



Plaidoyer pour l'introduction du vaccin Meningocoque B 4CMenB (Bexsero®) dans le calendrier vaccinal français

Réponse des sociétés savantes françaises de pédiatrie au rapport « Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : le sérotype B et la place de Bexsero® » daté du 20 janvier 2021 de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui préconise le statu quo, c'est à dire la non-recommandation de ce vaccin en population générale.

Les études de morbi-mortalité pédiatrique de cause infectieuse en France soulignent l'importance des méningocoques. Le sérotype B est responsable de 70% des infections invasives à méningocoques (IIM) chez les enfants de moins de 5 ans, tranche d'âge dans laquelle l'incidence est la plus élevée. Ces IIM sont imprévisibles et leur diagnostic est difficile, ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune. Un diagnostic retardé et une prise en charge non optimale aggravent le pronostic. Les IIM sont graves : la létalité est de 9% en absence de *purpura fulminans* (PF) et de 23% en sa présence. Les séquelles à moyen et long terme sont très sous estimées. Ces IIM touchent les enfants de toutes les classes sociales. Nous disposons d'un vaccin dont la tolérance est acceptable et qui a fait la preuve de son efficacité sur le terrain. Nous considérons que l'introduction du vaccin 4CMenB (Bexsero®) selon un schéma 2+1 à 3, 5, 13 mois est justifié et que l'absence de recommandation et donc de non remboursement de ce vaccin ne peut que contribuer à aggraver les inégalités de santé des enfants et en ce sens, revêt une posture non éthique.

Les infections invasives à méningocoques sont imprévisibles, graves, rares et de diagnostic difficile.

Les IIM sont de diagnostic difficile

Le travail de Thomson effectué en Angleterre (1) à propos de 448 cas d'IIM a pour originalité l'étude des signes ayant précédé l'admission à l'hôpital des patients présentant une IIM, à partir de l'interrogatoire des parents et des cliniciens de premier recours. Le délai d'apparition des différents symptômes montre que les signes d'infection sont non spécifiques dans les premières heures (la moitié seulement des enfants sont adressés à l'hôpital après la première consultation) et que la durée médiane de survenue des symptômes plus évocateurs (purpura, trouble de conscience en contexte fébrile...) est de 13 à 22 heures. Le délai médian entre les premiers signes et l'hospitalisation est de 19 heures dans une affection où chaque heure compte, et dans laquelle tout retard au diagnostic et à la prise en charge est corrélé à la gravité du pronostic.

Les études de morbi-mortalité pédiatrique de cause infectieuse en France

Les études rapportées depuis les années 2000 mettent en évidence l'importance des Méningocoques qui restent le deuxième pathogène en cause dans les infections bactériennes sévères requérant une admission en réanimation (2-5). La difficulté du diagnostic précoce est source de retards diagnostiques et de soins suboptimaux associés à un risque majoré de séquelles graves. Une étude nationale française menée entre 2015 et 2018 et incluant les enfants admis en réanimation dans un des 13 centres de réanimation pédiatrique participants, rapporte un taux de morbidité (séquelles graves à la sortie de réanimation) des infections à méningocoque B de 11% (données non publiées).

Si l'optimisation des soins peut réduire la morbidité, la mortalité semble elle, peu associée à la qualité des soins mais plutôt à des facteurs intrinsèques de virulence bactérienne ou de susceptibilité individuelle. La vaccination est le seul moyen de diminuer la mortalité chez ces enfants victimes de formes fulminantes peu accessibles aux soins.

Il faut ajouter à ces difficultés, l'identification récente de tableaux cliniques trompeurs comme des formes digestives simulant des urgences chirurgicales, grevées d'une

mortalité élevée, formes plus fréquemment rapportées à certains clones et au séro-groupe W, en augmentation dans notre pays. (6)

La rareté de la maladie ne peut que contribuer à la diminution de l'expérience des cliniciens de première ligne et à favoriser les errances diagnostiques. La prévention de ces tableaux cliniques difficiles à identifier et de leurs conséquences dramatiques est possible par la vaccination, de façon proportionnelle à l'efficacité du vaccin.

