

Vaccination contre les infections invasives à méningocoque B

Place du vaccin

Bexsero[®]

Collection
Avis et Rapports

Vaccination contre les infections invasives à méningocoque B : place du vaccin Bexsero®

Le vaccin méningocoque B, Bexsero®, a obtenu, en janvier 2013, une autorisation de mise sur le marché en France. Le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi afin d'évaluer la place de ce nouveau vaccin dans la stratégie de prévention des infections invasives à méningocoque (IIM) en France.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin ainsi que des données théoriques de couverture des souches invasives circulantes. Il a également réalisé une évaluation médico-économique permettant d'estimer l'impact épidémiologique et le rapport coût-efficacité de la vaccination avec le vaccin Bexsero® selon différents scénarios. Tous ces éléments sont détaillés dans les rapports joints à cet avis.

Pour la population générale, le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas actuellement l'utilisation du vaccin Bexsero®
prévention des IIM B en France chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

Pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques, la vaccination est recommandée dans des circonstances précises détaillées dans l'avis.

**Vaccination
par le vaccin méningococcique BEXSERO®**

25 octobre 2013

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 25 octobre 2013, après avis du Comité technique des vaccinations.

SOMMAIRE	3
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	4
1 - Introduction	5
2 - Données disponibles sur le vaccin BEXSERO® concernant l'immunogénicité, la tolérance et la couverture des souches circulantes invasives en France	6
2.1 - Composition du vaccin BEXSERO®	6
2.2 - Données disponibles d'immunogénicité	6
2.2.1 - Chez le nourrisson et l'enfant	7
2.2.2 - Chez l'adolescent et l'adulte	9
3 - Schémas vaccinaux recommandés par l'AMM	10
4 - Données disponibles concernant l'effet du vaccin BEXSERO® sur le portage	11
5 - Données disponibles de tolérance	12
5.1 - Chez le nourrisson et le jeune enfant	12
5.2 - Chez les adolescents et les adultes	15
6 - Couverture des souches invasives de méningocoque circulant en France par le vaccin BEXSERO®	17
7 - Analyse coût/efficacité de la vaccination contre les infections invasives à méningocoque de type B avec le vaccin BEXSERO®	18
8 - Critères d'alerte et d'intervention vaccinale avec le vaccin BEXSERO® en situation de cas groupés d'infection invasive à méningocoque B	21
8.1 - Rappel sur l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque B	21
8.2 - Analyse en vue de la définition de critères d'intervention vaccinale avec le vaccin BEXSERO®.	21
8.2.1 - Prévention des cas secondaires d'infections invasives à méningocoque B (IIM B)	21
8.2.2 - Vaccination en cas de survenue d'au moins 2 cas dans une même collectivité ou un même groupe social	22
8.2.3 - Vaccination en situation épidémique	23
8.2.4 - Foyers d'hyperendémie	23
8.2.5 - Augmentation de l'incidence des IIM B au niveau départemental	24
GLOSSAIRE	26
TABLE DES MATIÈRES	27

COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Benoît DERVAUX, HCSP-CTV

Véronique DUFOUR, pédiatre, PMI Paris

Daniel FLORET, HCSP-CTV, Président du CTV

Emmanuel GRIMPREL, HCSP-CTV, Président du groupe de travail

Alexis JACQUET, ANSM

Héloïse LECOCQ, EA 2694, Université de Lille 2

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Daniel LEVY-BRUHL, InVS

Isabelle MORER, ANSM

Isabelle PARENT du CHATELET, InVS

Muhamed KHEIR-TAHA, HCSP-CTV

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration d'intérêt.

1 - Introduction

Les méningocoques partagent une très grande diversité génétique et antigénique qui est due à une importante capacité de recombinaison. Cette variété a un impact majeur sur la virulence de ces bactéries, sur la capacité d'interaction bactérie-hôte et sur nos stratégies de prévention via la vaccination.

Le polyside capsulaire détermine le sérotype. Les polysides des sérotypes A, C, Y et W sont des antigènes thymus-indépendant de type 2 et ne sont donc pas immunogènes chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans. De plus, ils induisent des réponses immunitaires de courte durée chez les enfants plus âgés et les adultes et aucune réponse mémoire n'est générée quel que soit l'âge. Cependant, la combinaison du polyside capsulaire avec une protéine porteuse (vaccins conjugués) permet aux cellules B stimulées par le polyside capsulaire conjugué d'induire une mémoire immunologique. Cette approche a permis d'obtenir des vaccins monovalents C, et tétravalents A, C, W et Y, permettant de protéger efficacement contre les infections invasives à méningocoque (IIM) y compris chez le nourrisson. Malheureusement, le polyside de surface des méningocoques de sérotype capsulaire B présente des similitudes avec certaines protéines cellulaires humaines exposant au risque théorique d'induction de phénomènes auto-immuns s'il était utilisé comme antigène vaccinal. Les méningocoques de sérotype capsulaire B représentent 68 % des cas d'IIM en 2012 en France mais cette proportion est plus importante chez les enfants entre 0-4 ans (80 %). Il existe un réel besoin de développer un vaccin efficace sur les IIM B en appui de la stratégie actuelle de lutte contre les IIM en France, débutée en 2009 avec la stratégie de vaccination contre les IIM de sérotype C chez les personnes âgées de 1 à 24 ans.

La voie du développement d'un vaccin méningococcique polysidique de sérotype B étant *a priori* définitivement compromise, c'est donc vers les protéines de surface que la recherche s'est tournée pour développer d'autres vaccins.

Les premiers vaccins protéiques mis au point sont constitués de vésicules extraites d'une suspension bactérienne soumise à une détersion (vaccins OMV pour *Outer Membrane Vesicle*). Ils contiennent de multiples protéines différentes de membrane externe qui se sont révélées immunogènes et protectrices chez l'homme et en particulier la protéine PorA qui est l'immunogène dominant du vaccin OMV. Cependant, ce type de vaccin est spécifique des souches bactériennes ayant la même protéine PorA du vaccin ou une protéine PorA très proche. Ces vaccins n'ont donc été utilisés avec succès que dans certains pays dans lesquels une souche clonale hyper endémique sévissait comme la Norvège, Cuba et plus récemment la Nouvelle-Zélande. C'est ce type de vaccin qui est actuellement utilisé en Seine Maritime pour contrôler le foyer hyperendémique d'infections invasives à méningocoque de sérotype B14, P1,6,16.

La recherche s'est donc appliquée à identifier d'autres protéines ayant un potentiel de couverture plus large dans le but d'obtenir une vaccination plus universelle. Le développement de ces vaccins est complexe car il impose de vérifier successivement que les gènes codant pour les protéines choisies sont présents dans la plupart sinon la totalité des souches virulentes dans un pays donné, que l'expression des protéines est suffisante à partir d'un modèle animal et que ces protéines ont la capacité *in vivo* d'induire la production des anticorps fonctionnels bactéricides chez l'animal et chez l'homme.

Le premier vaccin protéique de ce type ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne est le vaccin BEXSERO®, développé par Novartis Vaccines and Diagnostics. Son AMM européenne a été obtenue le 14 janvier 2013 pour « *l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B* ».

2 - Données disponibles sur le vaccin BEXSERO® concernant l'immunogénicité, la tolérance et la couverture des souches circulantes invasives en France

2.1 -Composition du vaccin BEXSERO®

Le vaccin BEXSERO® comporte trois protéines recombinantes :

- la protéine fHbp (*Factor H binding protein*), sous-variant 1.1, fusionnée avec une protéine accessoire GNA 2091 ;
- la protéine NadA (*Neisserial Adhesin A*), variant 3.1. ;
- la protéine NHBA (*Neisserial Heparin Binding Antigen*), variant 1.2, fusionnée avec la protéine accessoire GNA1030.

Ces trois protéines constituent le vaccin prototype rMenB®. Dans la version finale du vaccin BEXSERO®, le composant OMV (Men-ZB®) du vaccin néozélandais a été ajouté au vaccin prototype rMenB® afin d'améliorer la couverture théorique du vaccin (PorA) et offrir un effet immuno modulateur adjuvant. Un adjuvant de type hydroxyde d'aluminium a été ajouté à la composition du vaccin (Tableau 1).

Tableau 1. - Composition du vaccin BEXSERO® et fonctions des antigènes vaccinaux.

