S1 à S9**

Prix du vaccin : 38€, efficacité vaccinale : hypothèses favorables, actualisation (2%, 4%)



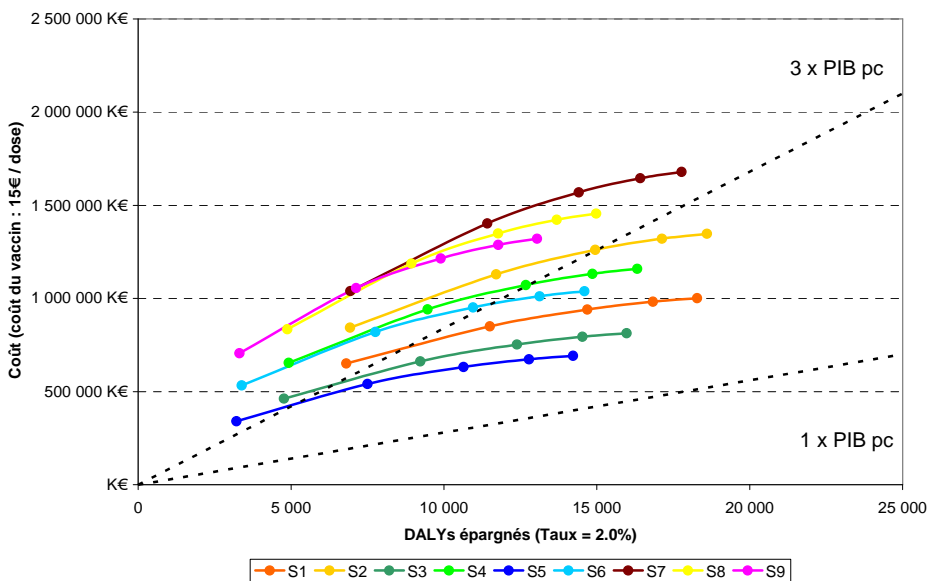
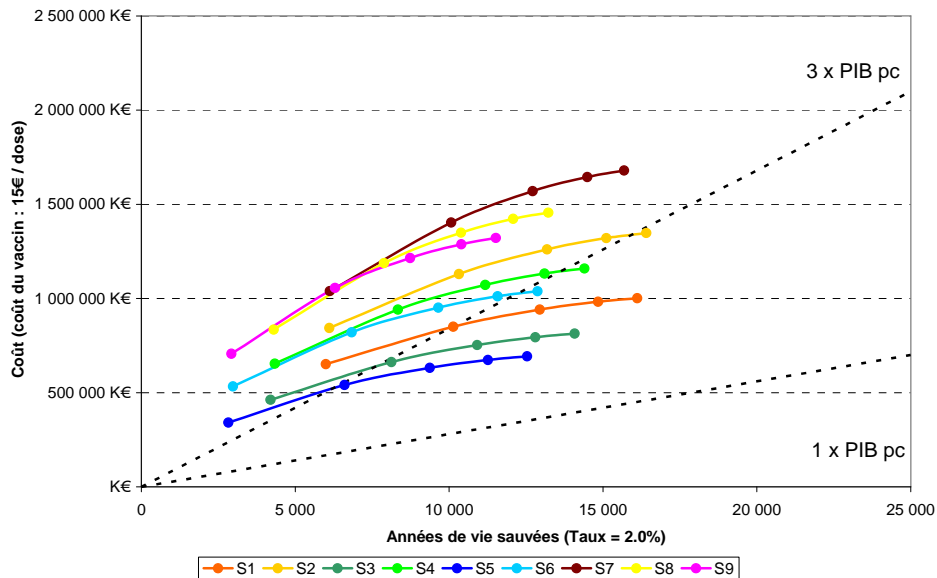
	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans	
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV		
S1	0%	80%	2	20	5 ans	80%	80%
S2	30%	80%	2	20	5 ans	80%	80%
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S4	30%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S5	0%	80%	2	20	5 ans	30%	80%
S6	30%	80%	2	20	5 ans	30%	80%
S7	65%	-	1	20	5 ans	80%	80%
S8	65%	-	1	20	5 ans	50%	80%
S9	65%	-	1	20	5 ans	30%	80%