Les infections invasives à meningocoques sont graves

La létalité des IIM, tous âges confondus, est de l'ordre de 10%. Elle est de 9% en absence de PF et de 23% lorsqu'il existe. C'est dans les IIM B que le pourcentage de PF (25%) est le plus important.

Si les données de létalité/mortalité sont précises, il n'en est pas de même de la morbidité. Les séquelles à court terme sont relativement bien documentées et de l'ordre de 20% dans les 2 ans suivant l'épisode aiguë. Elles sont de gravité variable. Peu d'études évaluent ces séquelles à moyen terme (7), et nous ne disposons d'aucune étude prospective à long terme, ayant évalué les troubles neuro-développementaux (cognitifs, attentionnels, praxiques, difficultés d'apprentissage), les troubles de la motricité fine, les troubles psychologiques de ces enfants et des adultes qu'ils deviendront.

Les IIM sont également responsables de séquelles orthopédiques dont la fréquence a été estimée à 8% des survivants des services de soins intensifs pour les amputations et à 7% pour les déformations et inégalités de longueur des membres. Les nécroses cutanées étendues nécessitant réparation sont très fréquentes (8).

Ces séquelles ont un impact considérable sur la qualité de vie individuelle et celle de la famille. D'une façon générale, elles sont très sous-estimées et génératrices de dépenses à long terme qu'il faut ajouter aux coûts de la période aiguë.

Les IIM touchent toutes les classes sociales, mais davantage les plus défavorisées

Bénéficiaire de la CMU-C a été identifié comme étant un des facteurs de risque socio-économique de faire une IIM (OR : 1,68 (1,49-1,80)) et c'est chez les enfants de moins

d'un an que ce risque est le plus élevé (OR : 4,81 (3,56-6,49)). Chez les 1-4 ans, l'OR est de 2,27 (1,78-2,89) (9). Chaque enfant de cette tranche d'âge doit pouvoir bénéficier du vaccin, ce qui ne sera pas le cas s'il n'est pas remboursé.

L'épidémiologie actuelle en France. La rareté de la maladie.

En France, actuellement, le séro groupe B est le plus fréquent, responsable de la moitié des cas annuels, tous âges confondus, et de plus de 70% des cas chez les enfants de moins de 5 ans, population dans laquelle l'incidence rapportée à l'âge est la plus élevée. (Toutes les données concernant les IIM sont celles de Santé Publique France)

L'incidence annuelle de la maladie, tous âges confondus, est de 0,36 p 100 000 en 2019, ce qui est faible. Cette incidence varie en fonction de l'âge et est plus importante chez les enfants de moins de 5 ans.

En se rapportant aux chiffres de 2019, les plus récents, et en tenant compte du fait que l'incidence est stable depuis 2014, le nombre total d'IIM, tous âges confondus, est en France de 459 cas et de 55 décès (12%)

Chez les enfants de moins de 5 ans, on totalise 127 cas d'IIM dont 65 survenus avant un an, 6 décès (9%) et 62 cas entre 1 et 4 ans, 4 décès (6%)

Pour les IIM B, chez les moins de 1 an, l'incidence est de 6,32 p 100 000 soit 45 cas, 1 décès (2%) et chez les 1-4 ans, l'incidence est de 1,42 p 100 000 soit 43 cas, 2 décès (5%), soit chez les moins de 5 ans : 88 cas et 3 décès.

Pour les IIM W, chez les moins de 1 an, 13 cas, 4 décès (31%) et chez les 1-4 ans, 12 cas, 2 décès (17%), soit chez les moins de 5 ans : 25 cas et 6 décès

En regroupant les IIM dues aux sérogroupes B et W chez les moins de 5 ans, on totalise 113 cas et 9 décès. La rareté est toujours une notion relative et ces chiffres justifient pour nous l'introduction du vaccin 4CMenB (Bexsero®) dans le calendrier vaccinal français du nourrisson, ou au minimum la possibilité de prescrire ce vaccin et son remboursement.