Composant	Q / dose 0,5ml	Fonction
fHbp (<i>Factor H binding protein</i> = GNA 1870 ou rLP 2086) fusionnée avec 1 protéine accessoire GNA 2091	50 µg	Inhibe voie alterne du complément (immunité innée)
NadA (<i>Neisserial Adhesin A</i> = GNA 1994) fusionné avec GNA 1030	50 µg	Promoteur d'adhésion et d'invasion cellulaire
NHBA (<i>Neisserial Heparin Binding Antigen</i> = GNA 2132)	50 µg	Évasion / lyse du complément et survie bactérienne
Vaccin OMV rMenB (souche NZ98/254, vaccin Men-ZB®)	25 µg	Effet immunomodulateur Protection étendue (PorA P1.4)
Al(OH) ₃	1,5 mg	Adjuvant

Du fait de la faible incidence des infections invasives à méningocoque, rendant impossible des essais cliniques d'efficacité, il a été accepté, en accord avec les agences réglementaires européennes que l'évaluation des vaccins méningococciques ne se ferait que sur des critères d'immunogénicité et de tolérance. L'AMM a ainsi été octroyée sur la base des données d'immunogénicité et de tolérance ainsi que des données de similarité concernant les profils antigéniques des différentes souches de méningocoques invasifs B circulants avec les antigènes du vaccin [1].

2.2 - Données disponibles d'immunogénicité

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

L'immunogénicité en hSBA est évaluée vis-à-vis de trois des quatre antigènes : fHbp (44/76) ; NadA (5.99) et PorA1.4 (NZ98/254), antigène dominant de la fraction OMV du

vaccin. Le quatrième antigène, NHBA (287-953), est principalement évalué en méthode ELISA puisque la souche correspondante nécessaire pour l'étude en hSBA n'a été utilisée qu'en fin de développement du vaccin. Le seuil de séroprotection de 1:5 en hSBA a été choisi afin de garantir avec 95 % de chance que les personnes ayant obtenu un titre bactéricide $\geq 1 : 5$ auront obtenu un titre $\geq 1 : 4$.

2.2.1 - Chez le nourrisson et l'enfant

Les deux schémas de primo-vaccination à trois doses évalués chez le petit nourrisson âgé de moins de 6 mois (primo-vaccination à 2, 3, 4 mois et 2, 4, 6 mois) sont immunogènes, une séroprotection étant obtenue (titre hSBA ≥ 5) pour les quatre antigènes avec des titres généralement élevés (Tableau 2). De même, les schémas de primo-vaccination à deux doses plus tardifs chez le petit nourrisson âgé de plus de 6 mois et le grand nourrisson âgé de plus de 12 mois (primo-vaccination à 6, 8 mois, 13, 15 mois), et du jeune enfant (primo-vaccination à 24, 26 mois) sont également immunogènes et obtiennent des MGT plus élevés (d'un facteur 3).

Tableau 2 - Résultats d'immunogénicité obtenus un mois après la fin de la primo-vaccination chez le nourrisson et l'enfant selon différents schémas (Taux de séroprotection en hSBA ≥ 5 et MGT).

% hSBA ≥ 5	2, 4, 6 m	2, 3, 4 m	6, 8 m	13, 15 m	24, 26 m
fHbp	100%	99-100%	100%	100%	100%
NadA	100%	99-100%	100%	100%	99%
NHBA	84%	37-43%	-	63%	97%
PorA P1.4	84%	78-81%	95%	100%	98%

MGT*	2, 3, 4 m	2, 4, 6 m	6, 8 m	13, 15 m	24, 26 m
fHbp	91	82-101	250	271	220
NadA	635	325-396	534	599	455
NHBA	16	3,24-3,29	-	3,7	38
PorA P1.4	14	10-11	-	1,65	-

* MGT : moyenne géométrique des titres

La persistance des anticorps a été évaluée chez le nourrisson âgé de 12 mois après un schéma de primovaccination à trois doses. On observe une baisse rapide de la séroprotection mais une réponse de type anamnestic est observée après le rappel quel que soit le schéma de primo-vaccination à 3 doses (2, 3, 4 mois ou 2, 4, 6 mois), témoignant de la mise en place d'une immunité mémoire (Tableaux 3 et 4). Les titres anticorps après rappel (MGT) sont plus élevés que ceux obtenus après primo-vaccination.

La persistance de la réponse immune a également été évaluée 12 mois après le rappel de 12 mois avec le schéma 2, 4, 6, 12 mois montrant une nouvelle baisse des taux et titres de séroprotection (Tableaux 3 et 4). Cette baisse de séroprotection est la plus manifeste avec les antigènes NHBA et Por A, et à un moindre degré avec fHbp. Par ailleurs en pré-rappel les titres anticorps sont très nettement diminués par rapport à ceux obtenus un mois après la primo-vaccination suggérant, en l'absence de rappel, une probable diminution de séroprotection avec le temps dans un délai relativement court.

Tableau 3 - Réponse en anticorps bactéricides sériques (hSBA) avant et après le rappel à 12 mois suivant une primo-vaccination administrée chez les petits nourrissons entre 2 et 6 mois selon le schéma à 2, 3, 4 mois.

% hSBA ≥ 5 [IC95%] MGT hSBA [IC95%]	Avant rappel	1 mois après rappel	12 mois après rappel
fHbp	58% [47-69] 5,79 [4,54-7,39]	100% [96-100] 135 [108-170]	-
NadA	97% [91-100] 63 [49-83]	100% [96-100] 1558 [1262-1923]	-
NHBA	25% [15-36] 2,36 [1,75-3,18]	76% [64-86] 12 [8,52-17]	-
PorA P1.4	19% [11-29] 1,61 [1,32-1,96]	97% [90-99] 47 [36-62]	-

Tableau 4 - Réponse en anticorps bactéricides sériques (hSBA) avant et après le rappel à 12 mois suivant une primo-vaccination administrée chez les petits nourrissons entre 2 et 6 mois selon le schéma à 2, 4, 6 mois, et persistance des titres bactéricides un an après le rappel.

% hSBA ≥ 5 [IC95%] MGT hSBA [IC95%]	Avant rappel	1 mois après rappel	12 mois après rappel
fHbp	82% [78-85] 10 [9,55-12]	100% [99-100] 128 [118-139]	62% [56-67] 6,5 [5,63-7,5]
NadA	99% [97-100] 81 [74-89]	100% [99-100] 1465 [1350-1590]	97% [95-99] 81 [71-94]
NHBA	61% [51-71] 8,4 [6,4-11]	98% [93-100] 42 [36-50]	36% [31-42] 3,35 [2,88-3,9]
PorA P1.4	22% [18-26] 2,14 [1,94-2,36]	95% [93-97] 35 [31-39]	17% [13-22] 1,91 [1,7-2,15]

Dans les groupes d'âges 6-11 mois, 12-23 mois, et 24-26 mois, la réponse vaccinale est élevée (taux de séroprotection en hSBA : fHbp 100 % ; NadA 99-100 % ; NHBA 63-97 % ; PorA P1.4 95-100 %) après un schéma à deux doses espacées de deux mois et comparable en titres d'anticorps au schéma de primo-vaccination à trois doses (2, 4, 6 mois) du jeune nourrisson (MGT respectifs de 189, 906 et 44 pour fHbp, NadA et PorA).

Une baisse significative des titres hSBA est observée 12 mois après la seconde dose chez le jeune nourrisson et un effet rappel est obtenu après une dose supplémentaire administrée dans la seconde année de vie (Tableau 4).

Chez le grand nourrisson âgé de 12 mois (*toddler*), un schéma de primo-vaccination à une seule dose à 12 mois suivi d'un rappel à 24 mois est peu ou pas immunogène, les taux d'anticorps après rappel étant voisins des taux observés en pré-rappel (MGT respectifs de 15, 58 et 4 pour fHbp, NadA et PorA) chez ces sujets naïfs.

Il n'y a pas de donnée disponible concernant la persistance des anticorps et le rappel chez le jeune enfant primovacciné selon le schéma à deux doses 24, 26 mois. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie chez l'enfant âgé de 2 à 10 ans.

Aucune interférence immune n'a été observée lors de l'administration concomitante du vaccin BEXSERO® avec les vaccins DTCaP-Hib+/-HB, vaccin pneumococcique conjugué

13-valent et vaccins trivalents Rougeole-Oreillons-Rubéole du calendrier vaccinal du nourrisson. La co-administration avec les autres vaccins n'a pas été étudiée, en particulier les vaccins méningococciques conjugués monovalents C et tétravalents ACYW135.

Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez le nourrisson prématuré.

2.2.2 - Chez l'adolescent et l'adulte

Divers schémas à deux doses espacés de 1, 2 ou 6 mois, génèrent une réponse vaccinale élevée (Tableau 5), sans différence significative (% de séroprotection) selon les titres pré-vaccinaux. L'intensité de la réponse vaccinale (MGT) augmente avec l'intervalle entre les deux doses de primovaccination chez l'adolescent (6 mois > 2 mois > 1 mois) [2].