Au prix de 15€ la dose, le rapport coût/efficacité des stratégies se dégrade de manière significative lorsque l'on retient les hypothèses les plus défavorables à la vaccination en termes d'efficacité immédiate et de durée de protection. Seules les stratégies ciblant les jeunes

enfants à 12 mois présentent un rapport coût/efficacité inférieur à trois fois le PIB per capita à terme (dès lors qu'on considère un horizon temporel supérieur à 40 ans)

Graphique 18 : Représentation du plan coût/efficacité
Comparaison des stratégies S1 à S9

Prix du vaccin : 15€, efficacité vaccinale : hypothèses défavorables, actualisation (2%, 4%)



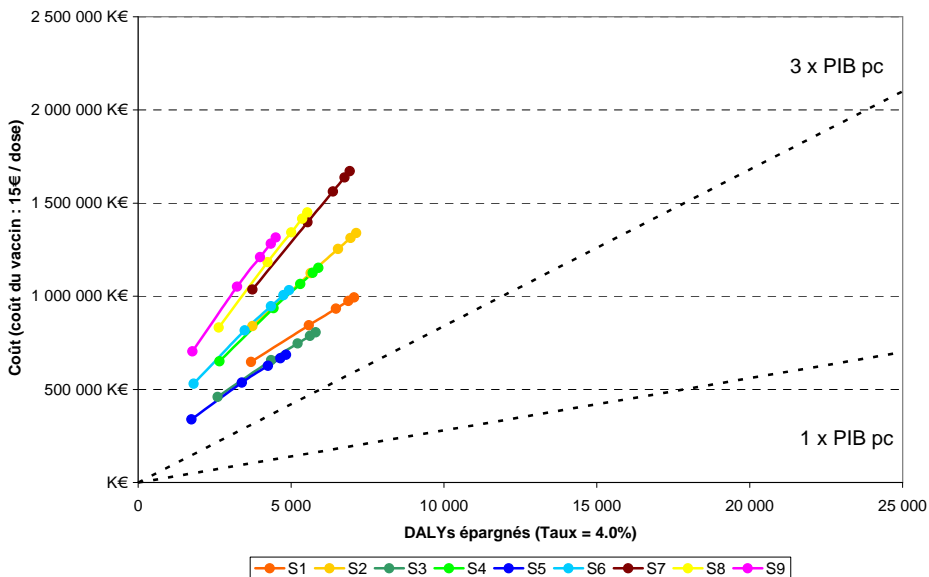
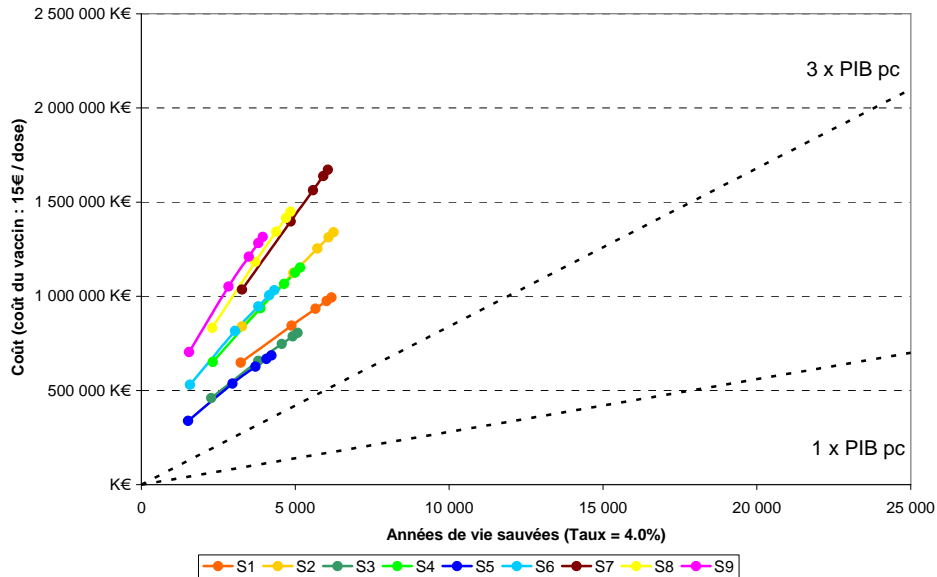
	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans	
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV		
S1	0%	80%	2	20	5 ans	80%	80%
S2	30%	80%	2	20	5 ans	80%	80%
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S4	30%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S5	0%	80%	2	20	5 ans	30%	80%
S6	30%	80%	2	20	5 ans	30%	80%
S7	65%	-	1	20	5 ans	80%	80%
S8	65%	-	1	20	5 ans	50%	80%
S9	65%	-	1	20	5 ans	30%	80%

