

Paris, le 19 février 2021

Réponses du Conseil National Professionnel de la Pédiatrie au projet de recommandation vaccinale : « **Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : Le sérotype B et la place de BEXSERO®** » de la HAS

En 2013, date de la dernière évaluation du vaccin 4CMenB par la CTV et sa non-recommandation, des arguments immunologiques laissaient espérer une efficacité mais sans preuve clinique et un doute existait quant à la tolérance, à large échelle, de ce vaccin utilisant une technologie nouvelle. **L'ensemble des pédiatres n'avait alors pas contesté la décision de la CTV.** En 2021, **le doute n'existe plus** : les expériences québécoises, anglaises, italiennes, portugaises et australiennes ont non seulement démontré l'efficacité du vaccin 4CMenB sur le terrain mais aussi sa tolérance. Une dizaine de références majeures, non citées dans le rapport de l'HAS ont été apportées, repérables par un (*) dans la bibliographie.

L'ensemble des pédiatres (pédiatres généralistes, urgentistes, infectiologues, et réanimateurs...) qui prennent en charge les enfants souffrant d'infections invasives à méningocoque B (IIMB), au vu des expériences ci-dessus citées, **contestent fermement ce projet d'avis.** Nous comprenons les préoccupations coût-bénéfice de l'HAS mais en tant que professionnels de santé attachés au bien être individuel et collectif de l'enfant, nous ne pouvons pas éthiquement valider ce seul raisonnement.

Nous souhaitons que **la vaccination de tous les nourrissons selon un schéma 2+1, par exemple à 3,5 mois et 13 mois, soit introduite dans le calendrier vaccinal français.** Ceci parce que :

- nous sommes convaincus que ces vaccins sont **sûrs et efficaces**,
- même s'il s'agit de maladies relativement rares, **l'incidence est plus élevée dans la petite enfance** qu'à n'importe quel âge de la vie,
- le **poids individuel et collectif de la maladie est lourd et sous-estimé**,
- enfin la non-recommandation ne peut qu'accentuer les **inégalités sociales**.

Efficacité-tolérance

Sans revenir sur les études québécoises et australiennes qui n'ont pas été centrées sur les nourrissons mais qui confirment l'efficacité du 4CMenB, trois études européennes démontrent l'efficacité et la tolérance du vaccin chez le nourrisson :

- L'expérience anglaise, considérable : depuis Septembre 2015, date d'introduction du vaccin dans le calendrier vaccinal anglais, avec une couverture vaccinale élevée (92,5% pour les 2 premières doses à 1 an et de 87,9% pour les 3 doses à 2 ans en 2018), une réduction de 75% des cas d'IIM B dans les groupes d'âge éligibles à la vaccination a été observée (63 cas observés comparés à 253 cas attendus en absence de vaccination. IRR :0,25; IC95% :0,19-0,36) (1).

- Les données italiennes (démontrent que cette vaccination réduit l'incidence et diminue le nombre de cas même avec une incidence faible. Elles apportent de plus un argument pour vacciner tôt, avant l'âge de 6 mois. L'incidence de la maladie au cours de la période précédant la vaccination était de 1,96 [IC 95 % : 1,52 ; 2,40] et 1,94 [IC 95 % : 1,92 ; 1,96] respectivement dans chacune des 2 régions (Lombardie, Vénétie) (2). Elle a été réduite respectivement à 0,12 [IC 95 % : 0,08 ; 0,15] et 0,53 [IC 95 % : 0,50 ; 0,56] dans les populations vaccinées. L'efficacité vaccinale rapportée pour chaque région était de 93,6 % [IC 95 % : 55,4 ; 99,1] et 91,0 % [IC 95 % : 59,9 ; 97,9] (2).
- L'étude portugaise cas-témoins, très récente, pour laquelle les évolutions d'incidence ne peuvent en aucun cas être rapportées à des évolutions naturelles des cas. Dans ce pays où le vaccin n'était pas remboursé mais recommandé par les sociétés savantes de pédiatrie, environ 50% des enfants ont été vaccinés : 5 des 69 cas d'IIM B (7,2%) et 33 des 142 contrôles (23,1%) étaient complètement vaccinés par le 4CMenB [OR : 0,21 (IC95% :0,08-0,55)] (3). Cette étude n'est pas citée ni répertoriée dans la bibliographie.

Enfin, les données sur la protection croisée vis-à-vis des IIMW nous paraissent probables et cohérentes (4).

Les conclusions de ces études sont claires : bien qu'aucun effet de groupe ne puisse être attendu, l'efficacité (entre 70 et 90%) et la tolérance du vaccin sont démontrées. Ce sont des vies humaines et des qualités de vie qui sont épargnées.

Rareté de la maladie

Certes les infections à méningocoques du groupe B restent des infections rares, mais :

- 1) Elles ont toujours été plus fréquentes, et à tout âge en France, que les IMM à méningocoques C, pour lesquelles la vaccination est recommandée (depuis 2010) et obligatoire en France depuis 2018 (5).
- 2) Le méningocoque du groupe B est, et de très loin, le premier sérotype pour les nourrissons et les jeunes enfants, responsable de 70% des cas d'IIM chez les moins de 5 ans.
- 3) L'incidence avant 1 an est 20 fois supérieure à celle observée chez les grandsenfants et chez les adultes et 5 fois supérieure pour les 1 à 4 ans.
- 4) Des études françaises très récentes sur la morbi-mortalité pédiatrique de cause infectieuse, confirment l'importance des méningocoques B qui restent le deuxième pathogène en cause dans les infections bactériennes sévères requérant une admission en réanimation (6,7)*. Outre leur gravité, ces infections sont imprévisibles, de diagnostic difficile (et ceci d'autant plus que l'enfant est plus jeune, tranche d'âge cependant la plus touchée) induisant des retards de traitement préjudiciables en termes de mortalité, de séquelles immédiates et à long terme (8)* (9)*.