Tableau 5 - Résultats d'immunogénicité après primo-vaccination chez l'adolescent et l'adulte selon différents schémas (Taux de séroprotection en hSBA et MGT).

% hSBA \geq 5	0,1 m. ado.	0,2 m. ado.	0,6 m. ado.	0,1 m. adulte	0,2 m. adulte
fHbp	100%	100%	100%	100%	100%
NadA	100%	99%	99%	100%	100%
NHBA	100%	100%	-	-	-
PorA P1.4	100%	100%	100%	96%	91%

MGT hSBA	0,1 m. ado.	0,2 m. ado.	0,6 m. ado.	0,1 m. adulte	0,2 m. adulte
fHbp	210	234	218	100	93
NadA	490	734	880	566	144
NHBA	99	107	-	-	-
PorA P1.4	92	123	140	47	32

La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie chez l'adolescent et l'adulte. Toutefois, une baisse rapide des taux de séroprotection est observée dès 2 mois après la première dose. Six mois après la seconde dose de primo-vaccination, 69-81 % des adolescents vaccinés ont des titres séro-protecteurs en hSBA. Un effet rappel est obtenu après rappel effectué à 6 mois (99-100 % des sujets séro-protégés) quel que soit l'intervalle des deux doses de primo-vaccination (1 ou 2 mois) [2].

Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez le sujet immunodéprimé, la femme enceinte, le sujet âgé.

Références

[1] BEXSERO®. Résumé des caractéristiques du produit.

Disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130114125155/anx_125155_fr.pdf (consulté le 9/10/2013).

[2] Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, *et al.* Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012;379(9816):617-24.

3 - Schémas vaccinaux recommandés par l'AMM

Les schémas vaccinaux recommandés et figurant au Résumé des caractéristiques du produit [1] qui accompagne l'AMM du vaccin BEXSERO® sont :

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

Référence

[1] BEXSERO®. Résumé des caractéristiques du produit.

Disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130114125155/anx_125155_fr.pdf (consulté le 9/10/2013).

4 - Données disponibles concernant l'effet du vaccin BEXSERO® sur le portage

Une seule étude a été réalisée à ce jour mesurant l'effet de la vaccination par le vaccin BEXSERO® sur le portage pharyngé des souches de méningocoque. Les résultats préliminaires ont été rapportés dans deux congrès internationaux et publiés uniquement sous la forme d'abstracts¹ [Read ESPID 2013 ; Borrow R. communication orale au Meeting of *European Meningococcal Disease Society*, sept. 2013]. Dans cette étude, 2 968 étudiants inscrits dans 10 universités en Angleterre ont été randomisés pour recevoir, entre septembre et décembre 2010, soit une dose de vaccin méningococcique conjugué tétravalent Menveo® (n = 956) suivie d'un placebo soit deux doses de vaccin BEXSERO® (n = 932), ou deux doses de vaccin Ixiaro® (n = 948). Des prélèvements oropharyngés ont été effectués avant vaccination et à cinq reprises pendant l'année qui a suivi l'arrivée des étudiants sur le campus. Avant vaccination, 930 prélèvements (33 %) sur 2836 échantillons évaluables ont révélé la présence d'une souche de portage de méningocoque, principalement de sérogroupe B et Y. L'analyse à un mois post vaccination, n'a retrouvé aucun effet significatif sur l'acquisition des souches de portage. L'analyse cumulative aux temps successifs ultérieurs a montré que le groupe d'étudiants ayant reçu le vaccin BEXSERO® présentait une diminution de 24,2 % [IC95% : 7,8 – 37,6] du portage de méningocoques, mais ce résultat porte sur la totalité des sérogroupe (B, C, W et Y) sans distinction. Cette baisse de portage a été observée principalement chez les étudiants arrivés sur le campus dans les 30 premiers jours de l'année universitaire (29,2 % [IC 95%: 4,7 à 47,5 %]) (Borrow R, 2013). Aucune démonstration de diminution du portage n'est apportée pour les seules souches de sérogroupe B.

¹ Read ESPID 2013

Borrow R. Impact of a quadrivalent conjugate (MenACWY-CRM) or a serogroup B (4CMenB) meningococcal vaccine on meningococcal carriage in english university students [communication orale au *Meeting of European Meningococcal Disease Society*, sept. 2013].

5 - Données disponibles de tolérance

Le profil de tolérance du vaccin a été évalué au cours de huit études portant sur un effectif total de 6 427 sujets comportant principalement des nourrissons à partir de 2 mois (N=4 843), des adolescents (N=1 503) et peu d'adultes (N=81). Cet effectif permet d'identifier les effets secondaires survenant avec une fréquence de l'ordre de 1/1 000. Pour les effets plus rares, des études sur de plus amples effectifs seront nécessaires en post commercialisation.

5.1 - Chez le nourrisson et le jeune enfant

Les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées sont la sensibilité et l'érythème au site d'injection, la fièvre et l'irritabilité (Fig. 1). Les cas de fièvre suivent un schéma prévisible, se résolvant généralement le lendemain de la vaccination.

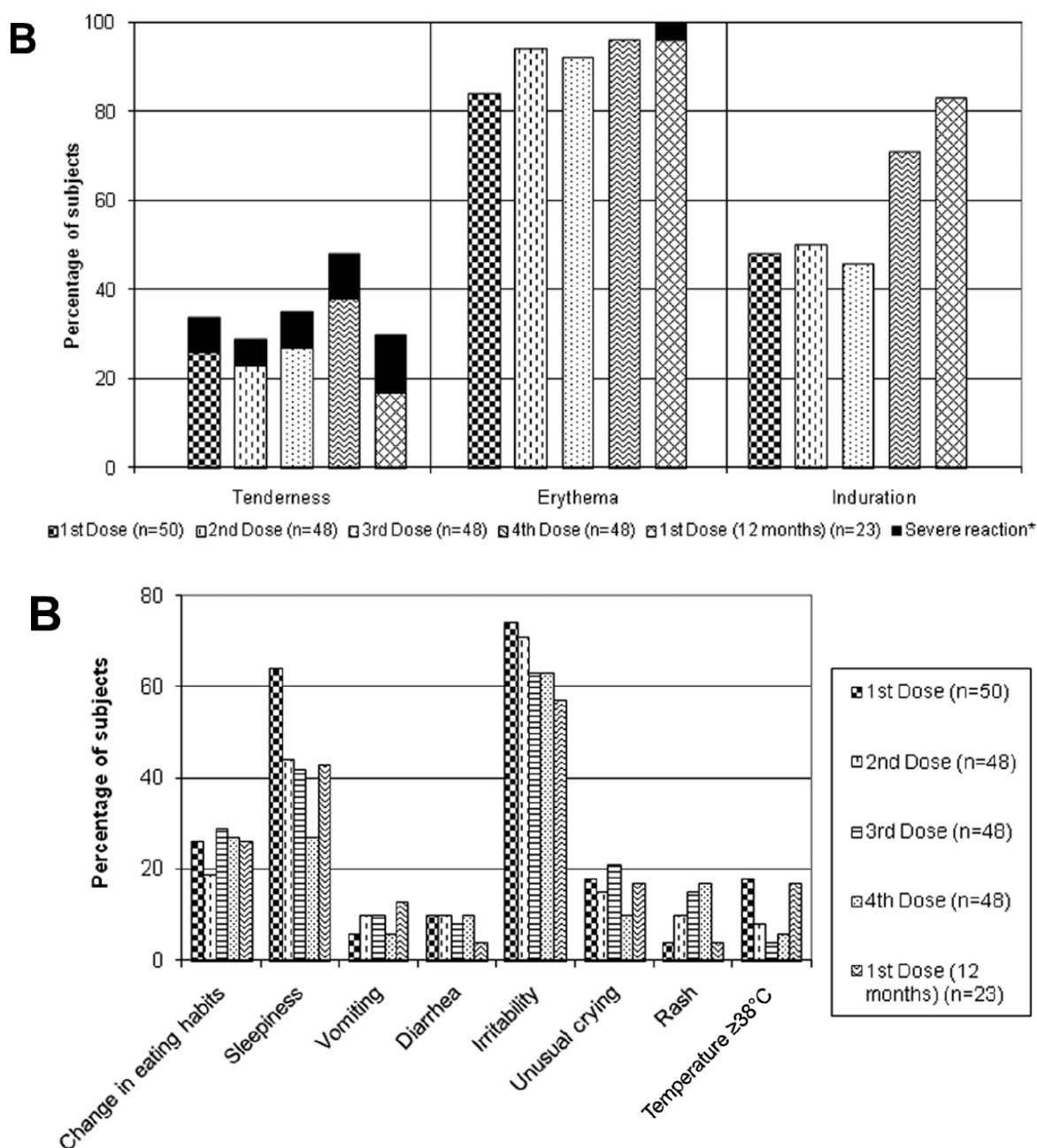


Fig. 1 - Tolérance locale et générale du vaccin BEXSERO® chez le nourrisson et l'enfant [1]

La tolérance locale et générale du vaccin BEXSERO® a été étudiée en **co-administration chez le nourrisson avec les vaccins de routine** DTCa, DTCaP-Hib-HB, et vaccin pneumococcique conjugué 7-valent au cours de deux études [2,3].

