



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER

DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RECOMMANDATION

Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques

Révision de la stratégie contre les
sérogroupes ACWY et B

Validé par le Collège le 7 mars 2024

Table des figures

Figure 1. Nombre de cas et taux d'incidence des cas déclarés d'infections invasives à méningocoque, France, 2000-2023, données Santé publique France, 2024	25
Figure 2. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque déclarés par mois, France, saison 2015/16 à 2023/24, données Santé publique France, 2024.....	26
Figure 3. Taux d'incidence des cas déclarés des infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2023, données Santé publique France, 2024.....	26
Figure 4. Taux d'incidence des cas déclarés des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2023, données Santé publique France, 2024.....	27
Figure 5. Part des cas d'infections invasives à méningocoque selon le sérotype (parmi les cas de sérotype connu) France entière, 2000-2023, données Santé publique France, 2024	28
Figure 6. Nombre annuel de cas par classe d'âge pour les principaux sérogroupes, France 2016-2023, données Santé publique France, 2024.....	30
Figure 7. Nombre de cas [A] et taux d'incidence des cas déclarés pour 100 000 habitants [B] en France en 2023 par âge pour les IIM B, IIM W, et IIM Y, données Santé publique France, 2024.....	31
Figure 8. Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge (parmi les cas de sérotype connu), France entière, 2023, données Santé publique France, 2024.....	31
Figure 9. Evolution des dispensations des vaccins tétravalents méningococciques entre 2010 et 2022 (Source : GERS-Officine, Medic'AM Labellisé. Extraction août 2023, données non publiées)	35
Figure 10 : Pourcentage de réduction de l'incidence des infections invasives à méningocoque (IIM) (tous sérogroupes et tous âges confondus), pour les différentes stratégies vaccinales sur une période de 20 et 100 ans, relatives à une absence de vaccination.	75
Figure 11 : Pourcentage de réduction de l'incidence des infections invasives à méningocoque après 5 ans et 25 ans - impact de l'introduction de chaque stratégie vaccinale comparée à la stratégie en place dans le programme national de vaccination.....	77
Figure 12 : Structure du modèle compartimental.....	84
Figure 13 : Données utilisées pour calibrer le modèle.....	86
Figure 14 : Evolution attendue du nombre de cas d'IIM W (panneau A) et d'IIM Y (panneau B), et de la réduction de ces nombres (IIM W : panneau C ; IIM Y : panneau D) par rapport au scénario « absence de vaccination », pour différentes stratégies de vaccination ACWY démarrant en 2024.....	90
Figure 15 : Réductions du nombre de cas d'IIM W et nombre de cas d'IIM W évités pour 10 000 vaccinations Men ACWY, moyennés sur les 5, 10, 20 et 40 premières années de la campagne de vaccination.....	91
Figure 16 : Réductions du nombre de cas d'IIM Y et nombre de cas d'IIM Y évités pour 10 000 vaccinations Men ACWY, moyennés sur les 5, 10, 20 et 40 premières années de la campagne de vaccination.....	92

Figure 17 : Evolution attendue du nombre de cas d'IIM B (panneau A), et de la réduction du nombre de cas d'IIM B (panneau B) par rapport au scénario « absence de vaccination », pour différentes stratégies de vaccination dirigée contre le séro groupe B démarrant en 2024.	94
Figure 18 : Réductions du nombre de cas d'IIM B et nombre de cas évités d'IIM B pour 10 000 vaccinations dirigées contre le séro groupe B, moyennés sur les 5, 10, 20 et 40 premières années de la campagne de vaccination.....	95
Figure 19 : Analyse de sensibilité montrant la manière dont les réductions du nombre de cas d'IIM W, d'IIM Y et d'IIM B après 10 ans sont modifiées lorsque les hypothèses sur la couverture vaccinale sont changées. Panneaux A et B : pour la vaccination ACWY, les couvertures vaccinales pour les adolescents sont : 40 % (scénario de base) ; 20 % ; 60 % ; pour les enfants de 6 mois et 1 an, la couverture vaccinale reste fixée à 95 %. Panneau C : pour le vaccin Men B, les couvertures vaccinales pour les nourrissons sont : 70 % (scénario de base) ; 55 % ; 85 %. Panneau D : pour la vaccination dirigée contre le séro groupe B, les couvertures vaccinales pour les adolescents sont : 40 % (scénario de base) ; 20 % ; 60 %	96
Figure 20 : Analyse de sensibilité montrant la manière dont les réductions du nombre de cas d'IIM W et d'IIM B après 10 ans sont modifiées lorsque les hypothèses sur la proportion de porteurs colonisés par le séro groupe d'intérêt (10 %, 1 %, 30 %) sont changées (panneau A pour Men W ; panneau C pour Men B) et la durée de portage (130, 80 et 180 jours) (panneau B pour Men W ; panneau D pour Men B). Les résultats pour Men Y sont similaires à ceux pour Men W.....	97
Figure 21 : Nombre de cas annuels d'IIM C observés et prédits par le modèle pour différentes hypothèses concernant l'efficacité vaccinale (30 %, 50 %) et le déclin de l'immunité pour les vaccins dirigés contre le séro groupe C (panneau A : scénario avec absence de déclin ; panneau B : scénario avec un déclin égal à celui estimé pour les vaccins tétravalents ACWY).....	98


Table des tableaux

Tableau 1. Nombre de cas d'IIM et taux d'incidence des cas déclarés pour 100 000 habitants en France en 2023, pour l'ensemble des cas déclarés et selon les principaux sérogroupes, données Santé publique France, 2024.	30
Tableau 2. Nombre de cas et de décès pour l'ensemble des IIM et pour les principaux sérogroupes en 2023 d'après Santé publique France, 2024	33
Tableau 3. Vaccins méningococciques dirigés contre les sérogroupes C et ACWY disponibles en France.....	37
Tableau 4. Vaccins méningococciques dirigés contre le séro groupe B disponibles en France	38
Tableau 5. Co-administration des vaccins méningococciques avec les autres vaccins pour lesquels les données disponibles sont favorables (source : résumés des caractéristiques des vaccins).....	42
Tableau 6. Evolution des recommandations vaccinales concernant les infections invasives à méningocoques de sérogroupes ACWY et B en France	45
Tableau 7. Résumé des stratégies des vaccinations méningococciques C, ACWY et B à l'international.....	48

Tableau 8 : Taux de séroprotection (1/8) et MGT obtenus après une seule injection de Menquadfi, Nimenrix et Neisvac d'après Knuf <i>et al.</i> , 2022	58
Tableau 9 : Délais d'évaluation de la durée de persistance de la réponse immunitaire après vaccination A, C, W, Y selon les spécialités vaccinales, les études et les populations	62

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques Révision de la stratégie contre les sérogroupes ACWY et B
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	Evaluer la pertinence : – D'intégrer dans le calendrier vaccinal un vaccin tétravalent contre les méningocoques ACWY chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes ; – D'élargir aux adolescents et/ou aux jeunes adultes les recommandations vaccinales contre le méningocoque B.
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Roland ANDRIANASOLO et Laurène PECKEU-ABBOUD sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint à la cheffe de service et Andrea LASSERRE cheffe du service évaluation des interventions en santé publique et d'évaluation des vaccins
Recherche documentaire	Réalisée par Patricia MARIE, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service Documentation - Veille.
Auteurs	Roland ANDRIANASOLO, Laurène PECKEU-ABBOUD, Elisabeth ROUVEIX, Clément PIEL, Patricia MINAYA-FLORES
Conflits d'intérêts	Les membres de la formation restreinte ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 7 mars 2024
Actualisation	
Autres formats	

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

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – mars 2024mars 2024mars 2024 – ISBN : 978-2-11-172136-4

Sommaire

Synthèse 8

1. Introduction	18
2. Méthodes	19
2.1. Étapes d'élaboration des recommandations	19
2.2. Questions d'évaluation	19
2.3. Stratégie de recherche documentaire	20
3. Résultats	22
3.1. Les infections invasives à méningocoques	22
3.1.1. Agent pathogène	22
3.1.2. Transmission	22
3.1.3. Caractéristiques cliniques	23
3.1.4. Diagnostic	23
3.1.5. Traitement	24
3.1.6. Facteurs de risque	24
3.2. Epidémiologie des infections invasives à méningocoques en France	25
3.2.1. Incidence des infections invasives à méningocoques	25
3.2.2. Caractéristiques des cas selon le sexe et l'âge	26
3.2.3. Evolution des taux d'incidence des cas déclarés par séro groupe	27
3.2.4. Départements et régions de résidence	32
3.2.5. Gravité et pronostic de la maladie	32
3.2.6. Confirmation du diagnostic et caractérisation des souches	33
3.2.7. Situations inhabituelles et grappes de cas	33
3.2.8. Couverture vaccinale	34
3.2.9. Echechs vaccinaux	35
3.3. Vaccins méningococciques disponibles en France	36
3.3.1. Les vaccins méningococciques dirigés contre les sérogroupes C ou ACWY	36
3.3.2. Les vaccins méningococciques dirigés contre le séro groupe B	37
3.3.3. Données de co-administration	38
3.3.3.1. Rappel des données disponibles lors de la précédente évaluation en 2021	39
3.3.3.2. Nouvelles données disponibles depuis la précédente évaluation en 2021	40
3.3.4. Données d'interchangeabilité	42
3.4. Stratégies vaccinales contre les méningocoques	44
3.4.1. Evolution des recommandations en France	44
3.4.2. Recommandations générales actuellement en vigueur	46
3.4.3. Recommandations particulières actuellement en vigueur	46

3.4.4.	Recommandations pour les professionnels actuellement en vigueur	46
3.4.5.	Recommandations autour d'un ou plusieurs cas d'IIM actuellement en vigueur	46
3.5.	Recommandations internationales	47
3.6.	Résultats de la revue de la littérature	50
3.6.1.	Vaccins méningococciques dirigés contre les sérogroupes ACWY	51
3.6.1.1.	Données d'efficacité vaccinale, d'impact et d'immunité de groupe	51
3.6.1.2.	Immunogénicité des vaccins méningococciques ACWY	55
3.6.1.3.	Durée de protection des vaccins méningococciques ACWY	59
3.6.2.	Vaccins méningococciques dirigés contre le séro groupe B	63
3.6.2.1.	Données d'efficacité vaccinale, d'impact et d'immunité de groupe	63
3.6.2.2.	Immunogénicité des vaccins contre les méningocoques B	68
3.6.2.3.	Durée de protection des vaccins contre les méningocoques B	71
3.7.	Modélisation mathématique de l'impact de la mise en place d'une vaccination tétravalente ACWY et d'une vaccination contre le séro groupe B	73
3.7.1.	Etat des lieux des études de modélisation	73
3.7.1.1.	Etudes de modélisations relatives à l'implémentation d'une stratégie vaccinale dirigée contre les sérogroupes ACWY	73
3.7.1.2.	Etudes de modélisations relatives à l'implémentation d'une stratégie vaccinale dirigée contre le séro groupe B	79
3.7.2.	Modélisation mathématique de l'impact de la mise en place d'une vaccination tétravalente ACWY et d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B	83
3.7.2.1.	Description du modèle et des hypothèses	83
3.7.2.2.	Résultats	89
3.8.	Bilan des données de pharmacovigilance et tolérance	99
3.8.1.	Rappel des données de pharmacovigilance disponibles en 2021	99
3.8.1.1.	Vaccins conjugués contre les méningocoques C ou ACWY	99
3.8.1.2.	Vaccins contre le méningocoque B	99
3.8.2.	Nouvelles données de pharmacovigilance disponibles	100
3.8.2.1.	Données de l'ANSM	100
3.8.2.2.	Données de pharmacovigilance issues de la littérature	101
3.9.	Acceptabilité	104
4.	Recommandations	109
	Table des annexes	118
	Références bibliographiques	126
	Abréviations et acronymes	132

Synthèse

En France, après plus de deux années de faible incidence des cas d'infections invasives à méningocoque (IIM), attribuable à la mise en place des mesures (barrières) pendant la pandémie de Covid-19, les données de surveillance des IIM issues de Santé publique France sur l'année 2022 et 2023 montrent une reprise de la circulation des méningocoques (tous sérogroupes confondus)^{1,2}.

Un pic d'incidence des IIM précoce et très élevé a été observé durant l'hiver 2022/23. La distribution par séro groupe était la suivante : 240 cas d'IIM B (44 % des cas de séro groupe connu), 160 cas d'IIM W (29 %), 130 cas d'IIM Y (24 %) et part très faible du séro groupe C (<1 % des cas). Par ailleurs, il a été relevé une forte augmentation du nombre de cas d'IIM W (x 2,5 par rapport à 2022) et d'IIM Y (x1,7 par rapport à 2022).

Dans un contexte d'évolution défavorable de l'épidémiologie des IIM, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 25 avril 2023 afin d'évaluer la pertinence d'actualiser les recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les IIM des sérogroupes ACWY et B, en particulier chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes.

Les travaux de révision de la stratégie de vaccination contre les méningocoques conduits par la HAS avaient pour objectifs d'évaluer la pertinence :

- d'intégrer dans le calendrier vaccinal un vaccin tétravalent contre les méningocoques ACWY chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes ;
- d'élargir aux adolescents et/ou aux jeunes adultes les recommandations vaccinales contre le méningocoque B.

Dans le cadre de cette évaluation la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Les caractéristiques cliniques des infections invasives à méningocoques :
 - Les infections à méningocoques sont dues à une bactérie, *Neisseria meningitidis*, principalement des sérogroupes A, B, C, W, X et Y. La fréquence du portage pharyngé de méningocoques est estimée à environ 10 % en population générale et varie en fonction de l'âge et de l'environnement. La transmission est uniquement directe, interhumaine, par voie aérienne et favorisée par la répétition et la proximité des contacts (foyer familial, vie en collectivité).
 - Si l'acquisition d'un méningocoque conduit le plus souvent à un portage asymptomatique, elle est rarement suivie d'une infection invasive à méningocoques. La transition entre le portage asymptomatique et la maladie invasive peut se produire en raison d'un certain nombre de facteurs favorisants tels que le pouvoir invasif de la bactérie (certaines souches étant considérées comme hyperinvasives), une altération de la muqueuse respiratoire dans

¹ Santé publique France, Institut Pasteur. Les infections invasives à méningocoque en France en 2022. Données de la déclaration obligatoire et du CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*. Saint-Maurice: SPF; 2023.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2022>

² Santé publique France, Institut Pasteur. Les infections invasives à méningocoque en France en 2023. Données de la déclaration obligatoire et du Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae*. Saint-Maurice: SPF; 2024.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/donnees/#/tabs>

les suites d'une infection (ex : grippe, autre virose respiratoire) ou une altération des défenses immunitaires.

- Les infections invasives à méningocoques sont dominées par les méningites et les méningococcémies (bactériémies à méningocoques) aiguës, dont le *purpura fulminans*. Les symptômes débutent en général 1 à 4 jours après l'infection et varient selon les tissus infectés mais également selon l'âge. La plupart des cas de méningite et/ou de septicémie à méningocoques non traités sont mortels. Toute suspicion d'IIM nécessite une prise en charge médicale rapide et un transfert en urgence en milieu hospitalier. Le traitement curatif repose sur une antibiothérapie en urgence. Même avec des soins appropriés, le décès survient dans environ 10 % des cas et des séquelles permanentes peuvent concerner 10 à 40 % des survivants (séquelles cutanées, orthopédiques, neurologiques, cognitives, comportementales, etc.), en particulier chez les nourrissons et les adolescents.
- L'évolution de la situation épidémiologique des IIM en 2023 :
- 560 cas d'IIM ont été déclarés, soit une augmentation de 72 % par rapport à 2022,
 - Chez les nourrissons de moins de 1 an et les jeunes enfants âgés de moins de 5 ans, le sérotype B restait majoritaire représentant près de 60% des cas mais en déclin par rapport à 2022 (67 % des cas en 2022), tandis que les sérotypes Y et W représentaient une part croissante de cas avec 41 % des cas chez les moins de 5 ans (versus 30 % en 2022),
 - Chez les adolescents à partir de 15 ans, la part de cas liés au sérotypes W et Y augmentait avec l'âge,
 - Une létalité élevée des IIM W (19 %) a été observée en comparaison des autres sérotypes (7 % pour les IIM B et 8 % pour les IIM Y), confirmant la virulence des souches du sérotype W/cc11 et suggérant une virulence accrue des souches W/cc9316 en comparaison à la période pré-pandémie.
- Les vaccins méningococciques disponibles en France :
- Chez les nourrissons de moins de 1 an : seul le vaccin tétravalent Nimenrix est administrable à partir de l'âge de 6 semaines. Pour rappel, le schéma vaccinal de Nimenrix est le suivant :
 - En primovaccination : Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 6 mois : 2 doses à 2 mois d'intervalle. nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes : 1 dose unique,
 - En rappel : une fois le schéma de primovaccination terminé chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 12 mois : une dose de rappel doit être administrée à l'âge de 12 mois en respectant un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière vaccination.
 - Le vaccin tétravalent Menquadfi quant à lui peut être administré à partir de l'âge de 12 mois (1 dose),
 - Chez les adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) : Nimenrix, Menquadfi et Menveo (1 dose à partir de l'âge de 2 ans) sont les vaccins tétravalents ACWY utilisables dans cette population.
 - Pour le sérotype B, les vaccins Bexsero (à partir de l'âge de 2 mois) et Trumenba (à partir de l'âge de 10 ans) sont les deux vaccins pouvant être administrés. Le schéma vaccinal pour le vaccin Bexsero et Trumenba est respectivement : 2 doses à un mois minimum d'intervalle ; 2 (avec 6 mois d'intervalle) ou 3 doses (dont 2 doses à au moins un mois d'intervalle) suivies d'une troisième dose administrée au moins quatre mois après la deuxième dose.

- Les données de co-administration :
 - Chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants de plus de 1 an : Nimenrix et Menquadfi peuvent être co-administrés avec la plupart des vaccins recommandés à cet âge. A noter qu’aucune étude de co-administration avec le vaccin contre la fièvre jaune n’a été identifiée pour les vaccins Nimenrix et Menquadfi. Le vaccin Menveo peut cependant être co-administré avec le vaccin contre la fièvre jaune,
 - Chez les adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) : Les trois vaccins tétravalents (Nimenrix, Menquadfi et Menveo) peuvent être co-administrés avec le vaccin protégeant contre la diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche. Nimenrix, Menquadfi et Menveo peuvent être co-administrés avec les vaccins méningococciques dirigés contre le séro groupe B (Bexsero et Trumenba) ; Nimenrix et Menveo avec le vaccin contre le HPV.

- Les données d’interchangeabilité :
 - Aucune donnée n’a été identifiée concernant l’interchangeabilité des vaccins monovalents dirigés contre le séro groupe B entre eux (Bexsero, Trumenba). Conformément au calendrier vaccinal en vigueur, les personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec l’un des vaccins doivent le poursuivre avec le même vaccin,
 - Concernant les vaccins méningococciques ACWY (Menquadfi, Nimenrix, Menveo), plusieurs études démontrent leur capacité d’effet de rappel satisfaisant après une primovaccination par des vaccins tétravalents et, pour Nimenrix et Menquadfi, après une primovaccination avec un vaccin contre le méningocoque de séro groupe C. Conformément au RCP des vaccins, les trois vaccins tétravalents peuvent être administrés en dose de rappel pour les personnes ayant reçu une primovaccination avec un autre vaccin méningococcique conjugué. A noter cependant, que les résultats des études sur l’interchangeabilité d’une dose de rappel avec Menquadfi chez les nourrissons âgés de 12 à 23 mois après une première dose de Nimenrix ne sont pas disponibles à ce jour.

- Les recommandations actuellement en vigueur en France :
 - La vaccination dirigée contre le séro groupe C est une vaccination obligatoire pour tous les nourrissons à l’âge de 5 mois suivie d’1 dose de rappel à 12 mois. À partir de 1 an, la vaccination est recommandée pour toutes les personnes âgées de 12 mois à 24 ans révolus, n’ayant pas reçu de primovaccination antérieure, avec une dose unique de vaccin méningococcique C. L’ajout en 2016 de la vaccination méningococcique C à 5 mois a été justifié par un niveau de couverture vaccinale pour le séro groupe C insuffisant pour permettre de protéger indirectement les nourrissons de moins de 1 an,
 - La vaccination tétravalente est recommandée chez les personnes à risque et leur entourage, les personnels de laboratoire et dans certaines situations d’hyperendémie,
 - La vaccination dirigée contre le séro groupe B est recommandée chez les nourrissons (avec trois doses de vaccin Bexsero à l’âge de 3 mois, 5 mois, et 12 mois), chez les personnes à risque et leur entourage, les personnels de laboratoire et dans certaines situations d’hyperendémie.

- Les recommandations internationales :
 - Chez les nourrissons de moins de 1 an : la vaccination tétravalente avant l'âge de 12 mois est recommandée uniquement à Malte (2 doses à 3 et 13 mois). La vaccination en dose unique à partir de l'âge de 1 an est recommandée dans plusieurs pays. Aucun pays ayant mis en place la vaccination tétravalente chez les nourrissons n'a maintenu en place la vaccination monovalente dirigée contre le séro groupe C,
 - Chez les adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) : la vaccination tétravalente à partir de l'âge de 11 ans a été mise en place dans plusieurs pays et associée ou pas à la vaccination tétravalente des nourrissons. La vaccination dirigée contre le séro groupe B est recommandée uniquement dans cinq pays (Australie, Etats-Unis, République tchèque, Slovaquie, Suisse).

- Les données d'efficacité vaccinale, d'impact et d'immunité de groupe :
 - Chez les nourrissons de moins de 1 an : aucune étude issue de la population maltaise (seul pays ayant mis en place une vaccination tétravalente chez les enfants âgés de moins d'1 an) n'a été identifiée,
 - Chez les enfants de 12 mois et plus, aux Pays-Bas l'EV contre les IIM W a été estimée à 92 %. Combinée à la vaccination à l'adolescence, la réduction du taux d'incidence des IIM W dans les groupes non éligibles à la vaccination tétravalente était de 57 %. Au Chili, la réduction du taux d'incidence des IIM W était de 92 % chez les nourrissons et de 41 % dans la population non éligible à la vaccination tétravalente. La réduction du taux d'incidence des IIM CWY était estimée à 45 % dans la population non éligible à la vaccination,
 - Chez les adolescents, en Australie, la vaccination tétravalente des 12 mois et plus est combinée à la vaccination adolescente. La réduction d'incidence des IIM CWY dans ces deux populations était estimée à 83 %. Aux Pays-Bas, la réduction d'incidence des IIM W des deux populations combinées résulte en une réduction de 82 % des cas. En ce qui concerne la vaccination dirigée contre le séro groupe B, mise en place uniquement en Australie du Sud, l'EV était comprise entre 83,5 % et 89,4 %. Une réduction de 71 % des cas d'IIM B dans la population adolescente a été estimée. Cependant, ces niveaux élevés d'EV sont à interpréter avec précaution. Les estimations australiennes incluent la période pandémique, où le nombre de cas d'IIM B était plus faible pouvant entraîner une surestimation de l'EV. Il est également important de rappeler que les estimations d'EV ne sont pas extrapolables d'un pays à l'autre en raison de la variabilité des souches circulantes et donc de la couverture vaccinale des souches.

- L'effet sur le portage :
 - Chez les moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus : aucune étude n'a été identifiée,
 - Chez les adolescents, la réduction de la prévalence du portage a été observée pour les sérogroupes W et Y au Royaume-Uni, tandis que la méta-analyse de McMillan *et al.* rapporte un effet non significatif. Cependant, les conclusions de la méta-analyse de McMillan *et al.* pourraient être dues aux limites méthodologiques des études incluses (critère de jugement principal évalué à seulement un mois après la vaccination et populations d'étude) et ne remettent pas en question les effets indirects de la vaccination tétravalente observés

notamment au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. En ce qui concerne le séro groupe B, malgré la prise en compte d'études récentes, les données sont en défaveur d'un impact des vaccins Bexsero et Trumenba sur le portage méningococcique.

- Les données d'immunogénicité :
 - Chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus : une immunogénicité a été démontrée quel que soit le vaccin tétravalent utilisé et quel que soit l'âge au moment de la primovaccination (2 doses espacées de 2 mois à partir de 6 semaines ou une dose à partir de 6 mois pour Nimenrix, 1 dose à partir de 12 mois pour Menquadfi et 1 dose à partir de 2 ans pour Menveo). La réponse immunitaire des vaccins tétravalents vis-à-vis du séro groupe C est au moins équivalente à celle obtenue avec un vaccin monovalent dirigé contre le séro groupe C,
 - Chez les adolescents, l'immunogénicité des vaccins Menquadfi et Nimenrix après une dose unique a été démontrée, ainsi que l'immunogénicité d'une dose unique de rappel. Concernant le séro groupe B, l'immunogénicité de Bexsero et Trumenba en primovaccination a été démontrée.

- Les données concernant la durée de protection :
 - La durée de protection conférée par les vaccins méningococciques monovalents C et B ou tétravalents ACWY et la nécessité de rappels ne sont pas établies selon les données des AMM. La durée de la réponse immunitaire *in vitro* est à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude, et doit être interprétée en prenant en considération les études d'efficacité à long terme, l'analyse des échecs vaccinaux et de l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale,
 - Chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus : il a été démontré une persistance de la réponse immunitaire jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination par Nimenrix. Pour Menquadfi, la durée de protection a pu être estimée à au moins 3 ans. L'immunogénicité du vaccin Menveo après administration d'une dose (chez l'enfant de 2-5 ans) diminue dès 1 an après la vaccination et cette diminution est confirmée 5 ans après la vaccination,
 - Chez les adolescents : pour Nimenrix, comme chez les nourrissons et jeunes enfants, il a été démontré une persistance de la réponse immunitaire jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination. Par ailleurs, la persistance de la réponse immunitaire augmente avec l'âge de primovaccination. Pour Menquadfi, la durée de protection a été estimée jusqu'à au moins 6 ans. Pour Menveo, le vaccin entraîne une réponse immune qui reste constante jusqu'à 5 ans après la vaccination pour les séro groupes C, W et Y et qui diminue légèrement pour le séro groupe A. En ce qui concerne le séro groupe B, la persistance d'anticorps a été étudiée jusqu'à 4 et 7,5 ans après la primovaccination par Bexsero. Pour Trumenba, les taux protecteurs d'anticorps, même s'ils diminuent initialement au cours des 12 premiers mois, persistent chez la majorité des sujets jusqu'à 4 années après la primovaccination.

- Les données de modélisation issues de la littérature :
 - Chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus : Au Canada, la vaccination tétravalente dans l'enfance en plus de la vaccination à l'adolescence

entraînerait une réduction du nombre de cas quand l'incidence des IIM dues aux sérogroupes ACWY est élevée. Au Royaume-Uni, l'ajout d'une vaccination tétravalente dans l'enfance, en plus de la vaccination en routine chez les adolescents, n'apporterait qu'une réduction marginale des cas. Il faut cependant noter que la couverture vaccinale par les vaccins tétravalents chez les adolescents au Royaume-Uni, pendant les quatre premières années du programme de vaccination, était élevée (83 %), permettant ainsi une protection indirecte des enfants par la vaccination à l'adolescence,

- Chez les adolescents : Au Chili, il a été évalué que le remplacement ou l'ajout d'une vaccination tétravalente chez les adolescents n'entraînerait pas de bénéfice à court terme. En revanche, ces stratégies offrent un impact à long terme (25 ans). En Australie et en Norvège, la mise en place d'un programme de vaccination tétravalente chez les adolescents serait bénéfique. A noter qu'en Norvège, la stratégie de vacciner les adolescents à 15 ans dominerait sur la stratégie de vaccination à 18 ans. En ce qui concerne le séro groupe B, au Royaume-Uni, l'ajout d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B chez l'adolescent, en plus de la stratégie actuelle (vaccination des nourrissons), engendrerait une réduction supplémentaire du nombre de cas d'IIM tous sérogroupes confondus, cependant modeste (6,2 %). En France, comparé à l'absence de vaccination, le schéma vaccinal associant une vaccination des nourrissons avec une vaccination des adolescents à 15 ans n'apporterait qu'une réduction modeste du nombre de cas, puisque seulement 23 % des cas d'IIM B seraient évités.
- Les résultats de la modélisation effectuée à partir des données françaises :
 - Concernant la vaccination tétravalente dirigée contre les sérogroupes ACWY, les résultats suggèrent qu'afin de maximiser les bénéfices de santé publique, il pourrait être pertinent de commencer par cibler les nourrissons et les adolescents tout en implémentant une campagne de rattrapage en 2024 ; puis, après 5-10 ans, de passer à une vaccination des adolescents uniquement. Etant donné la distribution d'âge des porteurs et des cas, le modèle trouve qu'il est préférable de vacciner les enfants de 6 mois plutôt que ceux de 1 an ; et les adolescents de 14 ans plutôt que ceux de 11 ans.
 - Concernant la vaccination dirigée contre le séro groupe B, la vaccination des adolescents en plus de la vaccination des nourrissons conduirait à une réduction supplémentaire de 5 % de l'ensemble des cas d'IIM B. Il a été estimé que la vaccination des nourrissons seuls, sans ajout de la vaccination chez les adolescents, maximise le nombre de cas évités pour 10 000 vaccinations.
- Les données de pharmacovigilance : Les données de sécurité et de tolérance disponibles sur les vaccins méningococciques monovalents dirigés contre le séro groupe B (Bexsero, Trumenba) et tétravalents dirigés contre les sérogroupes ACWY (Nimenrix, Menquadfi, Menveo) sont en faveur d'une sécurité d'emploi. Les profils de tolérance des différents vaccins tétravalents sont similaires, quelles que soient la formulation concernée et la population concernée (enfants et adolescents), en primovaccination ou en rappel. Le bilan de pharmacovigilance effectué par l'ANSM, incluant l'analyse des données issues de la BNPV et des rapports européens, conclut que les profils de sécurité de tous ces vaccins sont en accord avec leurs RCP respectifs.

- Les données d'acceptabilité :
 - Pour les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus : Chez les parents d'enfants âgés de 0 à 4 ans, la vaccination tétravalente est perçue comme importante, mais varie d'un pays à l'autre. En France, 86 % des professionnels de santé enquêtés recommanderaient la vaccination tétravalente chez les jeunes enfants. Si une recommandation était adoptée, il a été estimé que 84 % des parents feraient vacciner leurs enfants,
 - Chez les adolescents : ces derniers sont favorables à un accès facilité à la vaccination tétravalente. En France, les résultats d'enquêtes réalisées par des instituts de sondage suggèrent que les professionnels de santé sont favorables à la vaccination tétravalente des adolescents et jugent que l'absence de recommandation et de remboursement est un obstacle aux vaccinations ACWY et B : environ 40 % des médecins pourraient recommander les vaccins contre les méningocoques aux adolescents, vers l'âge de 11-12 ans, en dehors des facteurs de risque d'IIM. En ce qui concerne la vaccination dirigée contre le séro groupe B, 75 % des médecins français enquêtés sont favorables à cette vaccination.

Au terme de son évaluation, compte tenu :

- de l'augmentation du nombre de cas d'IIM observés chez les nourrissons en 2022-2023, en particulier des sérogroupes W et Y,
- de la disponibilité de vaccins tétravalents efficaces, dont les effets directs et indirects ont été observés dans les pays ayant mis en place cette vaccination,
- d'une persistance de la réponse immunitaire pouvant aller jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination avec les vaccins tétravalents. A noter que les résultats des études cliniques sont à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude,
- des résultats de la modélisation mathématique élaborée à partir des données françaises,
- des données de sécurité et de tolérance en faveur d'une sécurité d'emploi,
- des études d'acceptabilité de cette vaccination auprès des professionnels de santé et des parents de jeunes enfants,

La HAS recommande de rendre obligatoire la vaccination tétravalente chez tous les nourrissons, en remplacement de la vaccination méningococcique dirigée contre le séro groupe C, selon le schéma vaccinal à deux doses ci-après : une dose unique de primovaccination à l'âge de 6 mois suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois. Le maintien d'une première dose avant l'âge d'un an se justifie par la nécessité d'offrir une protection directe et précoce à cette population pour laquelle l'incidence et le fardeau des IIM W sont élevés. Le changement de schéma vaccinal avec une première dose à 6 mois au lieu de 5 mois (âge actuellement en vigueur pour la première dose de vaccins dirigés contre le séro groupe C), permet de conserver un schéma vaccinal complet réduit à 2 doses et débuté précocement dans la première année de vie. En effet, selon l'AMM du vaccin Nimenrix (seul vaccin tétravalent administrable avant l'âge de 12 mois), une primovaccination initiée avant l'âge de 6 mois nécessite un schéma vaccinal à 3 doses : 2 doses + 1 dose de rappel à 12 mois ; tandis qu'une primovaccination initiée à partir de l'âge de 6 mois ne nécessite qu'une seule dose de primovaccination suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois.