Lorsque le vaccin méningocoque C conjugué a été introduit dans le calendrier vaccinal français, les données épidémiologiques étaient les suivantes : tous âges confondus, le nombre moyen annuel de cas d'IIM C était de 175 et leur incidence était de 0,26 pour 100 000 en 2008. L'incidence calculée sur la période 2003-2007 était, chez les

moins d'un an, de 2,07 pour 100 000 et chez les 1-4 ans de 1,12 p 100 000. Entre 2003 et 2007, il y a eu 84 cas (15 décès) chez les moins de 1 an et 180 cas (22 décès) chez les 1-4 ans, soit au total 264 cas et 37 décès, c'est à dire 53 cas et entre 7 et 8 décès par an chez les moins de 5 ans. Ces chiffres sont plus faibles que ceux des IIM B actuels.

L'échec de la stratégie vaccinale contre les IIM C (une dose de vaccin à partir de 12 mois et rattrapage jusqu'à 24 ans révolus) n'est dû qu'à l'insuffisance de la couverture vaccinale chez l'adolescent et l'adulte jeune, insuffisance responsable de l'absence d'immunité de groupe et de la non-protection des moins de 1 an. L'introduction d'une recommandation dans le calendrier vaccinal d'une injection à 5 mois en 2017, puis son obligation en 2018, ont fait chuter le nombre de cas : un seul cas a été déclaré en 2019 chez les moins de 1 an chez un enfant de 2 mois non encore vacciné et 2 cas chez les 1-4 ans.

Entre 2017 et 2019, le nombre de cas d'IIM C (tous âges confondus), seul groupe d'IIM pour lequel il existe une recommandation vaccinale, a globalement diminué de 68% passant de 149 cas (0,22 p 100 000) à 54 cas (0,08 p 100 000). Il ne viendrait à l'esprit de personne d'interrompre ce programme vaccinal devant ces taux faibles !

Nous disposons d'un vaccin bien toléré et efficace

Le rapport met en avant le fait que la situation épidémiologique des IIMB est relativement stable depuis 2014, à son niveau le plus faible, utilisant cet argument pour justifier sa position de non-recommandation du vaccin en population générale. Or aujourd'hui et contrairement à 2014, nous disposons de données d'efficacité du vaccin sur le terrain.

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) on observe une réduction de 75% des cas d'IIM B dans les groupes d'âge éligibles à la vaccination (63 cas observés comparés à 253 cas attendus en absence de vaccination. IRR :0,25 ; IC95% :0,19-0,36) (10).

Les données de deux régions d'Italie (11) montrent une grande efficacité des vaccins y compris lorsque l'incidence est faible. La couverture vaccinale pour les deux régions étant élevée, (de 83,9 % et 81,7 % respectivement) et l'incidence de la maladie au cours de la période précédant la vaccination étant de 1,96 [IC 95 % : 1,52 ; 2,40] et 1,94 [IC 95 % : 1,92 ; 1,96] p 100 000 respectivement, elle est après vaccination réduite à 0,12 [IC 95 % : 0,08 ; 0,15] et 0,53 [IC 95 % : 0,50 ; 0,56] p 100 000 dans les populations vaccinées respectives. L'efficacité vaccinale rapportée pour chaque région était de 93,6 % [IC 95 % : 55,4 ; 99,1] et 91,0 % [IC 95 % : 59,9 ; 97,9]. Cette étude apporte par ailleurs des arguments (meilleure efficacité) pour débiter la vaccination avant l'âge de 6 mois.

Ces résultats sont confortés par les données sur le terrain observées au Portugal sur 5 ans (12) alors que la couverture vaccinale est de 47%, situation permettant une étude cas-contrôle : 5 des 69 cas d'IIM B (7,2%) et 33 des 142 contrôles (23,1%) étaient complètement vaccinés par le 4CMenB soit un OR : 0,21 (IC95% :0,08-0,55) (12).