Dans les deux études, la réactogénicité locale apparaît augmentée lors de la co-administration du vaccin BEXSERO® avec les vaccins de routine (Tableaux 7 et 8). Dans l'étude de Vesikari *et al.*, tous les items surveillés (douleurs de tous grades et sévères, érythème, induration et gonflement) sont augmentés avec les vaccins de routine lorsqu'ils sont co-administrés avec le vaccin BEXSERO® (Tableau 6).

Tableau 6 - Tolérance locale du vaccin BEXSERO® en co-administration avec les vaccins de routine du jeune nourrisson (Schéma 2, 4, 6 mois) [3].

N / %	BEXSERO® + vaccins de routine			Vaccins de routine seuls	
	BEXSERO®	DTCa	PCV7	DTCa	PCV7
Douleur	2147 / 87%	1986 / 80%	1961 / 79%	388 / 59%	352 / 53%
Sévère	723 / 29%	607 / 24%	596 / 24%	51 / 8%	38 / 6%
Erythème	2049 / 83%	1900 / 77%	1724 / 70%	469 / 71%	408 / 62%
Induration	1908 / 77%	1674 / 68%	1360 / 55%	424 / 64%	321 / 49%
Gonflement	1174 / 47%	919 / 37%	794 / 32	222 / 34%	176 / 27%

Dans l'étude de Gossger *et al.* [2], qui compare plusieurs schémas de primo-vaccination en co-administration (schéma 2, 4, 6 mois et 2, 3, 4 mois) avec un schéma intercalé (mois le BEXSERO® étant administré selon le schéma 2, 4, 6 mois et les vaccins de routine suivant le schéma 3, 5, 6 mois), seule la douleur (de tous grade et sévère) est plus fréquente en co-administration avec le vaccin BEXSERO® (Tableau 7).

Tableau 7 - Tolérance locale du vaccin BEXSERO® en co-administration (Schémas normal 2, 4, 6 mois et accéléré 2, 3, 4 mois) et en administration intercalée avec les vaccins de routine DTCaP-Hib-HB et PCV7 (administrés à 3, 5, 7 mois) du jeune nourrisson [2]

Effets locaux (tous grades / sévéres)	Concomitant 2, 4, 6 mois N ≈ 1840	Intercalé 2, 4, 6 mois N ≈ 1835	Concomitant 2, 3, 4 mois N ≈ 938	Routine seuls 2, 3 et 4 mois N ≈ 919
Douleur	60,1% / 14,2%	55% / 9,4%	61,8% / 13,7%	34,5% / 1,8%
Erythème	66% / 0%	66,6% / 0%	67,2% / 0%	51,8% / 0%
Induration	49,6% / 0%	51,9% / 0%	51,8% / 0%	40,4% / 0%
Gonflement	28,1% / 0%	29,3% / 0,05%	28,9% / 0%	17,3% / 0%

En ce qui concerne la réactogénicité systémique, la fréquence de la fièvre est augmentée lors de la co-administration du vaccin BEXSERO® avec les vaccins de routine (DTCaP-Hib-HB et PCV7) passant de 32,2 % à 65,3 % [3]. La fièvre élevée ($\geq 40^{\circ}\text{C}$) augmente également en fréquence, passant de 0 % à 1,2 %. Dans l'étude de Gossger *et al.* [2], tous les effets secondaires systémiques (fièvre, irritabilité, somnolence, pleurs inhabituels, vomissements, diarrhée) sont augmentés lors de la co-administration du vaccin BEXSERO® avec les vaccins de routine (DTCaP-Hib-HB et PCV7) lors de la primo-vaccination du nourrisson (Tableau 8).

Tableau 8 - Tolérance systémique du vaccin BEXSERO® en co-administration (Schémas de primovaccination dit « normal » 2, 4, 6 mois et « accéléré » 2, 3, 4 mois) et en administration intercalée avec les vaccins de routine DTCaP-Hib-HB et PCV7 (administrés de façon décalée à 3, 5, 7 mois) chez le jeune nourrisson [2]

Effets systémiques (tous grades / sévères)	Concomitant 2, 4, 6 mois N ≈ 1840	Intercalé 2, 4, 6 mois N ≈ 1835	Concomitant 2, 3, 4 mois N ≈ 938	Routine seuls 2, 3 et 4 mois N ≈ 919
Modification alimentation	51,3% / 4%	37,8% / 2,2%	52,9% / 3,9%	29% / 1,7%
Somnolence	61,9% / 3,5%	48,9% / 2,5%	66,1% / 3,4%	48,7% / 1,8%
Vomissements	15,9% / 0,9%	11% / 0,3%	15,1% / 0,4%	12,8% / 0,2%
Diarrhée	22,3% / 1,3%	17,8% / 0,7%	22,5% / 0,6%	20,1% / 0,2%
Irritabilité	72,8% / 9,7%	59,1% / 5,7%	73,5% / 7,9%	51,6% / 3,6%
Pleurs inhabituels	63,3% / 7,8%	48,3% / 4%	64,7% / 6,5%	37% / 3,3%
Eruption / urticaire	5,4% / 0,7%	5% / 1,4%	5% / 0,6%	4,6% / 1,5%
Fièvre ≥ 38°C	57,8%	35%	53,4%	29,8%
Fièvre ≥ 39°C	11,9%	6%	9,5%	3,3%

En rappel à 12 mois après une primo-vaccination complète selon le schéma 2, 4, 6 mois, la co-administration du vaccin BEXSERO® avec le vaccin quadruple rougeole-oreillons-rubéole-varicelle ne modifie pas le profil de tolérance des deux vaccins.

L'administration systématique de paracétamol réduit les effets secondaires systémiques comme la fièvre sans toutefois avoir d'impact négatif sur la réponse anticorps à la différence de ce qui a été observé avec d'autres vaccins [4].

Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été constatée avec les doses successives du schéma de vaccination.

Sur l'ensemble des études versées au dossier, 3 convulsions en climat fébrile ont été rapportées chez le jeune nourrisson dans les 48 heures suivant la vaccination avec BEXSERO® (deux études totalisant environ 4000 patients). Ces réactions neurologiques ont toutes eu une évolution simple. Deux sont survenues au décours d'une co-administration de BEXSERO® avec un vaccin DTCaP-Hib-HB et PCV7, la troisième étant survenue après BEXSERO® seul. Neuf cas supplémentaires de convulsions non fébriles ont été rapportés dont deux survenus le même jour que la vaccination BEXSERO® en co-administration avec un vaccin DTCaP-Hib-HB et PCV7. Les sept autres sont survenus entre 1,5 et 6 mois après la troisième dose de primo-vaccination, dont cinq après BEXSERO®. Tous ces épisodes neurologiques, fébriles et non fébriles, ont eu une résolution rapide et une évolution simple.

Le faible effectif de la population étudiée ne permet pas de conclure à une toxicité neurologique spécifique du vaccin BEXSERO® chez le jeune nourrisson, toutefois, la survenue de ce type de réaction neurologique à un âge aussi jeune (2 à 6 mois) expose au risque d'induire une prise en charge médicalisée lourde comportant une surveillance hospitalière, des explorations complémentaires habituellement effectuées dans ce type de situation (bilan infectieux sanguin et urinaire, voire ponction lombaire), et le cas échéant, une antibiothérapie probabiliste d'attente.

Six cas de syndrome de Kawasaki ont été rapportés chez des nourrissons ayant reçu au préalable le vaccin BXSERO® sans qu'une relation causale avec la vaccination n'ait pu être établie à ce jour.

5.2 - Chez les adolescents et les adultes

Les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées sont : douleur au point d'injection, malaise et céphalée (Fig. 2).