Lorsque l'on considère le même taux d'actualisation pour les coûts et les conséquences de santé (4%), la vaccination n'est plus efficace au regard des standards retenus et ce, même en considérant un prix de 15€ la dose.

Graphique 19 : Représentation du plan coût/efficacité

Comparaison des stratégies S1 à S9

Prix du vaccin : 15€, efficacité vaccinale : hypothèses médianes, actualisation (4%, 4%)



	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV	
S1	0%	80%	2	20	5 ans	80%
S2	30%	80%	2	20	5 ans	80%
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%
S4	30%	80%	2	20	5 ans	50%
S5	0%	80%	2	20	5 ans	30%
S6	30%	80%	2	20	5 ans	30%
S7	65%	-	1	20	5 ans	80%
S8	65%	-	1	20	5 ans	50%
S9	65%	-	1	20	5 ans	30%

Compte tenu de ces résultats, les hypothèses suivantes sont retenues dans la suite de ce rapport :

- prix du vaccin à 15€ la dose
- taux d'actualisation de 2% pour les conséquences de santé et de 4% pour les coûts.

Au regard de l'efficacité vaccinale et de la durée de protection, les hypothèses médianes sont considérées sauf mention contraire.

Age à la vaccination pour le schéma à une dose

Le choix de l'âge à la vaccination dans un schéma à une seule dose (12 mois ou 18 mois) affecte de manière marginale le rapport coût/efficacité des différentes stratégies vaccinales considérées.

Au regard des rapports coût/efficacité (Cf. Tableaux 9 et 10, pages 33 et 34), il y a un très léger avantage aux stratégies considérant l'injection à 12 mois lorsque l'on compare les stratégies ciblant les jeunes enfants à 12 ou 18 mois.