Le rapport de la HAS signale que la situation épidémiologique de l'Angleterre n'était pas comparable à celle de la France lors de la décision d'introduire le vaccin (ce qui est exact) et qu'actuellement ses taux d'incidence avoisinent les nôtres. Mais ce résultat est dû en partie ou en grande partie, à la vaccination. Le rapport fait état d'une diminution du nombre de cas ayant précédé la vaccination et considère, de ce fait, qu'il est difficile de conclure sur l'efficacité du vaccin. Ce n'est pas notre interprétation et les commentaires de nos collègues anglais ne vont pas dans ce sens. Nous pensons comme eux, compte tenu des données fournies, qu'il y a une réelle efficacité de ce vaccin et que les enfants doivent pouvoir en bénéficier. Les données portugaises confirment cette efficacité de manière non réfutable et le Portugal a depuis, introduit ce vaccin dans son calendrier vaccinal.

Le rapport laisse entendre que la vaccination des enfants n'est pas justifiée au vu du faible nombre de cas dans notre épidémiologie. Au nom de quoi ce « faible nombre » est-il acceptable ? Au nom de quoi ne mérite-t-il pas que tout soit fait pour tenter de le réduire ? Au nom du coût de sa prévention ? Nous refusons, et c'est notre droit voire notre devoir de médecin, ce type d'argument purement comptable. A notre connaissance, bien qu'ayant maintenant atteint un nombre de cas du même ordre que le nôtre, les Anglais n'ont pas pris la décision d'arrêter de vacciner.

Enfin, comme dans plusieurs pays d'Europe occidentale et notamment en Angleterre et aux Pays Bas, où pour cette raison, des modifications de stratégies vaccinales ont été effectuées, nous avons à faire face, depuis plusieurs années, à une augmentation des souches de séro groupe W impliquées dans les IIM dont la mortalité est plus élevée que celle induite par les autres sérogroupes. Cette augmentation intéresse toutes les tranches d'âge, y compris les moins de 5 ans. Les Anglais ont pu montrer que le Bexsero® avait un impact direct sur ces infections, indépendamment de l'action sur le portage des souches W due aux vaccins méningococciques tétravalents conjugués recommandés au Royaume-Uni chez leurs adolescents et adultes jeunes (13). Ces données ne peuvent qu'ajouter aux bénéfices de ce vaccin, et constituent une raison supplémentaire de pouvoir en faire bénéficier les enfants.

Les données coût/efficacité

Si les données sur les considérations humaines sont absentes de ce rapport, celles sur les évaluations coût/efficacité foisonnent, avec des résultats d'une très grande variabilité, fonction du grand nombre de paramètres retenus et du degré d'incertitude de chacun de ceux-ci. Pour résumer l'avis de la HAS, en tenant compte des données d'efficacité et du prix du vaccin vendu en officine, il n'est pas justifié de vacciner les enfants.

Les plus anciens d'entre nous ne peuvent s'empêcher de penser qu'avec l'utilisation de tels outils et le pouvoir qu'on leur donne, il n'est pas certain qu'on aurait vacciné nos enfants contre l'*Haemophilus b* et pourtant ... D'une façon générale, aucun vaccin contre les méningites n'a été considéré pour son rapport coût/efficacité lors de son introduction dans le calendrier vaccinal.

L'un des moyens d'améliorer ce rapport coût/efficacité, serait la réduction du coût qui nous semble trop élevé mais on se heurte alors à la question de la transparence des prix des vaccins. Le seul prix connu est celui de la vente en officine, qui ne correspond évidemment pas au prix auquel l'état est susceptible de le négocier ou de l'acheter, ni à celui que les Anglais paient. Quoiqu'il en soit, un effort s'avère nécessaire de la part des industriels,, qui en n'y concédant pas, contribuent à une couverture vaccinale non optimale et à ses conséquences.

Le rapport bénéfices/risques pour les enfants de moins de 5 ans est très en faveur du vaccin, au moins à titre individuel

Les bénéfices : compte tenu des résultats d'efficacité en vie réelle (10-12) auxquels il faut ajouter les données sur la protection croisée vis-à-vis des IIMW (13) et les données épidémiologiques françaises actuelles, la vaccination anti-méningococcique B ne peut que diminuer le nombre de cas. Ce sont des vies humaines qui sont épargnées et des qualités de vie humaine qui sont préservées. (14)

Les risques : en prenant en compte les données de tolérance de la littérature internationale, il n'y a pas de risque particulier à craindre. Quels sont les risques pour l'individu ? Pour la collectivité ? Pour la société ? Le risque est, selon nous, avant tout, celui de ne pas être vacciné.