La HAS préconise de réévaluer la pertinence du maintien de la première dose à 6 mois après quelques années de mise en place du programme vaccinal, temps nécessaire pour évaluer l'établissement d'une éventuelle immunité de groupe, et de tenir compte de l'évolution de la situation épidémiologique des IIM

en France. **Compte tenu des données d'interchangeabilité, la HAS rappelle qu'une vaccination initiée avec un vaccin monovalent C chez les nourrissons peut être poursuivie avec un vaccin méningococcique tétravalent ACWY et qu'une vaccination ACWY initiée avant 12 mois doit être poursuivie avec le même vaccin Nimenrix. La HAS rappelle également que le vaccin Nimenrix peut être co-administré avec la plupart des vaccins recommandés à cet âge.**

Au regard :

- des données de faible incidence chez les enfants âgés de plus d'un an et jusqu'à l'adolescence,
- des données de prévalence de portage méningococcique (élevée chez les adolescents/jeunes adultes et peu élevée chez les jeunes enfants),
- de la recommandation de mise en place de la vaccination tétravalente ACWY chez les adolescents,

La HAS ne recommande pas la mise en place d'un rattrapage de la vaccination ACWY chez les enfants de plus d'un an.

En outre, compte tenu :

- de l'augmentation en 2022-2023 de l'incidence des IIM W et Y chez les jeunes adultes âgés de 15-24 ans,
- de la disponibilité de vaccins tétravalents efficaces, dont les effets directs et indirects ont été observés dans les pays ayant mis en place cette vaccination,
- de la réduction de la prévalence du portage observée après vaccination,
- d'une persistance de la réponse immunitaire pouvant aller jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination avec les vaccins tétravalents. A noter que les résultats des études cliniques sont à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude,
- des résultats de la modélisation mathématique élaborée à partir des données françaises,
- de données de sécurité et de tolérance en faveur d'une sécurité d'emploi,
- de la demande d'accès facilité par les adolescents face à cette vaccination,

La HAS recommande la vaccination tétravalente chez tous les adolescents selon un schéma à une dose administrée entre 11 et 14 ans, indépendamment de leur statut vaccinal. La tranche d'âge de vaccination a été choisie en prenant en compte : les aspects logistiques de la mise en œuvre de la vaccination ; le suivi médical actuellement proposé dans cette tranche d'âge, les données de co-administration (co-administration possible avec le vaccin HPV) et les données de modélisation suggérant une différence marginale de l'effet d'une vaccination débutée à 11 ans ou à 14 ans. A noter que la vaccination sur une tranche d'âge où un suivi médical est déjà en place facilitera également l'atteinte d'une couverture vaccinale plus élevée.

En parallèle, la HAS recommande la mise en place à l'échelle nationale d'un rattrapage vaccinal chez les 15-24 ans. Un rattrapage incluant une tranche d'âge aussi large que celle des 15-24 ans permettra ainsi l'atteinte d'une couverture vaccinale élevée plus rapidement dans cette tranche d'âge, où l'incidence actuelle est élevée, et l'obtention plus rapide d'une immunité de groupe. La HAS précise que les trois vaccins tétravalents disponibles en France (Nimenrix, Menquadfi et Menveo) peuvent être considérés comme interchangeables et peuvent être administrés dans le cadre du rattrapage, en même temps que les autres vaccins qui sont recommandés à cet âge.

La HAS précise que les recommandations en vigueur concernant la vaccination tétravalente dans les populations particulières, pour les professionnels et autour d'un ou plusieurs cas d'IIM demeurent inchangées.

Par ailleurs, compte tenu :

- de l'efficacité vaccinale estimée entre 71 % et 95 % selon les pays et permettant une bonne protection individuelle, bien que limitée dans le temps (recul maximal de 7,5 ans dans les études évaluant la persistance de la réponse immunitaire)
- mais d'un impact populationnel attendu limité de la mise en place d'une vaccination dirigée contre le séro-groupe B en raison de :
 - l'incidence des IIM B, plus faible chez les 15-24 ans que chez les nourrissons de moins d'un an (0,57 versus 4,73 pour 100 000 habitants en 2023), et stable voire en baisse par rapport à la période pré-pandémique,
 - l'absence d'effet des vaccins méningococciques sur le portage méningé, et donc de protection indirecte de la population non vaccinée,
 - l'intérêt limité de la protection croisée sur les souches non-B (W et Y) compte-tenu de la mise en place de la vaccination tétravalente ;
- des résultats des modélisations mathématiques, issues de la littérature et du modèle adapté aux données françaises, qui suggèrent un effet modeste sur la réduction du nombre de cas surtout lorsque la vaccination dirigée contre le séro-groupe B est déjà en place chez les nourrissons,
- des difficultés opérationnelles de mise en œuvre liées à la nécessité de deux injections en vue d'obtenir une bonne immunité indépendamment du statut vaccinal dans l'enfance et la potentielle nécessité de rappels en raison de la durée limitée de la protection,

La HAS ne recommande pas à ce stade d'élargir à tous les adolescents la vaccination dirigée contre le séro-groupe B.

La HAS préconise toutefois que la vaccination dirigée contre le séro-groupe B puisse être remboursée chez tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans souhaitant se faire vacciner.

La HAS recommande en outre de renforcer la stratégie actuellement en vigueur contre le séro-groupe B chez les nourrissons en rendant obligatoire cette vaccination actuellement recommandée, selon le schéma suivant : première dose à l'âge de 3 mois, deuxième dose à 5 mois et dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12).

La HAS recommande par ailleurs le maintien de la stratégie actuellement en vigueur chez les personnes à risque et en situation d'hyperendémie.

La HAS préconise la mise en place d'études décrivant le portage méningococcique en France, ainsi que des études d'efficacité vaccinale dans le contexte français pour la vaccination dirigée contre les séro-groupes ACWY et B. La HAS insiste sur la nécessité d'obtenir des données de couverture vaccinale chez les adolescents pour la vaccination tétravalente afin que l'évaluation du schéma vaccinal chez les nourrissons puisse être réalisée après quelques années de mise en place du programme de vaccination. La HAS recommande la collecte systématique des données sur les échecs vaccinaux et la réalisation d'études de suivi des patients ayant eu une IIM.

La HAS précise que la stratégie de vaccination anti-méningococcique sera actualisée en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, des autorisations de mise sur le marché des vaccins

méningococciques (notamment avec une plus large couverture des souches circulantes), et selon l'évolution de la situation épidémiologique.

1. Introduction

En France, après plus de deux années de faible incidence des cas d'infections invasives à méningocoque (IIM), attribuable à la mise en place des mesures (barrières) pendant la pandémie de Covid-19, les données de surveillance des IIM issues de Santé publique France sur l'année 2022 et 2023 montrent une reprise de la circulation des méningocoques (tous sérogroupes confondus) (1, 2).

Un pic d'incidence des IIM précoce et très élevé a été observé durant l'hiver 2022/23. La distribution par séro groupe était la suivante : 240 cas d'IIM B (44 % des cas de séro groupe connu), 160 cas d'IIM W (29 %), 130 cas d'IIM Y (24 %) et part très faible du séro groupe C (<1 % des cas). Par ailleurs, il a été relevé une forte augmentation du nombre de cas d'IIM W (x 2,5 par rapport à 2022) et d'IIM Y (x1,7 par rapport à 2022).

Les recommandations actuellement en vigueur en France sont une vaccination obligatoire contre les IIM C avec un vaccin conjugué (vaccin Neisvac) pour tous les nourrissons à l'âge de 5 mois suivie d'une dose de rappel à 12 mois. Pour rappel, la dose à 12 mois est recommandée depuis 2010 et l'ajout d'une dose à 5 mois depuis 2016. À partir de 1 an, la vaccination est recommandée pour toutes les personnes âgées de 12 mois à 24 ans révolus, n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure, avec une dose unique de vaccin méningococcique C (vaccins Neisvac, Menjugate). Depuis 2022, la vaccination contre les IIM B est recommandée pour tous les nourrissons, avec une dose de vaccin Bexsero à l'âge de 3 mois, une à l'âge de 5 mois, et une à l'âge de 12 mois (M3, M5, M12). La vaccination contre les IIM ACWY et B est également recommandée dans des situations particulières, notamment chez les personnes à risque élevé d'IIM et leur entourage, ainsi que chez les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque. Les vaccins tétravalents dirigés contre les sérogroupes ACWY disponibles en France sont : Nimenrix, Menquadfi et Menveo. A noter que le vaccin Trumenba, dirigé contre le séro groupe B, est disponible en France et peut être administré à partir de l'âge de 10 ans (3).

Dans un contexte d'évolution défavorable de l'épidémiologie des IIM, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 25 avril 2023 afin d'évaluer la pertinence d'actualiser les recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les IIM des sérogroupes ACWY et B, en particulier chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes (Annexe 1).

Les travaux de révision de la stratégie de vaccination contre les méningocoques conduits par la HAS avaient pour objectifs d'évaluer la pertinence :

- d'intégrer dans le calendrier vaccinal un vaccin tétravalent contre les méningocoques ACWY chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes ;
- d'élargir aux adolescents et/ou aux jeunes adultes les recommandations vaccinales contre le méningocoque B.

2. Méthodes

2.1. Étapes d'élaboration des recommandations

La méthode de travail a été déterminée par le Service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS et examinée par la Commission technique des vaccinations (CTV). Une note de cadrage a été validée le 7 septembre 2023 par le Collège de la HAS (4).

Cette recommandation vaccinale s'adresse aux pouvoirs publics.

Les services de la HAS ont élaboré cette recommandation vaccinale à partir de la revue de la littérature et l'analyse critique des données scientifiques disponibles sur les différentes questions d'évaluation identifiées lors de la phase de cadrage, et des données transmises par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et Santé publique France (SpF).

En complément de l'analyse de la littérature, une collaboration avec l'équipe de modélisation mathématique de l'Institut Pasteur a été mise en place en vue de développer un modèle adapté à la situation française pouvant répondre aux questions d'impacts directs et indirects attendus (nombre de cas évités d'IIM, nombre de décès évités attribuables aux IIM) lors de la mise en place des différentes stratégies de vaccination. Une formation restreinte d'experts de la thématique des méningocoques a également été constituée. La méthodologie utilisée pour l'élaboration du modèle est décrite dans la partie 3.7.2.

Cette recommandation vaccinale a été examinée lors de la séance plénière de la CTV du 13 février 2024 puis validée par le Collège de la HAS le 07 mars 2024. Le Pr Muhamed-Kheir Taha (CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae* B) a été auditionné lors de la séance plénière de la CTV du 13 février 2024.

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les rapporteurs et membres de la CTV ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Les liens d'intérêts déclarés ont fait l'objet d'une analyse, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validés par le Collège de la HAS en mars 2017, et d'un examen par le comité de validation des déclarations publiques d'intérêts. Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2.2. Questions d'évaluation

Afin d'établir des recommandations sur la stratégie vaccinale de lutte contre les IIM, les questions d'évaluation ci-après ont fait l'objet d'une analyse systématique de la littérature. La déclinaison en format PICOT des questions d'évaluation est décrite en annexe (Annexe 2).

Depuis la précédente recommandation de la HAS de mars 2021 concernant la stratégie vaccinale de lutte contre les méningocoques des sérogroupes ACWY (5) :

- Dans les pays ayant introduit le vaccin tétravalent ACWY dans leur programme national d'immunisation, quels sont les impacts directs et indirects observés, les nouvelles données d'efficacité vaccinale (*vaccine effectiveness* et *vaccine efficacy*), d'immunité de groupe et d'effet sur le portage des méningocoques ?
- Quelles sont les nouvelles données relatives à l'immunogénicité après une vaccination tétravalente ACWY ?

- Quelles sont les nouvelles données relatives à la durée de protection après une vaccination tétravalente ACWY ?

Depuis les précédentes recommandations de la HAS concernant la stratégie vaccinale de lutte contre les méningocoques des sérogroupe B (6, 7) :

- Dans les pays ayant introduit une vaccination dirigée contre le sérogroupe B, quels sont les impacts directs (du vaccin méningococcique B sur les populations adolescents/jeunes adultes) et indirects (vaccin méningococcique B sur les populations non ciblées par la vaccination et l'effet du vaccin méningococcique B sur les autres sérogroupe), les nouvelles données d'efficacité vaccinale (*vaccine effectiveness* et *vaccine efficacy*) et d'effet sur le portage des méningocoques chez les adolescents et jeunes adultes en bonne santé ?
- Quelles sont les nouvelles données d'immunogénicité après une vaccination dirigée contre le sérogroupe B ?
- Quelles sont les nouvelles données relatives à la durée de protection après une vaccination dirigée contre le sérogroupe B ?

En parallèle de ces questions ont également été effectués :

- Un état des lieux des données françaises portant sur l'épidémiologie, le portage des méningocoques et du fardeau des IIM en population générale (nombre de cas, d'hospitalisations, de décès selon la tranche d'âge et la présence de comorbidité), en collaboration avec Santé publique France ;
- Un bilan portant sur les données de couverture vaccinale (CV) des vaccins dirigés contre les sérogroupe ACWY et B en France selon l'âge en population générale, ainsi que chez les personnes à risque et leur entourage, et lors des campagnes de vaccination autour des cas, en collaboration avec Santé publique France ;
- Un bilan des données de pharmacovigilance des vaccins dirigés contre les sérogroupe ACWY et B, en collaboration avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;
- Un état des lieux des études de modélisations mathématiques utilisées en France et à l'international évaluant l'impact de la mise en place d'une vaccination tétravalente ACWY et d'une vaccination contre le sérogroupe B ;
- Une mise à jour des données d'acceptabilité des vaccins dirigés contre les sérogroupe ACWY et B ;
- Un état des lieux des données de co-administration et d'interchangeabilité entre les différents vaccins ;
- Une mise à jour des recommandations internationales concernant les vaccins dirigés contre les sérogroupe ACWY et B.

2.3. Stratégie de recherche documentaire

La stratégie de recherche pour répondre aux questions d'évaluation ci-dessus est présentée en annexe 3. Les bases de données bibliographiques automatisées suivantes ont été interrogées depuis 2015 (année de l'augmentation des cas d'IIM de sérogroupe W en Europe) à 2023 pour avoir un état des lieux des études de modélisations mathématiques. Pour les thématiques d'efficacité vaccinale (*vaccine effectiveness* et *vaccine efficacy*), d'impact, d'immunogénicité, d'immunité de groupe (pour le

vaccin tétravalent ACWY), d'effet sur le portage des méningocoques, de durée de la réponse immunitaire et d'acceptabilité, la recherche documentaire a été effectuée de 2021 (date des dernières recommandations HAS) à 2023 :

- Medline
- PubMed
- Cochrane Library

La mise à jour des recommandations internationales a été réalisée en consultant les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié : CDC, ECDC, instituts de santé publique européens et internationaux.

Cette recherche a été complétée par l'identification d'éventuelles références complémentaires citées dans les documents analysés. Les dossiers type CTV déposés auprès de la HAS par les entreprises pharmaceutiques commercialisant des vaccins méningococciques ont également été consultés.

La sélection des publications et l'analyse de la qualité méthodologique des publications retenues ont été effectuées par les services de la HAS. Le nombre d'études identifiées, sélectionnées et retenues ou exclues (avec les motifs d'exclusions) est rapporté en annexe 4.

3. Résultats

3.1. Les infections invasives à méningocoques

3.1.1. Agent pathogène

Le méningocoque, *Neisseria meningitidis*, est un diplocoque à Gram-négatif très fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur. Cette bactérie est retrouvée exclusivement chez l'être humain comme bactérie commensale des muqueuses du rhinopharynx (portage asymptomatique). Le portage pharyngé du méningocoque est fréquent et l'on estime que la prévalence en population générale est de 10 %. A noter que ce portage varie en fonction de l'âge et de l'environnement (8).

La bactérie *Neisseria meningitidis* possède une capsule polysidique qui détermine son sérotype, et, parmi les douze sérotypes décrits à ce jour (A, B, C, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y et Z), les souches des sérotypes A, B, C, W, Y et X sont à l'origine de la quasi-totalité des cas d'infections invasives à méningocoques (IIM) dans le monde (9) ; A, B, C, W et Y en France (10). L'incidence et la distribution de chaque sérotype varient dans le temps et selon les régions géographiques (11). Au sein de chaque sérotype, les souches sont classifiées en sérotypes et sous-types selon les structures antigéniques de protéines de la membrane externe (porines). Des méthodes de génotypage permettent de grouper les souches de méningocoques en complexes clonaux (cc). Les souches considérées comme « hyperinvasives » (fréquemment impliquées dans des IIM et des épidémies), appartiennent à un nombre limité de complexes clonaux. Les souches de ces complexes possèdent des facteurs de virulence essentiels impliqués dans le « pouvoir invasif » de *Neisseria meningitidis*.

3.1.2. Transmission

La transmission est uniquement directe, interhumaine, par voie aérienne à partir des sécrétions rhinopharyngées (gouttelettes de Flügge) favorisée par la répétition et la proximité des contacts.

Le risque de transmission est fonction de la nature et de la durée de l'exposition : la transmission nécessite une exposition à courte distance, à moins d'un mètre, en face à face et la probabilité de transmission, hors contact intime, augmente avec la durée du contact. Bien que rare, la transmission sexuelle est également possible.

L'histoire naturelle de l'infection à méningocoque débute par l'acquisition d'une souche de méningocoque au niveau du rhinopharynx. L'acquisition conduit le plus souvent à un portage asymptomatique avec colonisation du rhinopharynx et ne conduit que très rarement à une infection invasive à méningocoque (IIM). En réponse au portage rhinopharyngé, le sujet développe des anticorps bactéricides. La réponse en anticorps au portage n'est pas limitée à la souche portée, mais peut également s'étendre aux souches hétérologues de méningocoques pathogènes, avec production ultérieure d'IgG, d'IgM et d'IgA spécifiques. Cette réponse peut perdurer pendant plusieurs mois après que les souches portées ne sont plus détectables. Toutefois, la capacité d'induction d'une mémoire immunitaire par le portage rhinopharyngé reste insuffisamment documentée à ce jour. De plus, si les anticorps spécifiques sont en général protecteurs, cette immunité n'est pas absolue ; une méningococcie peut se déclarer chez des sujets présentant des titres d'anticorps préexistants généralement considérés comme protecteurs (12).

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

- Translocation de la bactérie de la muqueuse rhino-pharyngée vers le sang ;

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

La période de contagiosité débute lors de la phase d'incubation de la souche virulente (soit 3-4 jours en moyenne mais qui peut durer jusqu'à 10 jours) et se prolonge jusqu'à la première administration parentérale de ceftriaxone ou 24 heures après l'administration d'un autre antibiotique efficace sur le portage. La plupart des cas secondaires se produisent dans les 72 heures suivant la déclaration du cas initial ; le risque diminue ensuite jusqu'à une valeur proche du niveau de départ en 10 à 14 jours (12).

3.1.3. Caractéristiques cliniques

Les symptômes d'une méningococcie invasive débutent en général 1 à 4 jours après l'infection et varient selon les tissus infectés, mais également selon l'âge. Les infections invasives à méningocoques sont dominées par les méningites et les méningococcémies (bactériémies à méningocoques) aiguës, dont le *purpura fulminans*.

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

Le *purpura fulminans* associe un syndrome infectieux sévère avec choc septique et un purpura rapidement extensif et nécrotique. D'autres formes cliniques plus rares peuvent s'observer : arthrites septiques, péricardites septiques, pneumonies, atteintes digestives avec troubles gastro-intestinaux aigus (nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales) associés ou suivis de diarrhée (en particulier lors d'IIM dues au séro groupe W).

La plupart des cas de méningite et/ou de septicémie à méningocoques non traités sont mortels. Même avec des soins appropriés, le décès survient dans environ 10 % des cas, habituellement dans les 24 à 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Les séquelles secondaires à une IIM ont été rapportées dans 10 à 40 % des cas selon les études (13). Elles sont majoritairement cutanées (nécrose cutanée, greffe cutanée), orthopédiques (amputations), neurologiques (déficit neurologique focal, épilepsie, spasticité, surdité), cognitives (difficultés d'apprentissage scolaire), comportementales, psychologiques et peuvent entraîner également une altération de la qualité de vie. Elles sont plus fréquentes chez les nourrissons et les adolescents (14). Dans une étude australienne concernant 109 enfants ayant survécu à une IIM, la séquelle la plus fréquente était la nécrose cutanée (10 %) et les problèmes neurologiques de tous types (10 %) (15). En France, l'étude SNIIRAM, publiée en 2020, estime que le fardeau des séquelles après une IIM est élevé, 25,4 % des survivants présentant au moins une séquelle et les séquelles les plus fréquemment rapportées étant l'épilepsie (5,8 %), l'anxiété (5,5 %), les troubles neurologiques sévères (5,5 %) et la perte d'audition (2,8 %) (16).

3.1.4. Diagnostic

Le diagnostic des IIM repose sur :

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

La détermination du sérotype d'un méningocoque isolé chez un patient atteint d'IIM est indispensable, en particulier en cas d'implémentation de vaccination des cas contacts.

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

3.1.5. Traitement

Toute suspicion d'IIM nécessite une prise en charge médicale rapide et un transfert en urgence en milieu hospitalier. Le traitement curatif repose sur une antibiothérapie en urgence, faisant appel à la classe des céphalosporines de 3^{ème} génération injectables : ceftriaxone ou céfotaxime.

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

3.1.6. Facteurs de risque

La transition entre le portage asymptomatique et la maladie invasive peut se produire en raison d'un certain nombre de facteurs favorisants tels que :

- Des différences dans la composition génétique et la structure de la capsule des souches pathogènes et non pathogènes. Les isollements effectués chez des porteurs peuvent être ou non encapsulés, tandis que les isollements réalisés à partir du sang ou LCS chez les personnes atteintes de méningococcie, sont invariablement encapsulés (12) ;
- Une altération de la muqueuse respiratoire par une infection précédente (grippe, autre virose) (5) ;
- Une altération des défenses immunitaires : déficit en fraction terminale du complément, personnes recevant un traitement anti-C5A, porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (5).

Les infections à méningocoques sont dues à une bactérie, *Neisseria meningitidis*, principalement de sérotypes A, B, C, W, X et Y. La fréquence du portage pharyngé de méningocoques est estimée à environ 10 % en population générale et varie en fonction de l'âge et de l'environnement. La transmission est uniquement directe, interhumaine, par voie aérienne et favorisée par la répétition et la proximité des contacts (foyer familial, vie en collectivité).

Si l'acquisition d'un méningocoque conduit le plus souvent à un portage asymptomatique, elle est rarement suivie d'une infection invasive à méningocoque. La transition entre le portage asymptomatique et la maladie invasive peut se produire en raison d'un certain nombre de facteurs favorisants tels que le pouvoir invasif de la bactérie (certaines souches étant

considérées comme hyperinvasives), une altération de la muqueuse respiratoire dans les suites d'une infection (ex : grippe, autre virose respiratoire) ou une altération des défenses immunitaires.

Les infections invasives à méningocoques sont dominées par les méningites et les méningococcémies (bactériémies à méningocoques) aiguës, dont le *purpura fulminans*. Les symptômes débutent en général 1 à 4 jours après l'infection et varient selon les tissus infectés mais également selon l'âge. La plupart des cas de méningite et/ou de septicémie à méningocoques non traités sont mortels. Toute suspicion d'IIM nécessite une prise en charge médicale rapide et un transfert en urgence en milieu hospitalier. Le traitement curatif repose sur une antibiothérapie en urgence. Même avec des soins appropriés, le décès survient dans environ 10 % des cas et des séquelles permanentes peuvent concerner 10 à 40 % des survivants (séquelles cutanées, orthopédiques, neurologiques, cognitives, comportementales, etc.), en particulier chez les nourrissons et les adolescents.

3.2. Epidémiologie des infections invasives à méningocoques en France

3.2.1. Incidence des infections invasives à méningocoques

En 2023, 560 cas d'IIM ont été déclarés, soit une augmentation de 72 % par rapport à 2022. Le taux d'incidence des cas déclarés des IIM en 2023 était de 0,82 / 100 000 personnes (Figure 1). Ce taux était supérieur au taux moyen observé au cours de la période 2016-2019 (0,74 / 100 000 personnes), et bien plus élevé que le taux d'incidence observé pendant la période pandémique (2020-2022) (2) (Figure 1).

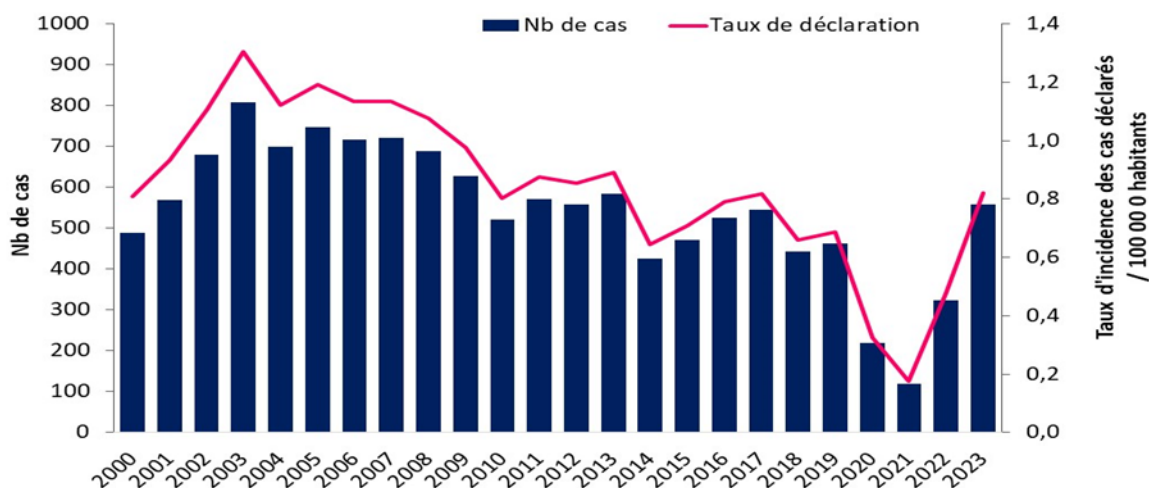


Figure 1. Nombre de cas et taux d'incidence des cas déclarés d'infections invasives à méningocoque, France, 2000-2023, données Santé publique France, 2024 (2)

Au cours de la saison hivernale 2022/23, le nombre mensuel de cas d'IIM a été le plus élevé en décembre 2022 (89 cas) et janvier 2023 (80 cas). Après une diminution en février, le nombre de cas est remonté et s'est maintenu à des niveaux élevés pendant tout le premier semestre 2023, puis est

revenu à des niveaux comparables aux années pré-pandémiques au second semestre 2023 (2) (Figure 2).

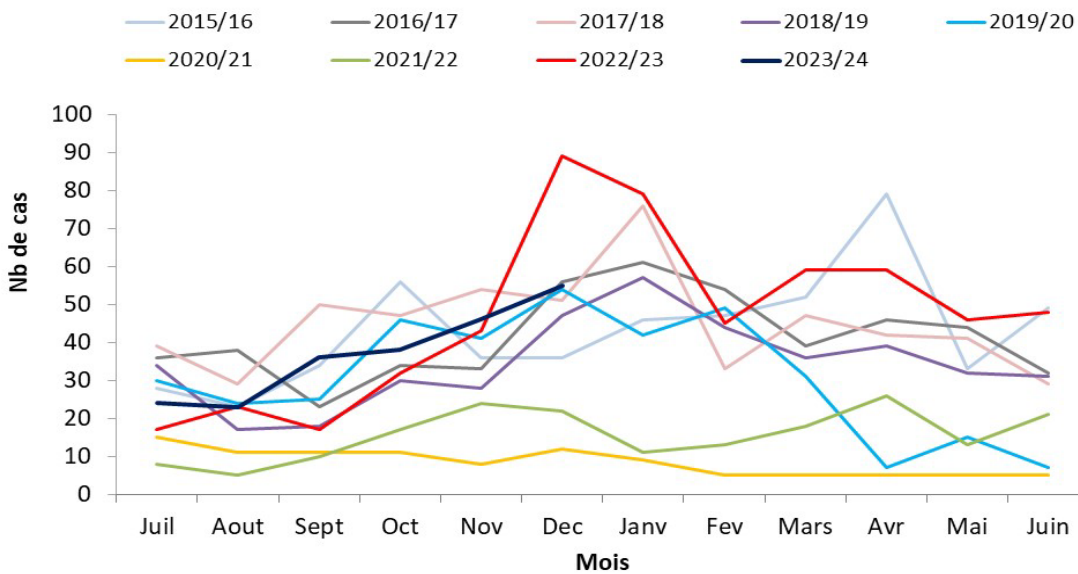


Figure 2. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque déclarés par mois, France, saison 2015/16 à 2023/24, données Santé publique France, 2024 (2).

3.2.2. Caractéristiques des cas selon le sexe et l'âge

Le sexe ratio H/F était de 1 avec 280 hommes et 280 femmes. L'âge médian était de 29 ans (vs. 21 ans en 2022) et l'âge moyen de 38 ans (vs. 30 ans en 2022). Le taux d'incidence des cas déclarés était le plus élevé chez les enfants de moins d'un an (56 cas, soit 8,2 cas / 100 000 habitants) et dans la deuxième année de vie (23 cas, soit 3,3 cas / 100 000 habitants). Ce taux était également élevé chez les jeunes adultes de 15 à 24 ans (101 cas, soit 1,2 cas / 100 000 habitants) avec un pic à l'âge de 18 ans (à noter que le taux remontait à l'âge de 25 ans) et chez les personnes âgées de 85 ans et plus (40 cas, soit 1,8 cas / 100 000 habitants) (2) (Figure 3).

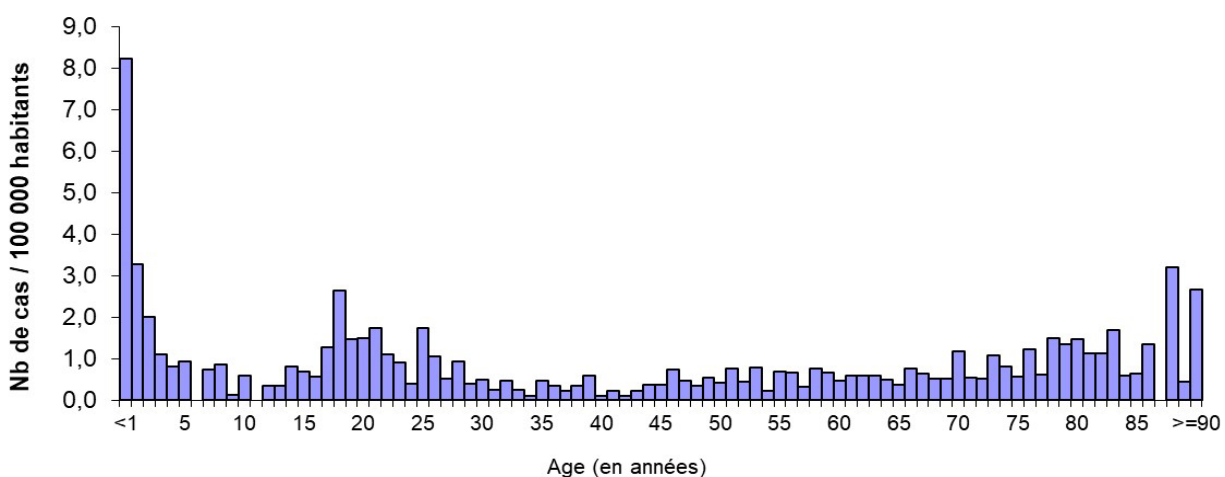


Figure 3. Taux d'incidence des cas déclarés des infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2023, données Santé publique France, 2024 (2).

3.2.3. Evolution des taux d'incidence des cas déclarés par sérotype

Parmi les 560 cas déclarés en 2023, le sérotype a été caractérisé pour 545 cas (97 %) :

- 240 cas d'IIM de sérotype B (IIM B), soit 44,0 % des cas
- 160 cas d'IIM du sérotype W (IIM W), soit 29,4 % des cas
- 130 cas d'IIM du sérotype Y (IIM Y), soit 23,9 % des cas
- 5 cas d'IIM du sérotype C (IIM C), soit 0,9 % des cas.

Des souches plus rares ont également été identifiées représentant pour chaque groupe moins de 1 % des cas :

- 6 cas d'IIM liés à d'autres sérotypes : 5 cas du sérotype E, 1 cas du sérotype X
- 4 cas d'IIM liés à des souches non groupables (non capsulées ou polyagglutinables).

Le nombre de cas et le taux d'incidence des IIM W et Y ont atteint des niveaux qui n'avaient jamais été observés auparavant (Figure 4). En 2023, ils étaient à l'origine de respectivement 29,4 % et de 23,9 % des cas de sérotype connu. Le sérotype B restait majoritaire, à l'origine de 43,9 % des cas (Figure 5). Concernant les IIM C, le nombre de cas était très faible comme observé depuis 2021.