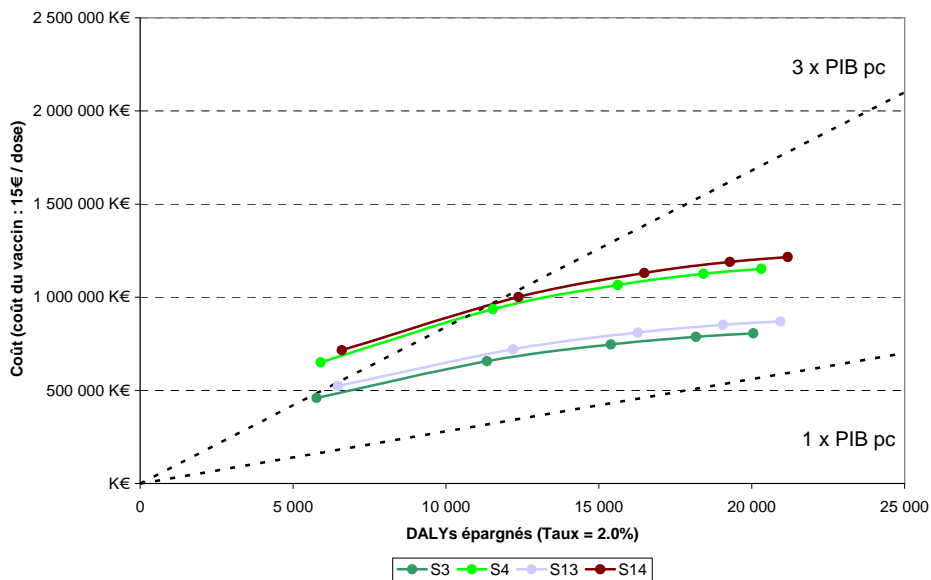
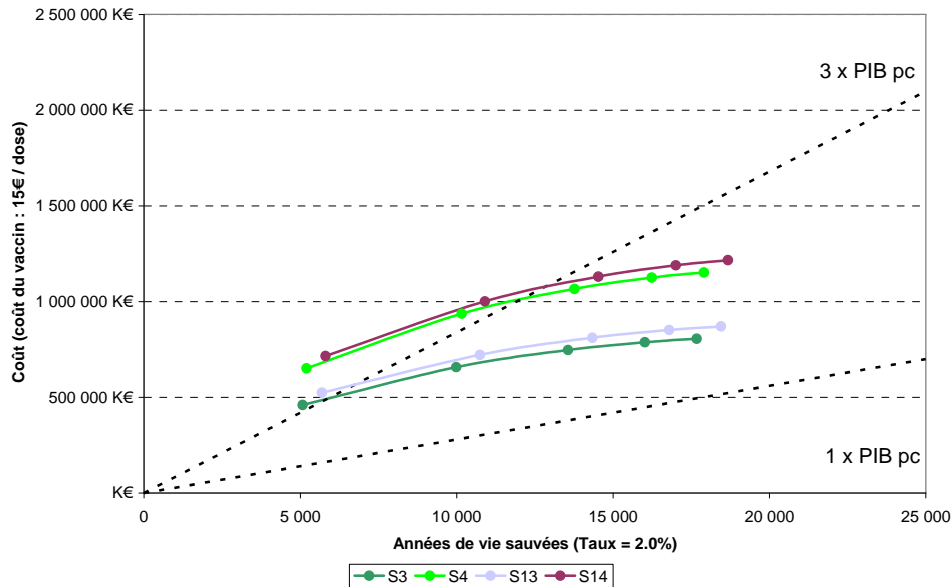
Tableau 11 : Rapport coût/efficacité des stratégies vaccinales
 Comparaison des stratégies S1 à S9, âge à la vaccination S1 à S6 : 18 mois
 Prix du vaccin : 15€, Efficacité vaccinale : hypothèses médianes, actualisation (2%, 4%)

	20 ans	40 ans	60 ans	80 ans	100 ans
Coût par année de vie sauvée					
S1	92 K€	69 K€	59 K€	53 K€	50 K€
S2	117 K€	90 K€	78 K€	70 K€	66 K€
S3	93 K€	67 K€	56 K€	50 K€	46 K€
S4	126 K€	93 K€	78 K€	70 K€	65 K€
S5	101 K€	68 K€	55 K€	48 K€	44 K€
S6	147 K€	98 K€	80 K€	70 K€	65 K€
S7	143 K€	114 K€	99 K€	91 K€	85 K€
S8	160 K€	122 K€	104 K€	93 K€	87 K€
S9	195 K€	135 K€	111 K€	98 K€	90 K€
Coût par DALY épargné					
S1	81 K€	61 K€	52 K€	47 K€	44 K€
S2	103 K€	79 K€	68 K€	62 K€	58 K€
S3	81 K€	59 K€	49 K€	44 K€	41 K€
S4	111 K€	82 K€	69 K€	61 K€	57 K€
S5	88 K€	59 K€	48 K€	43 K€	39 K€
S6	130 K€	87 K€	71 K€	62 K€	57 K€
S7	126 K€	100 K€	88 K€	80 K€	75 K€
S8	141 K€	107 K€	91 K€	82 K€	77 K€
S9	172 K€	119 K€	98 K€	87 K€	80 K€

Définition de la population cible pour le rattrapage

L'élargissement de la population-cible pour le rattrapage à la classe d'âge des 20-25 ans modifie peu le rapport coût/efficacité de la stratégie vaccinale.