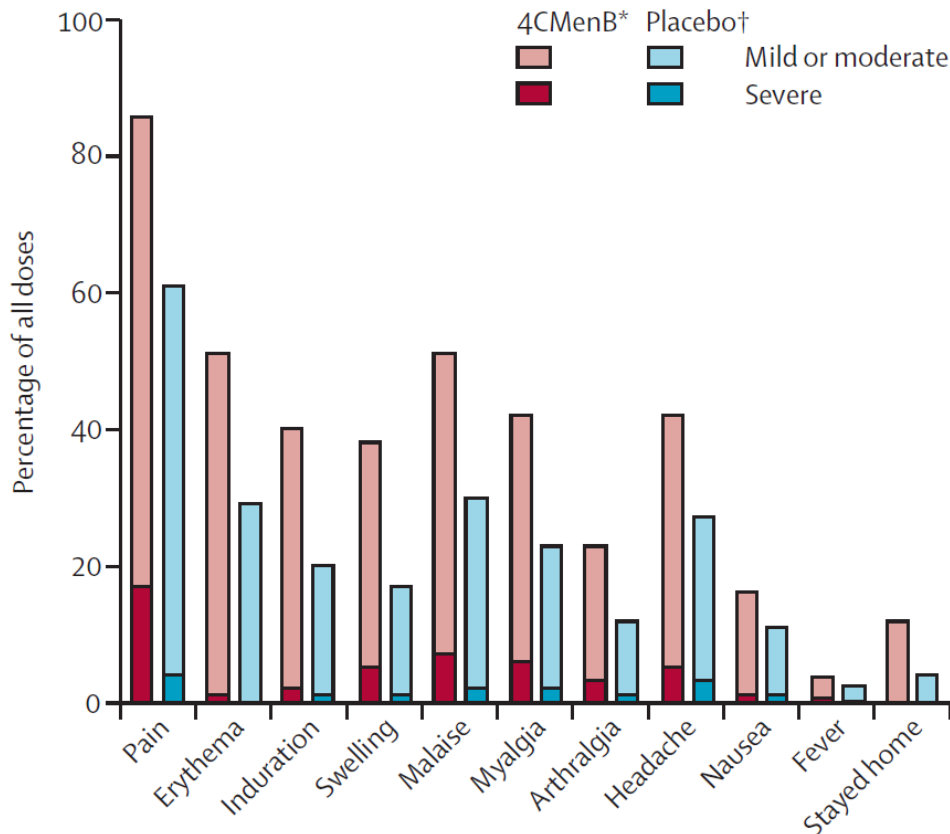


Fig. 2 - Tolérance locale et générale du vaccin BXSERO® chez l'adolescent [5]

Chez l'adolescent, deux cas d'arthrite juvénile idiopathique ont été observés après vaccination et ont été jugés imputables au vaccin BXSERO® [5].

Deux effets indésirables jugés sévères ont conduit à la sortie de l'étude : une réaction vasovagale et une convulsion chez un patient souffrant d'épilepsie. Ces deux événements ont été jugés liés au geste vaccinal et non au produit.

Deux décès ont été rapportés dans le groupe d'adolescents vaccinés par le vaccin BXSERO® mais ont été considérés comme non imputables au vaccin.

Références

- [1] Findlow J, *et al.* Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *CID* 2010; 51(10): 1127-37.
- [2] Gossger N, *et al.* Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(6): 573-82.
- [3] Vesikari T, *et al.* Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013; 381(9869): 825-35.
- [4] BEXSERO. EPAR – Summary for the public. 28 January 2013
Disponible sur
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulté le 31/10/2013).
- [5] Santolaya ME, *et al.* Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012; 379(9816): 617-24.

6 - Couverture des souches invasives de méningocoque circulant en France par le vaccin BEXSERO®

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

Le seul corrélat de protection connu et validé étant l'activité bactéricide du sérum du sujet vacciné contre la souche bactérienne en question, il faudrait en théorie tester toutes les souches invasives circulantes d'un pays chez les sujets vaccinés, ce qui n'est pas envisageable pour de simples questions de logistique et surtout de quantité de sérum disponible, en particulier chez le nourrisson.

La méthode mise au point par Novartis pour contourner ce problème porte l'appellation de MATS Elisa (MATS pour *Meningococcal Antigen Typing System*). Le MATS Elisa a pour objet de corréler les niveaux d'expression antigéniques de différentes souches de méningocoques B à la destruction de ces souches lors de l'étude *in vitro* de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA). Lorsque le seuil d'expression d'au moins un antigène du vaccin est atteint par une souche, celle-ci est considérée comme potentiellement couverte par le vaccin et susceptible d'être détruite par les anticorps vaccinaux.

Le principe de cette méthode comporte trois étapes :

1. Déterminer, selon une technique immuno-enzymatique Elisa, le niveau d'expression des antigènes vaccinaux par un large panel de souches circulantes invasives.
2. Comparer, pour chaque souche, le niveau d'expression des antigènes vaccinaux à celui obtenu avec des souches de référence communes à tous les laboratoires nationaux. Cette comparaison définit le *Relative Potency*.
3. Calculer enfin, selon les pays, les pourcentages de souches circulantes (couverture) qui ont un *Positive Bactericidal Threshold* (PBT) suffisant et donc prédictif de l'induction d'une activité bactéricide protectrice. Le PBT a été préalablement déterminé, pour chaque antigène vaccinal. C'est le niveau seuil de *Relative Potency* nécessaire pour obtenir une activité bactéricide suffisante. Le PBT a été déterminé vis-à-vis d'une collection limitée de souches invasives en utilisant un pool de sérums de nourrissons vaccinés et un taux d'activité en hSBA $\geq 1:8$ nommé *Positive Bactericidal Threshold*.

Cette méthode a été appliquée à un panel de 1 052 souches invasives isolées entre juillet 2007 et juin 2008 en Angleterre et au Pays de Galles, en France, en Allemagne, en Norvège, et en Italie. Sur une population de nourrissons âgés de 13 mois vaccinés, 78 % des souches testées sont apparues potentiellement couvertes par le vaccin (IC95% : 63-90). Selon cette méthode, le taux de couverture vis-à-vis de 200 souches de méningocoque B invasives ayant circulé en France entre juillet 2007 et juin 2008 était de 85 % [IC95% : 69-93].

La protection contre les souches de méningocoques de séro groupe non B n'est pas connue selon cette méthode.

Enfin, la méthode MATS n'évalue pas la synergie des anticorps contre les antigènes vaccinaux lorsqu'une souche est couverte par plusieurs protéines. Cette méthode est donc conservatrice et considérée comme sous évaluant la couverture des souches.

7 - Analyse coût/efficacité de la vaccination contre les infections invasives à méningocoque de type B avec le vaccin BEXSERO®

Une évaluation de l'impact épidémiologique et du rapport coût-efficacité de la vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe B par le vaccin BEXSERO® a été réalisée. Elle a reposé sur un modèle markovien de simulation identique au modèle utilisé pour l'analyse coût-efficacité de la vaccination contre les IIM de séro groupe C en France. Malgré son caractère statique, ce modèle permet de reproduire l'existence d'une immunité de groupe.

Différentes stratégies vaccinales ont été envisagées et comparées à l'absence de vaccination.

Trois stratégies de population-cible de la primo-vaccination ont été principalement considérées : la vaccination des nourrissons à 3-5 et 6 mois avec un rappel à 13 mois, celle des nourrissons à 13 et 15 mois avec un rappel à 27 mois et celle des adolescents de 15 ans.

Pour les stratégies de vaccination des nourrissons, des scénarios incluant une dose additionnelle à 15 ans (en rattrapage pendant 15 ans puis en rappel au-delà) et un rattrapage de l'ensemble des sujets âgés de 2 à 24 ans ont été également envisagés. Une stratégie incluant un second rappel à 36 mois des nourrissons vaccinés avec un premier rappel à 13 mois a également été considérée.

Dans l'analyse de base, une couverture de 80 % pour la primo-vaccination des nourrissons a été considérée. Trois niveaux de couverture vaccinale ont été envisagés pour les rappels et les stratégies de rattrapage : 30 %, 50 % et 80 %.

Dans l'analyse de base, seule la protection directe des sujets vaccinés a été prise en compte.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées. Elles ont fait l'hypothèse d'un impact du vaccin sur le portage oro-pharyngé des méningocoques, permettant l'induction d'une immunité de groupe. Elles ont également fait l'hypothèse d'une immunogénicité de la première dose de vaccin chez le nourrisson. L'impact, sur les résultats, d'une incidence de 20 % supérieure à ce qui est observé aujourd'hui a également été testé.