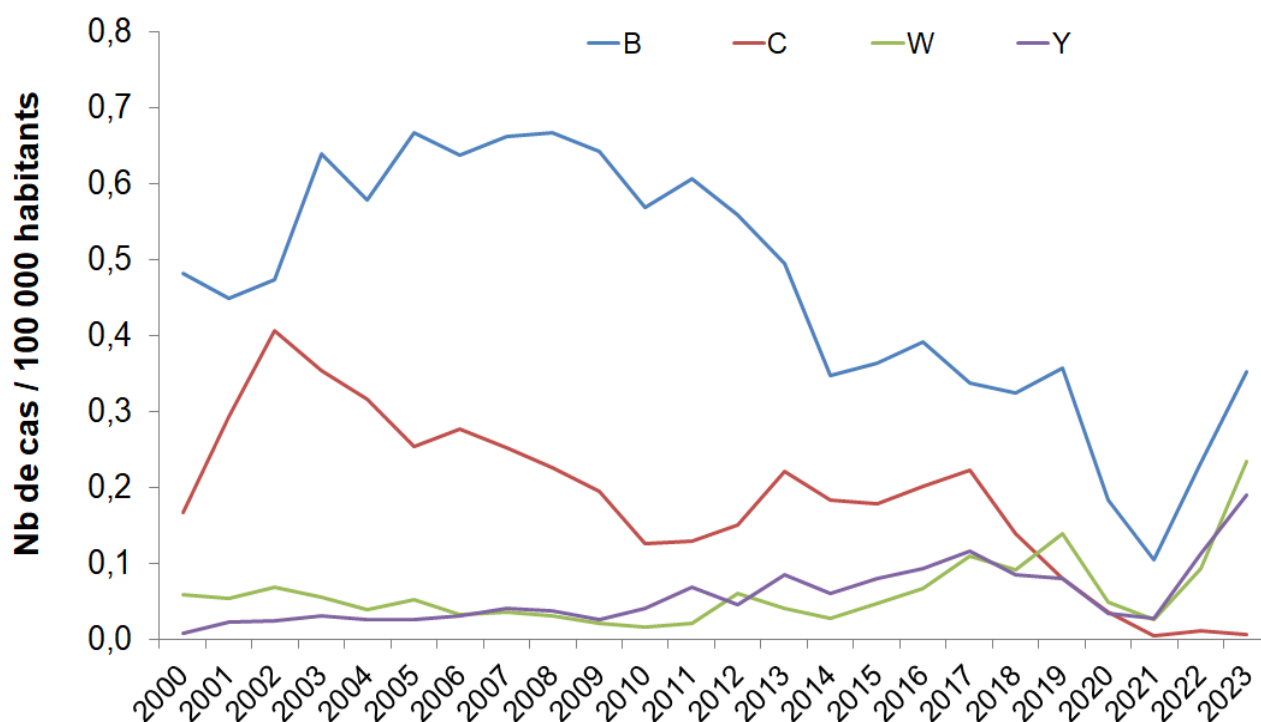


Figure 4. Taux d'incidence des cas déclarés des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérotypes, France entière, 2000-2023, données Santé publique France, 2024 (2).

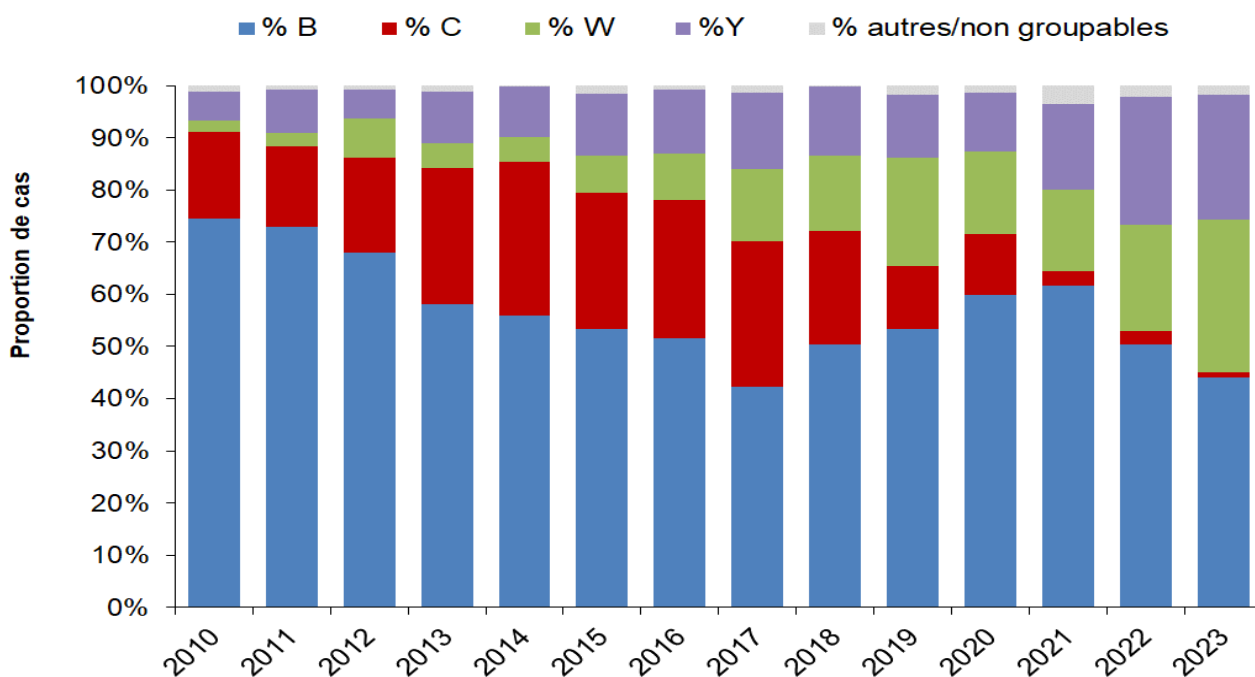


Figure 5. Part des cas d'infections invasives à méningocoque selon le sérotype (parmi les cas de sérotype connu) France entière, 2000-2023, données Santé publique France, 2024 (2).

La figure 6 présente l'évolution du nombre de cas selon l'âge en fonction du sérotype. Des évolutions notables sont observées en 2023 :

Pour les IIM B : augmentation importante du nombre de cas chez les adultes par rapport à 2022 (nombre de cas multiplié par 2 chez les 25-59 ans et multiplié par près de 7 chez les 60-79 ans), alors que le nombre de cas a diminué chez les 15-24 ans pour revenir au niveau pré-pandémique, tandis que chez les enfants âgés de moins de 5 ans le nombre de cas a légèrement augmenté par rapport à 2022 mais se maintenait à un niveau inférieur à ce qui était observé avant 2020.

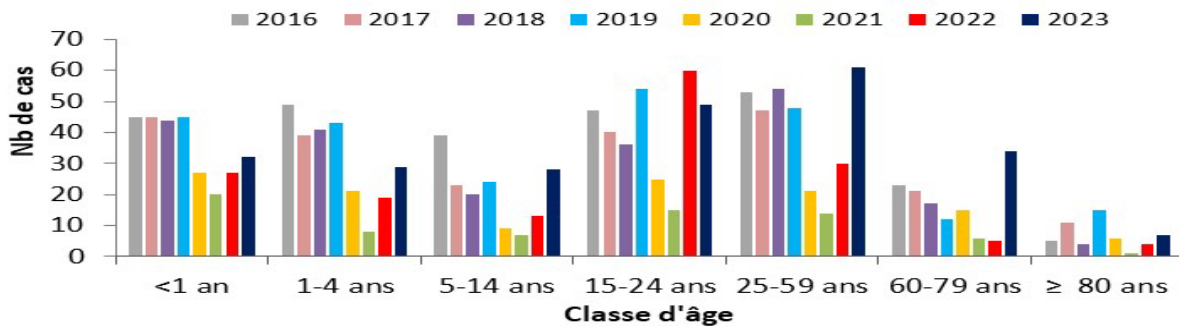
Pour les IIM W : augmentation marquée du nombre de cas en 2023 par rapport à 2022 chez les adultes (nombre de cas multiplié par 2,6 chez les 25-59 ans, par 4 chez les 60-79 ans et par 3,3 chez les 80 ans et plus), ainsi que chez les enfants âgés de 1 à 4 ans (multiplié par 3) ; l'augmentation était un peu moins importante chez les nourrissons âgés de moins d'un an (+ 25 %) et chez les 15-24 ans (+73 %). Dans toutes les classes d'âge (hors 5-14 ans), le nombre de cas d'IIM W était supérieur à ce qui était observé avant la pandémie.

Pour les IIM Y : augmentation marquée du nombre de cas en 2023 par rapport à 2022 chez les adultes (nombre de cas multiplié par 2,2 chez les 25-59 ans, par 1,6 chez les 60-79 ans et par 2,7 chez les 80 ans et plus), tandis que chez les 15-24 ans le nombre de cas est similaire à 2022 et se maintenait à des niveaux plus élevés que ceux observés avant la pandémie, et que le nombre de cas restait faible chez les jeunes enfants.

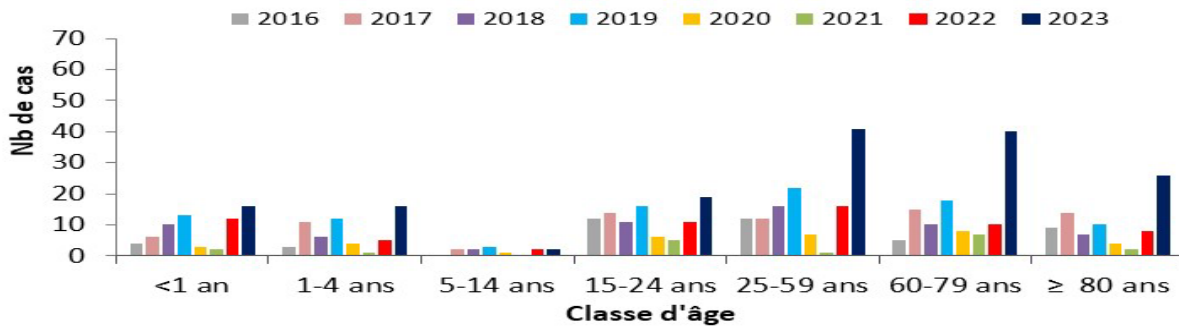
Au final, pour les trois sérotypes, des augmentations importantes du nombre de cas ont été observées en 2023 chez les adultes et en particulier chez les personnes âgées de 60 ans et plus, mais pour les IIM B et W les taux d'incidence des cas déclarés restaient les plus élevés chez les nourrissons. En particulier, chez les nourrissons âgés de moins d'un an, une augmentation du nombre de cas en 2023 a été observée pour les sérotypes Y et W (multiplié par 1,8), suggérant un risque croissant associé à ces deux sérotypes dans cette classe d'âge. Pour les IIM Y, les personnes âgées étaient les plus affectées, en termes de nombre de cas et de taux de déclaration.

Les IIM C se maintiennent quant à elle à des niveaux très faibles avec 5 cas en 2023 : 3 cas ont concerné des jeunes adultes entre 18 et 26 ans non vaccinés, et 2 cas des adultes plus âgés.

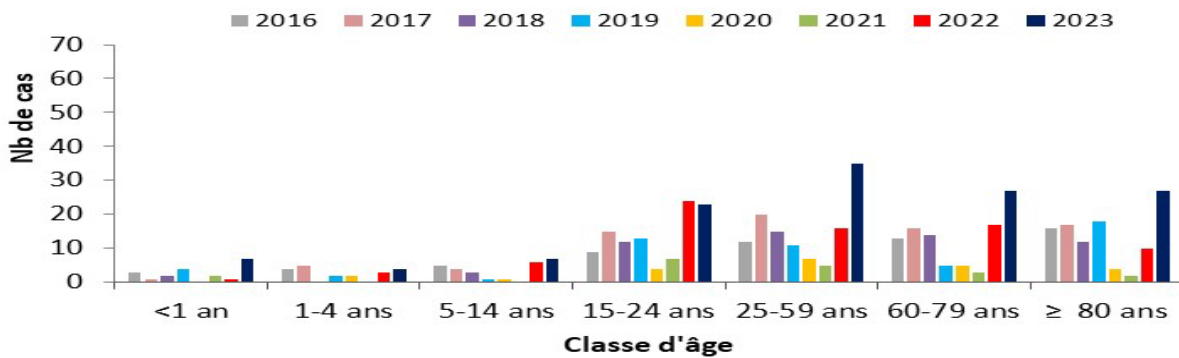
IIM B



IIM W



IIM Y



IIM C

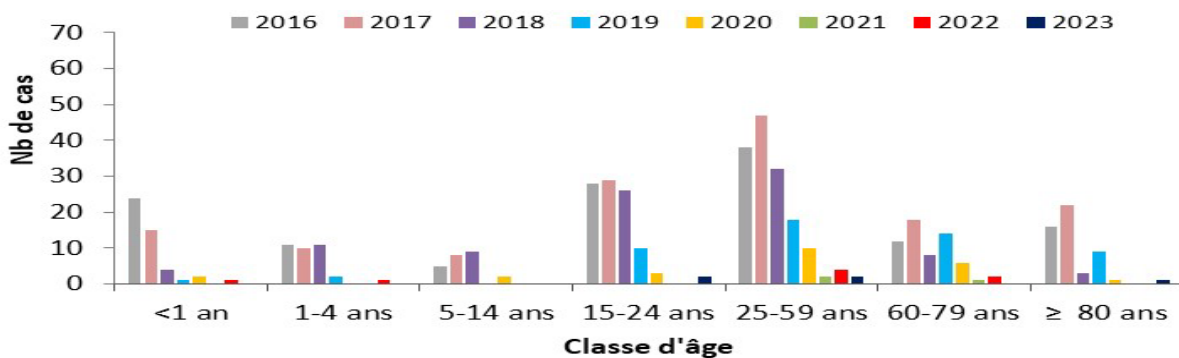


Figure 6. Nombre annuel de cas par classe d'âge pour les principaux sérogroupes, France 2016-2023, données Santé publique France, 2024 (2).

Le tableau 1 et la figure 7 présentent le nombre de cas et le taux d'incidence des cas déclarés par classe d'âge en 2023. La figure 8 montre la proportion des différents sérogroupes par classe d'âge.

Chez les nourrissons âgés de moins d'un an et les jeunes enfants âgés de moins de 5 ans, le séro-groupe B restait majoritaire représentant près de 60 % des cas mais en déclin par rapport à 2022 (67 % des cas en 2022), tandis que les sérogroupes Y et W représentaient une part croissante de cas avec 41 % des cas chez les moins de 5 ans (vs. 30 % en 2022). Dans les classes d'âge à partir de 15 ans, la part de cas liés au sérogroupes W et Y augmentait avec l'âge. Chez les 5-14 ans, le nombre de cas d'IIM Y et W était faible.

Tableau 1. Nombre de cas d'IIM et taux d'incidence des cas déclarés pour 100 000 habitants en France en 2023, pour l'ensemble des cas déclarés et selon les principaux sérogroupes, données Santé publique France, 2024 (2).

Classe d'âge	Total IIM		IIM B		IIM W		IIM Y	
	Nombre de cas	Taux /100 000 hab	Nombre de cas	Taux /100 000 hab	Nombre de cas	Taux /100 000 hab	Nombre de cas	Taux /100 000 hab
< 1an	56	8,3	32	4,7	16	2,4	7	1,0
1-4 ans	51	1,8	29	1,0	16	0,6	4	0,1
5-14 ans	39	0,5	28	0,3	2	0,0	7	0,1
15-24 ans	101	1,2	49	0,6	19	0,2	23	0,3
25-59 ans	147	0,5	61	0,2	41	0,1	35	0,1
60-79 ans	104	0,7	34	0,2	40	0,3	27	0,2
≥ 80 ans	62	1,5	7	0,2	26	0,6	27	0,7
Total	560	0,8	240	0,4	160	0,2	130	0,2

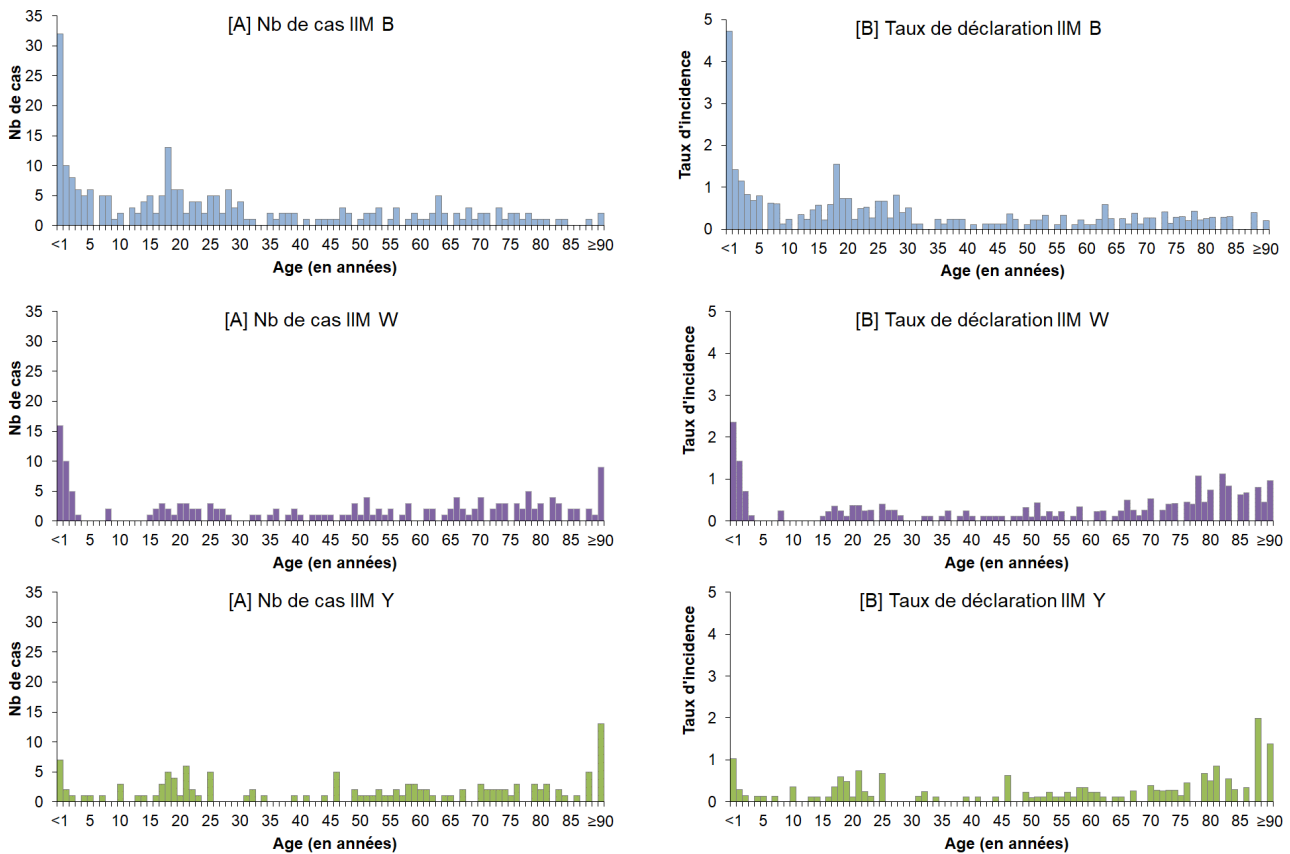


Figure 7. Nombre de cas [A] et taux d'incidence des cas déclarés pour 100 000 habitants [B] en France en 2023 par âge pour les IIM B, IIM W, et IIM Y, données Santé publique France, 2024 (2).

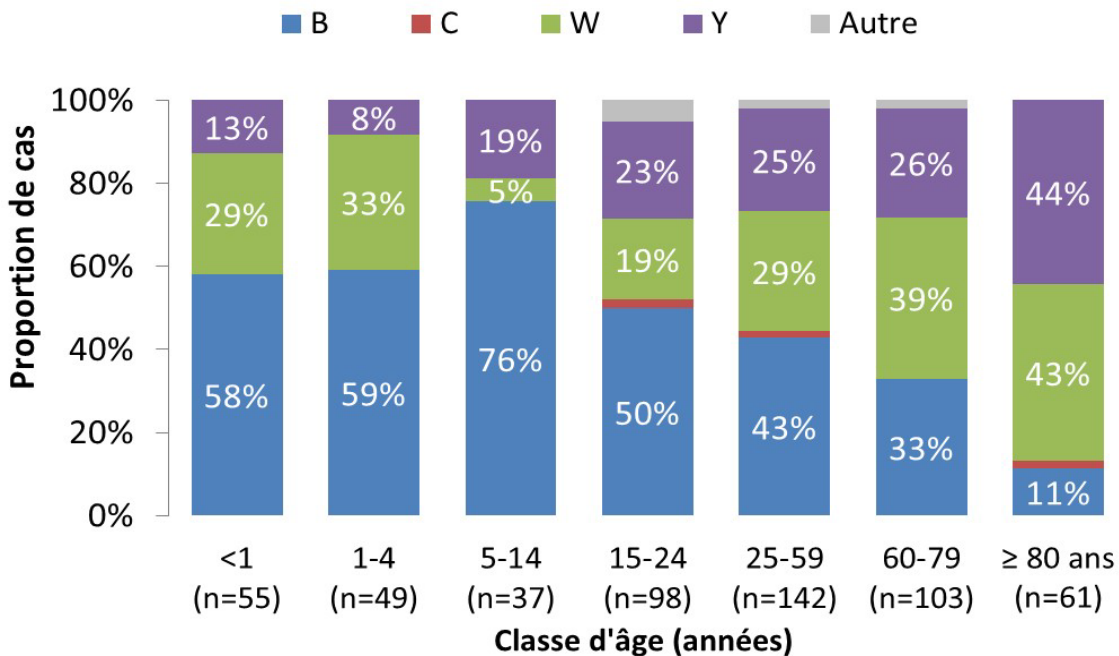


Figure 8. Proportion de cas par sérotype et par classe d'âge (parmi les cas de sérotype connu), France entière, 2023, données Santé publique France, 2024 (2).

3.2.4. Départements et régions de résidence

Les taux d'incidence des cas déclarés correspondent aux taux bruts pour 100 000 habitants et sont basés sur le département/région de résidence des cas (2).

Pour la France hexagonale, le taux d'incidence des cas déclarés des IIM était le plus élevé en Auvergne-Rhône-Alpes (1,13), Occitanie (1,01), Nouvelle Aquitaine (0,95) et Normandie (0,93).

Les régions présentant les taux d'incidence des cas déclarés les plus élevés selon le séro groupe étaient :

- IIM B : Auvergne-Rhône-Alpes (0,49), Provence-Alpes-Côte d'Azur (0,45), et Grand Est, Occitanie et Bretagne (0,41 chaque région) [France : 0,35]
- IIM Y : Centre-Val de Loire (0,27), Bourgogne Franche Comté (0,25) et Occitanie (0,25) [France : 0,19]
- IIM W : Auvergne-Rhône-Alpes (0,48), Occitanie (0,31), Hauts de France (0,28), et Nouvelle Aquitaine (0,28) [France : 0,24]

Au sein de ces régions, les taux d'incidence départementaux étaient hétérogènes.

3.2.5. Gravité et pronostic de la maladie

Parmi les 560 cas notifiés, un *purpura fulminans* était rapporté dans la fiche de DO pour 99 cas (18 %). Cette proportion était de 23 % pour les IIM B, 16 % pour les IIM W, et 11 % pour les IIM Y ($p = 0,01$).

L'évolution clinique était renseignée pour 527 cas (94 %). La létalité a été calculée en considérant comme guéris les cas ayant une évolution clinique non renseignée, considérant que les décès surviennent dans un délai court après l'hospitalisation des cas et que ces épisodes sont le plus probablement rapportés aux ARS dès le signalement.

En 2023, 59 (11 %) décès ont été rapportés. La létalité était équivalente à celle observée les années précédentes (entre 11 % et 14 % entre 2019 et 2022). La létalité était de 14 % en présence de *purpura fulminans* vs. 10 % en l'absence de *purpura fulminans* ($p = 0,2$). En considérant les trois sérogroupes les plus fréquents, la létalité était plus élevée pour les IIM W (19 %) que pour les IIM B (7 %) et pour les IIM Y (8 %) ($p < 10^{-3}$).

Parmi l'ensemble des cas d'IIM, la létalité était la plus élevée chez les personnes âgées de 80 ans et plus (29 %) (Tableau 2). Cette létalité élevée était principalement liée au séro groupe W, avec une létalité de 46 % pour les IIM W chez les personnes âgées de 80 ans et plus. La létalité des IIM W était également élevée chez les personnes âgées de 25-59 ans (24 %) et de 60-79 ans (17 %). Dans la classe des 25-59 ans, 4 décès ont été rapportés chez des personnes entre 25 et 39 ans, et 6 décès chez des personnes entre 40 et 59 ans.

Parmi les cas non décédés, 39 (8 %) cas ont présenté des séquelles précoces (diagnostiquées en phase aiguë et notifiées sur la fiche de DO).

Tableau 2. Nombre de cas et de décès pour l'ensemble des IIM et pour les principaux sérogroupes en 2023 d'après Santé publique France, 2024 (2).

Classe d'âge	Total IIM		IIM B		IIM W		IIM Y	
	Nombre de cas	Nombre de décès (%)	Nombre de cas	Nombre de décès	Nombre de cas	Nombre de décès	Nombre de cas	Nombre de décès
<1an	56	2 (4 %)	32	1	16	0	7	1
1-4 ans	51	4 (8 %)	29	2	16	1	4	1
5-14 ans	39	-	28	0	2	0	7	0
15-24 ans	101	3 (3 %)	49	1	19	1	23	1
25-59 ans	147	18 (12 %)	61	4	41	10	35	3
60-79 ans	104	14 (13 %)	34	6	40	7	27	1
≥ 80 ans	62	18 (29 %)	7	2	26	12	27	3
Total	560	59 (11 %)	240	16 (7 %)	160	31 (19 %)	130	10 (8 %)

Note : 33 cas avec évolution non renseignée considérés comme non décédés

3.2.6. Confirmation du diagnostic et caractérisation des souches

En 2023, 557 (99 %) cas ont été confirmés par culture et/ou PCR. La culture (associée ou non à une PCR) était positive pour 471 cas, soit 84 % des cas déclarés.

Les complexes clonaux (cc) des méningocoques invasifs ont été déterminés à partir des données de séquençage du génome entier par le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae* pour 471 cas (84 %), correspondant aux cas pour lesquels un isolat, un extrait d'ADN ou un échantillon positif lui ont été transmis.

Comme les années précédentes, une grande diversité clonale était observée pour les souches du séro groupe B, mais la majorité des cas d'IIM B étaient liés au cc32 (38 %) et au cc41/44 (18 %) (2). De même, la grande majorité des IIM Y (80 %) restait liée au cc23.

L'augmentation des IIM W en 2023 était à la fois liée aux souches du cc11 et du cc9316, à l'origine de respectivement 70 (48 %) des cas d'IIM W pour le cc11 et de 69 (46 %) des cas d'IIM W pour le cc9316. La létalité était équivalente quel que soit le complexe clonal : 14 décès, soit 19 % des cas d'IIM W du cc11 et 14 décès, soit 20 % des cas d'IIM W du cc9316.

La distribution par âge était significativement différente entre le cc11 et le cc9316 ($p = 0,002$) : chez les jeunes enfants, les souches du cc9316 étaient majoritaires représentant plus de 80 % des cas ; chez les 15-24 ans et les 25-59 ans, les souches du cc11 étaient majoritaires représentant environ deux tiers des cas ; chez les personnes âgées de 60 ans et plus, la part des cas était équivalente entre les souches du cc11 et du cc9316 (2).

3.2.7. Situations inhabituelles et grappes de cas

En 2023, aucun foyer d'hyperendémie ou d'épidémie n'a été identifié. Les foyers d'hyperendémie d'IIM B du ST-3753 d'Auvergne-Rhône-Alpes survenus en 2021 et 2022 semblent contenus à ce jour, même si des cas sporadiques continuent d'être détectés (1 cas du ST-3753 en Auvergne-Rhône-Alpes en 2023). De même, l'épidémie clonale d'IIM B du cc269 survenue à Strasbourg en fin d'année 2022 a été contenue. Un seul cas d'IIM B du cc269 a été identifié en 2023 en région Grand Est.

3.2.8. Couverture vaccinale

Pour rappel, la vaccination contre les IIM de sérotype C (une dose à 5 mois ainsi qu'une deuxième dose à 12 mois) est obligatoire pour l'entrée en collectivité pour tous les enfants nés à compter du 1er janvier 2018 (3). Pour la cohorte 2022 (17) :

- La CV contre le méningocoque C à **8 mois** était de 88,8 % alors qu'elle était de 88,7 % pour la cohorte 2021 et 88,0 % pour la cohorte 2020.
- Les CV contre le méningocoque C étaient de 92,7 % chez les **enfants de 24 mois**, 85,0 % chez les **2 à 4 ans**, 78,5 % chez les **5 à 9 ans**, 68,9 % chez les **10 à 14 ans** et 43,8 % chez les **15 à 19 ans**. Entre 2021 et 2022, ces couvertures ont globalement augmenté dans toutes les tranches d'âge.

En ce qui concerne la vaccination contre les IIM de sérotype B, elle est recommandée en France depuis juin 2022 (3). Le vaccin Bexsero est recommandé chez l'ensemble des nourrissons selon le schéma suivant : première dose à l'âge de 3 mois, deuxième dose à 5 mois et dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12). La vaccination peut toutefois être initiée dès l'âge de 2 mois et doit l'être avant l'âge de 2 ans (6). Ainsi, pour la cohorte 2022, la CV au moins une dose à 8 mois contre le méningocoque B est de 49 %, avec une variation plus ou moins importante d'un département à un autre. Le vaccin Trumenba quant à lui est recommandé à partir de l'âge de 10 ans, dans le cadre de recommandations particulières ou en situations spécifiques (7).

En ce qui concerne la vaccination contre le méningocoque de sérotype ACWY, elle est recommandée dans des situations particulières, autour des cas ou en situations spécifiques (5). Il n'existe pas de données de CV pour les vaccins contre le méningocoque de sérotype ACWY. Cependant, des données de vente et de remboursement issues des bases de données (GERS-Officine et Medic'AM-Open Medic / AMELI) sont disponibles (Figure 8). Selon les données du GERS Officine, en 2022, 64 000 dispensations de vaccins méningococciques tétravalents ont été effectuées en officines (versus 3 000 en 2010). Depuis le démarrage du remboursement en 2015, les dispensations de Nimenrix ont augmenté de plus de 1 000 % contre 9 % pour Menveo³.

³ A noter que le vaccin Menveo est disponible depuis 2010 et commercialisé depuis 2013. Le vaccin Nimenrix est également commercialisé depuis 2013. Depuis 2015, ces deux spécialités sont inscrites sur la liste des spécialités remboursées. Concernant le vaccin Menquadfi, les données de dispensations extraites ne correspondent pas à une année de dispensation et n'ont pas été analysées.

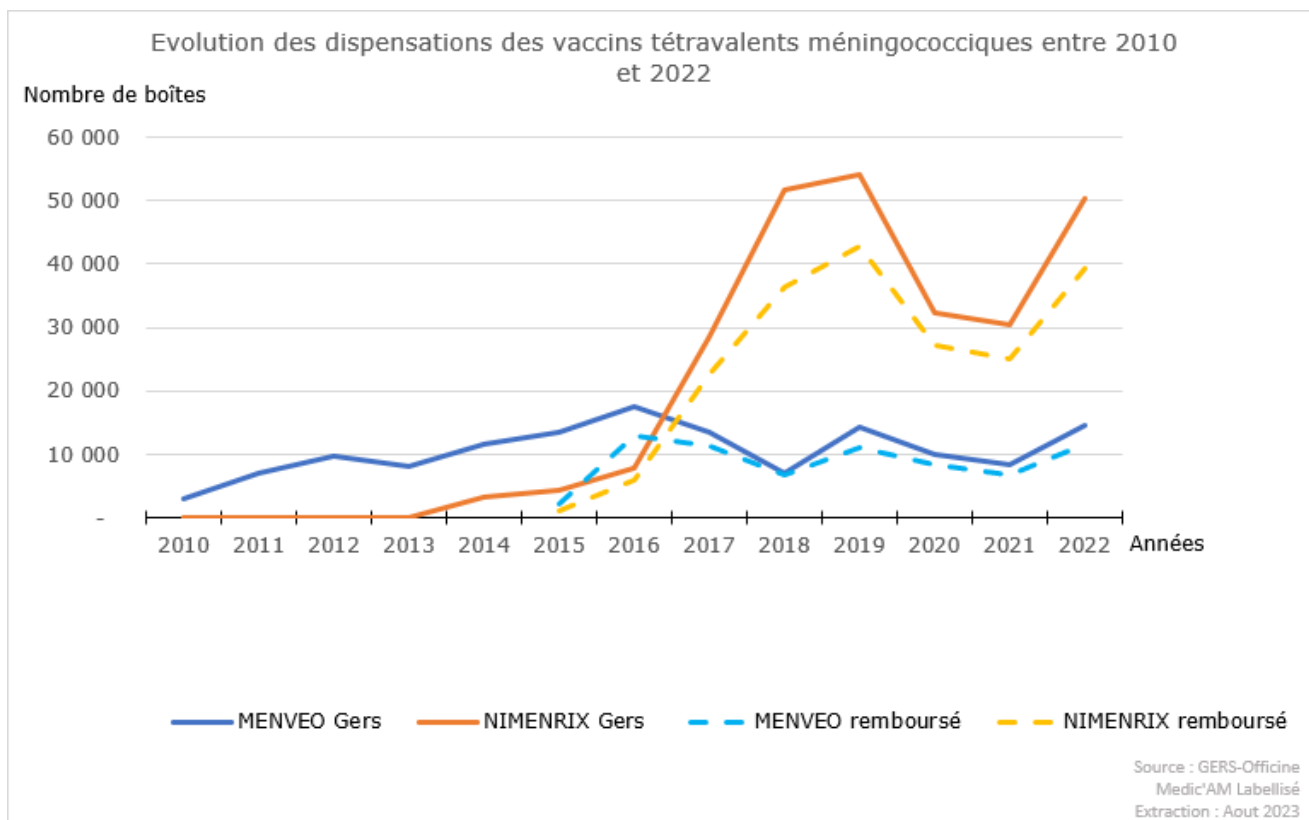


Figure 9. Evolution des dispensations des vaccins tétravalents méningococciques entre 2010 et 2022 (Source : GERS-Officine, Medic'AM Labellisé. Extraction août 2023, données non publiées)

3.2.9. Echecs vaccinaux

La totalité des cas d'IIM B chez les enfants âgés de moins de 2 ans ont concerné des enfants non ou incomplètement vaccinés. Aucun échec vaccinal n'a donc été identifié dans cette classe d'âge après un schéma complet de vaccination.