Graphique 20 : Représentation du plan coût/efficacité
 Comparaison des stratégies S3 et S4 d'une part, S13 et S14 d'autre part



	Vaccination de routine		Vaccination de rattrapage			Rappel à 12 ans	
	A 2 et 4 mois	A 12 mois	Age	Durée	CV		
S3	0%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S4	30%	80%	2	20	5 ans	50%	80%
S13	0%	80%	2	25	5 ans	50%	80%
S14	30%	80%	2	25	5 ans	50%	80%

Pour apprécier l'efficacité de l'élargissement de la population-cible pour le rattrapage, il faut calculer le rapport coût/efficacité incrémental entre les stratégies S1 à S6 d'une part, S11 à S16 d'autre part.

Tableau 12 : Rapport coût/efficacité de l'élargissement du rattrapage aux 20-25 ans
Comparaison des stratégies S1 à S6 versus S11 à S16

	20 ans	40 ans	60 ans	80 ans	100 ans
Coût par année de vie sauvée					
S1 vs S11	129 K€	103 K€	99 K€	99 K€	99 K€
S2 vs S12	132 K€	106 K€	102 K€	101 K€	101 K€
S3 vs S13	104 K€	85 K€	82 K€	82 K€	82 K€
S4 vs S14	106 K€	87 K€	84 K€	84 K€	84 K€
S5 vs S15	85 K€	71 K€	69 K€	69 K€	69 K€
S6 vs S16	86 K€	72 K€	70 K€	70 K€	70 K€
Coût par DALY épargné					
S1 vs S11	114 K€	91 K€	88 K€	87 K€	87 K€
S2 vs S12	117 K€	93 K€	90 K€	89 K€	89 K€
S3 vs S13	92 K€	75 K€	73 K€	73 K€	73 K€
S4 vs S14	94 K€	77 K€	74 K€	74 K€	74 K€
S5 vs S15	75 K€	63 K€	61 K€	61 K€	61 K€
S6 vs S16	76 K€	64 K€	62 K€	62 K€	62 K€

Le rapport coût/efficacité de l'élargissement de la population-cible du rattrapage aux 20-25 ans dépend du taux de couverture atteint pour le rattrapage. L'efficacité de l'extension de la population-cible du rattrapage est faible quand la couverture vaccinale du rattrapage est élevée. A terme, le rapport coût/efficacité de l'élargissement de la population-cible du rattrapage s'établit à 100 K€ par année de vie sauvée pour un taux de couverture de 80% (S1, S2), à 85 K€ pour un taux de couverture de 50% (S3, S4) et 70 K€ pour un taux de couverture de 30% (S5, S6). Au regard des standards utilisés, l'élargissement de la population-cible à la classe d'âge des 20-25 ans est coût/efficace si le taux de couverture vaccinale du rattrapage est inférieur à 50%.

Impact du rappel à 12 ans

La nécessité d'un rappel modifie de manière importante le rapport coût/efficacité des stratégies vaccinales.

Tableau 13 : Rapport coût/efficacité du rappel à 12 ans (CV=80%)
Stratégies S1 à S9

	20 ans	40 ans	60 ans	80 ans	100 ans
Coût par année de vie sauvée					
S1	306 K€	102 K€	72 K€	59 K€	52 K€
S2	311 K€	103 K€	73 K€	60 K€	53 K€
S3	267 K€	96 K€	69 K€	57 K€	51 K€
S4	271 K€	97 K€	70 K€	58 K€	52 K€
S5	244 K€	92 K€	67 K€	56 K€	50 K€
S6	249 K€	93 K€	68 K€	57 K€	51 K€
S7	310 K€	99 K€	69 K€	57 K€	51 K€
S8	269 K€	91 K€	65 K€	53 K€	48 K€
S9	247 K€	87 K€	62 K€	52 K€	46 K€
Coût par DALY épargné					
S1	271 K€	90 K€	63 K€	52 K€	46 K€
S2	276 K€	92 K€	64 K€	53 K€	47 K€
S3	236 K€	85 K€	61 K€	50 K€	45 K€
S4	240 K€	86 K€	62 K€	51 K€	46 K€
S5	216 K€	82 K€	59 K€	49 K€	44 K€
S6	220 K€	83 K€	60 K€	50 K€	45 K€
S7	275 K€	87 K€	61 K€	50 K€	45 K€
S8	238 K€	80 K€	57 K€	47 K€	42 K€
S9	218 K€	77 K€	55 K€	46 K€	41 K€