Le modèle a été paramétré avec les données suivantes : données d'incidence et de létalité des IIM B à partir de la déclaration obligatoire de la maladie, corrigées pour la sous-déclaration et les données manquantes sur les sérogroupes par imputation multiple (source InVS et CNR) ; données d'immunogénicité du vaccin, de durée de persistance de l'immunité, de nature et fréquence des effets indésirables à partir des essais cliniques et des études publiées ; données de couverture des souches d'IIMB circulant en France couvertes par le vaccin à partir des travaux du CNR ; données sur la nature et la fréquence des séquelles à partir d'une revue de la littérature. Les données de coût hospitalier sont issues d'une analyse de l'Echelle nationale des coûts (Source : Agence technique de l'information hospitalière (Atih)). Les estimations du coût des séquelles effectuées lors de l'évaluation médico-économique de l'impact de l'introduction de la vaccination contre les IIM C ont été utilisées. Conformément aux recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS), les données de qualité de vie proviennent d'une synthèse des travaux qui ont utilisé l'EQ-5D et les taux d'actualisation considérés ont été de 4 % pour les coûts et les bénéfices. Cependant, une analyse additionnelle prenant en compte les préconisations du rapport Quinet publié en septembre 2013 sur « l'évaluation socioéconomique des investissements publics » préconisant un taux d'actualisation de 2,5 % pour les coûts et les bénéfices de santé, a été ajoutée dans l'analyse de sensibilité. Trois prix du vaccin ont été considérés : 20 €, 40 € et 60 €.

Dans l'analyse de base, pour une couverture vaccinale de 80 % pour l'ensemble des doses, la proportion de cas évités reste inférieure à 30 % quel que soit le scénario considéré. La plus

grande réduction (réduction de l'incidence à l'équilibre de 524 à 379 cas annuels soit 27,5 %) est obtenue par la stratégie de vaccination à 3, 5 et 6 mois avec un premier rappel à 13 mois, un second rappel à 36 mois et un troisième rappel à 15 ans. Cet impact modeste est essentiellement lié à la durée limitée de protection.

L'impact de la vaccination de l'adolescent est très faible, inférieur à 10 % dans les différents scénarios considérés.

Les ratios coût/efficacité (ratio différentiel coût/résultat, RDCR) sont mesurés par les coûts par année de vie ajustée sur la qualité (QALY) gagnée. Ces RDCR varient, pour un coût par dose de vaccin de 60 €, entre 585 000 et 1 617 000 €/QALY gagnée, pour des couvertures de 80 % pour les différentes doses. Ce ratio peut aller jusqu'à 1 816 000 €/QALY pour une couverture vaccinale de 50% pour les rappels et les rattrapages. Pour un coût par dose de vaccin de 20 € et des couvertures de 80 % pour les différentes doses, les RDCR varient entre 274 000 et 845 000 €/QALY gagnée. Ces valeurs sont très élevées, au regard des différents seuils utilisés au niveau international.

Dans l'analyse de sensibilité faisant l'hypothèse d'une efficacité de la vaccination sur le portage, induisant une immunité de groupe, et d'une efficacité de la vaccination dès la première dose chez le nourrisson, l'impact épidémiologique de la vaccination et son RDCR seraient plus favorables. La plus grande réduction serait également obtenue par la stratégie de vaccination à 3, 5 et 6 mois avec un premier rappel à 13 mois, un second rappel à 36 mois et un rappel à 15 ans (réduction de l'incidence à l'équilibre de 524 à 185 cas annuels soit 64,7 %). Dans l'analyse de sensibilité, pour des couvertures de 80 % pour les différentes doses, les RDCR varient, selon les scénarios, pour un coût par dose de vaccin de 60 €, entre 193 000 et 516 000 €. Pour un coût par dose de vaccin de 20 €, ce ratio varie entre 97 000 et 266 000 €.

La prise en compte d'un taux d'actualisation de 2,5 %, pour les coûts et les bénéfices de santé, améliore peu les résultats, aucune stratégie, sous l'hypothèse de la capacité du vaccin à induire une immunité de groupe, ne présentant un coût par QALY inférieur à 90 000 €/QALY.

Même dans l'hypothèse d'une incidence de 20 % plus élevée que celle observée actuellement, aucune stratégie dans l'analyse de sensibilité ne présente un ratio coût/efficacité inférieur à 70 000 €/QALY gagnée.

Il ressort de ces analyses que, sur la base des données aujourd'hui disponibles, qui ne permettent pas de faire l'hypothèse de l'induction d'une immunité de groupe, l'impact des stratégies de vaccination envisagées serait très limité. En outre, la durée de protection limitée que ce vaccin est estimé procurer influence très défavorablement l'impact de la vaccination sur le fardeau de la maladie. Les différentes stratégies envisageables présenteraient de ce fait un ratio coût-efficacité extrêmement élevé, au regard des seuils habituellement considérés au niveau international. Seules des hypothèses très favorables, en termes de coût du vaccin, de couverture vaccinale et surtout de capacité du vaccin à induire une immunité de groupe, si cette hypothèse était dans l'avenir confirmée, pourraient conduire à considérer que, du fait de son impact épidémiologique et de son ratio coût-efficacité, la vaccination par le vaccin BEXSERO® pourrait être recommandée en routine.

Ces résultats peuvent être mis en perspective avec ceux des autres études médico-économiques publiées.

Une étude réalisée aux Pays-Bas estime le RDCR de la vaccination contre les IIM B selon un schéma à 4 doses (à 2, 3, 4 + 11 mois) à 243 778 € pour un coût par dose de 40 € (comprenant les coûts d'administration) [1]. Dans les analyses de sensibilité, la vaccination présente un RDCR inférieur à 50 000 € si l'incidence est supérieure à 5,7 pour 100 000 et pour un coût par dose inférieur à 10 €.

Une étude plus récente réalisée sur les données anglaises parvient à des résultats identiques [2]. Les auteurs proposent deux modèles : un modèle statique ne prenant pas en

compte l'immunité de groupe et un modèle dynamique capable de prendre en compte l'impact de la vaccination sur le portage oro-pharyngé. En l'absence d'immunité de groupe, l'impact épidémiologique de la vaccination est faible, moins de 30% des cas sont évités. Le RDCR de la vaccination du petit nourrisson (schéma vaccinal à 4 doses 2, 3, 4+12 mois) est estimé à 162 800 £ pour une dose à 40 £. Le vaccin devrait être proposé à un coût de 9 £ pour être considéré comme coût/efficace selon les référentiels du NICE. En prenant en compte l'immunité de groupe, l'impact épidémiologique est plus important : 70 % des cas peuvent être prévenus. Le RDCR des stratégies de vaccination du petit nourrisson est compris entre 83 400 £ et 97 600 £ selon le schéma vaccinal retenu (avec/sans rattrapage des 1-4 ans et/ou des 5-17 ans). Le RDCR des stratégies de vaccination des adolescents est inférieur, de l'ordre de 40 000 £. En prenant en compte l'immunité de groupe, la vaccination serait coût/efficace à un prix de 17 £ par dose.

Références

- [1] Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, van den Dobbelsteen GP, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9(5): 1129-38.
- [2] Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine* 2013; 31(23): 2638-46.

8 - Critères d'alerte et d'intervention vaccinale avec le vaccin BEXSERO® en situation de cas groupés d'infection invasive à méningocoque B

8.1 - Rappel sur l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque B

L'incidence des infections invasives à méningocoque (IIM), tous sérogroupes confondus, est estimée selon les années entre 0,8 et 1,5 cas pour 100 000 habitants. Les sérogroupes B et C sont les plus fréquemment impliqués et représentaient en moyenne entre 2008 à 2012 respectivement 71 % et 19 % des cas.

L'incidence des IIM B est relativement stable (taux annuel entre 0,6 et 0,8/100 000 habitants), le nombre annuel d'IIM B déclarées variant entre environ 300 et 450. L'incidence des IIM C est plus cyclique, le dernier pic remontant à 2002. Les sérogroupes W135 et Y sont plus rares mais peuvent présenter des variations annuelles.

En 2012, le taux d'incidence des IIM corrigé pour la sous-notification était de 0,94/100 000 habitants avec 559 cas déclarés dont 366 IIM B, 99 IIM C, 40 IIM W135 et 30 IIM Y. Les taux d'incidence étaient de 0,60/100 000 pour les IIM B, de 0,16/100 000 pour les IIM C, de 0,07/100 000 pour les IIM W135 et de 0,05/100 000 pour les IIM Y.

Depuis 2003, l'évolution clinique des cas d'IIM est renseignée pour 97 % des cas déclarés. La proportion de formes sévères (purpura fulminans) varie entre 22 et 27 % selon les années. La létalité des IIM B varie entre 5 et 10 % avec un nombre annuel moyen de décès de 34.