Trois échecs vaccinaux ont été caractérisés dans d'autres classes d'âge chez des personnes ayant reçu un schéma complet de vaccination datant de moins de 5 ans : un adulte présentant un déficit immunitaire, un enfant âgé de 5 ans vacciné à l'âge de 3 ans, et un enfant âgé de presque 3 ans vacciné à l'âge de 2 ans. Les enfants ne présentaient pas de facteurs de risque connus. Pour ces trois cas, la souche de méningocoque B était couverte ou prédite couverte par le vaccin 4CMenB selon les analyses du CNR.

En conclusion, il a été observé en 2023 :

- 560 cas d'IIM déclarés en 2023, soit un taux d'incidence des cas déclarés de 0,82 pour 100 000 habitants ;
- Un pic d'incidence des IIM précoce et très élevé durant l'hiver 2022/23 ; puis, sur la deuxième partie de l'année, retour aux niveaux observés pendant les saisons pré-pandémiques ;
- Une distribution par séro groupe : 240 cas d'IIM B (44 % des cas de séro groupe connu), 160 cas d'IIM W (29 %), 130 cas d'IIM Y (24 %) et part très faible du séro groupe C (<1 % des cas) ;

- Une forte augmentation du nombre de cas d'IIM W (x 2,5 par rapport à 2022) et d'IIM Y (x1,7 par rapport à 2022) à des niveaux qui n'avaient jamais été observés auparavant ;
- Un risque plus élevé d'IIM W chez les nourrissons et les adultes de différents groupes d'âge ;
- Un risque plus élevé d'IIM Y chez les personnes âgées et dans une moindre mesure chez les 15-24 ans ;
- Une létalité élevée des IIM W (19 %) en comparaison des autres sérogroupes (7 % pour les IIM B et 8 % pour les IIM Y) confirmant la virulence des souches du séro-groupe W/cc11, et suggérant une virulence accrue des souches W/cc9316 en compa- raison à la période pré-pandémie ;
- Un retour des IIM B à un niveau équivalent aux niveaux observés avant la pandémie (tous âges confondus) mais avec des évolutions contrastées en fonction de l'âge ;
- Une diminution de l'incidence des IIM B chez les nourrissons par rapport à la période pré-pandémique mais un niveau toujours élevé, ce qui incite à renforcer la couverture vaccinale des nourrissons pour le vaccin contre le méningocoque B ;
- Des niveaux très faibles de circulation des méningocoques de séro-groupe C.

3.3. Vaccins méningococciques disponibles en France

3.3.1. Les vaccins méningococciques dirigés contre les sérogroupes C ou ACWY

Les vaccins antiméningococciques comprennent, entre autres, les vaccins polysidiques et les vaccins polysidiques conjugués. Les vaccins polysidiques conjugués sont des vaccins inactivés et fabriqués avec une protéine de toxine d'une autre bactérie. La protéine conjuguée de ces vaccins est l'anatoxine diphtérique ou un mutant non toxique de l'anatoxine diphtérique, ou encore l'anatoxine tétanique. Les vaccins conjugués offrent l'avantage, par rapport aux vaccins non conjugués d'une réponse immune de type T dépendante, intense et prolongée, y compris chez le nourrisson, permettant la mise en place d'une immunité mémoire et ultérieurement d'un effet rappel. Aucun vaccin méningococcique non con- jugué n'est plus commercialisé en France et leur utilisation n'est plus recommandée du fait de l'induc- tion d'une hyporéactivité risquant d'obérer la réponse immune ultérieure à une vaccination par un vaccin méningococcique conjugué. De plus, les vaccins non conjugués n'agissent pas sur le portage et de ce fait n'induisent pas d'immunité de groupe (18).

Actuellement, cinq vaccins méningococciques conjugués disposent d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) en France dont deux vaccins monovalents ciblant le séro-groupe C (Menjugate et Neisvac) et trois vaccins tétravalents ciblant les sérogroupes A, C, W et Y (Menveo, Nimenrix et Men- quadfi). Les populations éligibles et la posologie diffèrent selon les vaccins (Tableau 3).

En France, la vaccination contre les méningocoques C a été mise en place dans les recommandations générales à partir de 2010 (19). Le calendrier vaccinal prévoyait l'administration d'une seule dose de vaccin méningococcique C pour les nourrissons âgés de 12 à 24 mois associée à un rattrapage jusqu'à 24 ans révolus.

Compte tenu de la circulation *a minima* des sérogroupes A, W et Y en France à cette période, le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé, dès 2012, l'utilisation des vaccins méningococ- ciques conjugués tétravalents uniquement pour les individus à risque d'infections invasives à ménin- gocoques (IIM), les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque et les voyageurs se rendant en zone d'endémie (20). De plus, en 2016, sur la base de la baisse progressive

des taux d'anticorps bactéricides sériques post-vaccinaux avec le temps et de la persistance dans la durée du risque d'infection, le HCSP a recommandé qu'une vaccination de rappel tétravalente ACWY conjuguée soit effectuée tous les cinq ans chez les sujets à risque élevé et durable d'IIM (18).

En 2016 également, constatant que le niveau de couverture vaccinale atteint pour le séro groupe C ne permettait pas de protéger indirectement les nourrissons de moins de 1 an qui sont les plus à risque de contracter une IIM C, le HCSP a recommandé la vaccination des nourrissons dès la première année selon un schéma à une seule dose de primovaccination à 5 mois suivie d'un rappel à 12 mois (18). Cette vaccination est devenue obligatoire chez l'enfant depuis le 1er janvier 2018. Seul le vaccin Neisvac a une autorisation d'utilisation selon un schéma de primovaccination à une seule dose chez le jeune nourrisson à partir de l'âge de 4 mois suivie d'un rappel à 12 mois.

Tableau 3. Vaccins méningococciques dirigés contre les sérogroupe C et ACWY disponibles en France

Type de vaccins	Nom commercial	Population	Remboursement
Monovalent conjugué (Sérogroupe C)	Menjugate 10 µg (GSK Vaccines), conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (21)	Nourrissons à partir de 2 mois	Pris en charge à 65 % par l'Assurance maladie
Monovalent conjugué (Sérogroupe C)	Neisvac (Pfizer), conjugué à l'anatoxine tétanique (22)	Nourrissons à partir de 2 mois	Pris en charge à 65 % par l'Assurance maladie
Tétravalent conjugué (Sérogroupe A, C, W, Y)	Menveo (GSK Vaccines), conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (23)	À partir de 2 ans	Pris en charge à 65 % par l'Assurance maladie dans le cadre des recommandations
Tétravalent conjugué (Sérogroupe A, C, W, Y)	Nimenrix (Pfizer), conjugué à l'anatoxine tétanique (24)	À partir de 6 semaines*	Pris en charge à 65 % par l'Assurance maladie dans le cadre des recommandations
Tétravalent conjugué (Sérogroupe A, C, W, Y)	Menquadfi (Sanofi Pasteur) conjugué à l'anatoxine tétanique (25)	À partir de 12 mois	Pris en charge à 65 % par l'Assurance maladie dans le cadre des recommandations

* En primovaccination : (i) nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 6 mois : 2 doses à 2 mois d'intervalle ; (ii) nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes : 1 dose unique. En rappel, une fois le schéma de primovaccination terminé chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 12 mois : une dose de rappel doit être administrée à l'âge de 12 mois en respectant un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière vaccination.

3.3.2. Les vaccins méningococciques dirigés contre le séro groupe B

La mise au point de vaccins visant à protéger largement contre le séro groupe B a présenté des difficultés du fait que le polyside B d'origine présente d'une part des similitudes antigéniques avec des structures présentes sur certaines protéines cellulaires du cerveau humain faisant craindre une réaction auto-immune s'ils étaient utilisés dans une stratégie de vaccination, et que d'autre part il est peu immunogène. Des vaccins protéiques composés d'un choix de protéines recombinantes sélectionnées pour leurs qualités d'expression, d'immunogénicité et d'induction de protection potentielle vis-à-vis des principales souches virulentes du séro groupe B ont été développés. Ces protéines sont exprimées par de nombreuses souches, indépendamment du séro groupe capsulaire, ce qui permet d'envisager une protection vaccinale non seulement contre plusieurs souches invasives du séro groupe B, mais

également contre d'autres sérogroupes. Deux vaccins de ce type, Bexsero et Trumenba, de composition différente, ont été développés et autorisés dans plusieurs pays dont la France.

Tableau 4. Vaccins méningococciques dirigés contre le séro groupe B disponibles en France

Type de vaccins	Nom commercial	Population	Remboursement
Protéique monovalent (Sérogroupe B)	Bexsero (GSK vaccines) (26)	Nourrissons à partir de 2 mois	Pris en charge à 65 % par l'Assurance maladie
Protéique multicomposé (Sérogroupe B)	Trumenba (Pfizer) (27)	Personnes à partir de 10 ans	Pris en charge à 65 % par l'Assurance maladie dans le cadre des recommandations

Le vaccin protéique Bexsero a obtenu une AMM européenne le 13 janvier 2013 (26) pour l'immunisation active des personnes âgées de 2 mois et plus contre les infections invasives à méningocoque causées par *Neisseria meningitidis* du groupe B.

Le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé en octobre 2013 (28), l'utilisation de ce vaccin à partir de l'âge de 2 mois chez les personnes à risque élevé de contracter une infection invasive à méningocoque du sérogroupe B (IIM B) et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (foyers de cas, épidémie, hyperendémie localisée). La vaccination n'est pas recommandée pour les sujets contact des cas sporadiques des IIM B en sus de la chimioprophylaxie qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires.

La Commission de la transparence dans son avis du 25 juin 2014 (29), a considéré que le service médical rendu du vaccin Bexsero était important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe B, uniquement dans les populations recommandées par le HCSP dans son avis du 25 octobre 2013 et que l'amélioration du service médical rendu était importante (ASMR II).

La vaccination dirigée contre le sérogroupe B a été intégrée dans le calendrier de vaccination des nourrissons en 2022 à la suite des recommandations de la HAS (6) selon le schéma vaccinal suivant : une dose à l'âge de 3, 5 et 12 mois.

Le vaccin Trumenba a obtenu une AMM européenne le 24 mai 2017 (27), pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérogroupe B.

La Commission de la transparence dans son avis du 7 juillet 2021 (30), a considéré que le service médical rendu du vaccin Trumenba est important dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe B des sujets à partir de l'âge de 10 ans, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 3 juin 2021 (7).

3.3.3. Données de co-administration

Une synthèse des données de co-administration des vaccins méningococciques avec les autres vaccins pour lesquels les données disponibles sont favorables est présentée dans le tableau 5.

3.3.3.1. Rappel des données disponibles lors de la précédente évaluation en 2021

Pour rappel, conformément aux données de coadministration disponibles en 2021 et à l'AMM respective des vaccins :

- **Bexsero** peut être administré de manière concomitante avec tous les antigènes vaccinaux suivants, qu'il s'agisse de vaccins monovalents ou combinés : diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae* de type b, poliomyélite inactivée, hépatite B, pneumococcique heptavalent conjugué, rougeole, oreillons, rubéole, varicelle et méningococcique conjugué des sérogroupes A, C, W, Y.
- **Trumenba** peut être administré de manière concomitante avec les vaccins suivants : vaccin adsorbé contenant l'anatoxine tétanique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique et un vaccin coquelucheux acellulaire (dTca), vaccin dTca et poliomyélitique inactivé (dTCa-VPI), vaccin tétravalent contre le papillomavirus humain (HPV4), vaccin méningococcique conjugué des sérogroupes A, C, W et Y (MenACWY).
- **Menveo** peut être inoculé en même temps que les vaccins suivants : vaccin monovalent et vaccin combiné de l'hépatite A et de l'hépatite B, fièvre jaune, fièvre typhoïde (vaccin polysidique Vi), encéphalite japonaise, rage et méningococcique du groupe B (Bexsero). Chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans, il peut être administré avec le dTca, HPV4 et Prevenar. Chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, les données de sécurité et d'immunogénicité de la co-administration de Menveo® avec d'autres vaccins pour enfants ne sont pas disponibles.
- **Nimenrix** peut être co-administré chez les nourrissons, avec les vaccins combinés DTCaP-HepB/Hib et avec le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent. À partir de 1 an et plus, Nimenrix peut être co-administré avec les vaccins suivants : vaccins hépatite A (HepA) et hépatite B (HepB), vaccin rougeole-oreillon-rubéole (ROR), vaccin rougeole-oreillon-rubéole-varicelle (RORV), vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ou vaccin grippal saisonnier sans adjuvant. Durant la seconde année de vie, Nimenrix peut également être co-administré avec les vaccins combinés diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), incluant les vaccins combinés DTCa avec l'hépatite B, la poliomyélite inactivée ou *Haemophilus influenzae* de type b (HepB, P ou Hib), tel que le vaccin DTCaP-HepB/Hib et le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent. Chez les sujets âgés de 9 à 25 ans, Nimenrix peut être co-administré avec le vaccin bivalent contre le papillomavirus humain [types 16 et 18], recombinant (HPV2).
- **Menquadfi** peut être co-administré chez les enfants de 12 à 23 mois avec le vaccin rougeole – oreillons – rubéole (ROR), le vaccin contre la varicelle, les vaccins combinés diphtérie – tétanos – coqueluche acellulaire (DTCa), incluant la combinaison DTCa avec l'hépatite B, la poliomyélite inactivée ou *Haemophilus influenzae* type b, comme par exemple le vaccin DTCa-P-Hép B-Hib (Hib conjugué à la protéine tétanique) et le vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13 valences (PCV13). Chez des enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans, Menquadfi peut-être co-administré avec les vaccins diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (dTca) et papillomavirus humain (recombinant, adsorbé).

L'administration concomitante des vaccins ci-dessus avec d'autres vaccins que ceux énoncés précédemment n'a pas été étudiée.

3.3.3.2. Nouvelles données disponibles depuis la précédente évaluation en 2021

Menquadfi :

- Chez l'adolescent et l'adulte, une étude de phase IIIb (MET59) montre que Menquadfi peut être coadministré avec des vaccins méningococciques B (Bexsero et Trumenba).
- Une étude de phase III, publiée en 2021 (31), évaluait l'immunogénicité de Menquadfi chez des enfants de 12 à 23 mois, co-administré avec des vaccins « pédiatriques » : ROR, varicelle (V), DTCaP-HepB-Hib et pneumocoque (PCV13). La proportion de sujets ayant des taux d'anticorps efficaces (hSBA) $\geq 1/8$ contre chaque séro groupe de méningocoque était similaire dans chacun des groupes : vaccination Menquadfi seul ($\geq 92\%$) comparé à Menquadfi + ROR + V ($\geq 96\%$), Menquadfi seul ($\geq 90\%$) comparé à Menquadfi + DTCaP-HepB-Hib ($\geq 90\%$) et Menquadfi seul ($\geq 91\%$) comparé à Menquadfi + PCV13 ($\geq 84\%$).

Nimenrix :

Chez les adolescents

Deux études ont évalué la réponse immunitaire de Nimenrix en co-administration avec d'autres vaccins chez des adolescents et jeunes adultes :

- L'essai 054 (phase III), étude randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert, évaluant l'immunogénicité et la tolérance de Nimenrix administré seul comparativement à Nimenrix co-administré avec Cervarix chez des filles et jeunes femmes âgées de 9 à 25 ans lors de leur première vaccination (environ 1 000 sujets). Dans cette étude la non-infériorité de l'immunogénicité de Nimenrix associé à Cervarix versus l'administration seule des deux vaccins a été démontrée. De même, la non-infériorité de l'immunogénicité de l'association Nimenrix + Boostrix a été démontrée comparativement à l'administration de Nimenrix seul ou à l'association de Cervarix et Boostrix pour l'ensemble des antigènes à l'exception des antigènes coquelucheux.
- L'essai 098 (phase III), étude randomisée, contrôlée, multicentrique, partiellement en aveugle, comparant l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de Nimenrix administrée seule et d'une dose de Boostrix seule, versus l'administration d'une dose de Nimenrix associée à une dose de Boostrix chez des adolescents et jeunes adultes entre 11 et 25 ans (environ 750 patients). Les résultats concluent que la non-infériorité de l'immunogénicité de la dose de Nimenrix associée à Boostrix comparativement à une dose de Nimenrix administrée seule, a été démontrée. La co-administration ne modifie pas l'immunogénicité vis-à-vis de la diphtérie et le tétanos. Cependant, les réponses immunitaires aux composants de la coqueluche ont été plus faibles lors de la co-administration par rapport à l'administration séparée et n'ont pas atteint le critère de non-infériorité. La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Chez les nourrissons

- L'essai 104 (phase III), étude randomisée, contrôlée, multicentrique en ouvert a été réalisé pour évaluer l'immunogénicité et la persistance de la réponse immunitaire d'une et de deux doses de Nimenrix chez les enfants de 12 à 14 mois, ainsi que pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance de Nimenrix en co-administration avec Prevenar 13 (environ 700 sujets). Dans cette

étude, la non-infériorité de Nimenrix associé à Prevenar 13 versus Nimenrix seul a été démontrée. La non-infériorité de Nimenrix associé à Prevenar 13 versus Prevenar 13 seul a été démontrée.

- L'étude MenACWY-TT-087 étudiait la co-administration de Nimenrix avec Synflorix et Infanrix tetra. Un mois après la primovaccination, tous les nourrissons vaccinés avaient un taux d'anticorps protecteur contre la diphtérie, le tétanos et les 3 types de poliovirus.
- Etude MenACWY-TT-083 : co-administration avec Synflorix et Infanrix tetra. Un mois après la primovaccination, au moins 74,0 % des sujets avaient un taux sérique d'IgG anti-polyosidiques spécifiques $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ contre les 10 sérotypes vaccinaux contenus dans Synflorix. Un mois après la dose de rappel, au moins 91,1 % des sujets avaient un taux sérique d'IgG anti-polyosidiques spécifiques $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ contre les 10 sérotypes vaccinaux contenus dans Synflorix. Un mois après la primovaccination, tous les nourrissons vaccinés avec Infanrix tetra avaient des titres en anticorps $> 0,1 \text{ UI/ml}$ pour le tétanos et la diphtérie, des titres en anticorps > 5 unités ELISA/ml pour chacun des trois antigènes coquelucheux (anatoxine pertussique, hémagglutinine filamenteuse, perictatine). Après primovaccination par Infanrix hexa, 98,5 à 100 % des nourrissons ont développé des titres protecteurs en anticorps contre l'hépatite B $> 10 \text{ mUI/ml}$. Après primovaccination par Infanrix hexa, tous les nourrissons ont développé des titres protecteurs en anticorps anti-PRP $> 0,15 \mu\text{g/ml}$. Un mois après la dose de rappel, tous les nourrissons vaccinés avec Infanrix hexa avaient des titres en anticorps $> 0,1 \text{ UI/ml}$ pour le tétanos et la diphtérie. De même, tous les nourrissons vaccinés avec Infanrix hexa avaient des titres en anticorps > 5 unités ELISA/ml pour chacun des trois antigènes coquelucheux (anatoxine pertussique, hémagglutinine filamenteuse, perctatine). Après la dose de rappel par Infanrix hexa, 97,9 à 100 % des nourrissons ont développé des titres protecteurs en anticorps contre l'hépatite B $> 10 \text{ mUI/ml}$. Après la dose de rappel par Infanrix hexa, tous les nourrissons ont développé des titres protecteurs en anticorps anti-PRP $> 0,15 \mu\text{g/ml}$.

En résumé, les nouvelles données disponibles depuis 2021 ont montré que Menquadfi peut être administré de façon concomitante avec Bexsero (à partir de l'âge de 2 mois) et Trumenba (à partir de l'âge de 10 ans). Elles ont également montré que Nimenrix peut être co-administré avec d'autres vaccins couramment utilisés, en particulier contre le HPV (Cervarix, recommandé en France à partir de l'âge de 11 ans) et contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (Infanrix tetra administrable à partir de l'âge de 16 mois, Infanrix hexa à partir de l'âge de 2 mois).

Tableau 5. Co-administration des vaccins méningococciques avec les autres vaccins pour lesquels les données disponibles sont favorables (source : résumés des caractéristiques des vaccins)

	Bexsero	Trumenba	Menveo	Nimenrix	Menquadfi
Coqueluche acellulaire	+	+	+		+
Diphtérie	+	+	+	+	+
Encéphalite japonaise			+		
Fièvre jaune			+		
Fièvre typhoïde			+		
Grippe saisonnière				+	
<i>Haemophilus influenzae</i> B	+			+	+
Hépatite A			+	+	
Hépatite B	+		+	+	+
Méningocoques	+	+	+		+*
Oreillons	+			+	+
Papillomavirus		+	+	+*	+
Pneumocoque	+			+ (Nourrisson)	+
Polio inactivé	+	+		+	+
Rage			+		
Rougeole	+			+	+
Rubéole	+			+	+
Tétanos	+	+	+ (Adolescents)	+	+
Varicelle	+			+	+

*données obtenues depuis 2021, date de la précédente évaluation

Bien que l'ensemble des vaccinations n'aient pas été spécifiquement étudiées, l'ensemble des données d'immunogénicité analysées dans ce chapitre sont en faveur d'une administration concomitante des vaccins méningococciques avec les autres vaccins.

Conformément à leur AMM, les vaccins Bexsero, Trumenba, Menveo, Nimenrix et Menquadfi peuvent être co-administrés avec la plupart des vaccins utilisés chez les nourrissons, les jeunes enfants et les adolescents (notamment DTPCa et HPV) et les vaccins méningococciques ACWY et B peuvent être administrés concomitamment.

3.3.4. Données d'interchangeabilité

Lors de la précédente évaluation en 2021, aucune donnée concernant l'interchangeabilité entre **Bexsero et Trumenba** n'avait été identifiée et aucune donnée plus récente n'a été identifiée dans le cadre de cette évaluation.

Concernant **Menquadfi**, les principales données identifiées sont les suivantes :

- Dans deux études, le vaccin Menquadfi a montré sa capacité à rappeler la réponse immunitaire induite par une primovaccination (monovalente ou tétravalente) :
 - L'étude MET51 a montré l'immunogénicité d'une dose de Menquadfi chez des nourrissons primovaccinés avec un vaccin monovalent C (Neisvac ou Menjugate) et a montré la capacité d'effet de rappel du vaccin Menquadfi à la suite d'une primovaccination par l'un des vaccins monovalents disponibles en France.
 - L'étude MET56 a montré l'immunogénicité d'une dose de rappel unique de Menquadfi chez les sujets âgés de 15 ans et plus, ayant auparavant reçu un vaccin tétravalent méningococcique à 10 ans ou plus et dans les 4 à 10 ans avant le début de l'étude, quel que soit le vaccin tétravalent utilisé pour la primovaccination.
- Au total, 4 études de phase III (MET62, MET56, MET59 et MEQ00066 en cours) ont été conduites afin d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance de Menquadfi utilisé en rappel après une première dose d'un autre vaccin tétravalent méningococcique chez les enfants (âgés de 4 à 5 ans), chez les adolescents et jeunes adultes (âgés de 13 à 26 ans) et chez les personnes âgées (≥ 59 ans). Les résultats disponibles de ces études montrent la capacité d'effet de rappel du vaccin Menquadfi permettant d'induire une immunogénicité satisfaisante quel que soit le vaccin tétravalent méningococcique utilisé précédemment. Chez les enfants vaccinés 3 ans auparavant avec Menquadfi ou Nimenrix, l'étude MET62 a mis en évidence l'effet de rappel d'une dose unique de Menquadfi avec une réponse immunitaire sur l'ensemble des sérogroupes A, C, Y et W (titres hSBA $\geq 1:8$ chez plus de 97 % des vaccinés).
- Chez les adolescents et adultes jeunes, les résultats de l'étude MET56 ont montré l'immunogénicité d'une dose de rappel unique de Menquadfi chez les sujets âgés de 15 ans et plus, ayant auparavant reçu un vaccin tétravalent méningococcique (Menactra ou Menveo) à 10 ans ou plus et dans les 4 à 10 ans avant le début de l'étude, quel que soit le vaccin tétravalent utilisé pour la primovaccination. Dans cette population, une dose unique de Menquadfi a également induit une réponse de rappel satisfaisante objectivée par une réponse sérologique chez plus de 75 % des adolescents et jeunes adultes antérieurement vaccinés avec Menquadfi ou Menveo 3 à 6 ans auparavant (MET59).

Concernant **Nimenrix**, les principales données identifiées sont les suivantes :

- L'administration d'une dose de rappel de Nimenrix, dix ans après une primovaccination, chez les sujets primovaccinés, âgés de 12 mois à 55 ans, avec un vaccin monovalent (Meningitec), un vaccin tétravalent méningococcique non conjugué (Mencevax) ou par Nimenrix entraîne des réponses immunitaires robustes, un mois après l'administration de la dose de rappel, quel que soit le vaccin administré lors de la primovaccination.
- Une étude (essai 106 de phase III) a évalué l'immunogénicité de Nimenrix, 1 mois après la dose de rappel administrée 6 ans après une primovaccination réalisée par Menitorix (vaccin conjugué anti-*Haemophilus influenzae* type b (conjugué à l'anatoxine tétanique) et contre les méningocoques du séro groupe C (conjugué à l'anatoxine tétanique)) ou par les vaccins Hiberix (vaccin conjugué anti-*Haemophilus influenzae* de type b) et Meningitec à l'âge de 12-18 mois. Au total, 119 sujets ont été vaccinés par Nimenrix dans le groupe Menitorix et 37 sujets dans le groupe Meningitec + Hiberix. Les résultats montrent une réponse immunitaire robuste dans les 2 groupes.

En résumé, aucune donnée n'a été identifiée concernant l'interchangeabilité des vaccins monovalents dirigés contre le séro groupe B entre eux (Bexsero, Trumenba). Conformément au calendrier vaccinal en vigueur, les personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec l'un des vaccins doivent le poursuivre avec le même vaccin.

Concernant les vaccins méningococciques ACWY (Menquadfi, Nimenrix, Menveo), plusieurs études démontrent leur capacité d'effet de rappel satisfaisant après une primovaccination par des vaccins tétravalents et, pour Nimenrix et Menquadfi, après une primovaccination avec un vaccin contre le méningocoque de séro groupe C. Conformément au RCP (résumé des caractéristiques du produit) des vaccins, les trois vaccins tétravalents peuvent être administrés en dose de rappel pour les personnes ayant reçu une primovaccination avec un autre vaccin méningococcique conjugué.

A noter cependant que les résultats des études sur l'interchangeabilité d'une dose de rappel avec Menquadfi chez les nourrissons âgés de 12 à 23 mois après une première dose de Nimenrix ne sont pas disponibles à ce jour.

3.4. Stratégies vaccinales contre les méningocoques

3.4.1. Evolution des recommandations en France

En France, la vaccination contre les méningocoques C a été mise en place dans les recommandations générales à partir de 2010 (19). Le calendrier vaccinal prévoyait l'administration d'une seule dose de vaccin méningococcique C pour les nourrissons âgés de 12 à 24 mois associée à un rattrapage jusqu'à 24 ans révolus.

Compte tenu de la circulation *a minima* des séro groupes A, W et Y en France à cette période, le HCSP a recommandé dès 2012 l'utilisation des vaccins méningococciques conjugués tétravalents uniquement pour les individus à risque d'IIM (déficit en complément, traitement anti-C5, déficit en properdine, asplénie, greffe de cellules souches hématopoïétiques), les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque et les voyageurs se rendant en zone d'endémie (20).

En 2016, constatant que le niveau de couverture vaccinale atteint pour le séro groupe C ne permettait pas de protéger indirectement les nourrissons de moins de 1 an qui sont les plus à risque de contracter une IIM C, le HCSP a recommandé la vaccination des nourrissons dès la première année selon un schéma à une seule dose de primovaccination à 5 mois suivie d'un rappel à 12 mois (18). Cette vaccination est devenue obligatoire chez l'enfant depuis le 1er janvier 2018. Pour les individus vaccinés à l'âge du nourrisson, compte tenu du manque de données disponibles sur la durée de protection et de l'absence d'échec vaccinal observé chez ces individus à l'adolescence, le HCSP n'a pas recommandé la mise en place, dès 2016, d'une vaccination de rappel à l'adolescence, en précisant toutefois que cette position pourra être réévaluée en fonction de l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale (18).

Compte tenu de l'évolution de l'épidémiologie des IIM W en France, une recommandation vaccinale contre les IIM W avec un vaccin tétravalent dans les situations d'hyperendémie a été publiée en février 2019 (32). Cette recommandation a permis d'établir des critères de décision spécifiques au méningocoque W, qui justifieraient des interventions de vaccination localisées en cas de survenue de nouveaux foyers de cas groupés ou d'hyperendémicité.

En 2013, sur la base de l'analyse des données de tolérance, d'immunogénicité, de couverture des souches invasives circulantes et sur la nécessité d'apporter une protection durable chez les personnes à risque élevé de contracter une IIM et pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (foyers de cas, épidémie, hyperendémie localisée), le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a uniquement recommandé la vaccination dirigée contre le séro groupe B dans ces groupes spécifiques. Pour la population générale, le HCSP n'a pas recommandé l'utilisation du vaccin pour la prévention des IIM B en France chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte (28).

En 2021, dans le contexte de la simplification du schéma de vaccination pour différentes tranches d'âge et de l'évolution épidémiologique de ces infections, la Haute Autorité de Santé a évalué l'opportunité de modifier la stratégie de prévention des infections invasives à méningocoque et a précisé la place de Bexsero dans cette stratégie (6). Au vu de l'ensemble des éléments pris en considération, la HAS a recommandé de vacciner tous les nourrissons, qui constituent la classe d'âge la plus vulnérable à ces infections invasives à méningocoque B, en utilisant Bexsero selon le schéma de l'AMM (2 doses plus une dose de rappel).

Un résumé de ces recommandations est présenté dans le tableau 6, ci-dessous.

Tableau 6. Evolution des recommandations vaccinales concernant les infections invasives à méningocoques de sérogroupes ACWY et B en France

Année de mise en place	Vaccination contre les méningocoques C	Vaccination contre les méningocoques ACWY	Vaccination contre les méningocoques B
2010	Recommandation vaccinale 1 dose Nourrissons 12 à 24 mois + Rattrapage jusqu'à 24 ans		
2012		Recommandation vaccinale 1 dose + rappel tous les 3/5 ans Personnes à risque	
2013			Recommandation vaccinale Personnes à risque Situation d'hyperendémie
2016	Recommandation vaccinale 2 doses Nourrissons 5 mois + rappel à 12 mois Rattrapage jusqu'à 24 ans avec dose unique		
2018	Vaccination obligatoire 2 doses Nourrissons 5 mois + rappel à 12 mois Recommandation vaccinale Rattrapage jusqu'à 24 ans avec dose unique		
2019		Recommandation vaccinale Situation d'hyperendémie de cas d'IIM W	
2022			Recommandation vaccinale 3 doses Nourrissons 3, 5 mois + rappel à 12 mois

3.4.2. Recommandations générales actuellement en vigueur

La vaccination contre les IIM de sérogroupe C (une dose à 5 mois ainsi qu'une deuxième dose à 12 mois) est obligatoire pour tous les enfants nés depuis le 1er janvier 2018. À partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans révolus, la vaccination est recommandée, selon un schéma à une dose unique, avec un vaccin conjugué méningococcique C pour les nourrissons, enfants, adolescents et jeunes adultes n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure (3).

La vaccination contre les IIM de sérogroupe B par Bexsero est recommandée chez l'ensemble des nourrissons selon le schéma suivant : première dose à l'âge de 3 mois, deuxième dose à 5 mois et dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12). La vaccination peut toutefois être initiée dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 2 ans. Deux doses de primovaccination doivent être administrées à au moins deux mois d'intervalle et une dose de rappel est nécessaire (3).

3.4.3. Recommandations particulières actuellement en vigueur

Pour les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-complément, porteuses d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques : la vaccination est recommandée par un vaccin tétravalent conjugué ACWY et par un vaccin contre les IIM de sérogroupe B. Pour ces personnes, un rappel de vaccin tétravalent conjugué ACWY et de vaccin contre les IIM de sérogroupe B est recommandé tous les 5 ans.

Si la personne a reçu antérieurement un vaccin tétravalent polysidique non conjugué ACWY ou un vaccin polysidique non conjugué A+C, un délai de 3 ans est recommandé avant de la vacciner avec un vaccin tétravalent conjugué ACWY.

La vaccination contre le méningocoque B et contre les méningocoques ACWY est également recommandée pour l'entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM (3).

3.4.4. Recommandations pour les professionnels actuellement en vigueur

La vaccination contre les IIM de sérogroupe B et de sérogroupe ACWY est recommandée chez les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque (3).