A court terme, le rappel n'apparaît pas coût/efficace au regard des standards utilisés. Il se justifie dans une perspective de long terme. A long terme, le rapport coût/efficacité du rappel à 12 ans, quelle que soit la stratégie considérée, est de l'ordre de 50 K€ par année de vie gagnée.

Discussion

Les principaux résultats de ce travail d'évaluation des stratégies de vaccination contre les IIM C peuvent être synthétisés comme suit :

- la vaccination du grand nourrisson, devrait permettre, dans le scénario de référence S3 (vaccination dans la seconde année de vie avec une couverture de 80 %, rattrapage des enfants plus âgés jusqu'à 20 ans avec une couverture de 50 % et rappel à 12 ans) et en prenant en compte l'immunité de groupe, de réduire l'incidence des IIM C de plus de 53 %, 69 % et 81 % à des horizons respectivement de 10, 20 et 40 ans après le début de la vaccination ;
- compte tenu des hypothèses faites quant à l'immunité de groupe (le modèle ayant été calibré sur les données issues l'expérience anglaise), l'impact épidémiologique des stratégies vaccinales ciblant les grands nourrissons au cours de la deuxième année de vie est très similaire à celui des stratégies ciblant les petits nourrissons dans les premiers mois de vie ;
- si la stratégie retenue était celle de la vaccination des jeunes enfants à 12 ou 18 mois, le nombre de cas non évités parmi les enfants de moins de un an est de l'ordre de quelques cas par an à court terme (estimé à moins de cinq sous les hypothèses retenues dans le modèle). Cet écart a tendance à diminuer au cours du temps au fur et à mesure que l'immunité de groupe s'installe ;
- Les résultats de l'analyse coût/efficacité sont sensibles au prix du vaccin, aux données d'efficacité vaccinale (efficacité immédiate et durée de protection) et au choix du taux d'actualisation appliqué aux conséquences de santé ;
- Au prix de 38€ la dose, l'opportunité de l'introduction de la vaccination contre les IIM C doit être interrogée au regard des standards retenus pour l'efficience (en retenant les seuils définis par l'OMS à savoir qu'une stratégie est très efficiente lorsque le rapport coût/efficacité est inférieur à une fois le PIB par tête et est coût/efficace lorsque le rapport coût/efficacité est inférieur à trois fois le PIB par tête, soit 86,5 K€ en France) ;
- Si on actualise les coûts et les conséquences de santé au même taux (4%) aucune stratégie vaccinale considérée n'est coût/efficace ;
- Au prix de 15€ la dose, en actualisant les conséquences de santé à 2% et les coûts à 4%, les stratégies vaccinales à une seule dose ciblant les jeunes enfants de 12 ou 18 mois présentent un rapport coût/efficacité acceptable ;
- Ces stratégies restent coût/efficace lorsqu'on considère les hypothèses les plus défavorables à la vaccination en termes d'efficacité en se plaçant dans une perspective de plus long terme ;
- La vaccination concomitante des petits nourrissons dégrade le rapport coût/efficacité des stratégies ciblées sur les jeunes enfants à 12 ou 18 mois ;
- Le rappel à 12 ans pour les enfants vaccinés avant deux ans peut être envisagé en cas de besoin sans que ceci ne remette en cause l'opportunité de la vaccination des jeunes enfants contre les IIM C ;
- Le taux de couverture vaccinale du rattrapage est un paramètre crucial puisque l'immunité de groupe joue un rôle prépondérant dans l'évolution de l'incidence des IIM C. Si le taux de couverture avant 20 ans reste inférieur à 50%, l'élargissement de la population-cible pour le rattrapage à la classe d'âge des 20-25 ans apparaît comme une option coût/efficace ;

- Le modèle ne permet pas de déterminer l'âge à choisir entre 12 et 18 mois pour la vaccination dans le cadre d'un schéma à une seule dose. Il semble y avoir un très léger avantage à réaliser l'injection à 12 mois lorsque l'on considère les stratégies ciblées sur les grands nourrissons. Pour les stratégies visant les petits nourrissons, les arguments en faveur de l'une ou l'autre option pour l'âge du rappel doivent prendre en compte la durée réelle de la protection, qui reste mal appréciée.