Poids de la maladie et son coût

Si la mortalité (quelques morts d'enfants par an...) et les séquelles à court terme sont assez bien définies, il n'en est pas de même pour les séquelles à long terme : neurologiques, orthopédiques, psychologiques, développementales (motricité fine, difficultés de concentration, troubles cognitifs, troubles du comportement, troubles des apprentissages), familiales susceptibles d'avoir une influence majeure sur la qualité de vie du patient et de son entourage. D'une façon générale, **les séquelles sont très sous-estimées et génératrices de dépenses à long terme** non prises en compte qui rendent les évaluations médico-économiques difficiles et hasardeuses (10–12)*. C'est probablement un des points faibles majeurs du rapport. Nous tenons à votre disposition plusieurs autres études ayant essayé d'évaluer les séquelles à long terme. A notre connaissance, aucun vaccin contre les méningites n'a été considéré comme coût-efficace lors de son introduction dans le calendrier vaccinal.

Inégalités sociales

Il ne nous paraît plus éthique aujourd'hui, à nous pédiatres, de ne pas pouvoir vacciner les nourrissons. **Avec l'absence de recommandation, seules les familles les plus aisées ont la capacité de pouvoir protéger leurs nourrissons.** Comme pour beaucoup de maladies infectieuses, **les enfants issus de familles les plus défavorisées sont aussi les plus à risque.** En France, le fait de bénéficier de la CMU-C a été identifié comme un des facteurs de risque socio-économique de faire une IIM (OR : 1,68 (1,49-1,80)), ce risque étant le plus élevé chez les enfants de moins de un an (OR : 4,81 (3,56-6,49) (13)*. Nous considérons que ce statu quo ne peut que contribuer à aggraver les inégalités de santé des enfants (14)*. **Réserver la prévention d'une maladie grave, imprévisible, dont le diagnostic est difficile et pour laquelle nous disposons d'un vaccin efficace, aux seuls enfants dont les familles ont des moyens financiers suffisants, alors même que ceux des familles les moins aisées sont les plus touchés, n'est ni éthique ni acceptable.**

Le bureau du CNP de Pédiatrie

- Président : Pr Robert Cohen
- Première Vice-présidente : Dr Brigitte Virey
- Vice-présidentes : Pr Christèle Gras Le Guen Dr Fabienne Kochert
 - Trésorier : Pr Jean-Louis Chabernaud
 - Trésorière adjointe : Dr Nancy Grime
 - Secrétaire général : Dr Pascal Le Roux
- Secrétaire général adjoint : Dr Jean-François Pujol

Références

1. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med*. 23 janv 2020;382(4):309-17.
2. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, et al. Effectiveness and Impact of the 4CMenB Vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Different Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective Observational Study (2014-2018). *Vaccines*. 22 août 2020;8(3).
3. Rodrigues FMP, Marlow R, Simões MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA*. 1 déc 2020;324(21):2187-94.
4. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, et al. First real world evidence of meningococcal group B vaccine, 4CMenB, protection against meningococcal group W disease; prospective enhanced national surveillance, England. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 26 août 2020;
5. Floret D, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, Groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatrique. [Pediatric deaths due to community-acquired bacterial infection. Survey of French pediatric intensive care units]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Française Pédiatr*. sept 2001;8 Suppl 4:705s-11s.
6. Lorton F, Chalumeau M, Martinot A, Assathiany R, Roué J-M, Bourgoin P, et al. Epidemiology of Community-Onset Severe Bacterial Infections in Children and Its Evolution: A Population-Based Study in France. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. juin 2020;21(6):e325-32.
7. Lorton F, Chalumeau M, Assathiany R, Martinot A, Bucchia M, Roué J-M, et al. Vaccine-preventable severe morbidity and mortality caused by meningococcus and pneumococcus: A population-based study in France. *Paediatr Perinat Epidemiol*. sept 2018;32(5):442-7.
8. Launay E, Gras-Le Guen C, Martinot A, Assathiany R, Blanchais T, Mourdi N, et al. Suboptimal care in the initial management of children who died from severe bacterial infection: a population-based confidential inquiry. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. juill 2010;11(4):469-74.
9. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet Lond Engl*. 4 févr 2006;367(9508):397-403.
10. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol*. sept 2012;11(9):774-83.

CNP de Pédiatrie

Conseil National Professionnel de Pédiatrie

Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA)

Collèges National des Pédiatres Universitaires (CNPU)

Société Française de Pédiatrie (SFP)

Syndicat National des Pédiatres des Etablissements Hospitaliers (SNPEH)

Syndicat National des Pédiatres Français (SNPF)

Syndicat National des Médecins de Protection Maternelle Infantile (SNMPMI)

11. Buysse CMP, Oranje AP, Zuidema E, Hazelzet JA, Hop WCJ, Diepstraten AF, et al. Long-term skin scarring and orthopaedic sequelae in survivors of meningococcal septic shock. Arch Dis Child. mai 2009;94(5):381-6.
- Fitzgerald JC. Updating the Epidemiology of Severe Bacterial Infections Reveals Old Truths: Vaccination Saves Life and Limb. Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. juin 2020;21(6):595-6.
12. Taha M-K, Weil-Olivier C, Bouée S, Emery C, Nachbaur G, Pribil C, et al. Risk factors for invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. Hum Vaccines Immunother. 15 janv 2021;1-9.
13. Taha M-K, Gaudelus J, Deghmane A-E, Caron F. Recent changes of invasive meningococcal disease in France: arguments to revise the vaccination strategy in view of those of other countries. Hum Vaccines Immunother. 2 oct 2020;16(10):2518-23.