La majorité des IIM en France survient de manière sporadique. La proportion de cas secondaires précoces et tardifs est inférieure à 2 % depuis plus de 10 ans. Pour les IIM B, une analyse faite sur les données de la déclaration obligatoire 2005-2010 a permis d'estimer qu'en moyenne 22 personnes ont été ciblées par la chimioprophylaxie post-exposition autour d'un cas.

Les données du Centre national de référence des méningocoques (CNR, Institut Pasteur) montrent que la distribution des clones de méningocoque en fonction des complexes clonaux est beaucoup plus hétérogène pour les IIM B que pour les trois autres sérogroupes principaux en France.

8.2 Analyse en vue de la définition de critères d'intervention vaccinale avec le vaccin BEXSERO®

Une analyse des situations inhabituelles de regroupement temporo-spatial identifiées en France à travers le dispositif de déclaration obligatoire et de caractérisation des souches (Agence régionale de santé, InVS et CNR), a été réalisée par l'InVS. Elle avait comme objectif de proposer des critères de détection et d'alerte pouvant conduire les autorités de santé à décider d'une intervention vaccinale avec le vaccin BEXSERO® ou à solliciter une expertise pluridisciplinaire régionale et/ou nationale.

Ont été passées en revue, les situations de grappes de cas (au moins 2 cas groupés dans une même collectivité ou un même groupe social) survenues et décrites entre 1998 et 2012, les regroupements de cas liés à un même clone entre 2000 et 2012 au sein de foyers épidémiques (critères définis dans l'instruction N°DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011) ou au sein de foyers d'hyperendémie (augmentation progressive, durable et localisée de l'incidence sans dépassement du seuil épidémique).

8.2.1 - Prévention des cas secondaires d'infections invasives à méningocoque B (IIM B)

Parmi les 96 cas secondaires d'IIM B recensés entre 1998 et 2012, 35 cas (36 %) sont survenus dans un délai supérieur à 10 jours après la date d'hospitalisation du cas index et

pourraient être considérés comme potentiellement évitables par la vaccination par BEXSERO®. Sur la base des données disponibles sur l'efficacité et la couverture des souches par le vaccin, il a été estimé qu'au mieux 15 de ces cas secondaires auraient pu être évités par la vaccination en 15 ans, si le vaccin avait été disponible, soit 1 cas par an en moyenne. En considérant un nombre moyen de personnes à vacciner de 22 autour de chaque cas et un nombre annuel d'IIM B de 400, le nombre annuel de personnes à vacciner pour éviter un cas serait supérieur à 8800.

- La vaccination systématique autour des cas sporadiques, pour éviter les exceptionnels cas secondaires survenant dans un délai compatible avec l'induction d'une immunité vaccinale, n'apparaît pas pertinente.

8.2.2 - Vaccination en cas de survenue d'au moins 2 cas dans une même collectivité ou un même groupe social

Parmi les 96 cas secondaires d'IIM B recensés entre 1998 et 2012 :

- 77 cas sont des cas survenus juste après le cas index et parmi eux 65 (83%) sont survenus dans un délai \leq à 4 semaines et tous dans un délai \leq à 3 mois
- 19 cas étaient des cas tertiaires ou plus.

Parmi les 19 cas survenus au-delà d'un deuxième cas, 9 étaient survenus plus de 10 jours après le cas secondaire (dont 3 plus d'1 mois après) et pourraient être considérés comme potentiellement évitables par la vaccination BEXSERO® après l'identification d'une grappe de 2 cas (cas index et cas secondaire).

Dans ce contexte d'une grappe de 2 IIM B, il a été estimé, sur la base des données disponibles sur l'efficacité et la couverture des souches par le vaccin qu'au mieux 4 de ces 9 cas auraient pu être évités par une vaccination par BEXSERO® des sujets contacts en 15 ans, si le vaccin avait été disponible, soit moins de 1 cas tous les 3 ans en moyenne.

Parmi ces 9 cas, 3 sont survenus après 2 cas survenus dans un intervalle \leq 4 semaines (non coprimaires). Si la vaccination n'était recommandée qu'après 2 cas survenus dans un intervalle de temps de 4 semaines ou moins, le nombre de cas évités par une vaccination BEXSERO® serait de 0,1 cas par an en moyenne. Cependant, au vu du contexte émotionnel provoqué par la survenue d'un tel épisode, de son caractère très exceptionnel et du faible nombre de sujets concernés, une intervention vaccinale pourrait se justifier.

Si les deux premiers cas survenaient dans un intervalle de temps plus long, c'est-à-dire entre plus de 4 semaines et moins de 3 mois, une évaluation par d'un groupe multidisciplinaire d'experts du niveau national et/ou régional prenant en compte notamment l'intervalle de temps entre la survenue de chaque cas, la nature et la taille de la collectivité (ou groupe social), les caractéristiques de la souche incriminée est recommandée. Elle permettrait de définir la pertinence et les modalités d'une éventuelle action de vaccination.

- Lors d'une situation de cas groupés dans une même collectivité ou groupe social, impliquant au moins deux IIM B survenues dans un délai \leq à 4 semaines, rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO® ou ne pouvant être différenciées, la vaccination de l'ensemble des personnes appartenant à la collectivité ou au groupe social apparaît justifiée (en l'absence de données de typage pour les 2 cas, la vaccination serait mise en œuvre).
- Lors d'une situation de cas groupés dans une même collectivité ou groupe social, impliquant deux IIM B survenues dans un intervalle de temps plus long, c'est-à-dire $>$ à 4 semaines et \leq à 3 mois, rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin BEXSERO® ou ne pouvant être différenciées, une évaluation par d'un groupe multidisciplinaire d'experts du niveau national et/ou régional permettra de définir la pertinence et les modalités d'une éventuelle action de vaccination.
- La caractérisation des souches permettant de les définir comme « identiques » et/ou « couvertes » par le vaccin BEXSERO® nécessite au préalable l'expertise du CNR.

8.2.3 - Vaccination en situation épidémique

Huit épisodes de cas groupés ayant rempli les critères d'alerte épidémique définis dans l'instruction de la DGS (N°DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011) ont été recensés entre 2000 et 2012 : taux d'attaque \geq 10/100 000 sur une période \leq 3 mois avec au moins 3 cas, sans contact direct entre eux, rattachables à une même souche, dans une même communauté.

La vaccination viserait à prévenir la diffusion et l'installation d'un clone épidémiogène dans une communauté.

La vaccination réactive par le vaccin BEXSERO® des personnes considérées à risque appartenant à une communauté où les critères d'alerte épidémique sont remplis apparaît justifiée si la souche responsable est qualifiée de « couverte » par le vaccin BEXSERO® après expertise du CNR. La cible vaccinale devrait être définie en termes de groupes d'âges et de zone géographique (ex : lieu de résidence) par l'ARS en lien avec l'InVS.

8.2.4 - Foyers d'hyperendémie

Ces situations sont caractérisées par des regroupements temporo-spatiaux, à l'échelle infra-départementale, de cas rattachables à des souches identiques, d'installation plus progressive dans le temps (quelques semaines à quelques mois) et/ou plus dispersée dans l'espace que pour un foyer épidémique

Depuis 2003, dix situations de regroupement temporo-spatial d'IIM B ont été documentées et expertisées dont huit correspondaient à une situation clonale (majorité des souches liées au même clone).

Des critères d'alerte ont été proposés par l'InVS (rapport Analyse des données épidémiologiques sur les Infections invasives à méningocoque en vue de la définition de critères d'intervention vaccinale avec le vaccin Bexsero® en Annexe). Ces critères prennent en compte différentes valeurs pour des indicateurs comme le taux d'incidence et le nombre d'IIM B survenues dans une zone géographique en 52 semaines, le ratio entre le taux d'incidence sur la zone concernée et le reste du département, la proportion de souches liées à un seul clone.

Ces critères d'alerte devront faire l'objet d'une validation par la DGS puis d'une intégration dans une version actualisée de l'instruction de la DGS.

Une évaluation par d'un groupe multidisciplinaire d'experts du niveau national et/ou régional quant à la pertinence et aux modalités éventuelles d'une action locale de vaccination par le vaccin Bexsero® pourrait être conduite.