L'étude présente certaines limites.

- En premier lieu, le pas de temps retenu pour le modèle (le semestre) n'est peut-être pas suffisamment précis pour appréhender finement l'impact du schéma vaccinal visant les petits nourrissons à deux doses (à 2 et 4 mois) plus un rappel. ;
- En deuxième lieu, l'estimation de l'immunité de groupe ne repose que sur les données de l'expérience anglaise. Le schéma anglais vise les petits nourrissons selon un schéma accéléré à trois doses (entre 2 et 4 mois). Il reste donc une incertitude forte sur l'ampleur de l'immunité de groupe dont peuvent bénéficier les petits nourrissons. D'autant que ces nourrissons sont principalement en contact avec les adultes (leurs parents) et non pas avec d'autres enfants du même âge (ce qui se vérifie pour les autres classes d'âge). Le schéma vaccinal privilégié correspond à celui mis en place aux Pays-Bas. Les données de surveillance espagnoles incitent à la prudence quant à l'importance de l'immunité de groupe chez les nourrissons Si un schéma vaccinal à une seule dose ciblant les jeunes enfants à 12 ou 18 mois devait être promu, l'argument sur la structure des contacts milite en faveur d'un élargissement de la population-cible du rattrapage jusque 25 ans (même si l'âge moyen au premier enfant est plus élevé : 28,5 ans en France aujourd'hui) ;
- Si le schéma vaccinal à une dose ciblant les enfants de 12 ou 18 mois est retenu, l'évolution du nombre de cas chez les petits nourrissons doit faire l'objet d'une surveillance épidémiologique renforcée pour vérifier l'effectivité de la protection indirecte et permettre la réévaluation de la stratégie vaccinale si besoin ;
- En troisième lieu, les données d'efficacité vaccinale (efficacité immédiate et durée de la protection de la primo-vaccination, effet du rappel) ainsi que les taux de séquelles à long terme sont très imprécises. De plus, l'immunité de groupe tient compte essentiellement du taux global de portage du méningocoque. Cependant, le taux de portage de *N. meningitidis* du sérotype C est faible et sa distribution en fonction de l'âge pourrait être différente de celle des autres sérotypes. Il serait donc souhaitable de conduire une analyse de sensibilité probabiliste prenant en compte le domaine de variation de l'ensemble des paramètres intervenant dans le modèle. Pour des questions de temps, cette analyse n'a pas pu être conduite à ce jour. Les analyses de sensibilité déterministes réalisées permettent néanmoins de rendre compte de l'impact du choix des paramètres sur les recommandations. A 38€ la dose ou en actualisant les conséquences de santé à 4%, la vaccination contre les IIM C n'apparaît pas efficace ;
- En quatrième lieu, l'évaluation ne prend pas en compte le fait que l'introduction d'une vaccination de routine limite la nécessité de conduire des campagnes de vaccination locales dès lors que l'incidence dans une zone géographique donnée dépasse le seuil d'intervention et d'activer régulièrement la cellule d'alerte du Ministère de la Santé. Le coût des campagnes de vaccination locales varie beaucoup selon le contexte mais ils peuvent être très importants dès lors qu'il s'agit d'interventions réalisées en urgence. Si ces campagnes devenaient moins fréquentes du fait de l'introduction de la vaccination de routine, les coûts épargnés viendraient en déduction du coût du programme. Les rapports coût/efficacité des stratégies vaccinales présentés dans ce

rapport sont donc probablement surestimés. La hiérarchie des stratégies vaccinales n'est cependant pas modifiée.