3.4.5. Recommandations autour d'un ou plusieurs cas d'IIM actuellement en vigueur

La vaccination autour d'un cas d'IIM est détaillée dans l'instruction N°DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque (33).

Recommandations autour d'un cas d'IIM de sérogroupe A, C, W, Y

La vaccination est recommandée pour les sujets contact d'un cas d'IIM de sérogroupe A, C, W ou Y dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque : vaccin conjugué méningococcique C dès l'âge de 2 mois en cas d'IIM due au sérogroupe C ; vaccin tétravalent conjugué ACWY en cas d'IIM liée aux sérogroupe A, C, W, Y à partir de l'âge

de 6 semaines (Nimenrix) ou 2 ans (Menveo). La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les dix jours après le dernier contact avec le cas index.

Recommandations dans le cadre de situations impliquant plus d'un cas d'IIM de séro groupe A, C, W, Y

La vaccination contre les IIM de sérogroupes A, C, W, Y peut être recommandée pour des populations cibles en cas de foyers d'hyperendémie.

Recommandations dans le cadre de situations impliquant plus d'un cas d'IIM de séro groupe B

La vaccination contre les IIM de séro groupe B est recommandée pour des populations cibles dans le cadre de situations spécifiques notamment épidémique et d'hyperendémie. Elle n'est pas recommandée pour les sujets contact de cas sporadiques d'IIM B en sus de la chimioprophylaxie qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires. Les indications de vaccination autour de cas groupés figurent dans l'instruction relative à la prophylaxie des IIM citée précédemment.

La vaccination contre les IIM C avec un vaccin conjugué est obligatoire pour tous les nourrissons à l'âge de 5 mois avec 1 dose de vaccin méningococcique C, suivie d'1 dose de rappel à 12 mois. À partir de 1 an, la vaccination est recommandée pour toutes les personnes âgées de 12 mois à 24 ans révolus, n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure, avec une dose unique de vaccin méningococcique C.

La vaccination contre les IIM B est recommandée pour tous les nourrissons, avec une dose de vaccin Bexsero® à l'âge de 3 mois, une à l'âge de 5 mois, et une à l'âge de 12 mois (M3, M5, M12).

La vaccination contre les IIM ACWY et B est également recommandée dans des situations particulières, notamment chez les personnes à risque élevé d'IIM et leur entourage, ainsi que chez les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque.

La vaccination autour d'un cas d'IIM est détaillée dans l'instruction N°DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

3.5. Recommandations internationales

Le Tableau 7. Résumé des stratégies des vaccinations méningococciques C, ACWY et B à l'international présenté ci-dessous résume pour un ensemble de pays (n = 25), les stratégies vaccinales dirigées contre les méningocoques des sérogroupes C, ACWY et B.

La vaccination monovalente C seule est recommandée en population générale (nourrissons et/ou adolescents, hors groupes ou situations particulières) dans les cinq pays européens suivants : Portugal (2006) (34), Allemagne (2006) (35), France (2010) (19), Hongrie (2017), Pologne (2019) (36, 37).

La vaccination tétravalente ACWY combinée à la vaccination monovalente C, en population générale (nourrissons et/ou adolescents, hors groupes ou situations particulières) a été adoptée dans cinq pays : Grèce (2011), Irlande (2019) (38), Espagne (2019) (39), Canada (2008) (40, 41) et Royaume-Uni (2015) (42).

La vaccination tétravalente ACWY en remplacement de la vaccination monovalente C a été introduite progressivement en population générale (nourrissons et/ou adolescents, hors groupes ou situations particulières) entre 2005 et 2023 dans les pays suivants : République Tchèque (2018), Pays-Bas (2018) (43), Belgique (2019) (44), Chypre (2019), Malte (2020), Slovaquie (2021), Suisse (2022) (45), Islande, Autriche (46) et Luxembourg (2023), et hors Union-Européenne : Etats-Unis (2005) (47), Chili (2014) (48) et Australie (2018/2019) (49).

La vaccination dirigée contre le séro groupe B est, en 2024, recommandée en population générale (nourrissons et/ou adolescents, hors groupes ou situations particulières) dans 12 pays européens. Les premiers pays à avoir introduit la vaccination dirigée contre le séro groupe B sont l'Irlande (2016) (38) et l'Italie (2017) (50). En 2018, l'Autriche (46), la Lituanie (51) et le Luxembourg (52) ont intégré la vaccination dirigée contre le séro groupe B. En Lituanie, c'est le seul vaccin méningococcique à être recommandé. En 2020, trois nouveaux pays établissent cette recommandation : la République Tchèque, Malte et le Portugal (34) ; suivis de la France en 2022 (3). L'Espagne (53) et la Slovaquie complètent la liste des pays ayant introduit la vaccination dirigée contre le séro groupe B dans leur programme national de vaccination en 2023. En 2024, l'Allemagne introduit la vaccination dirigée contre le séro groupe B chez les nourrissons (54). La Suisse a introduit, cette même année, une vaccination dirigée contre le séro groupe B chez les nourrissons et les adolescents (45). Au niveau international, le Royaume-Uni (2015) (42), les Etats-Unis (2015) (47) et l'Australie (2020) (49) ont également une stratégie vaccinale dirigée contre le séro groupe B.

Parmi les pays cités ci-dessus, les recommandations vaccinales de lutte contre les méningocoques ont un caractère obligatoire dans 2 pays : la France et les Etats-Unis. Il faut cependant noter qu'aux Etats-Unis, l'obligation de vaccination se restreint à certains Etats, pour l'entrée au lycée, et ne concerne que la vaccination tétravalente ACWY des adolescents. En France, seule la vaccination dirigée contre le séro groupe C est obligatoire chez les nourrissons.

En Europe, dix pays ne possèdent pas de programme national de vaccination concernant les IIM. Il s'agit de la Bulgarie, la Croatie, le Danemark, l'Estonie, la Finlande, la Lettonie, la Norvège, la Roumanie, la Slovénie et la Suède. En Norvège, la vaccination contre les infections à méningocoque ne fait pas partie du programme national d'immunisation. Elle est cependant conseillée chez les 16-19 ans, mais reste à la charge de la personne (55). L'Estonie recommande l'initiation d'un traitement antibiotique en cas d'IIM (56). En Suède (57) et en Finlande (58), la vaccination méningococcique est conseillée pour les personnes à risque. Les personnes contact d'un cas d'IIM se voient offrir la vaccination en Finlande, tandis qu'en Suède, un traitement antibiotique préventif leur est proposé. C'est également le cas en Slovénie, où seul un traitement antibiotique est administré aux personnes contact d'un cas d'IIM (59). Les stratégies de prévention et de contrôle des IIM en place au Danemark (60), en Croatie, en Roumanie et Lettonie sont la chimioprophylaxie et la vaccination des proches en prévention d'apparition des cas secondaires (61). Aucune information relative à la politique de gestion des cas d'IIM en Bulgarie n'a été identifiée.

Tableau 7. Résumé des stratégies des vaccinations méningococciques C, ACWY et B à l'international

Pays	Vaccination anti-méningococcique C, ACWY	Vaccination anti-méningococcique B
Allemagne	Nourrissons : 1 dose de MenC à 12 mois avec rattrapage jusqu'à 17 ans inclus Adolescents : non recommandée	Nourrissons : 3 doses à 2, 4 et 12 mois Adolescents : non recommandée
Australie	Nourrissons : 1 dose de MenACWY à 12 mois Adolescents : 1 dose de MenACWY de 14 à 16 ans avec rattrapage jusqu'à 19 ans inclus	Nourrissons : 3 doses à 2, 4, et 12 mois (restreint à l'Australie du Sud)

		Adolescents : 2 doses à 15 ans (restreint à l'Australie du Sud)
Autriche	Nourrissons : 1 dose de MenACWY entre 13 et 15 mois Adolescents : 1 dose de MenACWY entre 10 et 13 ans	Nourrissons : 3 doses à 3, 4 et 5 mois + 1 dose de rappel entre 13 et 15 mois Adolescents : non recommandée
Belgique	Nourrissons : 1 dose de MenACWY à 15 mois Adolescents : 1 dose de MenACWY de 14 à 16 ans	Nourrissons : non recommandée Adolescents : non recommandée
Canada	Nourrissons : 1 dose de MenC à 12 mois (variables selon les provinces) Adolescents : 1 dose de MenACWY de 14 à 15 ans (variations selon provinces)	Nourrissons : non recommandée Adolescents : non recommandée
Chili	Nourrissons : 1 dose de MenACWY à 12 mois Adolescents : non recommandée	Nourrissons : non recommandée Adolescents : non recommandée
Chypre	Nourrissons : 1 dose de MenACWY à 12 mois Adolescents : non recommandée	Nourrissons : non recommandée Adolescents : non recommandée
Espagne	Nourrissons : 2 doses de MenC à 4 et 12 mois Adolescents : 1 dose de MenACWY à 12 ans avec rattrapage jusqu'à 18 ans inclus	Nourrissons : 3 doses à 2, 4 et 12 mois Adolescents : non recommandée
Etats-Unis	Nourrissons : non recommandée Adolescents : 1 dose de MenACWY de 11 à 12 ans et 1 dose de rappel à 16 ans	Nourrissons : non recommandée Adolescents : 2 doses de 16 à 18 ans avec rattrapage jusqu'à 23 ans
France	Nourrissons : 2 doses de MenC à 5 et 12 mois Adolescents : non recommandée	Nourrissons : 3 doses à 3, 5 et 12 mois Adolescents : non recommandée
Grèce	Nourrissons : 1 dose de MenC à 12 mois avec rattrapage jusqu'à 10 ans inclus Adolescents : 1 dose de MenACWY de 11 à 12 ans avec rattrapage jusqu'à 18 ans inclus	Nourrissons : non recommandée Adolescents : non recommandée
Hongrie	Nourrissons : 3 doses de MenC à 2, 4 et 15 mois Adolescents : non recommandée	Nourrissons : non recommandée Adolescents : non recommandée
Irlande	Nourrissons : 2 doses de MenC à 6 et 13 mois Adolescents : 1 dose de MenACWY entre 12 et 13 ans	Nourrissons : 3 doses à 2, 4 et 12 mois Adolescents : non recommandée
Islande	Nourrissons : 1 dose de MenACWY à 12 mois Adolescents : non recommandée	Nourrissons : non recommandée Adolescents : non recommandée
Italie	Nourrissons : 1 dose de MenACWY à 12 mois Adolescents : 1 dose de MenACWY entre 12 et 18 ans	Nourrissons : 4 doses à 3, 4, 6 et 13 mois Adolescents : non recommandée
Lituanie	Nourrissons : non recommandée Adolescents : non recommandée	Nourrissons : 3 doses à 3, 5 et entre 12 et 15 mois Adolescents : non recommandée
Luxembourg	Nourrissons : 1 dose de MenACWY à 13 mois	Nourrissons : 3 doses à 3, 5 et 12 mois

	Adolescents : 1 dose de MenACWY entre 15 et 16 ans	Adolescents : non recommandée
Malte	Nourrissons : 2 doses de MenACWY à 3 et 13 mois Adolescents : 1 dose de MenACWY entre 14 et 16 ans	Nourrissons : 3 doses à 2, 4 et 12 mois Adolescents : non recommandée
Pays-Bas	Nourrissons : 1 dose de MenACWY à 14 mois Adolescents : 1 dose de MenACWY à 14 ans	Nourrissons : non recommandée Adolescents : non recommandée
Pologne	Nourrissons : 3 doses de MenC à 2, 4 et 12 mois Adolescents : 1 dose de MenC	Nourrissons : non recommandée Adolescents : non recommandée
Portugal	Nourrissons : 1 dose de MenC à 12 mois Adolescents : non recommandée	Nourrissons : 3 doses à 2, 4 et 12 mois Adolescents : non recommandée
République tchèque	Nourrissons : 1 dose de MenACWY entre 12 et 15 mois Adolescents : 1 dose de MenACWY entre 14 et 15 ans	Nourrissons : 3 doses entre 2 et 3 mois, 4 et 6 mois et 12 et 15 mois Adolescents : 2 doses entre 14 et 15 ans
Royaume-Uni	Nourrissons : 1 dose de MenC à 12 mois Adolescents : 1 dose de MenACWY de 13 à 15 ans	Nourrissons : 3 doses à 2, 4 et 12 mois Adolescents : non recommandée
Slovaquie	Nourrissons : 1 dose de MenACWY entre 12 et 15 mois Adolescents : 1 dose de MenACWY entre 14 et 15 ans	Nourrissons : 3 doses à 2 mois, entre 4 et 5 mois + 1 dose de rappel entre 12 et 15 mois Adolescents : 1 dose entre 14 et 15 ans (rattrapage)
Suisse	Nourrissons : 1 dose de MenACWY entre 12 et 18 mois Adolescents : 1 dose entre 11 et 15 ans	Nourrissons : 3 doses à 3, 5 mois + 1 dose de rappel entre 12 et 18 mois Adolescents : 2 doses entre 11 et 15 ans

Au niveau international et au sein de l'Europe, une diversité des stratégies vaccinales ou des recommandations sur la gestion des IIM des sérogroupes ACWY et B a été observée. A noter que la majorité des pays ont mis en place une vaccination tétravalente chez les nourrissons (selon un schéma à une dose à 12 mois dans la majorité des pays) et/ou les adolescents (à des tranches d'âge variables en fonction des pays). En revanche, la vaccination du séro-groupe B à l'adolescence n'a été adoptée que dans cinq pays pour lesquels cette information a été retrouvée (Australie, Etats-Unis, République tchèque, Slovaquie, Suisse).

3.6. Résultats de la revue de la littérature

Conformément à la note de cadrage, une analyse systématique de la littérature a été effectuée et a porté sur les thématiques suivantes : les mesures d'impacts directs et indirects (*vaccine effectiveness* et *vaccine efficacy*), l'effet sur le portage et l'immunité de groupe, l'immunogénicité et la durée de la protection immunitaire des vaccins tétravalents ACWY et des vaccins dirigés contre le séro-groupe B

disponibles en France. Cette analyse systématique de la littérature inclut les articles publiés postérieurement aux précédentes recommandations de la HAS, de 2021, concernant les stratégies de vaccination pour la prévention des IIM (5). La déclinaison en format PICOT des questions d'évaluation est décrite dans les tableaux 1 et 2 de l'annexe 2.

3.6.1. Vaccins méningococciques dirigés contre les sérogroupe ACWY

3.6.1.1. Données d'efficacité vaccinale, d'impact et d'immunité de groupe

Efficacité vaccinale (*vaccine efficacy*)

A l'issue de l'analyse de la littérature, aucune nouvelle étude clinique évaluant l'efficacité vaccinale des vaccins méningococciques, notamment contre la survenue d'IIM dues aux sérogroupe ACWY, n'a été identifiée depuis les précédentes recommandations de la HAS en 2021. En effet, avant leur mise sur le marché, les vaccins méningococciques sont évalués selon un corrélat de protection établi sur la base d'un seuil en titre bactéricide de sérum.

Efficacité vaccinale en vie réelle et immunité de groupe

Pour rappel, lors de sa précédente recommandation relative à la révision de la stratégie vaccinale et à la place des vaccins méningococciques tétravalents, la HAS avait souligné que dans les pays où le vaccin méningococcique tétravalent ACWY conjugué était utilisé en routine, il a été observé un effet direct sur les IIM W, mais également un bénéfice indirect dans les populations non vaccinées. Cette vaccination a également montré son efficacité dans les situations d'hyperendémie d'IIM W.

Depuis cette dernière recommandation, d'autres études évaluant l'efficacité en vie réelle et les impacts (directs et indirects, contre la survenue d'IIM notamment) de la vaccination tétravalente ACWY ont été conduites et ont fait l'objet de publications. Une revue conduite par Villena *et al.* (62) publiée en 2023 (en collaboration avec le laboratoire Pfizer) avait pour objectif de résumer les données actuelles sur l'impact et l'efficacité vaccinale (EV) en vie réelle du vaccin MenACWY-TT dans plusieurs pays (Chili, Royaume-Uni, Pays-Bas et Australie) après son introduction dans les programmes nationaux de vaccination en réponse notamment à l'augmentation des cas d'IIM du sérogroupe W. Les auteurs ont extrait les données pour l'estimation des réductions du taux d'incidence (IRR) et d'EV à partir des publications (Royaume-Uni et Pays-Bas) ou ont refait des analyses à partir des données disponibles (Chili et Australie).

Au Royaume-Uni

Les résultats sont basés sur l'étude de Campbell *et al.* (63), qui a modélisé les impacts directs et indirects sur une période de quatre ans (2015-2019) de la mise en place de la vaccination tétravalente chez les adolescents en réponse à l'épidémie d'IIM-W (ST-91). L'efficacité vaccinale contre les sérogroupe CWY était de 94 % (IC à 95 % : 80 ; 99), de 94 % (IC à 95 % : 76 ; 99) contre le sérogroupe W et de 82 % (IC à 95 % : 16 ; 98) contre le sérogroupe Y, après l'injection d'une dose unique de vaccin MenACWY-TT chez les enfants âgés de 13-14 ans. **Cette efficacité vaccinale, pour le niveau de couverture vaccinale obtenue, correspondait à une réduction des cas d'IIM C, W et Y entre 65 % (IC à 95 % : 24 ; 83) et 89 % (IC à 95 % : -1 ; 99) dans la cohorte des 14-18 ans éligibles à la vaccination. Les diminutions du taux d'incidence des IIM dans les groupes d'âge non éligibles**

à la vaccination, correspondant à l'impact indirect de la vaccination, n'ont pas été rapportées. Il faut noter également un taux de couverture vaccinale de MenACWY-TT élevé, il était de 83 % au cours des quatre premières années du programme de vaccination.

Aux Pays-Bas

L'étude menée par Ohm *et al.* (64), publiée en 2022, a décrit les impacts directs et indirects du programme de vaccination, entre 2018 et 2020, à la suite de la mise en place de la vaccination tétravalente. En effet, à la suite de l'épidémie d'IIM due au séro groupe W en 2018, la vaccination Men C chez les nourrissons âgés de 14 mois a été remplacée par la vaccination MenACWY. De plus, une campagne de masse ciblant les adolescents de 14 à 18 ans a également été mise en place en 2018-2019. Au total, 884 cas d'IIM, tous sérogroupes confondus, ont été déclarés pendant la période 2014-2015 à 2019-2020. A noter que depuis 2020, la vaccination MenACWY est recommandée chez les adolescents âgés de 14 ans.

L'EV a été estimée à l'aide de la *screening method* et la réduction du taux d'incidence en comparant les taux d'incidence avant (juillet 2017 - mars 2018) et après (juillet 2019 - mars 2020) la mise en place de la vaccination tétravalente. Il faut noter que l'EV n'a pu être estimée que contre la survenue d'IIM dues au séro groupe W du fait de l'absence de cas d'IIM dues aux sérogroupes A, C et Y au sein des populations éligibles à la vaccination. Ainsi, l'EV d'une dose unique du vaccin MenACWY-TT contre la survenue d'IIM W était de 92 % (IC à 95 % : -20 ; 99,5) chez les nourrissons éligibles à la vaccination (14 mois). Chez les adolescents, aucun cas d'IIM dues au séro groupe W n'a été rapporté dans les deux ans suivant la vaccination MenACWY-TT. Cette EV correspondait à **une réduction globale du taux d'incidence des cas d'IIM dues au séro groupe W de 61 % (IC à 95 % : 40 ; 74) ; dans le groupe d'âge éligible à la vaccination, la réduction était de 82 % (IC 95 % : 18 ; 96). Il a également été observé un impact indirect de la vaccination contre les IIM dues au séro groupe W chez les sujets âgés non éligibles à la vaccination (adultes âgés de 45-64 ans et ceux âgés de 65 ans et plus), la réduction du taux d'incidence retrouvée dans la population non éligible à la vaccination était de 57 % (IC à 95 % : 34 ; 72).**

Les auteurs de la revue de 2023 (62) rappellent en outre qu'en 2019, le taux de couverture vaccinale était élevé. Pour les nourrissons de 14 mois, ce taux était de 93 % et de 86 % chez les 14-18 ans (après une campagne de vaccination de masse menée au sein de cette population).

Au Chili

Une étude conduite par Villena *et al.* (65) en 2022, a dressé un état des lieux de la situation après la mise sur le marché des vaccins méningococciques conjugués. L'objectif de cette étude était de décrire les cas d'IIM au Chili entre 2009 et 2019, et d'analyser leur évolution sept ans après l'introduction des vaccins tétravalents (MenACWY) dans la stratégie vaccinale. A noter qu'une campagne de vaccination a été mise en œuvre d'octobre 2012 à décembre 2013 en ciblant les enfants âgés de 9 mois à 4 ans et, en janvier 2014, le vaccin tétravalent a été introduit dans le programme national de vaccination avec une dose à 12 mois. Au cours de la période 2009-2019, 1 132 cas d'IIM ont été confirmés, dont 46,8 % (n = 530) étaient dus au séro groupe W ; 33,8 % (n = 383) au séro groupe B ; 5,8 % (n = 66) aux sérogroupes C et Y chacun.

Tous sérogroupes confondus, l'incidence globale médiane était de 0,6/100 000 habitants entre 2009 et 2019. Un pic à 0,83/100 000 a été atteint en 2014, suivi d'une baisse constante allant de 0,7 à 0,4/100 000 entre 2015 et 2019. En ce qui concerne le séro groupe W uniquement, principale cause d'IIM entre 2012 et 2018, l'incidence médiane était de 0,01/100 000 en 2009. Ce taux avait ensuite

augmenté à 0,56/100 000 en 2014 suivi d'une baisse régulière après la mise en place de la vaccination MenACWY chez les nourrissons pour atteindre 0,16/100 000 en 2019. L'impact de la vaccination a été plus marqué chez les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans et les adultes de 60 ans et plus, avec un pic d'incidence de 8,6 ; 1,4 et 0,8/100 000 habitants, respectivement avant la mise en place de la vaccination tétravalente, puis diminuant de façon significative en 2019 pour atteindre 2,0 chez les nourrissons, 0,1 chez les moins de 5 ans et 0,2/100 00 habitants chez les adultes de 60 ans et plus.

Les auteurs de la revue de 2023 (62) ont estimé la réduction du taux d'incidence des cas d'IIM W après l'introduction d'une dose unique de MenACWY-TT à 92 % (IC à 95 % : 42 % ; 99 %) chez les nourrissons (population éligible à la vaccination) et à 41 % chez la population non éligible à la vaccination. Par ailleurs, la réduction du taux d'incidence des cas d'IIM C, W et Y était de 46 % (IC à 95 % : 19 % ; 64 %) chez l'ensemble de la population éligible et non éligible à la vaccination et de 45 % (IC à 95 % : 14 % ; 65 %) chez les populations non éligibles à la vaccination (effet indirect). Il faut noter également que la couverture vaccinale était élevée avec une couverture médiane entre 2013 et 2019 de 94,3 % (83-97 %), 83 % avec le schéma à deux doses entre octobre 2012 et décembre 2013 et 95 % entre 2014-2019 avec la mise en place du schéma à une dose.

En Australie

À la suite de l'augmentation de l'incidence des cas d'IIM, principalement due aux sérogroupes W et Y, la vaccination par MenACWY a été mise en place en remplacement de la vaccination MenC à 12 mois en 2018 et chez les 14-16 ans en 2019. Le taux de couverture vaccinale en 2020 était : à l'âge de 12 mois, 95,0 % à l'âge de 15 à 19 ans, 74,3 % chez les adolescents de 17 ans. **Une dose unique de MenACWY était associée à une réduction de l'incidence des IIM dues aux sérogroupes CWY de 83 % (IC à 95 % : 61 ; 93) chez les nourrissons et les adolescents/jeunes adultes éligibles à la vaccination. Contre le séro groupe W uniquement, la réduction de l'incidence observée était de 90 % (IC à 95 % : 66 ; 97). Au sein de la population non éligible à la vaccination (groupe d'âge non précisé), la réduction du taux d'incidence des IIM dues aux sérogroupes C, W et Y était de 53 % (IC à 95 % : 40 ; 63) et de 57 % (IC à 95 % : 40 ; 69) contre le séro groupe W uniquement (62).**

Effet sur le portage

Aucun essai contrôlé randomisé postérieur aux publications de Read *et al.* (66, 67) n'a été identifié depuis les précédentes recommandations de la HAS en 2021.

Pour rappel dans ces travaux, l'impact du vaccin tétravalent conjugué Menveo sur le portage nasopharyngé des méningocoques a été évalué chez des étudiants d'université de 18-24 ans au Royaume-Uni. Les conclusions étaient les suivantes :

- Les taux de portage étaient significativement plus bas dans le groupe vacciné Menveo que dans le groupe contrôle pour tous les sérogroupes évalués. Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans les taux d'acquisition du portage entre le groupe vacciné Menveo et le groupe contrôle pour les sérogroupes combinés CWY et le séro groupe Y. Ces résultats suggèrent que les taux de portage plus bas après vaccination résultent principalement d'une réduction de l'acquisition plutôt que d'une augmentation de l'élimination du portage chez les personnes vaccinées. En effet, il n'y avait pas de différence dans la durée du portage entre le groupe vacciné Menveo et le groupe contrôle pour les sérogroupes combinés CWY et le séro groupe Y, ni de différence dans la durée du portage pour les sérogroupes CWY et Y nouvellement acquis,
- Il n'y avait pas de corrélation entre les modifications du portage et les niveaux d'anticorps bactéricides post-vaccinaux. Ceci suggère que le titre hSBA ne peut pas être utilisé comme

marqueur de substitution de l'efficacité de la réduction du portage des vaccins méningococques ou que le seuil qui affecte le portage est différent de celui qui provoque une protection sérologique contre les IIM.

A l'issue de la revue de la littérature, deux publications ont été identifiées. La méta-analyse de McMillan *et al.* (68) rapporte les résultats d'efficacité des vaccins méningococques sur la réduction du portage pharyngé. Pour les vaccins tétravalents (ACWY), huit études ont été prises en compte dans les calculs des estimations de réduction du risque. **L'impact sur le portage, tous sérogroupes confondus, était non-significatif (RR = 0,88, IC à 95 % [0,66-1,18]). Lorsque l'analyse a été restreinte aux 3 études rapportant des résultats de portage des méningocoques induisant des IIM, l'impact des vaccins MenACWY sur la réduction du portage restait non-significatif (RR = 0,87, IC à 95 % [0,63-1,19]).**

Une étude plus récente menée au Royaume-Uni sur les étudiants âgés de 15 à 19 ans, a estimé la prévalence du portage oropharyngé des méningocoques avant et après l'introduction de la vaccination tétravalente (69). **Une réduction de la prévalence du portage a été observée pour les sérogroupes W et Y (respectivement, OR = 0,27, IC à 95 % [0,14-0,51] ; OR = 0,31, IC à 95 % [0,23-0,41]). De plus, une réduction du portage des complexes clonaux cc11 et cc22 associés au séro-groupe W et des complexes clonaux cc23, cc167 et cc174, associés au séro-groupe Y a été rapportée. A noter que le portage méningococcique du sérogroupes C a été maintenu à des niveaux bas et aucune différence en matière de prévalence du portage n'a été observée.**

Les données disponibles sur l'impact en vie réelle des vaccins tétravalents, issues des études récentes conduites dans les pays ayant mis en place la vaccination (Royaume-Uni, Pays-Bas, Chili, Australie), montrent un bénéfice direct de la vaccination tétravalente chez les personnes éligibles, en particulier sur le taux d'incidence des cas d'IIM dues au séro-groupe W. Les données d'impact indirect, relevées dans les différentes études, montrent également un bénéfice indirect de la vaccination tétravalente dans les populations non vaccinées. Aux Pays-Bas par exemple, où la couverture vaccinale était de 93 % et 86 % respectivement chez les nourrissons de 14 mois et les adolescents de 14 à 18 ans, une réduction du taux d'incidence des cas d'IIM dues au séro-groupe W de 82 % (IC à 95 % : 18 ; 96) a été observée dans le groupe d'âge éligible à la vaccination et une réduction de 57 % (IC à 95 % : 34 ; 72) a été observée dans le groupe d'âge non éligible à la vaccination (adultes âgés de 45-64 ans et ceux âgés de 65 ans et plus). En ce qui concerne l'effet des vaccins tétravalents ACWY sur le portage méningococcique, les données issues de la revue de la littérature de McMillan *et al.* contrastent avec l'étude menée au Royaume-Uni et la présence d'effets indirects observés dans les pays ayant mis en place la vaccination tétravalente. Les conclusions de la méta-analyse de McMillan *et al.* pourraient être dues aux limites méthodologiques des études incluses (critère de jugement principal évalué à seulement un mois après la vaccination et populations d'étude).

3.6.1.2. Immunogénicité des vaccins méningococciques ACWY

Rappels immunologiques pour l'évaluation des vaccins méningococciques :

La méthode de référence permettant de mesurer l'immunité contre les IIM est la **méthode hSBA** (activité bactéricide du complément sérique humain) qui consiste à mettre en présence le sérum dilué du sujet avec des méningocoques du sérotype adéquat, ainsi que du complément humain. Le titre hSBA est déterminé par la dilution du sérum permettant de tuer ≥ 50 % des méningocoques par rapport à un contrôle ne contenant pas de sérum (taux des anticorps corrélé à une protection clinique : seuil nécessaire est au moins de $\frac{1}{4}$). Cette méthode est utilisée pour l'homologation des vaccins méningococciques⁴.

La **méthode rSBA** (activité bactéricide du complément sérique de lapin), est identique à la méthode hSBA mais elle utilise du complément de jeune lapin à la place du complément humain.

Les **MGT** correspondent aux Moyennes Géométriques des Titres en anticorps contre le méningocoque, présents dans le sérum.

La **séroprotection** est généralement définie de la même manière dans les différentes études et correspond à l'obtention d'un titre d'anticorps contre le méningocoque (hSBA) $\geq 1:8$ à J30 post-vaccination.

Rappel des données d'immunogénicité disponibles lors de la précédente évaluation en 2021 (5)

Concernant Menveo

Conformément au RCP, l'immunogénicité du vaccin Menveo a été évaluée chez l'enfant âgé de plus de 2 ans et chez l'adulte jusqu'à 65 ans. L'efficacité protectrice estimée par l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (titre hSBA $\geq 1:8$), un mois après une dose unique de vaccin conjugué tétravalent Menveo (en primovaccination), a été jugée satisfaisante dans toutes les tranches d'âge, pour les quatre sérotypes.

Concernant Menquadfi

L'immunogénicité d'une dose unique de vaccin Menquadfi a été démontrée chez les enfants âgés de 12 à 23 mois naïfs de toute vaccination méningococcique ou primovaccinés contre le méningocoque C. Dans cette tranche d'âge, Menquadfi est non inférieur à Nimenrix. Chez les enfants âgés de 2 à 9 ans, une dose unique de Menquadfi entraîne une bonne réponse immunitaire pour les 4 sérotypes et est non inférieur à Menveo. L'immunogénicité d'une dose unique de Menquadfi a également été démontrée chez des sujets âgés de 10 à 17 ans naïfs de vaccin méningococcique, chez les adultes de 18 à 55 ans et chez les sujets de plus de 55 ans. L'immunogénicité d'une dose de rappel unique de Menquadfi a été démontrée chez les sujets âgés de 15 ans et plus, ayant auparavant reçu un vaccin tétravalent méningococcique à 10 ans ou plus et dans les 4 à 10 ans avant la dose de rappel, quel que soit le vaccin tétravalent utilisé pour la primovaccination.

⁴ Frasch CE, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. Vaccine 2009;27(Suppl 2):B112-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.065>

Concernant Nimenrix

L'immunogénicité du vaccin Nimenrix a été confirmée chez le nourrisson à partir de 6 semaines. L'immunogénicité d'une dose unique de primovaccination à 6 mois suivie d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois a également été confirmée. Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois, une dose unique de vaccin induit une réponse immunitaire contre les 4 sérogroupes. Il en est de même chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, chez les adolescents de 11-17 ans et les adultes âgés de plus de 18 ans y compris chez les sujets à risque tels les patients aspléniques.

Une dose de rappel à 6 ans, après une primovaccination chez le nourrisson par un vaccin monovalent, renforce la protection contre le séro groupe C et étend cette protection aux sérogroupes A, W et Y. L'immunogénicité est comparable chez les enfants primovaccinés avec un vaccin conjugué Hib-MenC-TT ou avec des vaccins séparés Hib-TT et MenC.

Chez des enfants de 10, 12 ou 15 ans ayant préalablement été vaccinés par Neisvac entre 14 mois et 3 ans, une dose de rappel par Neisvac ou par Nimenrix induit une réponse immunitaire robuste même si la non-infériorité de Nimenrix par rapport à Neisvac n'a pas été démontrée un an après l'administration de la dose de rappel. L'intensité de la réponse immunitaire paraît corrélée à l'âge, plus particulièrement pour le séro groupe W, les adolescents âgés de 12 à 15 ans paraissant correspondre à la tranche d'âge optimale pour procéder à la vaccination comparativement à des enfants plus jeunes âgés de 10 ans.