8.2.5 -Augmentation de l'incidence des IIM B au niveau départemental

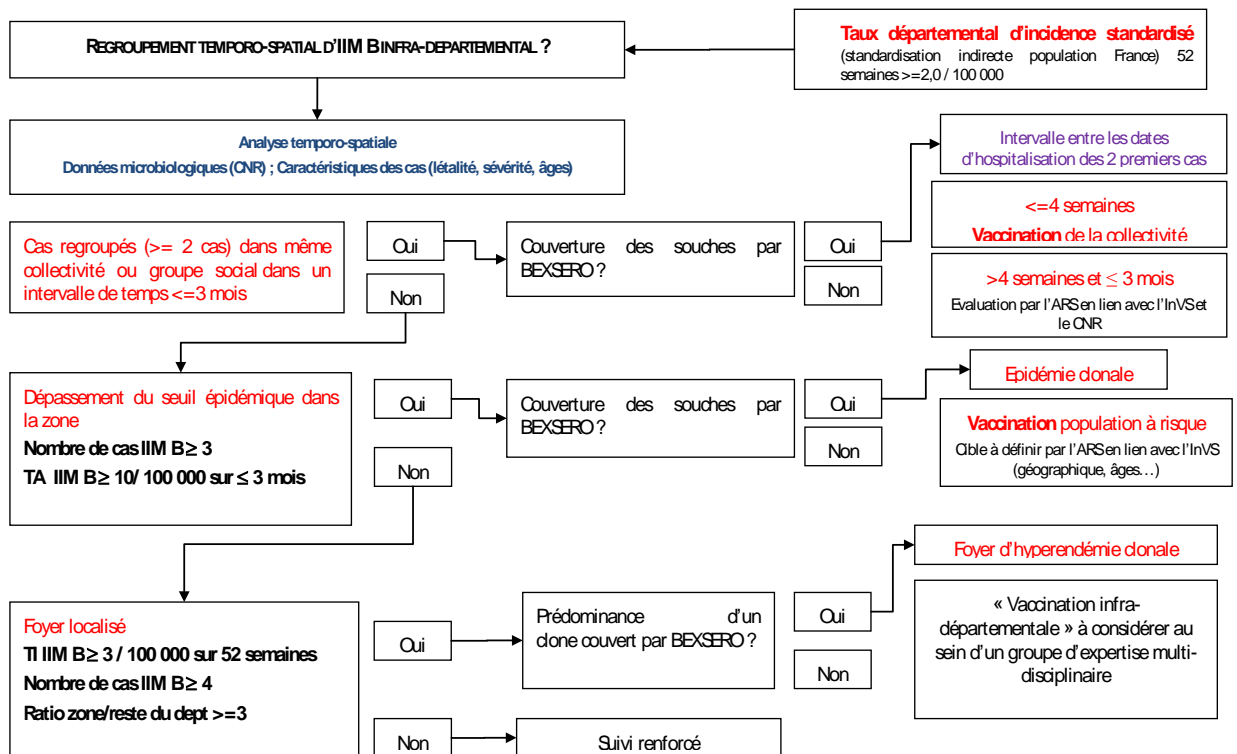
L'analyse de la distribution des taux bruts et standardisés dans les départements sur les différentes saisons épidémiologiques (juillet à juin) depuis 2004 fait apparaître le seuil de 2/100 000 habitants sur 12 mois comme le plus discriminant pour identifier des situations exceptionnelles. Durant ces 9 saisons, huit départements ont franchi ce seuil alors que 24 ont présenté un taux d'incidence $\geq 1,5/100\ 000$ et $< 2/100\ 000$.

Dans aucune de ces 8 situations, l'augmentation d'incidence ne concernait pas l'ensemble du département et, dans leur grande majorité, elles correspondaient à l'existence d'un foyer épidémique ou d'hyperendémie à une échelle infra-départementale correspondant aux critères présentés ci-dessus.

Ce constat conduit à considérer le seuil départemental de 2/100 000 comme « filet de sécurité » pour la détection de situations clonales infra-départementales et non comme critère d'alerte pour envisager la vaccination de l'ensemble d'un département.

- Un taux départemental $\geq 2/100\ 000$, calculé sur une période de 52 semaines doit conduire les ARS en lien avec l'InVS à réaliser une analyse temporo-spatiale des IIM B et notamment rechercher des situations de cas groupés liées à l'introduction d'un clone à un niveau infra-départemental.

Algorithme décisionnel pour envisager la vaccination BEXSERO® ou une expertise multidisciplinaire en situation de cas groupés



GLOSSAIRE

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARS	Agence régionale de santé
CNR	Centre national de référence
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations
DGS	Direction générale de la santé
hSBA	Activité bactéricide du complément sérique humain
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
IIM	Infection invasive à méningocoque
InVS	Institut de veille sanitaire
MATS	<i>Meningococcal Antigen Typing System</i>
MGT	Moyenne géométrique des titres
OMV	<i>Outer Membrane Vesicle</i>
PBT	<i>Potential Bactericidal Threshold</i>
PMI	Protection maternelle et infantile
RDCR	Ratio différentiel coût/résultat
SG-HCSP	Secrétariat général du Haut Conseil de la santé publique

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	3
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	4
1 - Introduction	5
2 - Données disponibles sur le vaccin BEXSERO® concernant l'immunogénicité, la tolérance et la couverture des souches circulantes invasives en France	6
2.1 - Composition du vaccin BEXSERO®	6
2.2 - Données disponibles d'immunogénicité	6
2.2.1 - Chez le nourrisson et l'enfant	7
2.2.2 - Chez l'adolescent et l'adulte	9
3 - Schémas vaccinaux recommandés par l'AMM	10
4 - Données disponibles concernant l'effet du vaccin BEXSERO® sur le portage	11
5 - Données disponibles de tolérance	12
5.1 - Chez le nourrisson et le jeune enfant	12
5.2 - Chez les adolescents et les adultes	15
6 - Couverture des souches invasives de méningocoque circulant en France par le vaccin BEXSERO®	17
7 - Analyse coût/efficacité de la vaccination contre les infections invasives à méningocoque de type B avec le vaccin BEXSERO®	18
8 - Critères d'alerte et d'intervention vaccinale avec le vaccin BEXSERO® en situation de cas groupés d'infection invasive à méningocoque B	21
8.1 - Rappel sur l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque B	21
8.2 - Analyse en vue de la définition de critères d'intervention vaccinale avec le vaccin BEXSERO®.	21
8.2.1 - Prévention des cas secondaires d'infections invasives à méningocoque B (IIM B)	21
8.2.2 - Vaccination en cas de survenue d'au moins 2 cas dans une même collectivité ou un même groupe social	22
8.2.3 - Vaccination en situation épidémique	23
8.2.4 - Foyers d'hyperendémie	23
8.2.5 - Augmentation de l'incidence des IIM B au niveau départemental	24
GLOSSAIRE	26
TABLEAUX & FIGURES	
Tableau 1. - Composition du vaccin BEXSERO® et fonctions des antigènes vaccinaux	6
Tableau 2 - Résultats d'immunogénicité obtenus un mois après la fin de la primo-vaccination chez le nourrisson et l'enfant selon différents schémas (Taux de séroprotection en hSBA \geq 5 et MGT)	7
Tableau 3 - Réponse en anticorps bactéricides sériques (hSBA) avant et après le rappel à 12 mois suivant une primo-vaccination administrée chez les petits nourrissons entre 2 et 6 mois selon le schéma à 2, 3, 4 mois	8

Tableau 4 - Réponse en anticorps bactéricides sériques (hSBA) avant et après le rappel à 12 mois suivant une primo-vaccination administrée chez les petits nourrissons entre 2 et 6 mois selon le schéma à 2, 4, 6 mois, et persistance des titres bactéricides un an après le rappel	8
Tableau 5 - Résultats d'immunogénicité après primo-vaccination chez l'adolescent et l'adulte selon différents schémas (Taux de séroprotection en hSBA et MGT)	9
Tableau 6 - Tolérance locale du vaccin BEXSERO® en co-administration avec les vaccins de routine du jeune nourrisson (Schéma 2, 4, 6 mois)	13
Tableau 7 - Tolérance locale du vaccin BEXSERO® en co-administration (Schémas normal 2, 4, 6 mois et accéléré 2, 3, 4 mois) et en administration intercalée avec les vaccins de routine DTCaP-Hib-HB et PCV7 (administrés à 3, 5, 7 mois) du jeune nourrisson	13
Tableau 8 - Tolérance systémique du vaccin BEXSERO® en co-administration (Schémas de primovaccination dit « normal » 2, 4, 6 mois et « accéléré » 2, 3, 4 mois) et en administration intercalée avec les vaccins de routine DTCaP-Hib-HB et PCV7 (administrés de façon décalée à 3, 5, 7 mois) chez le jeune nourrisson	14
Fig. 1 - Tolérance locale et générale du vaccin BEXSERO® chez le nourrisson et l'enfant	12
Fig. 2 - Tolérance locale et générale du vaccin BEXSERO® chez l'adolescent	15