Le rapport bénéfices/risques du vaccin ne peut qu'être positif à titre individuel et au titre de l'équité, chaque enfant de cette tranche d'âge doit pouvoir en bénéficier, ce qui ne sera pas le cas si ce vaccin n'est pas remboursé.

L'acceptabilité du vaccin

Clairement, nous voulons pouvoir proposer cette vaccination à tous les enfants. Certains d'entre nous n'osent même pas l'évoquer avec certaines familles en raison de son prix, ou craignent de se heurter à un refus embarrassé. Ce peut être humiliant de s'avouer incapable d'offrir à son enfant la protection de santé nécessaire. Seul le remboursement de ce vaccin peut mettre fin à cette inégalité inacceptable et pour ce faire, en France, un vaccin doit, au minimum, être recommandé.

Enfin le vaccin est le seul outil de prévention dont nous disposons.

Nous considérons que l'introduction de la vaccination contre les IIM B selon un schéma 2+1, par exemple à 3, 5 et 13 mois (évitant plus de 2 injections IM le même jour) est justifiée à la lumière de ce qui a été fait dans d'autres pays européens (15). Nous considérons que le statu quo ne peut que contribuer à aggraver les inégalités de santé des enfants, et que réserver la prévention d'une maladie imprévisible, grave, dont le diagnostic est difficile, et pour laquelle on dispose d'un vaccin efficace, aux

seuls enfants dont la famille dispose de l'information et des moyens financiers suffisants, n'est pas éthique.

Les sociétés savantes françaises de pédiatrie, ne peuvent se satisfaire des propositions de non-recommandation de vaccination des nourrissons faites dans le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS). Ces sociétés rappellent que ce sont les jeunes enfants de moins de 5 ans qui paient le plus lourd tribut à cette infection grave et que ce sont les pédiatres qui les prennent en charge.

Conformément à notre devoir de médecin, nous nous devons d'informer les familles qui nous accordent leur confiance :

- 1) De l'existence du vaccin Bexsero® ayant une autorisation de mise sur le marché dont la tolérance est acceptable et dont l'efficacité est maintenant démontrée sur le terrain, ce qui n'était pas le cas en 2013.
- 2) Du rapport bénéfices/risques de ce vaccin qui est, après étude de la littérature internationale, en faveur des bénéfices (au moins à titre individuel) et sans risque particulier.
- 3) Du fait que nous sommes favorables à cette vaccination pour protéger les jeunes enfants, quelles que soient leurs conditions de vie socio-économiques.
- 4) De la non - recommandation émise par la HAS qui nous oblige à inscrire NR (non remboursable) sur l'ordonnance, et qui rend ce vaccin (cher, très cher, trop cher) non remboursable.

Par ailleurs, nous considérons que ce rapport n'est pas en accord avec les directives récentes de l'OMS (16).

Références :

1. 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* 2006;367(9508):397-403.
2. Floret D, Group 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 Francaise Pediatr.* sept 2001;8 Suppl 4:705s-11s. 6.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Guiddir T, Gros M, Hong E et al Unusual initial abdominal presentations of invasive meningococcal disease. *Clin Infect Dis* 2018
7. 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.
8. 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.
- 9 : 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.
10. 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;

11. 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.
12. 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).
13. 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
14. 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
- 15 : 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.
16. OMS. Vaincre la méningite à l'horizon 2030 : Une feuille de route mondiale https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_ACONF1-fr.pdf

Les Sociétés savantes suivantes sont signataires de ce texte :

CNPP : Conseil National Professionnel de Pédiatrie

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de langue Française

SFP : Société Française de Pédiatrie

GPIP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

GFRUP : Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques

GPG : Groupe de Pédiatrie Générale

AFPA : Association Française de Pédiatrie Ambulatoire

SNMPMI : Syndicat National des Médecins de Protection Maternelle et Infantile

SFCP : Société Française des Chirurgiens Pédiatriques