Nouvelles données relatives à l'immunogénicité connues depuis 2021

Concernant Nimenrix

Une revue de la littérature publiée en 2021 par Serra *et al.* (70) avait pour but de comparer les réponses immunitaires contre le méningocoque C obtenues après vaccination par des vaccins monovalents C et par les vaccins MenACWY. Cette revue a été réalisée dans le contexte où plusieurs pays ont remplacé dans leur politique vaccinale les vaccins conjugués contre le méningocoque du séro groupe C (MenC) par des vaccins conjugués tétravalents (MenACWY), tels que MenACWY-TT (Nimenrix). Cette revue a examiné huit études ayant donné lieu à publication, qui comparaient les réponses immunitaires MenC induites par MenACWY-TT à celles induites par des vaccins monovalents C (MCCV) : 1 étude réalisée chez 1 567 enfants âgés de 6 à 12 semaines, 4 chez des enfants âgés de 12 à 23 mois (totalisant 1 246 sujets), et 3 chez des enfants et adolescents (1 208 sujets au total). Les niveaux d'anticorps bactéricides sériques de MenC utilisant le complément humain (hSBA) ou le complément de lapin (rSBA) ont été évalués environ 1 mois après les vaccinations. Dans l'ensemble, $\geq 98,4$ % des nourrissons auxquels ont été administrées 2 + 1 doses de MenACWY-TT ou de MCCV avaient des titres de rSBA $\geq 1:8$ et des titres hSBA $\geq 1:8$ après la primovaccination et la vaccination de rappel. Chez les nourrissons ayant reçu une dose unique de MenACWY-TT ou de MCCV, $\geq 97,3$ % avaient des titres rSBA $\geq 1:8$ après la primovaccination et après la vaccination de rappel, les pourcentages avec des titres de hSBA $\geq 1:8$ étaient plus élevés après MenACWY-TT. Parmi les enfants et adolescents ayant reçu MenACWY-TT et MCCV en primovaccination et en rappel, $\geq 98,6$ % avaient des titres de rSBA $\geq 1:8$; tous les enfants ayant reçu MenACWY-TT ou le rappel MCCV avaient des titres hSBA $\geq 1:8$ après l'administration. Les réponses immunitaires induites par MenACWY-TT sont robustes et généralement comparables voire supérieures au MCCV.

Une étude clinique randomisée, multicentrique, contrôlée en ouvert a été menée chez des nourrissons (MenACWY-TT-083), pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance de l'administration de deux doses versus trois doses de Nimenrix suivies d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois. Dans cette étude, Nimenrix a induit une réponse en anticorps bactéricides contre les quatre groupes de méningocoques

(primovaccination en 2 ou 3 doses). La réponse contre le sérotype C était non inférieure à celle induite par les vaccins Neisvac et Menjugate un mois après la primovaccination en deux ou trois doses.

Les résultats d'une étude ouverte de phase 3b évaluant la sécurité d'emploi et l'immunogénicité de Nimenrix administré chez des enfants sains selon le schéma 1 dose à l'âge de 3 mois (M3) et 1 dose à l'âge de 12 mois (M12) ont été présentés en novembre 2023 à Londres lors de la « *Meningitis Research Foundation (MRF) Conference 2023* ». Cent quarante-sept enfants ont reçu une dose à M3 et 143 ont reçu la dose de rappel à M12. A un mois après la première dose, 82,3 % à 91,1 % avaient des taux d'anticorps rSBA $\geq 1/8$ contre chacun des 4 sérotypes. Avant la deuxième vaccination, le taux de participants ayant des rSBA $\geq 1/8$ était de 33,6 % à 67,2 % selon les sérotypes. Un mois après la deuxième dose de vaccin, 100 % des participants avaient un taux d'anticorps rSBA $\geq 1/8$ pour les 4 sérotypes. A un mois après la première vaccination, les rSBA MGTs augmentaient (entre 54,7 et 202,4) pour les 4 sérotypes. Avant la deuxième vaccination, les rSBA MGTs restaient au-dessus des valeurs initiales (9,9 à 24,5) pour les 4 sérotypes. Un mois après la deuxième dose, les valeurs de rSBA MGTs augmentaient à nouveau (1 299,5 à 2 741,1) et étaient plus élevées qu'après la première dose. Les auteurs concluaient qu'un schéma de vaccination à 1+1 doses chez les enfants de moins de 6 mois (déjà utilisé dans certains pays comme Malte, Espagne) entraînant une réponse en anticorps considérée comme efficace, avec un effet mémoire lors de la dose de rappel, pourrait être une alternative au schéma classique.

L'administration d'une dose de rappel de Nimenrix, dix ans après une primovaccination, chez les sujets primovaccinés avec un vaccin monovalent (Meningitec), un vaccin tétravalent méningococcique non conjugué (Mencevax) ou par Nimenrix a été étudiée chez les sujets âgés de 12 mois à 55 ans lors de la primovaccination. Au cours des études MenACWY-TT-099, -100, -101, des réponses immunitaires robustes contre les 4 sérotypes vaccinaux ACWY (évaluées par le pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps rSBA $\geq 1 : 8$ et $\geq 1 : 128$ et/ou hSBA $\geq 1 : 4$, hSBA $\geq 1 : 8$), ont été observées un mois après administration de la dose de rappel, quel que soit le vaccin administré lors de la primovaccination.

Concernant Menquadfi

Une étude de phase III, multicentrique, en double aveugle modifié, publiée en 2022 (71), avait pour objectif de comparer l'immunogénicité vis-à-vis du méningocoque C des sérums de 701 enfants âgés de 12 à 23 mois 30 jours après une vaccination par une dose unique de Menquadfi- (n = 230), comparée à celle obtenue par Nimenrix-(n = 232) ou Neisvac (n = 239). Les résultats sont rapportés dans le Tableau 8. La supériorité de la réponse immunitaire vis-à-vis du méningocoque C de Menquadfi comparée à celle de Nimenrix était attestée par le taux de hSBA et MGT (ratio 16,3 ; 12,7-21,0) et par les taux de séroconversion (différence 10,43 % ; 5,68-16,20) et la non-infériorité a été démontrée. La supériorité était aussi attestée en matière de rSBA MGT (ratio 1,32 ; 5,68-16,20) comparée à celle de Neisvac® et la non-infériorité a été démontrée.

Tableau 8 : Taux de séroprotection (1/8) et MGT obtenus après une seule injection de Menquadfi, Nimenrix et Neisvac d'après Knuf *et al.*, 2022 (71)

	Taux de séroprotection (IC à 95 %)		MGT (IC à 95 %)	
hSBA ≥1/8	Oui/Total	% (IC à 95 %)	Total	% (IC à 95 %)
Menquadfi®	213/214	99,5 (97,4-100)	214	515 (480-591)
Nimenrix®	188/211	89,1 (84,1-93,0)	211	31,6 (26,5-37,6)
	Différence (IC à 97,5 %)	10,43 (5,68-16,20)	Ratio (IC à 97,5 %)	16,3 (12,7-21,0)
Conclusion	Non infériorité : oui Supériorité : oui		Non infériorité : oui Supériorité : oui	
rSBA	Oui/Total	% (IC à 95 %)	Total	% (IC à 95 %)
Menquadfi®	213/213	100 (98,3-100)	213	2 143 (1 870-2 456)
Neisvac®	215/215	100 (98,3-100)	215	1 624 (1 425-1 850)
	Différence (IC à 97,5 %)	0 (-2,30-2,28)	Ratio (IC à 97,5 %)	1,32 (1,06-1,64)
	Non infériorité : oui Supériorité : non		Non infériorité : oui Supériorité : oui	

Les données d'immunogénicité disponibles pour les trois vaccins méningococciques tétra-valents commercialisés en France (Menveo, Nimenrix et Menquadfi) ont évalué le taux d'anticorps dosé par la méthode hSBA contre les différents sérogroupe de méningocoques A, C, W et Y. Conformément aux RCP, l'immunogénicité des vaccins méningococciques ACWY est bien établie. Cette immunogénicité est prouvée en primovaccination ou en dose de rappel et ce, quel que soit le vaccin utilisé en primovaccination et quel que soit l'âge (2 doses espacées de 2 mois à partir de 6 semaines ou une dose à partir de 6 mois pour Nimenrix, 1 dose à partir de 12 mois pour MenQuadfi et 1 dose à partir de 2 ans pour Menveo).

A noter que la réponse immunitaire des vaccins ACWY vis-à-vis du méningocoque C est au moins équivalente à celle obtenue avec des vaccins monovalents méningococcique C, comme rapporté dans une revue de la littérature publiée en 2021 par Serra *et al.* et dans la publication de Knuf *et al.* de 2022.

3.6.1.3. Durée de protection des vaccins méningococciques ACWY

Préambule sur l'interprétation des données relatives à la durée de protection

La durée de protection conférée par les vaccins méningococciques monovalents C et B ou tétravalents ACWY et la nécessité de rappels ne sont pas établies selon les données des AMM.

En théorie, sur un plan strictement individuel, la durée de protection peut être prédite par la persistance d'anticorps vaccinaux (ou naturels) à un taux élevé et bactéricide. En l'absence de rappel vaccinal, les taux d'anticorps diminuent rapidement avec le temps et ce, d'autant que le sujet a reçu sa primovaccination tôt dans l'enfance (avant l'âge de 5 ans). Sur la base de la baisse progressive des taux d'anticorps bactéricides sériques post-vaccinaux avec le temps et de la persistance dans la durée du risque d'infection, il est ainsi recommandé chez les sujets à risque élevé et durable d'IIM qu'une vaccination de rappel monovalente B et tétravalente ACWY conjuguée soit effectuée tous les cinq ans.

La durée de la réponse immunitaire *in vitro* est à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude, et doit être interprétée en prenant en considération les études d'efficacité à long terme, l'analyse des échecs vaccinaux et de l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale.

Rappel des données relatives à la durée de protection disponibles lors de la précédente évaluation en 2021

En 2016, le HCSP a recommandé la vaccination des nourrissons contre les IIM dues aux séro-groupe C dès la première année selon un schéma à une seule dose de primovaccination à 5 mois suivi d'un rappel à 12 mois (18). Cette vaccination est devenue obligatoire chez l'enfant depuis le 1er janvier 2018. Seul le vaccin Neisvac a une autorisation d'utilisation selon un schéma de primovaccination à une seule dose chez le jeune nourrisson à partir de l'âge de 4 mois suivie d'un rappel à 12 mois. La nécessité d'un rappel contre le méningocoque C à l'adolescence n'était pas établie. En effet, l'analyse des échecs vaccinaux dans le contexte de la vaccination méningococcique C en France montrait que les quelques échecs observés n'auraient pas été prévenus par un rappel à l'adolescence. L'épidémiologie des IIM C aux Pays-Bas montre qu'avec un recul de 15 ans de vaccination méningococcique C sans rappel à l'adolescence, le méningocoque C a été presque éliminé. Pour les individus vaccinés à l'âge du nourrisson, compte tenu du manque de données disponibles sur la durée de protection et de l'absence d'échec vaccinal observé chez ces individus à l'adolescence, **le HCSP n'a pas recommandé la mise en place, dès 2016, d'une vaccination de rappel contre le méningocoque C à l'adolescence**, en précisant toutefois que cette position pourrait être réévaluée en fonction de l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale (18). Cette recommandation n'a pas été modifiée par la HAS en 2021 (5).

La durée de protection conférée par les vaccins méningococciques conjugués monovalents C ou tétravalents ACWY et la nécessité de rappels ne sont pas établies selon les données des AMM. En théorie, sur un plan strictement individuel, la durée de protection peut être prédite par la persistance d'anticorps vaccinaux (ou naturels) à un taux élevé et bactéricide. **En l'absence de rappel vaccinal, les taux d'anticorps diminuent rapidement avec le temps et ce, d'autant que le sujet a reçu sa primovaccination tôt dans l'enfance (avant l'âge de 5 ans)**. Sur la base de la baisse progressive des taux d'anticorps bactéricides sériques post-vaccinaux avec le temps et de la persistance dans la durée du risque d'infection, **le HCSP a recommandé en 2016 qu'une vaccination de rappel**

tétravalente ACWY conjuguée soit effectuée tous les cinq ans chez les sujets à risque élevé et durable d'IIM (18).

Concernant Menveo et Nimenrix

Chez l'enfant, l'immunogénicité du vaccin Menveo a été démontrée chez l'enfant de 2-5 ans après administration d'une dose. Une baisse de la réponse immunitaire est constatée 1 an après la vaccination en particulier pour les sérogroupes A et C. Elle se confirme 5 ans après la vaccination pour les mêmes sérogroupes notamment chez les enfants de 2-5 ans. Un rappel vaccinal 5 ans après la 1ère dose entraîne une réponse solide pour tous les sérogroupes.

Chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans, le vaccin entraîne une réponse immune qui reste constante jusqu'à au moins 5 ans (5 ans correspondant à la date de réalisation des prélèvements, sans préjuger de ce qui se passe au-delà de ce délai) après la vaccination pour les sérogroupes C, W et Y et qui diminue légèrement pour le séro groupe A. Une dose de rappel administrée 3 ou 5 ans après la primovaccination entraîne une réponse solide, persistant 2 ans après le rappel. Par ailleurs, les vaccins conjugués tétravalents (Menveo et Nimenrix) induisent des réponses immunitaires protectrices durables contre les 4 sérogroupes chez les adolescents ayant reçu une primovaccination avec un vaccin monovalent pendant l'enfance, quel que soit le type de vaccin (23).

Chez les enfants, les adolescents et les adultes, il a été démontré une persistance de la réponse immunitaire jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination par Nimenrix. Cette persistance immunitaire augmente avec l'âge lors de la primovaccination. L'administration d'une dose de rappel de Nimenrix dix ans après une primovaccination, chez les sujets primovaccinés, âgés de 12 mois à 55 ans, avec un vaccin monovalent (Meningitec), un vaccin tétravalent méningococcique non conjugué (Mencevax) ou par Nimenrix entraîne des réponses immunitaires robustes contre les 4 sérogroupes, un mois après administration de la dose de rappel, quel que soit le vaccin administré lors de la primovaccination (24).

Concernant Menquadfi

Il n'y avait pas de données sur la durée de la réponse immunitaire à long terme selon les différentes tranches d'âge, mais les données comparatives d'immunogénicité suggéraient que cette persistance serait similaire à celle d'autres vaccins méningococciques tétravalents.

Nouvelles données relatives à la durée de protection connues depuis 2021

Concernant Nimenrix

Chez des enfants âgés de 12 à 24 mois, une étude de phase III publiée en 2023 (72) avec le laboratoire Pfizer, a étudié la persistance du taux d'anticorps cinq ans après l'administration de 1 ou 2 doses du vaccin MenACWY-TT (Nimenrix) seul ou en association avec le vaccin anti-pneumococcique à 13 valences. La réponse immunitaire était évaluée à 1, 3 et 5 ans après la primovaccination sur la base de l'activité bactéricide du sérum (rSBA titres >1/8 et MGT), 619 des 802 enfants étaient analysés 5 ans après la primovaccination. A 5 ans la proportion d'enfants ayant des titres au moins égaux à 1/8 pour les différents sérogroupes était de 20,5 %-58,6 % dans le groupe à 1 dose, 28,4 %-65,8 % dans le groupe à 2 doses, 23,9 %-52,8 %, et 19,4 %-55,8 % dans les 2 groupes avec co-administration de vaccin pneumococcique. Les plus basses proportions d'enfants possédant des titres d'anticorps au

moins égaux à 1/8, sont observées pour l'immunogénicité vis-à-vis du séro-groupe A. Pour les séro-groupes C, W et Y, les auteurs concluaient que la réponse en anticorps persistait jusqu'à 5 ans après la primovaccination chez la majorité des enfants avec le vaccin MenACWY-TT, qu'il soit administré en 1 ou 2 doses, avec ou sans le vaccin pneumococcique PCV13.

Concernant Menquadfi

Chez 471 adultes de 59 ans et plus ayant préalablement reçu une primovaccination, une étude de phase III (73), réalisée par Sanofi, étudiait la réponse immunitaire d'une dose de rappel de MenACWY-TT (Menquadfi). Trois cent quatre-vingt-cinq sujets avaient reçu une primovaccination 3 ans auparavant par Menquadfi et 86 l'avaient reçue 6 à 7 ans auparavant par un autre vaccin MenACWY qui n'est actuellement plus utilisé (Menomune). L'immunité était mesurée par l'analyse de l'effet bactéricide du sérum utilisant le complément (hSBA) chez l'ensemble des 471 participants à J0, et à J8 et J30 chez les 86 recevant une dose de rappel. Ainsi, les résultats à J0 évaluaient la réponse immunitaire induite par la primovaccination. Le taux de séroprotection estimé par la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) contre les sérogroupes étaient de 64 % pour le séro-groupe A, 73 % pour le séro-groupe C, 67 % pour le séro-groupe W, et 68 % pour le séro-groupe Y chez les patients ayant reçu une primovaccination par Menquadfi 3 ans auparavant. Les auteurs signalaient que des résultats similaires étaient constatés chez les personnes primovaccinées 6 à 7 ans auparavant quoique à un niveau moindre. Par ailleurs, le taux des personnes ayant eu une réponse d'anticorps aux différents sérogroupes (titres supérieurs ou égaux à 1/8) était de 79,3 % à 93 % chez les personnes primovaccinées par Menquadfi.

Chez 570 adolescents et jeunes adultes ayant eu une primovaccination 3 à 6 ans auparavant par Menquadfi ou un autre vaccin, dans une autre étude de phase III (74), Sanofi étudiait la réponse immunitaire après l'injection d'une dose de rappel de Menquadfi. A J0 (avant l'injection de la dose de rappel), plus de 50 % des participants avaient une séroprotection évaluée sur le taux de hSBA et plus de 85 % de ceux ayant eu une primovaccination par Menquadfi. A J30 après injection d'une dose de rappel par Menquadfi, une réponse immunitaire efficace était retrouvée chez 94,8 % à 98,9 % des participants selon les sérogroupes.

L'étude MET62, étude de phase III, multicentrique, en ouvert, évaluait la persistance de la réponse immunitaire et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Menquadfi chez 91 **enfants** âgés de 4 à 5 ans ayant reçu une primovaccination par Menquadfi (Groupe 1, n = 42) ou Nimenrix (Groupe 2, n = 49) 3 ans auparavant. Les résultats montraient que la proportion de sujets ayant des titres hSBA $\geq 1:8$ à l'inclusion est respectivement dans le groupe 1 versus le groupe 2 de : 66,7 % (IC à 95 % : 50,5-80,4) versus 83,7 % (IC à 95 % : 70,3-92,7) pour le séro-groupe A, 100 % (IC à 95 % : 91-100) versus 57,1 % (IC à 95 % : 42,2-71,2) pour le séro-groupe C, 97,6 % (IC à 95 % : 87,4-99,9) versus 89,8 % (IC à 95 % : 77,8-96,6) pour le séro-groupe Y, 97,6 % (IC à 95 % : 87,4-99,9) versus 83,7 % (IC à 95 % : 70,3-92,7) pour le séro-groupe W. Après une dose de rappel par Menquadfi, plus de 97 % des sujets ont obtenu à J30 des titres hSBA $\geq 1:8$ pour chacun des sérogroupes.

L'étude MET59, étude de phase IIIB, en ouvert, multicentrique, avait pour objectif de mesurer la persistance des anticorps circulants contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y, chez 570 **enfants, adolescents et jeunes adultes** âgés de 13 à 26 ans, ayant reçu 3 à 6 ans auparavant une dose de Menquadfi (groupes 1, 3 et 4) ou de Menveo (groupe 2), ainsi que la capacité de Menquadfi à générer une réponse immunitaire de rappel lorsqu'il est administré seul ou avec un vaccin méningococcique B (groupe 1 : primovaccination par Menquadfi et rappel par Menquadfi, groupe 2 : primovaccination par Menveo et rappel par Menquadfi, groupe 3 : primovaccination par Menquadfi et rappel par Menquadfi associé à une dose de Trumenba, groupe 4 : primovaccination par Menquadfi et rappel par

Menquadfi associé à une dose de Bexsero). Les résultats à J0 montrent que la proportion de sujets ayant des titres d'anticorps (hSBA $\geq 1:8$) est respectivement dans les groupes 1, 3 et 4 versus le groupe 2 de : 72,3 % (IC à 95 % : 65,3-78,5) à 73,7 % (IC à 95 % : 63,6-82,2) versus 71,1 % (IC à 95 % : 64,0-77,4) pour le séro groupe A, 85,1 % (IC à 95 % : 76,3-91,6) à 86,9 % (IC à 95 % : 81,3-91,3) versus 52,6 % (IC à 95 % : 45,3-59,9) pour le séro groupe C, 79,1 % (IC à 95 % : 72,6-84,6) à 88,3 % (IC à 95 % : 80,0-94,0) versus 55,3 % (IC à 95 % : 47,9-62,5) pour le séro groupe Y et 86,9 % (IC à 95 % : 81,3-91,3) à 91,4 % (IC à 95 % : 83,8-96,2) versus 77,9 % (IC à 95 % : 71,3-83,6) pour le séro groupe W. Trente jours après une injection de rappel par Menquadfi, plus de 93 % des sujets ont obtenu des titres hSBA $\geq 1/8$.

Tableau 9 : Délais d'évaluation de la durée de persistance de la réponse immunitaire après vaccination A, C, W, Y selon les spécialités vaccinales, les études et les populations

	Etudes	Enfants	Adolescents	Adultes	59 ans et plus
MENVEO	AMM	5 ans	5 ans	5 ans	
	MET 59		3 à 6 ans		
NIMENRIX	AMM	10 ans	10 ans	10 ans	
	Cutland <i>et al.</i>	5 ans			
MENQUADFI	AMM	7ans	7ans	7 ans	
	Robertson <i>et al.</i>				3 ans
	Zambrano <i>et al.</i>		3 à 6 ans		
	MET 62	3 ans			
	MET 59		3 à 6 ans		

La durée de protection conférée par les vaccins méningococciques monovalents C et B ou tétravalents ACWY et la nécessité de rappels ne sont pas établies selon les données des AMM.

La durée de protection des vaccins méningococciques appréciée sur la mesure de la durée de la réponse immunitaire *in vitro* est principalement issue d'études cliniques destinées à évaluer l'efficacité d'une dose de rappel à distance d'une primovaccination. Les résultats sont donc à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude.

La durée de la réponse immunitaire (persistance d'une quantité d'anticorps supérieure au seuil de protection admis (hSBA $\geq 1:8$) pour les différents vaccins A,C,Y,W est variable selon les spécialités vaccinales, l'âge des sujets vaccinés et les sérogroupes.

L'immunogénicité du vaccin Menveo après administration d'une dose chez l'enfant de 2-5 ans diminue dès 1 an après la vaccination et cette diminution se confirme 5 ans après la primovaccination, en particulier pour les sérogroupes A et C. Un rappel vaccinal 5 ans après la 1ère dose entraîne une réponse solide pour tous les sérogroupes. Chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans, le vaccin entraîne une réponse immune qui reste constante jusqu'à 5 ans après la vaccination pour les sérogroupes C, W et Y et qui diminue légèrement pour le

sérogroupe A. Une dose de rappel administrée 3 ou 5 ans après la primovaccination entraîne une réponse solide, persistant 2 ans après le rappel.

Il a été démontré une persistance de la réponse immunitaire jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination par Nimenrix chez les enfants, les adolescents et les adultes. Cette persistance immunitaire augmente avec l'âge lors de la primovaccination. L'administration d'une dose de rappel de Nimenrix dix ans après une primovaccination, chez les enfants, les adolescents et les adultes âgés de 12 mois à 55 ans, entraîne des réponses immunitaires robustes contre les 4 sérogroupe, un mois après administration de la dose de rappel, quel que soit le vaccin administré lors de la primovaccination.

Par ailleurs, les vaccins conjugués tétravalents Menveo et Nimenrix induisent des réponses immunitaires protectrices durables contre les 4 sérogroupe chez les adolescents ayant reçu une primovaccination avec un vaccin monovalent pendant l'enfance.

Ces données de persistance de la réponse immunitaire au moins 5 ans après la primovaccination et l'efficacité d'une dose de rappel pour tous les sérotypes sont confirmées par les nouvelles données retrouvées dans la littérature, issues des études cliniques de phase II et III réalisées par les fabricants. L'évaluation actuelle de la durée de la persistance des anticorps montre néanmoins quelques différences, selon les vaccins étudiés et selon le design des études. A noter que ces études visaient à étudier l'efficacité d'une dose de rappel. Les taux d'anticorps présents avant l'injection de la dose de rappel témoignent de la persistance de l'immunité à cet instant sans préjuger de la persistance ou non de cette réponse immunitaire au-delà de ce délai. Ainsi, pour Nimenrix dans l'étude de Cutland *et al.*, la durée de protection a pu être démontrée jusqu'à au moins 5 ans après la primovaccination pour une majorité des enfants et des sérogroupe. Pour Menquadfi, la durée de protection a pu être estimée à au moins 3 ans chez les sujets de 59 ans et plus dans l'étude de Robertson *et al.*, à au moins 3 à 6 ans chez des adolescents et à au moins 3 ans chez des jeunes enfants (MET62), enfants, adolescents et jeunes adultes (MET59).

3.6.2. Vaccins méningococciques dirigés contre le sérogroupe B

3.6.2.1. Données d'efficacité vaccinale, d'impact et d'immunité de groupe

Efficacité vaccinale (*vaccine efficacy*)

Depuis les dernières recommandations de la HAS, aucune étude clinique évaluant l'efficacité vaccinale des vaccins méningococciques dirigés contre le sérogroupe B n'a été identifiée. En effet, avant leur mise sur le marché les vaccins méningococciques sont évalués selon un corrélat de protection établi sur la base d'un seuil en titre bactéricide de sérum. Les résultats des études d'immunogénicité sont présentés dans la partie « nouvelles données relatives à l'immunogénicité ».

Efficacité vaccinale en vie réelle (*vaccine effectiveness*)

Pour rappel, dans ses précédentes recommandations relatives à la place des vaccins contre les IIM dans la stratégie vaccinale, la HAS avait souligné que :

- Le vaccin Bexsero est efficace contre les IIM B mais que le faible nombre de cas des IIM B inclus dans les études ne permettait pas d'estimer l'EV avec précision. Par ailleurs, la

comparaison d'estimations d'efficacité en vie réelle entre pays et l'extrapolation à un autre pays est délicate pour les IIM B, à cause notamment de la variabilité des souches circulantes et donc de la couverture vaccinale des souches.

- Concernant le vaccin Trumenba, en raison de la faible incidence des infections invasives à méningocoque causées par le sérotype B chez les adolescents, les études d'efficacité n'étaient pas réalisables.

Depuis les dernières recommandations de la HAS datant de juin 2021, très peu d'études sur l'efficacité en vie réelle des vaccins méningococciques dirigés contre le sérotype B ont été identifiées.

Au Royaume-Uni, une étude d'Argante *et al.* (75) publiée en 2021, a proposé une réévaluation de l'efficacité du vaccin 4CMenB contre la survenue d'IIM dues au sérotype B à l'aide d'un modèle d'incidence. Pour le dénombrement des cas, un modèle « bayésien de poisson » a été utilisé dans cette étude. Pour rappel, 4CMenB (Bexsero) est administré en vaccination de routine chez tous les nourrissons depuis 2015, à 2, 4 et 12 mois. **Trois ans après la mise en place de la stratégie, *Public Health England* avait rapporté une réduction de 75 % de l'incidence des IIM dues au sérotype B. Toutefois, l'EV qui a été estimée était statistiquement non significative. La nouvelle analyse conduite par Argante *et al.*, utilisant ici un modèle d'incidence a, quant à elle, montré que l'EV chez les sujets avec un schéma complet de vaccination (3 doses) était de 80,1 % (intervalle de crédibilité bayésienne (ICB) à 95 % : 70,3-86,7), donc statistiquement significative. L'EV était de 33,5 % pour une dose unique et de 78,7 % après deux doses. Par ailleurs, il a également été estimé que la vaccination a permis d'éviter 312 cas (ICB à 95 % : 252-358) entre 2015 et 2018.** Les auteurs ont ainsi conclu que la réévaluation a fourni des estimations plus précises de l'EV comparativement aux estimations précédentes basées sur la « screening method ».

En Espagne, une étude cas-témoins appariée menée par Castilla *et al.* (76), visait à évaluer l'efficacité du vaccin 4CMenB dans la prévention des IIM chez les enfants. L'étude a porté sur tous les cas d'IIM B confirmés en laboratoire chez des enfants de moins de 60 mois. Au total, il y avait 306 cas et 1 224 témoins. Parmi les 306 cas, 243 (79,4 %) étaient dus au sérotype B, 20 (6,6 %) au sérotype W, 7 (2,3 %) au sérotype Y, 5 (1,6 %) au sérotype C et 28 (9,2 %) dont le sérotype n'a pas pu être testé. **Cette étude a montré une EV de la vaccination complète par 4CMenB contre les IIM dues au sérotype B de 71 % (IC à 95 % : 45-85). L'EV de 4CMenB contre les IIM, tous sérotypes confondus et contre les IIM dues aux sérotypes non-B (C, W et Y) a également été évaluée, elle était de 76 % (IC à 95 % : 57-87) et de 92 % (IC à 95 % : 28-99) respectivement** (à propos de ce dernier résultat, les auteurs soulignaient que la plupart des cas causés par le sérotype W en Espagne au cours de la période d'étude, impliquaient une souche couverte par 4CMenB). Par ailleurs, les résultats (*post hoc*) suggèrent également une efficacité de la vaccination complète plus élevée contre les IIM, tous sérotypes confondus, chez les enfants de moins de 24 mois (88 % ; IC à 95 % : 68-95) par rapport aux sujets âgés de 24 à 59 mois (53 % ; IC à 95 % : 1-78). Toutefois, aucune différence en termes d'efficacité n'a été observée chez ceux ayant reçu deux doses de vaccin comparativement à ceux ayant reçu plus de deux doses.

Il faut également noter que les résultats sur l'efficacité vaccinale d'au moins une dose du vaccin Bexsero contre les IIM dues aux sérotypes B et non-B ont été rapportés. **L'EV après une dose était de 64 % (IC à 95 % : 41-78) contre les IIM dues aux sérotypes B et de 82 % (IC à 95 % : 21-96) contre les IIM dues aux sérotypes non-B.**

En Italie, une étude visant à évaluer l'efficacité en vie réelle du vaccin 4CMenB dans la population pédiatrique (< 6 ans) a également été menée dans 6 régions (77). Cette étude comprend :

- Une étude de cohorte observationnelle (période d'étude : janvier 2006-janvier 2020) ayant permis d'évaluer rétrospectivement l'efficacité du vaccin dans trois régions (Toscane, Vénétie et Piémont). Au 1er janvier 2020, dans ces trois régions, il y avait au total 587 561 enfants de moins de 6 ans et 103 cas d'IIM dues au séro-groupe B. Les données obtenues après le 1^{er} janvier 2020 n'ont pas été incluses dans l'étude afin d'éviter un biais de surestimation de l'EV, la réduction d'incidence pouvant être due aux mesures prises pendant la pandémie de Covid-19.
- Une étude cas témoins appariés (26 cas d'IIM B dans la période après la mise en place de la vaccination et 52 témoins) ayant examiné l'association entre la vaccination 4CMenB et les cas d'IIM B dans six régions (1 080 620 enfants < 6 mois au 1er janvier 2020).

Le schéma de vaccination variait d'une région à l'autre. La couverture vaccinale Men B moyenne à 24 mois au niveau des 3 régions allait de 81,4 % dans le Piémont à 83,9 % en Toscane.

L'EV globale (pour l'ensemble des 3 régions) de la vaccination complète⁵ contre les IIM B estimée à partir de la « screening method » était de 94,9 % (IC à 95 % : 83,1-98,4), allant de 93,5 % à 100 % selon la région considérée. L'EV estimée avec la méthode de cas-contrôle restait élevée, elle était de 91,7 % (IC à 95 % : 24,4-98,6). Par ailleurs, il a été observé une réduction globale du taux d'incidence des IIM dues au séro-groupe B chez les vaccinés et non vaccinés de 50 % (IC à 95 % : 0,14-0,71) et, de 89 % (IC à 95 % : 0,64-0,96) quand on regarde uniquement les enfants vaccinés.

A partir de l'étude cas-témoin, **l'EV de la vaccination complète estimée dans l'ensemble des 6 régions était de 95,6 % (IC à 95 % : 71,7-99,1). Chez les enfants partiellement vaccinés⁶, l'EV restait élevée, elle était supérieure à 90 %.**

En Australie

Une étude (série temporelle) menée par McMillan et al. (78), avait également comparé l'impact de la vaccination 4CMenB, 14 ans avant (2003-2016) et 2 ans après (2017-2019) la mise en place à l'échelle de l'Etat, en Australie du Sud, chez des adolescents âgés de 16 à 19 ans (78). Le nombre d'IIM recensées en Australie du Sud dans la tranche d'âge des 16-19 ans était de 5 cas en 2017-2018 alors qu'il était attendu 9,9 cas, puis 1 cas en 2018-2019 alors qu'il était attendu une moyenne de 10,9. Ces résultats correspondent à une réduction globale du nombre de cas d'IIM dues au séro-groupe B de 71 % (IC à 95 % : 15 %-90 %) 2 ans après la mise en place de la vaccination. Aucun impact de la vaccination 4CMenB n'a été observé dans les autres groupes d'âge non vaccinés, en particulier ici chez les sujets de 0 à 4 ans.

Deux études conduites par Wang et al. avaient pour objectifs d'évaluer l'impact direct et l'efficacité du vaccin 4CmenB contre les IIM dues aux sérogroupes B et contre la gonorrhée, respectivement 2

⁵ Les enfants âgés de moins de 16 mois qui ont reçu 2 doses de 4CMenB soit les enfants âgés de \geq 16 mois qui ont reçu au moins 2 doses de vaccin au cours de la première année de vie et 1 dose de rappel après la première année de vie soit les enfants qui ont reçu deux doses de vaccin après l'âge de 24 mois.

⁶ Les enfants qui n'ont reçu qu'une seule dose de vaccin 4CMenB et les enfants qui ont reçu plus d'une dose de vaccin mais qui ne répondaient pas aux critères de « vaccination complète ».

ans (79) et 3 ans (80) après la mise en œuvre du programme de vaccination avec le vaccin 4CMenB financé par l'Etat en Australie-Méridionale en 2018 chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. Dans les deux cas, il s'agit d'une étude de cohorte et cas-témoins. La méthode dite administrative (« screening method ») et la méthode des cas contrôle ont été utilisées pour estimer l'EV dans les deux études. L'impact de la vaccination a été évalué en comparant les cohortes d'enfants et d'adolescents avant et après la mise en place de la vaccination dans la première étude et à l'aide d'un modèle de régression de poisson ou une binomiale négative dans la seconde étude.

- **Dans la première étude, une réduction significative de l'incidence des IIM dues au séro-groupe B a été observée ($IRR_{\text{ajusté}} : 0,40$ (IC à 95 % : 0,23-0,69), soit une réduction de 60 %) chez les nourrissons âgés de 12 semaines à 11 mois. Cependant, il n'a pas été observé de diminution significative de l'incidence chez ceux âgés de 1 an et 2 ans notamment. Chez les adolescents âgés de 15-18 ans, une réduction de l'incidence des IIM a été estimée à 63 % ($IRR_{\text{ajusté}} : 0,27$ (IC à 95 % : 0,06-1,16). En ce qui concerne l'efficacité du vaccin contre les IIM dues aux sérogroupes B, estimée chez les enfants à partir de la méthode de « screening », elle était de 94,2 % (IC à 95 % : 36,6-99,5) après deux doses. L'EV estimée à partir de la méthode des cas contrôle restait élevée, 94,7 % (IC à 95 % : 40,3-99,5). Chez les adolescents et jeunes adultes, aucun cas d'IIM B n'a été rapporté après la mise en place de la vaccination, l'EV était donc de 100 % mais la variance et les intervalles de confiance n'ont pas pu être estimés. Il faut noter que la couverture vaccinale après deux doses 2 ans après l'introduction de la vaccination était de 79,4 % chez les enfants éligibles et de 69 % chez les adolescents.**
- La seconde étude confirme également l'impact positif de la mise en place de la vaccination 4CMenB contre la survenue d'IIM dues au séro-groupe B, 3 ans après sa mise en place. **Une réduction de 63,1 % (IC à 95 % : 29,0-80,9) et une réduction de 78,5 % (IC à 95 % : 33,0-91,1) ont été observées chez les nourrissons âgés de 12 semaines à 11 mois et les adolescents de 15-18 ans, respectivement.** L'EV de deux doses de vaccin contre la survenue d'IIM B est restée également élevée. Chez les enfants, elle était évaluée à 93,2 % (IC à 95 % : 29,3-99,3) à l'aide de la méthode de « screening » et à 90,7 % (IC à 95 % : 6,9-99,1) avec la méthode des cas contrôle. Chez les adolescents, elle était estimée à 83,5 % (IC à 95 % : 0-98) à l'aide de la méthode de « screening » et à 89,4 % (IC à 95 % : 0-90,4 %) avec la méthode des cas contrôle.

Les auteurs précisait cependant que les résultats sont à interpréter avec prudence compte tenu que la deuxième et la troisième année du programme ont coïncidé avec la période de pandémie de Covid-19 marquée par la mise en œuvre de différentes mesures susceptible d'influer sur la réduction de la transmission des maladies infectieuses.

Effet sur le portage

A l'issue de l'analyse de la littérature, aucun essai clinique randomisé évaluant l'impact de Trumenba sur le portage rhinopharyngé n'a été identifié.

Concernant le vaccin Bexsero, la précédente recommandation de la HAS en 2021 (6), concluait à un manque de preuve d'impact sur le portage méningococcique. McMillan *et al.* (81), ont depuis publié leur analyse des données d'impact du vaccin Bexsero sur le portage des méningocoques. L'essai contrôlé randomisé a été mené chez des adolescents australiens âgés de 15 à 18 ans. Les étudiants vaccinés ont reçu deux doses de Bexsero à deux mois d'intervalle. Le groupe contrôle a reçu le vaccin douze mois après leur entrée dans l'essai clinique. Tous les étudiants ont été soumis à un écouvillonnage au début de l'essai et 12 mois plus tard. L'analyse des données de portage porte sur les

échantillons collectés douze mois après la vaccination. La densité de portage, tous sérogroupes confondus, entre le groupe vacciné (n = 434 ; moyenne = 3,80 log CFU/mL [DS = 1,29]) et le groupe contrôle (n = 479 ; moyenne = 3,73 log CFU/mL [DS = 1,30]) était similaire (différence : 0,07 [IC à 95 % : -0,13 à 0,26], p = 0,51). L'étude de la densité de portage par séro-groupe a également montré des résultats semblables entre les groupes vacciné et contrôle pour les sérogroupes B, C, W et Y, ainsi que pour les *N. meningitidis* non-groupables. Dans cette nouvelle étude, les données sont en défaveur d'un impact du vaccin Bexsero sur le portage méningococcique.

Concernant les études menées en population, dans sa précédente recommandation, la HAS concluait qu'elle ne disposait pas de données en faveur d'un impact sur le portage de la vaccination par Trumenba. En ce qui concerne le vaccin Bexsero, les études menées en population lors d'une campagne de vaccination au Québec et aux Etats-Unis au décours d'épidémies n'avaient pas permis de démontrer un impact sur le portage des méningocoques.

Une étude supplémentaire évaluant l'efficacité des vaccins méningococciques sur la réduction du portage a été identifiée. Dans cette méta-analyse de McMillan *et al.* (68), **les résultats combinés de trois études concernant le vaccin Bexsero, n'ont pas démontré de réduction du risque (de portage) contre le séro-groupe B et contre tous les autres sérogroupes (RR séro-groupe B = 1,12 (IC à 95 % : 0,90-1,40) ; RR tous sérogroupes confondus = 1,00 (IC à 95 % : 0,70-1,43). Un résultat similaire, basé sur la prise en compte de deux études, est rapporté pour le vaccin Trumenba (RR séro-groupe B = 0,98 (IC à 95 % : 0,53-1,79) ; RR tous sérogroupes confondus = 1,27 (IC à 95 % : 1,01-1,60).**

Dans les pays ayant inclut le vaccin méningococcique dirigé contre le séro-groupe B dans leur programme national de vaccination, les données issues des études récentes confirment un bénéfice direct de la vaccination contre la survenue d'IIM dues au séro-groupe B. L'EV vaccinale estimée à partir des différentes méthodes était élevée, en particulier pour le schéma complet de vaccination, et, était également en général similaire au sein des études même si dans l'étude d'Argante *et al.*, l'estimation basée sur le modèle d'incidence semble suggérer une meilleure précision des estimations obtenues à l'aide de ce dernier. Chez les enfants, pour le schéma complet de vaccination, l'EV variait entre 71 % et 94,7 % et selon les études et les méthodes de calcul utilisées, et de 83,5 % à 89,4 % chez les adolescents. De plus, l'étude de Castilla *et al.* suggère également que la vaccination Men B confère une protection croisée contre les IIM dues aux sérogroupes non-B (estimée à 92 % dans cette étude où la plupart des cas survenus au cours de la période d'étude impliquaient une même souche couverte par 4CMen B). Ces résultats nécessitent cependant d'être confirmés par d'autres études conduites dans des contextes épidémiologiques différents. Par ailleurs, les données d'effets indirects, relevées dans ces études, ne montrent pas de bénéfice indirect de la vaccination Men B dans les populations non ciblées par la vaccination. Enfin, malgré la prise en compte d'études récentes, les données sont en défaveur d'un impact des vaccins Bexsero et Trumenba sur le portage méningococcique.

3.6.2.2. Immunogénicité des vaccins contre les méningocoques B

Rappel des données d'immunogénicité disponibles lors de la précédente évaluation en 2021

Concernant Bexsero (6) :

- Les 2 schémas de primovaccination à 3 doses évalués chez le nourrisson de moins de 6 mois (injections à 2, 3 et 4 mois et injections à 2, 4 et 6 mois) étaient immunogènes avec des titres d'anticorps protecteurs. Les taux d'anticorps baissent rapidement après la primovaccination mais une bonne réponse anamnétique est constatée après la dose de rappel administrée à l'âge de 12 mois, témoignant d'une bonne immunité mémoire.
- Chez les enfants recevant une primovaccination à 2 doses espacées de 2 mois, entre l'âge de 6 à 11 mois, 12 à 23 mois, 24 à 26 mois, la réponse vaccinale est élevée, proche de 100 % et comparable à celle obtenue après une primovaccination à 3 doses chez le nourrisson. Les études ultérieures ont confirmé que les schémas de vaccination du nourrisson à 2 doses puis 1 dose de rappel, et 3 doses puis 1 dose de rappel donnaient des résultats similaires en termes de réponse immunitaire, autorisant ainsi un schéma de vaccination réduit à 2 doses en primovaccination du nourrisson suivi d'une dose de rappel.
- Les études d'immunogénicité de Bexsero chez les enfants plus âgés et les adolescents primovaccinés par 2 doses à 2 mois d'intervalle démontrent également un bon niveau de séroconversion chez 92 à 100 % des adolescents.

Concernant Trumenba (7) :

- La réponse immunitaire, provoquée par Trumenba étudiée dans une étude de phase II d'un schéma à 2 doses à 6 mois d'intervalle semble équivalente à celle des schémas à 3 doses.
- Un court intervalle de temps entre les deux premières doses entraîne une réponse plus faible. En cas d'épidémie, un schéma rapide de 0, 1-2, 5-6 mois fournit une réponse immunitaire protectrice précoce puis une protection maximale avec la dose finale.
- Les principaux objectifs des études de phase III ont été atteints pour toutes les souches, pour les résultats d'immunogénicité et l'uniformité des lots.

Nouvelles données relatives à l'immunogénicité connues depuis 2021

Concernant Bexsero

En 2022, Rollier *et al.* (82) rapportaient les résultats d'une étude ouverte descriptive de l'immunogénicité obtenue après une dose de Bexsero réalisée 11 ans après leur dernière injection chez des adolescents préalablement vaccinés par Bexsero durant l'enfance au Royaume Uni. Les participants pré-immunisés avaient reçu une vaccination dans l'enfance selon diverses modalités : soit une primovaccination dans la petite enfance (n = 16), soit 3±1 doses (à l'âge de M2, M4, M6 et M12, ou à M6, M8 et M12, ou 1 dose à l'âge de 12 mois), soit une primovaccination dans la petite enfance et une dose de rappel avant l'âge de la scolarisation à l'âge de 40 mois ou 2 doses à 40 et 42 mois (n = 24). Deux groupes d'adolescents naïfs de toute vaccination par Bexsero étaient également inclus et recevaient à l'adolescence soit 1 dose (n = 16), soit une dose à J0 et une dose à J28 (n=16). Onze ans après la vaccination dans l'enfance, un taux d'anticorps bactéricides était détecté chez 26,7 % des participants du groupe vacciné dans l'enfance et chez 69,6 % d'entre eux dans le groupe vacciné dans l'enfance/et

en période préscolaire, avec des taux de hBSA plus élevés dans ce groupe (MGT : 21,0 [IC à 95 % : 8,43-52,8]) que dans le groupe vacciné uniquement dans l'enfance (MGT : 3,2 [IC à 95 % : 1,3-7,6]). Après la dose de rappel réalisée à l'adolescence, le taux de hBSA mesuré à J28 et la proportion de participants ayant un taux hBSA $\geq 1/4$ étaient identiques ou supérieurs dans les groupes préalablement immunisés que dans le groupe d'adolescents naïfs d'immunisation dans l'enfance pour les 3 souches de méningocoques testées. Pour la souche 5/99 on notait des MGTs à 148,5 [IC à 95 % : 45,8-481,8] dans le groupe vacciné dans la petite enfance, des MGTs à 1 609,2 [IC à 95 % : 927,6-2 791,9] dans le groupe vacciné dans la petite enfance/et en préscolarisation et des MGTs à 22,6 [IC à 95 % : 9,4-54,4] et 40,3 [IC à 95 % : 22,2-73,3] dans les groupes sans vaccination dans l'enfance. Le pourcentage de participants ayant un taux de hBSA $\geq 1/4$ à J180 était plus élevé chez les adolescents naïfs de pré immunisation ayant reçu 2 doses (53 % [4,7-81,9 %] pour la souche 44/76-SL et 100 % pour la souche 5/99) comparé à ceux ayant reçu une seule dose (13,3 % [0,0-32,8 %] pour la souche 44/76-SL et 46,7 % [18,1-75,3] pour la souche 5/99. Ainsi, bien que les effectifs soient faibles, ces résultats montrent que :

- une primovaccination à l'adolescence entraîne une réponse immunitaire,
- un rappel à l'adolescence d'enfants immunisés dans l'enfance entraîne une réponse immunitaire meilleure qu'une vaccination à l'adolescence sans immunité préalable.
- la réponse initiale et la persistance de l'immunité après la dose de rappel étaient meilleures et plus prolongées chez les adolescents préalablement vaccinés dans la petite enfance et en âge préscolaire.

Les auteurs concluent que cette étude fournit les premières données sur le potentiel d'une vaccination unique au cours de la deuxième décennie de la vie pour protéger les adolescents contre le méningocoque du groupe B en renforçant la réponse immunitaire induite par la vaccination du nourrisson. Bien que la taille de l'échantillon soit faible, les résultats suggèrent que la persistance des réponses hBSA avant la vaccination à l'adolescence est faible. L'administration d'une dose unique aux adolescents, préalablement vaccinés dans la petite enfance, ne semble pas induire de réponses protectrices fortes ou persistantes, suggérant que les réponses de la mémoire des cellules B ne sont peut-être pas correctement amorcées avant l'âge de 12 mois et les enfants qui ont reçu un amorçage dans la petite enfance et un rappel à l'âge préscolaire ont de meilleures réponses après une dose unique de Bexsero dans la deuxième décennie de leur vie.

Une étude, publiée en 2021 (83), étudiait l'immunogénicité de la vaccination par Bexsero sur les souches de méningocoques B ayant été à l'origine d'épidémie ainsi que sur une souche de méningocoque W. Quarante-trois adolescents (20 aux Etats Unis, 23 au Chili) ayant été vaccinés par 2 doses de Bexsero à 2 mois d'intervalle ont eu un prélèvement sanguin 1 mois après la deuxième dose. L'effet bactéricide du sérum a été analysé vis-à-vis d'un ensemble de 15 souches ayant été à l'origine d'épidémies d'IMM entre 2001 et 2017 : 14 souches de méningocoque B dont 11 provenant des États Unis d'Amérique, 2 du Royaume Uni et 1 de France, et 1 souche de méningocoque W provenant du Royaume Uni et ayant été aussi en cause en France et aux États Unis. Ces souches étaient génétiquement différentes, issues de clones différents. Le titre de hSBA $> 1/4$ pour 12 des 15 souches étudiées était retrouvé chez 65 % [IC à 90 % : 41-85] à 100 % [IC à 90 % : 83-100] des sérums des adolescents. A noter que 95 % des sérums étaient bactéricides contre la souche de méningocoque W. **Cette étude montre ainsi que l'administration de 2 doses de Bexsero chez les adolescents induit une réponse immunitaire 1 mois après efficace contre un échantillon de souches de méningocoque B ayant été impliquées dans des épidémies dans divers pays et également contre une souche épidémique de méningocoque W.**

Dans une autre étude (84), l'activité bactéricide du sérum contre 147 souches (127 européennes et 20 brésiliennes) de méningocoque non-B : C, W et Y a été étudiée. Les sérums provenaient de 12 adolescents ayant été vaccinés par 2 doses de Bexsero 2 mois avant. **Les sérums étaient bactéricides (hSBA >1/4) sur 91 des 147 (61,9 %) souches non-B de méningocoques, avec des titres allant de 1/8 à 1/128 : 44/80 (55 %) des souches MenC, 26/35 (74,3 %) des souches MenW et 21/32 (65,6 %) des souches MenY. Les auteurs concluent que la vaccination par Bexsero induit une immunité vis-à-vis des souches non-B de méningocoque.**

A noter une revue non systématique réalisée à l'aide du laboratoire GSK, publiée en 2021 (85), qui estimait en vie réelle, après vaccination par Bexsero, une diminution de 69 % du risque d'infection à méningocoque W cc11, et de 40 % du risque d'infection à *Neisseria gonorrhoeae*.

Concernant Trumenba

Une étude de phase III multicentrique (86), évaluait la réponse immunitaire de 864 sujets âgés de 10 à 25 ans vaccinés par Trumenba selon un schéma à 2 doses réalisées à 6 mois d'intervalle (J0 et M6). Une vaccination par un vaccin méningocoque ACWY était également réalisée à J0. Un mois après la deuxième dose, le pouvoir bactéricide du sérum était étudié, dans un premier temps vis-à-vis de 4 souches de méningocoque B, puis vis-à-vis de 10 souches supplémentaires. Globalement les souches étudiées correspondaient à environ 80 % des souches ayant circulé en Europe et aux Etats-Unis. Le pourcentage de participants ayant, après la deuxième dose de Trumenba, un taux de hSBA \geq à 4 fois le taux de base, était de 74,3 % [IC à 90% : 71,2-77,3] allant de 67,4 % à 95 % selon les différentes souches étudiées. Les auteurs concluent que les taux d'anticorps obtenus après une vaccination par Trumenba à 2 doses sont protecteurs contre les diverses souches de méningocoque B et que ces résultats incitent à poursuivre la vaccination à 2 doses dans cette population d'adolescents et de jeunes adultes.

En résumé et conformément aux RCP, l'immunogénicité des vaccins méningococciques B est démontrée tant pour Bexsero que pour Trumenba.

Il faut noter que, selon l'étude réalisée par Rollier *et al.*, les meilleurs taux de réponse anti-corps obtenus après un rappel à l'adolescence sont retrouvés chez les enfants primovaccinés selon le schéma enfance/et une dose avant la scolarisation, suggérant que la réponse immunitaire B mémoire est insuffisante avant l'âge de 12 mois.

L'étude publiée par Biolchi *et al.* montre, après 2 doses de Bexsero chez des adolescents, la présence d'anticorps contre un échantillon de souches de méningocoque B ayant été impliquées dans des épidémies dans divers pays et également contre une souche épidémique de méningocoque W. Ce même auteur, dans une autre étude, retrouvait une immunité induite par Bexsero vis-à-vis des souches non-B de méningocoque telles C, W et Y. De même, Drazan *et al.* démontraient après une vaccination par Trumenba à 2 doses, la présence de taux d'anticorps protecteurs contre les diverses souches de méningocoque B qui correspondaient à 80 % des souches de méningocoque B ayant circulé aux Etats Unis.

3.6.2.3. Durée de protection des vaccins contre les méningocoques B

Préambule sur l'interprétation des données relatives à la durée de protection

La durée de protection conférée par les vaccins méningococciques conjugués monovalents C, tétravalents ACWY, et les vaccins méningococciques dirigés contre le séro groupe B, ainsi que la nécessité de rappels ne sont pas établies selon les données des AMM.

En théorie, sur un plan strictement individuel, la durée de protection peut être prédite par la persistance d'anticorps vaccinaux (ou naturels) à un taux élevé et bactéricide. En l'absence de rappel vaccinal, les taux d'anticorps diminuent rapidement avec le temps, et ce, d'autant plus que le sujet a reçu sa primovaccination tôt dans l'enfance (avant l'âge de 5 ans). Sur la base de la baisse progressive des taux d'anticorps bactéricides sériques post-vaccinaux avec le temps et de la persistance dans la durée du risque d'infection, il est ainsi recommandé chez des sujets à risque élevé et durable d'IIM qu'une vaccination de rappel monovalente B et tétravalente ACWY conjuguée soit effectuée tous les cinq ans.

La durée de la réponse immunitaire *in vitro* est à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude, et doivent être interprétés en prenant en considération les études d'efficacité à long terme, l'analyse des échecs vaccinaux et de l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale.

Rappel des données relatives à la durée de protection disponibles lors de la précédente évaluation en 2021

Concernant Bexsero, la durée de protection après primo vaccination du nourrisson serait d'au moins 3 ans, soit jusqu'à l'âge de 4 ans (6). Plusieurs études ont été menées pour évaluer la durée de la protection offerte aux nourrissons, enfants et adolescents sur différents schémas de vaccination. L'étude principale sur la durée de protection de Bexsero a démontré que 24 à 36 mois après la fin de la dose de rappel, la proportion de nourrissons vaccinés avec des titres hSBA ≥ 4 pour chaque souche était similaire pour les schémas 3+1 et 2+1. Les résultats étaient également similaires pour les enfants âgés de 2 à 10 ans avec les schémas de rattrapage à deux doses. D'autres études ont indiqué que la réponse immunitaire diminue au cours du temps et continue de diminuer pour les schémas 3+1 et 2+1, jusqu'à 40 mois.

Une étude a été réalisée chez des participants ayant reçu une primovaccination par 2 doses soit à l'âge de 11 ans soit à l'âge de 17 ans. Lors de cette étude, une dose de rappel a été administrée 4 ans ou 7,5 ans après la dernière dose du schéma initial. Les participants, étaient alors âgés de 15 à 24 ans. Avant l'administration de la dose de rappel, le pourcentage de participants ayant un titre hSBA ≥ 4 quatre ans après le schéma à deux doses était apprécié pour différents antigènes et était de 30 % [IC à 95 % : 22,5 ; 38,0] pour la fHbp (factor H binding protein), 84 % [IC à 95 % : 77,0 ; 90,0] pour la NadA (Neisserial adhesin A), 75 % [IC à 95 % : 66,9 ; 81,7] pour la NHBA et 9 % [IC à 95 % : 4,9 ; 14,9] pour la PorA (porine A). Les taux de séroprotection avaient également diminué chez les participants vaccinés 7,5 ans avant le rappel. De fortes réponses immunologiques ont été observées après la vaccination de rappel à 4 ans (94-100 %) et après celle à 7,5 ans (93-100 %).

Au total, les différents schémas vaccinaux semblent équivalents en matière de durée de protection et les réinjections de rappel ont toujours un effet booster. La baisse de la séroprotection est plus rapide chez les nourrissons que chez les adolescents.

Concernant Trumenba, une étude de phase II (B1971005) montre une réponse immunitaire qui diminue pendant les 6 premiers mois après la primovaccination puis reste stable jusqu'à M48. Après une injection de rappel (étude B1971033) réalisée à M48, 92 à 100 % des sujets avaient un taux de hSBA supérieur au seuil d'efficacité (7).

Nouvelles données relatives à la durée de protection connues depuis 2021

Concernant Bexsero, l'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier de nouvelles données publiées depuis 2021 concernant la durée de protection évaluée sur les données d'immunogénicité, si ce n'est l'étude de Rollier *et al.* (82), publiée en 2022 et décrite au chapitre 3.6.2.2. Dans cette étude, la persistance de l'immunité après la dose de rappel était plus prolongée chez les adolescents ayant été préalablement vaccinés dans la petite enfance et ayant reçu un rappel en âge préscolaire.

Concernant Trumenba, une étude de phase III, publiée en 2021 (87), étudiait la réponse immunitaire jusqu'à 48 mois après plusieurs schémas de primovaccination, ainsi que l'effet sur la réponse immunitaire évaluée 26 mois après une dose de rappel. L'immunité était appréciée par l'activité bactéricide du sérum utilisant le complément (hSBA) contre 4 souches hétérologues de méningocoque utilisées dans la composition du vaccin. Au total, 1 002 adolescents âgés de 11 à 18 ans ont été inclus. Les titres de hSBA diminuaient au cours des 12 premiers mois suivant la primovaccination puis restaient stables jusqu'à 48 mois. Parmi cette population, 304 adolescents recevaient une dose de rappel à 48 mois (M48). Un mois après la dose de rappel, 93,4 à 100 % des sujets avaient des titres de hSBA supérieurs ou égaux à la limite inférieure nécessaire contre chacune des souches testées. Douze et 26 mois après la dose de rappel, les pourcentages de sujets répondant à ces critères étaient supérieurs que ceux obtenus après les mêmes délais suivant la primovaccination. Les auteurs concluent que les taux protecteurs d'anticorps évalués par hSBA, même s'ils diminuent initialement, persistent chez la majorité des sujets jusqu'à 4 années après la primovaccination, et ce, quel que soit le schéma utilisé pour la primovaccination. Une dose de rappel administrée à M48 entraîne une réponse témoignant d'une mémoire immunitaire qui persiste au moins 26 mois. Ainsi une dose de rappel à la fin de l'adolescence pourrait prolonger la protection contre les IIM dues au méningocoque B.

Pour le vaccin Trumenba, la persistance de la réponse immunitaire a été étudiée jusqu'à 4 ans. Dans l'étude d'Østergaard *et al.*, les taux protecteurs d'anticorps, même s'ils diminuent initialement au cours des 12 premiers mois, persistent chez la majorité des sujets jusqu'à 4 années après la primovaccination, et ce, quel que soit le schéma utilisé pour la primovaccination. Une dose de rappel administrée à M48 entraîne une réponse témoignant d'une mémoire immunitaire qui persiste au moins 26 mois.

Pour le vaccin Bexsero, la persistance de la réponse immunitaire a été étudiée jusqu'à 3 ans chez les nourrissons, et jusqu'à 4 et 7,5 ans chez les enfants et/ou adolescents après une primovaccination.

3.7. Modélisation mathématique de l'impact de la mise en place d'une vaccination tétravalente ACWY et d'une vaccination contre le séro groupe B

3.7.1. Etat des lieux des études de modélisation

L'objectif de cet état des lieux est de présenter les impacts épidémiologiques et économiques attendus lors de l'introduction d'une vaccination tétravalente ACWY et/ou d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B dans plusieurs pays et impliquant des groupes d'âge différents.

3.7.1.1. Etudes de modélisations relatives à l'implémentation d'une stratégie vaccinale dirigée contre les sérogroupes ACWY

Au Royaume-Uni, quatre études de modélisation ont estimé les impacts de la mise en place d'une stratégie vaccinale dirigée contre les sérogroupes ACWY. A partir d'août 2015, et en réponse à l'épidémie d'IIM W, une vaccination chez les adolescents âgés de 15-18 ans, au cours de l'année académique 2014-2015, a été mise en place. En plus de ce programme, les adolescents âgés de 13-14 ans se sont vu offrir une vaccination tétravalente de 2015 à 2016. En 2017, le *Joint Committee on Vaccination and Immunization* (JCVI) a recommandé que le programme de vaccination tétravalente ACWY chez les adolescents âgés de 13-14 ans s'intègre dans le programme de vaccination en routine. Un rattrapage jusqu'à l'âge de 25 ans a également été mis en place.

La première étude de Campbell *et al.* (63), a évalué les impacts directs et indirects (exprimés en nombre de cas d'IIM évités pour les sérogroupes W et Y) de la mise en place de la vaccination tétravalente chez les adolescents en réponse à l'épidémie d'IIM W projetée sur quatre ans (2015-2019). Les effets directs de la vaccination sont mesurés en comparant l'incidence observée à l'incidence présumée des cas d'IIM ACWY, si la vaccination tétravalente n'avait pas été mise en place. Cette incidence présumée a été estimée à l'aide d'une régression de Poisson et en utilisant la méthode de Farrington. En ce qui concerne les effets indirects, deux scénarios ont été envisagés, le premier projette, sur les quatre ans post-vaccination, l'incidence des cas d'IIM ACWY observée lors des quatre années avant l'introduction de la vaccination tétravalente (scénario extrême). Le deuxième scénario projette sur les quatre ans post-vaccination, l'incidence des cas d'IIM ACWY observée sur un an lors de la mise en place de la vaccination (incidence 2015-2016) suivie d'un plateau (scénario conservateur). Ces deux scénarios d'incidence sont comparés à l'incidence observée par le système de surveillance des IIM et utilisant comme paramètre pour la couverture vaccinale celle réellement atteinte dans cette population. Les auteurs estiment que 25 cas d'IIM W et 19 cas d'IIM Y ont directement été évités dans la population cible. Respectivement, pour le scénario conservateur et extrême, 205 et 1 193 cas d'IIM W et 60 et 106 cas d'IIM Y, ont été indirectement évités.

La deuxième étude, publiée par Mandal *et al.* (88), a évalué le nombre de cas d'IIM qui seraient évités, sur cinq ans, en proposant trois différentes stratégies vaccinales de mise en place de la vaccination tétravalente ACWY en routine :

- Un programme de vaccination en milieu scolaire chez les adolescents (13-14 ans)
- Un programme pour les jeunes adultes (17-18 ans) ne rentrant pas à l'université (consultation chez le médecin généraliste)
- Un programme de vaccination pour les jeunes adultes (17-18 ans) dès leur entrée à l'université.

Cette évaluation des risques de survenue d'IIM est limitée à la population des 15-24 ans et basée sur l'incidence des IIM au cours de l'année académique 2014-2015. Le programme de vaccination de routine en milieu scolaire chez les adolescents (13-14 ans), éviterait la survenue de 20 cas d'IIM ACWY observés. Le programme concernant les jeunes adultes (17-18 ans) ne rentrant pas à l'université (consultation chez le médecin généraliste) éviterait 17 de ces 20 cas et le dernier programme éviterait 11 cas d'IIM ACWY sur les 14 cas observés chez les universitaires. Le nombre de personnes à vacciner respectivement pour éviter un cas d'IIM, pour les 3 programmes, est de 18 000, 24 000 et 28 000. Les auteurs concluent que le programme en routine en milieu scolaire ciblant les adolescents prévient potentiellement plus de cas que les deux autres alternatives, avec un nombre de personnes à vacciner moins important pour éviter un cas et une atteinte de couverture vaccinale élevée grâce à l'implémentation en milieu scolaire.

Dans une troisième étude, Beck *et al.* (89), ont évalué l'impact (exprimé en pourcentage de réduction d'incidence des cas d'IIM) de la mise en place d'une vaccination dirigée contre le sérotype B seul (vaccin Bexsero), d'une vaccination dirigée contre les sérotypes ACWY seuls, et le couplage de ces deux stratégies de vaccination. Ces différentes stratégies de vaccination sont proposées chez les enfants et les adolescents et comparées à la stratégie actualisée (vaccination MenB 2+1 doses à 2, 4 et 12 mois + vaccination ACWY une dose à 13-14 ans). Nous ne présentons ici que les résultats impliquant une stratégie vaccinale dirigée contre les sérotypes ACWY. La mise en place d'une stratégie vaccinale tétravalente isolée (3 premières courbes de la Figure 9) résulte en un faible pourcentage de réduction de l'incidence des IIM, et ce, quel que soit le groupe d'âge dans lequel la vaccination tétravalente est mise en place. Les stratégies couplant un vaccin dirigé contre le sérotype B et une vaccination tétravalente ACWY présentent une réduction des cas d'IIM plus importante. Cependant, l'ajout d'une vaccination tétravalente chez les jeunes enfants (combinaison 1 sur le graphique) comparée à la stratégie déjà mise en place (« England current » sur le graphique) n'apporte qu'une réduction marginale du nombre de cas d'IIM dues aux sérotypes ACWY.

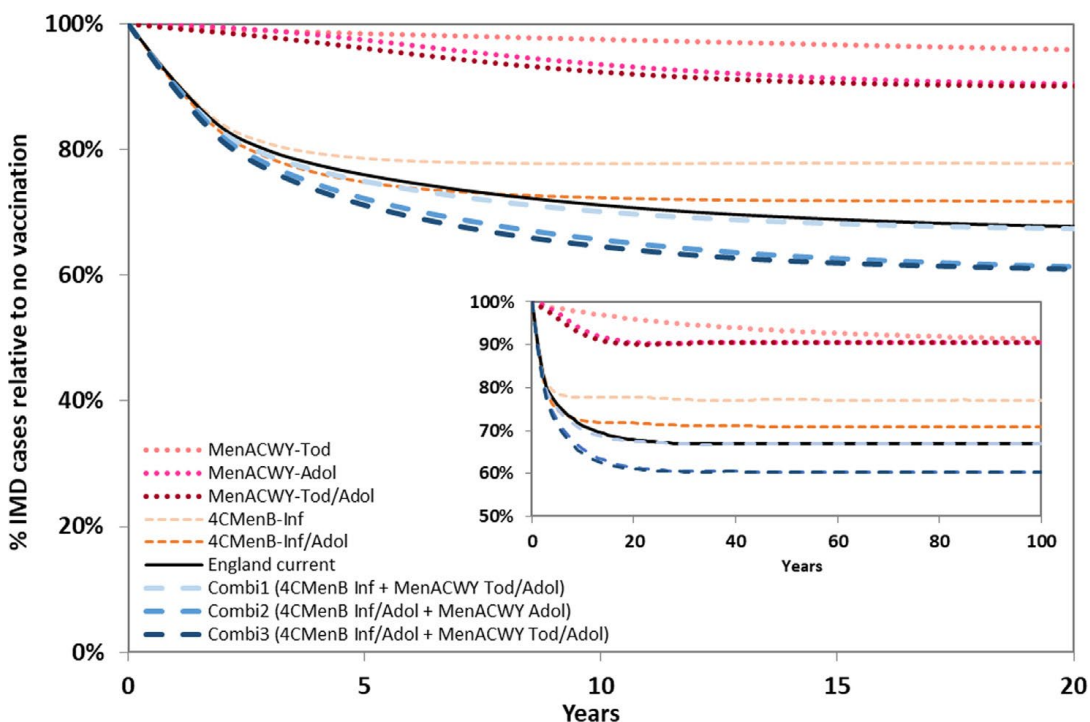


Figure 10 : Pourcentage de réduction de l'incidence des infections invasives à méningocoque (IIM) (tous sérogroupes et tous âges confondus), pour les différentes stratégies vaccinales sur une période de 20 et 100 ans, relatives à une absence de vaccination.

4CMenB : vaccination dirigée contre le séro-groupe B ; Adol : adolescent ; Inf : nourrisson ; MenACWY : vaccination dirigée contre les sérogroupes ACWY ; Tod : jeune enfant ; IMD : infection invasive à méningocoque ; grand graphique : période de 20 ans ; petit graphique : période de 100 ans

Dans une quatrième étude de Balogh *et al.* (90), a été estimé l'impact de la mise en place de la vaccination tétravalente à 12 mois sur une période de 30 ans à l'aide d'un modèle statique. A noter qu'au Royaume-Uni, une vaccination dirigée contre le séro-groupe C existe à l'âge de 12 mois avec le vaccin Hib/MenC et que l'arrêt de la production de ce vaccin est envisagé par la firme pharmaceutique au profit d'un vaccin Hib/MenACWY. Les auteurs évaluent que la mise en place d'une vaccination ACWY à 12 mois (comparé à l'absence de vaccination Hib/MenC) évite 255 cas d'IIM et permet le maintien de la protection contre les IIM de séro-groupe C dans la première année de vie. En revanche, l'abandon de la vaccination Hib/MenC sans remplacement par la vaccination tétravalente à 12 mois engendrerait 174 cas d'IIM C sur 30 ans.

Au Canada, deux études coût-efficacité comparant les impacts épidémiologiques et économiques d'une stratégie vaccinale monovalente dirigée contre le séro-groupe C et d'une stratégie vaccinale tétravalente dirigée contre les sérogroupes ACWY ont été réalisées. Delea *et al.* (91) ont évalué ces impacts à l'aide d'un modèle de Markov multi-cohortes. Différentes stratégies vaccinales ont été comparées :

- Vaccination monovalente C chez les nourrissons âgés de 12 mois + vaccination monovalente C des adolescents à 13 ans (stratégie 1)
- Vaccination monovalente C chez les nourrissons âgés de 12 mois + vaccination tétravalente ACWY des adolescents à 13 ans (stratégie 2)
- Vaccination tétravalente ACWY chez les nourrissons (schéma 2 doses, une dose à 7-9 mois + une dose à 23 mois) + vaccination tétravalente ACWY des adolescents à 13 ans (stratégie 3).

A noter que la stratégie en place au Canada au moment de l'étude était la suivante : vaccination monovalente C chez les nourrissons âgés de 12 mois + vaccination monovalente C des adolescents à 13 ans ou vaccination tétravalente ACWY des adolescents à 13 ans. L'analyse économique prend en compte les coûts directs (frais médicaux liés à la prise en charge et aux séquelles, frais de management de la réponse aux épidémies) et indirects (perte de productivité liée à une mort prématurée et perte de productivité relative aux séquelles d'une IIM) liés à la survenue d'une IIM.

L'introduction d'une vaccination tétravalente chez les adolescents (stratégie 2) comparée à la stratégie 1 présentée ci-dessus, résulte en une réduction de 16 % des cas d'IIM (1 826 cas), une réduction de 16 % des séquelles dues à la survenue d'une IIM, et une réduction de 13 % des décès (secondaire aux IIM). Le coût total serait également réduit de 2 %. Les auteurs précisent que la stratégie 2 reste dominante en termes d'impacts même lorsque qu'aucune immunité de groupe n'est présumée dans le modèle. Le passage de la stratégie 1 à la stratégie 3, entraîne une réduction des cas d'IIM de 46 %, une réduction des séquelles de 43 % et une réduction des décès de 35 %. Le coût total est lui réduit de 9 %. Le passage de la stratégie 2 à la stratégie 3 résulte également en un impact épidémiologique positif : réduction de 37 % des cas d'IIM, réduction de 33 % des séquelles et réduction de 25 % des décès. Cependant, le coût total augmenterait de 10 %. Le rapport différentiel coût/efficacité (RCDE) serait de 111 286 dollars canadiens par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY). Ce RCDE est considéré comme coût-efficace puisqu'il est compris entre 1 à 3 fois le PIB (produit intérieur brut) *per capita* du Canada. Dans les analyses de sensibilité, le remplacement de la vaccination

monovalente C par une vaccination tétravalente ACWY chez les nourrissons était considérée comme coût-efficace dans 50 % des situations.

La deuxième étude de modélisation canadienne (92) évalue les impacts épidémiologiques avec et sans prise en compte d'une immunité de groupe, et évalue les impacts économiques en fonction de deux niveaux d'incidence des IIM, une incidence basse (comme observée au Québec : 0,08/100 000 personnes-année) et une incidence élevée (comme observée en Colombie-Britannique : 0,28/100 000 personnes-année). Au Québec, la stratégie vaccinale est la suivante : vaccination monovalente C chez les nourrissons âgés de 12 mois + dose booster (monovalent C) des adolescents à 14-15 ans. Les stratégies de changements envisagées sont le remplacement de la dose booster (monovalent C) chez les adolescents par une dose ACWY ou le remplacement des doses de monovalent C (nourrissons et adolescents) par des doses de vaccins tétravalents ACWY. Les analyses coût-efficacité prennent en compte les coûts directs de la survenue d'une IIM et les coûts liés au recours à un système éducatif spécialisé à la suite d'une IIM. Le remplacement de la dose booster (monovalent C) chez les adolescents par une dose ACWY résulte en une réduction du fardeau des IIM de 16 % (sans prise en compte d'une immunité de groupe) à 58 % (immunité de groupe présumée). Au niveau économique, à une incidence basse (0,08/100 000 personnes-année), le RCDE est estimé à 445 000 dollars canadien par QALY. Dans un contexte où l'incidence est plus élevée, un RCDE de 97 000 dollars canadiens a été estimé. Le remplacement des doses de monovalent C (nourrissons et adolescents) par des doses de vaccins tétravalents ACWY induit un doublement des coûts liés au programme vaccinal (pour une incidence basse RCDE = 330 000 \$ canadiens ; pour une incidence haute RCDE = 64 000 \$ canadiens), mais le fardeau des IIM est d'autant plus réduit (62 % des cas d'IIM seraient évités). En conclusion, dans les provinces où l'incidence des IIM est basse (comme au Québec : 0,08/100 000 personnes-année), le remplacement des doses monovalentes MenC par des doses de vaccin tétravalent résulte en un effet modéré sur le fardeau de la maladie associé à des RCDE dépassant le seuil de 45 000 dollars canadiens par QALY. Dans les provinces où l'incidence des IIM est plus élevée (0,28/100 000 personnes-année), les RCDE sont plus favorables à l'implémentation du changement mais en présumant une immunité de groupe (modérée ou forte).

Au Chili, une étude de modélisation (93) a été réalisée en reprenant le modèle développé par Beck *et al.* (89). Six stratégies de vaccination ont été comparées à la stratégie vaccinale en place (vaccination tétravalente ACWY à 12 mois). Ces six stratégies comprennent la mise en place d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B couplée ou pas à une vaccination tétravalente ACWY, dans différents groupes d'âge (nourrissons, jeunes enfants et adolescents) (Figure 10). Nous présentons dans ce paragraphe les résultats des comparaisons des stratégies de vaccination impliquant la mise en place d'un vaccin tétravalent uniquement (stratégie 3 et stratégie 5). Les résultats concernant la mise en place des stratégies vaccinales dirigées contre le séro groupe B combinées (ou pas) à la vaccination tétravalente sont présentés dans le paragraphe 3.7.2.1. En comparaison à la stratégie chilienne actuelle et à court terme (5 ans), l'abandon de la vaccination tétravalente chez les jeunes enfants au profit d'une dose unique à l'adolescence (stratégie 3) n'apporte pas de bénéfices supplémentaires en termes de réduction d'incidence d'IIM. Des résultats similaires ont été observés dans le cas d'un ajout d'une dose de vaccin tétravalent à l'adolescence (stratégie 5). En revanche, ces stratégies 3 et 5 ont un impact à long terme (25 ans), mais qui reste moindre comparées aux stratégies couplant une vaccination tétravalente et une vaccination dirigée contre le séro groupe B chez les nourrissons (stratégies 2 et 6). En conclusion, les auteurs notent que l'introduction d'une vaccination tétravalente chez les adolescents au lieu de (ou en plus de) la vaccination tétravalente des jeunes enfants peut être un élément clé de la réduction du fardeau des IIM au Chili, si l'on considère les impacts présumés à long terme.

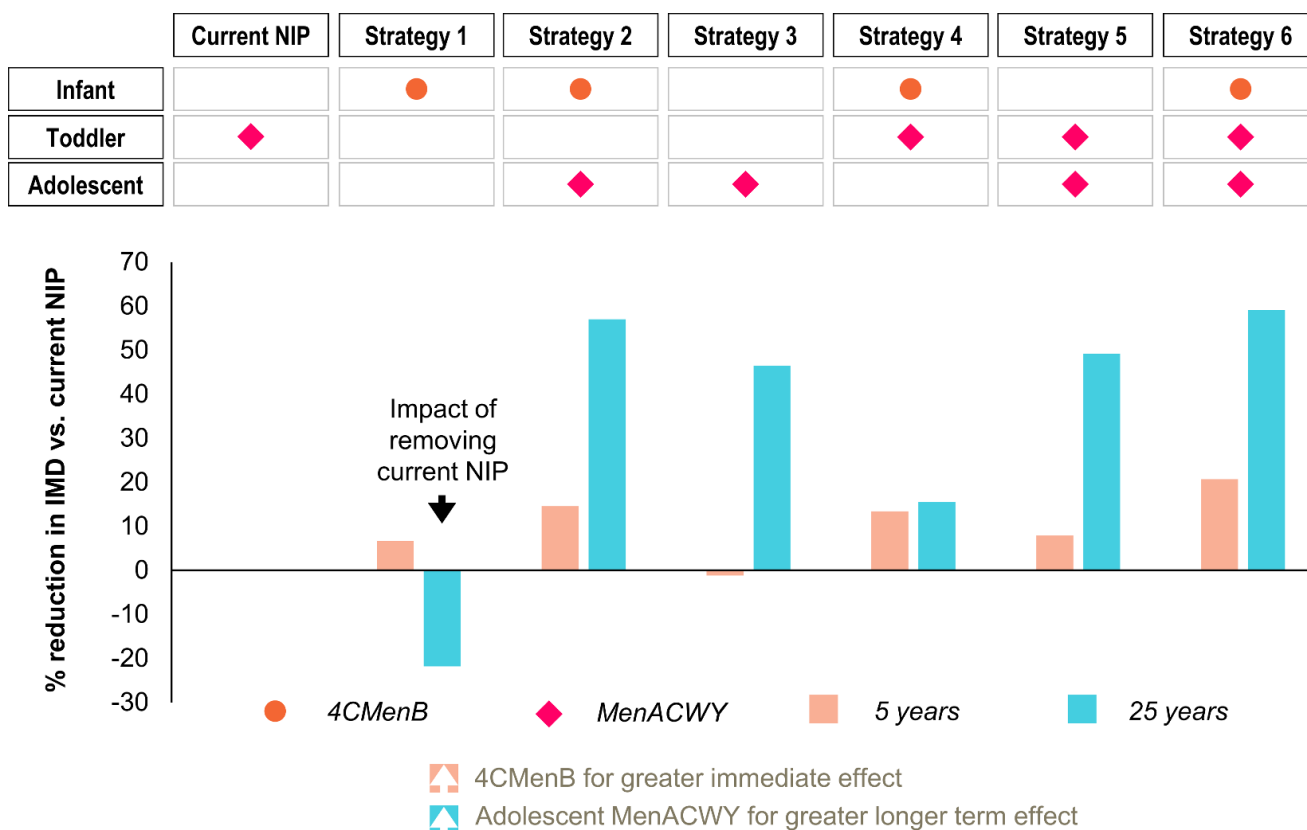


Figure 11 : Pourcentage de réduction de l'incidence des infections invasives à méningocoque après 5 ans et 25 ans - impact de l'introduction de chaque stratégie vaccinale comparée à la stratégie en place dans le programme national de vaccination.

IMD : infections invasives à méningocoque ; MenACWY : vaccin méningococcique conjugué tétravalent ; 4CMenB : vaccin anti-méningococcique de type B

En Australie, l'étude coût-efficacité de Si *et al.* (94), a évalué la pertinence d'élargir la vaccination tétravalente ACWY aux adolescents. Au moment de l'étude, le vaccin tétravalent ACWY était indiqué uniquement chez les nourrissons d'un an. Le modèle utilisé ici est un modèle de Markov comparant les impacts de l'introduction d'une dose de vaccin ACWY entre 15-19 ans versus une absence de vaccination. L'ajout d'une dose de vaccin tétravalent ACWY chez les adolescents, sur une population de personnes âgées de 0 à 84 ans (en 2016), permettrait de prévenir la survenue de 1 664 cas d'IIM, 138 décès d'IIM, 951 cas d'IIM avec complications à long terme et 574 cas d'IIM sans complications à long terme. Le coût net de ce programme est estimé à 328 397 835 dollars australiens pour un RCDE de 55 857 AUS\$ (dollars australiens) par QALY gagnée. Les auteurs concluent que la mise en place d'un programme de vaccination tétravalent chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans serait probablement coût-efficace.

En Norvège, la vaccination dirigée contre les sérogroupes ACWY des adolescents ne fait pas partie du programme national d'immunisation. Cependant, depuis 2011, elle est accessible mais contre paiement pour les adolescents. Les adolescents sont, dans la majorité des cas, vaccinés à l'âge de 18 ans par la médecine scolaire. Ils peuvent également recevoir cette vaccination par leur médecin traitant ou dans un centre de vaccination. L'étude de Wattle *et al.* (95) a modélisé les impacts épidémiologiques et économiques de l'introduction d'une vaccination tétravalente universelle chez les adolescents

norvégiens soit à l'âge de 15 ans, soit à l'âge de 18 ans et financée à hauteur de 50 % du prix du vaccin. Le modèle utilisé est un modèle de Markov statique, ne prenant donc pas en compte les effets indirects de la vaccination (pas d'immunité de groupe). Le changement de la stratégie vaccinale au profit de l'introduction d'une dose tétravalente ACWY à l'âge de 15 ans, préviendrait la survenue d'un décès lié aux IIM tous les 2 ans (réduction de 0,47 décès par cohorte de naissance) et la survenue d'un cas avec séquelles tous les 5 ans (réduction de 0,20 séquelles par cohorte de naissance). Le coût total du programme serait réduit de 30 000 euros et en présumant un seuil de disposition à payer de 86 000 euros par QALY gagnée, le programme est coût-efficace dans 99 % des situations (analyses de sensibilité). Lorsque la dose de vaccin tétravalent est administrée à l'âge de 18 ans (en vaccination universelle financée), il en résulte une réduction 0,38 décès et une réduction de 0,14 séquelles par cohorte de naissance. Le coût total du programme serait réduit de 20 000 euros et en présumant également un RCDE de 86 000 euros par QALY gagnée, le programme est coût-efficace dans 98 % des situations (analyses de sensibilité). Les auteurs concluent que le changement de stratégie au profit de l'introduction d'une vaccination universelle chez les adolescents serait bénéfique et coût efficace. La stratégie de vaccination ciblant les adolescents de 15 ans domine celle ciblant les adolescents de 18 ans en étant plus efficace et moins coûteuse.

En conclusion, concernant la mise en place de stratégies vaccinales dirigées contre les sérogroupes ACWY :

- **Au Royaume-Uni, la stratégie vaccinale mise en place en réponse à l'épidémie d'IIM W chez les adolescents, a été efficace en réduisant à la fois directement et indirectement les cas d'IIM W et d'IIM Y. L'ajout d'une vaccination tétravalente chez les jeunes enfants, en plus de la vaccination tétravalente en routine des adolescents, n'apporterait qu'une réduction marginale du nombre de cas d'IIM dues aux sérogroupes ACWY. Dans une autre étude, il a été estimé que l'abandon de la vaccination Hib/MenC sans remplacement par la vaccination tétravalente à 12 mois engendrerait une augmentation des cas d'IIM C.**
- **Au Canada, dans les provinces où l'incidence des IIM est basse (comme au Québec), le remplacement des doses monovalentes MenC par des doses de vaccin tétravalent résulterait en un effet modéré sur le fardeau de la maladie. En revanche, dans les provinces où l'incidence des IIM est plus élevée et sous l'hypothèse d'une immunité de groupe, le changement semblerait économiquement plus favorable.**
- **Au Chili, où la vaccination tétravalente est mise en place chez les nourrissons d'un an, le remplacement ou l'ajout d'une dose de vaccin tétravalent dirigé contre les sérogroupes ACWY chez les adolescents, n'apporte pas de bénéfices supplémentaires en termes de réduction d'incidence d'IIM à court terme. En revanche, ces stratégies offrent un impact à long terme (25 ans) mais qui reste moindre comparées aux stratégies couplant une vaccination tétravalente et une vaccination dirigée contre le séro groupe B chez les nourrissons.**
- **En Australie, la mise en place d'un programme de vaccination par un vaccin tétravalent chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans, en plus de la vaccination des nourrissons (12 mois), serait probablement coût-efficace.**
- **En Norvège, l'introduction d'une vaccination universelle chez les adolescents serait bénéfique et coût-efficace. La stratégie de vaccination ciblant les adolescents de 15 ans domine celle ciblant les adolescents de 18 ans.**

3.7.1.2. Etudes de modélisations relatives à l'implémentation d'une stratégie vaccinale dirigée contre le séro groupe B

Au Royaume-Uni, quatre études de modélisation ont estimé les impacts de la mise en place d'une stratégie vaccinale dirigée contre le séro groupe B. Dans leur analyse coût-efficacité, Beck *et al.* (96) ont comparé les impacts épidémiologiques et économiques de la mise en place d'un schéma vaccinal 2+1 doses (une dose à 2 et 4 mois + une dose booster à 12 mois) par le vaccin Bexsero chez les nourrissons versus l'absence de vaccination dirigée contre le séro groupe B. Un modèle de transmission dynamique basé sur les ratios coût/efficacité, prenant en compte des coûts indirects tels que l'impact économique de la gestion des épidémies d'IIM, les coûts liés à la prise en charge des séquelles à long terme pour les familles (aide des soignants au domicile, besoins éducationnels spécialisés) et la perte de productivité (pour les membres de la famille et le patient lui-même) a été réalisé. Aucune immunité de groupe n'est présumée dans le scénario de base de cette étude. Dans les cinq premières années suivant la mise en place du programme de vaccination, l'incidence des IIM B serait réduite de 64 % chez les enfants âgés de 4 à 23 mois et de 46 % chez les enfants âgés de 0 à 4 ans. A long terme, l'incidence des IIM B chez les enfants âgés de 0 à 4 ans serait réduite de 45,6 % (28 896 cas évités). En raison de la protection croisée du vaccin Bexsero contre les IIM des sérogroupe W et Y, l'incidence des IIM attribuables aux sérogroupe ACWY serait réduite de 12,6 % (soit 992 cas évités). Pour un prix de 75 £ (livre sterling) par dose et compte-tenu de la prise en considération des coûts indirects, le programme de vaccination avec le vaccin Bexsero présente un RDCE de 18 645 £. A ce RDCE (< 20 000 £ par QALY gagnée), la mise en place de la vaccination par le vaccin Bexsero est considérée coût-efficace.

L'étude de Christensen et Trotter a modélisé les coûts liés à une campagne de rattrapage (par le vaccin Bexsero) chez les enfants âgés d'un an, de 1 à 2 ans et de 1 à 4 ans (97). La campagne de vaccination de rattrapage des enfants âgés d'un an pourrait être considérée coût-efficace si le prix du vaccin par dose s'élevait à 8 £ (seuil du RDCE fixé à 20 000 £ par QALY). Un rattrapage offert aux groupes d'enfants plus âgés est économiquement moins favorable, principalement en raison de la réduction du fardeau de la maladie dans ces tranches d'âge.

Dans une troisième étude, Beck *et al.* (89), ont évalué l'impact (exprimé en réduction d'incidence des cas d'IIM) de la mise en place d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B seule (vaccin Bexsero), d'une vaccination dirigée contre les sérogroupe ACWY seuls, et le couplage de ces deux stratégies de vaccination. Ces différentes stratégies de vaccination sont proposées chez les enfants et les adolescents et comparées à la stratégie actuelle (vaccination MenB 2+1 doses à 2, 4 et 12 mois + vaccination MenACWY une dose à 13-14 ans). Les résultats concernant la mise en place d'une vaccination dirigée contre les sérogroupe ACWY seuls sont présentés dans le paragraphe 3.7.1.1. Les scénarios permettant une réduction significative de l'incidence des IIM (tous sérogroupe confondus) sont les stratégies de vaccination dirigées contre le séro groupe B (chez le nourrisson et/ou l'adolescent) seul ou couplées à la vaccination tétravalente ACWY (Figure 9). Les auteurs concluent donc que la mise en place d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B chez les nourrissons engendre la plus grande réduction du nombre de cas d'IIM tous sérogroupe confondus. L'ajout d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B à l'adolescence (combinaison 2 sur le graphique) comparée à la stratégie actuelle (« England current » sur le graphique) permettrait une réduction supplémentaire du nombre de cas d'IIM de 6,2 % sur une période de 20 ans. Sous l'hypothèse d'un effet du vaccin sur le portage méningococcique, il a été estimé que cet ajout préviendrait 4 920 cas d'IIM B et 322 cas d'IIM dues aux sérogroupe ACWY. Les auteurs soulignent cependant l'atteinte d'un plateau au cours du temps

lors de la mise en place des stratégies de vaccination dirigées contre le séro groupe B (chez le nourrisson et/ou l'adolescent).

La quatrième étude évaluant l'impact de la mise en place d'une stratégie de vaccination dirigée contre le séro groupe B (vaccin Bexsero) au Royaume-Uni est celle de Dronova *et al.* (98). Les auteurs ont ici comparé la réduction du nombre de cas d'IIM B en fonction de cinq classes sociales (classification établit selon l'indice de privation multiple, IMD). Dans cette étude de modélisation, la vaccination dirigée contre le séro groupe B chez les nourrissons a évité, de manière disproportionnée, un nombre de cas dans les classes sociales les plus défavorisées : 78,1 % des cas évités d'IIM B appartiennent aux trois groupes les plus défavorisés, 40,3 % des cas d'IIM B ont été évités dans le groupe le plus défavorisé, qui représente 25,9 % de la population cible du programme de vaccination (enfants de moins de cinq ans).

En Allemagne, deux études de modélisation ont évalué les impacts attendus si une vaccination dirigée contre le séro groupe B était mise en place. Le modèle de transmission dynamique (modèle de Markov) de Christensen *et al.* (99) a comparé onze scénarios de vaccination (par le vaccin Bexsero) en population générale et a estimé le nombre de cas d'IIM évités et le rapport coût/efficacité de chaque stratégie. Les scénarios testés incluent différents calendriers de vaccination dans l'enfance, couplés ou pas, à une vaccination à l'adolescence et comprenant (ou pas) une vaccination de rattrapage. Au moment de l'étude, la stratégie allemande concernant la vaccination dirigée contre le séro groupe B est une recommandation vaccinale des personnes à risque accru d'IIM. Sans vaccination, le nombre de cas estimé d'IIM B par le modèle est de 224 cas et 19 décès liés à une IIM B, sur une cohorte. Sous l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 65 %, vacciner les enfants avec une dose de Bexsero à 2, 3 et 4 mois suivie d'une dose booster à 12 mois permettrait d'éviter 34 cas d'IIM B (soit 15 %) et 3 décès. Le nombre d'enfants à vacciner pour éviter un cas a été estimé à 12 668. Des estimations similaires ont été rapportées pour un schéma vaccinal proposant une dose à 2, 4 et 6 mois avec une dose booster à 12 mois. Le schéma vaccinal comprenant une dose à 6, 8 et 12 mois permettrait d'éviter 25 cas d'IIM B (soit 11 %). L'ajout d'une campagne de vaccination de rattrapage des 1-17 ans préviendrait 137 cas d'IIM B mais se traduirait par une réduction de l'incidence de 6 % (au lieu de 15 %), car l'incidence et la couverture vaccinale sont plus faibles chez les 1-17 ans comparées à celles du groupe des enfants âgés de moins d'un an. Lorsque l'hypothèse d'une efficacité de 30 % sur le portage a été émise, et en ne considérant que les scénarios de vaccination ciblant les enfants, les stratégies visant les groupes d'âge les plus petits sont celles qui restent les plus favorables quant à la réduction du nombre de cas d'IIM B. Cependant, à court terme (dix premières années après l'introduction de la vaccination), le scénario présentant le plus grand bénéfice en termes de réduction du nombre de cas est la vaccination en routine des enfants couplée à une vaccination de rattrapage, avec une réduction estimée de 24,9 % des cas d'IIM B après cinq ans, et de 27,9 % des cas d'IIM B après dix ans. A long terme (plus de vingt ans après l'introduction de la vaccination), et toujours en présumant une efficacité de 30 % sur le portage, une vaccination de routine des enfants couplée à une vaccination de l'adolescent (à 12 ans) est le scénario le plus favorable, atteignant une réduction de 37,9 % des cas, cinquante ans après l'introduction de la vaccination. Dans ce scénario (vaccination de routine des enfants et des adolescents), le nombre de personnes à vacciner pour éviter un cas est estimé à 6 373. Pour un coût de 96,96 euros par dose de vaccin, le programme de vaccination à 2, 3 et 4 mois et d'une dose booster à 12 mois, coûterait 191,9 millions d'euros par an. Parmi tous les scénarios de vaccination, ne présumant pas d'effet sur le portage, les rapports différentiels coût/efficacité (RCDE) étaient très élevés. L'ajout d'un effet du vaccin sur le portage méningé engendre une réduction mais les RCDE demeurent à plus de 500 000 euros. Les stratégies incluant une vaccination à l'adolescence uniquement, sont les plus économiquement favorables car le nombre de doses est réduit (et par conséquent les coûts

inhérents à la vaccination) et par le fait que la population ciblée est constamment celle présentant les taux de portage les plus élevés.

L'étude de Scholz *et al.* (100), publiée en 2022, a évalué les impacts épidémiologiques et économiques de la mise en place d'une vaccination, par le vaccin Bexsero, chez les nourrissons allemands uniquement, selon le schéma vaccinal 2, 4 + 12 mois, utilisant un modèle de transmission dynamique basé sur les coûts-efficacité développé par Beck *et al.* (96). Aucune immunité de groupe n'a été présumée dans le scénario de base de cette étude. Sans vaccination, le nombre de cas estimés d'IIM B par le modèle est de 497 cas (597 cas d'IIM tous sérogroupes confondus) et 47 décès liés à une IIM B (56 cas d'IIM tous sérogroupes confondus) sur cinq ans. Parmi les enfants âgés de 0 à 4 ans, la vaccination en routine réduirait le nombre de cas d'IIM B de 40 % (35 % des IIM tous sérogroupes confondus) et réduirait de 42 % le nombre de décès liés aux IIM B (37 % des décès liés aux IIM tous sérogroupes confondus), cinq ans après l'introduction de la vaccination. Un cas d'IIM B pourrait être évité si 12 080 enfants étaient vaccinés (11 536 enfants vaccinés pour éviter un cas d'IIM tous sérogroupes confondus). Les coûts inhérents au programme de vaccination produisent un coût supplémentaire par année de vie gagnée pondérée par la qualité (RDCE) de 188 762 euros. Cependant, les auteurs précisent que ce RDCE est comparable au RDCE du programme de vaccination contre le rotavirus. A noter que l'étude de Christensen *et al.* (99) estimait un RDCE supérieur à 500 000 euros, mais les coûts indirects liés à un long séjour en institution et ceux liés à tous types de séquelles à la suite d'une IIM, n'étaient pas pris en compte. Considérant donc un impact économique plus large à la suite d'un cas d'IIM, Scholz *et al.* concluent que l'introduction d'une vaccination par Bexsero, chez les nourrissons selon le schéma réduit à 2+1 doses, serait bénéfique à l'échelle sociétale (100).

Au Chili, comme décrite précédemment, une étude de modélisation (93) a été réalisée en reprenant le modèle développé par Beck *et al.* (89). Six stratégies de vaccination ont été comparées à la stratégie vaccinale en place (vaccination tétravalente ACWY à 12 mois). Ces six stratégies comprennent la mise en place d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B (vaccin Bexsero) couplée ou pas à une vaccination tétravalente ACWY, dans différents groupes d'âge (nourrissons, jeunes enfants et adolescents) (Figure 10). La réduction la plus importante de l'incidence des IIM a été estimée sous la stratégie 6, combinant une vaccination dirigée contre le séro groupe B chez les nourrissons associée à une vaccination tétravalente chez les jeunes enfants et adolescents. Les raisons de cet impact important sont les suivantes :

- Prévention de la survenue de cas d'IIM B chez les nourrissons et grâce à la protection croisée, certains cas d'IIM W et d'IIM Y sont évités dans ce groupe d'âge
- La vaccination ACWY du jeune enfant protège à court terme de la survenue des IIM
- La vaccination ACWY des adolescents apporte une protection directe chez les adolescents et protège indirectement, par l'immunité de groupe, les enfants et les adultes de la survenue d'IIM.

La stratégie 2 (vaccination dirigée contre le séro groupe B chez les nourrissons associée à une vaccination tétravalente chez les adolescents) apporte également une réduction significative du nombre de cas d'IIM (Figure 10). En conclusion, les auteurs notent que l'ajout d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B est un élément clé d'une réduction à court terme et apporte également un effet maintenu sur le long terme.

En France, à l'aide d'un modèle de Markov de transmission non-dynamique, Lecocq *et al.* (101) ont réalisé en 2016, une analyse médico-économique évaluant les impacts épidémiologiques et économiques de l'introduction de la vaccination dirigée contre le séro groupe B (vaccin Bexsero). Aucune immunité de groupe n'a été présumée dans le scénario de base de cette étude. La prise en compte de

ce paramètre est étudiée dans un scénario alternatif et en analyses de sensibilité. Les cinq stratégies vaccinales comparées sont présentées ci-dessous :

- Stratégie A : doses à 3, 5 et 6 mois + dose booster à 13 mois
- Stratégie B : doses à 13 et 15 mois + dose booster à 27 mois
- Stratégie C : 2 doses à un mois d'intervalle chez les adolescents de 15 ans
- Stratégie D : Stratégie A + une dose booster à 15 ans + rattrapage à 15 ans, 2 doses à un mois d'intervalle chez les adolescents de 15 ans (sur les 15 premières années du programme de vaccination)
- Stratégie E : Stratégie B + une dose booster à 15 ans + rattrapage à 15 ans, 2 doses à un mois d'intervalle chez les adolescents de 15 ans (sur les 15 premières années du programme de vaccination).

Sans vaccination, le modèle estime une incidence des IIM B de 0,78 pour 100 000 personnes-année. Un total de 524 cas et 50 décès surviendraient chaque année. Respectivement, les stratégies A, B, C, D et E réduiraient l'incidence des IIM B de 18 %, 12 %, 5 %, 23 % et 17 %. Par conséquent, la stratégie D serait la stratégie la plus efficace, et éviterait 199 cas d'IIM B et 11 décès chaque année.

Sur le plan économique, aucune des cinq stratégies n'est coût-efficace au seuil de 90 000 euros par QALY gagnée. La stratégie D, résulterait en un coût de 400 911 euros par QALY gagnée. La prise en compte d'un effet indirect du vaccin (immunité de groupe) offre un impact épidémiologique plus important (stratégie D : réduction de 51 % de l'incidence, 265 cas d'IIM B et 25 décès sont évités par an) et une réduction du coût (188 511 QALY gagnée). Les auteurs concluent que, d'après les estimations en scénario de base, l'introduction d'une vaccination en routine par Bexsero serait coûteuse et induirait un impact épidémiologique modeste avec, au mieux, 23 % des cas d'IIM B évités.

En conclusion, concernant la mise en place de stratégies vaccinales dirigées contre le séro-groupe B par le vaccin Bexsero :

- **Au Royaume-Uni, le schéma vaccinal 2+1 doses (une dose à 2 et 4 mois + une dose booster à 12 mois) résulte en une réduction d'au moins 46 % des cas d'IIM B chez les enfants de 0-4 ans, avec un impact plus important estimé chez les nourrissons. Ce programme est coût-efficace, notamment grâce à la prise en compte des coûts indirects liés aux conséquences de la survenue d'une IIM. Un rattrapage des enfants âgés d'un an pourrait être considéré coût-efficace si le prix du vaccin par dose s'élevait à 8 £. En considérant la stratégie actuelle mise en place (vaccination MenB 2+1 doses à 2, 4 et 12 mois + vaccination ACWY une dose à 13-14 ans), l'ajout d'une vaccination dirigée contre le séro-groupe B chez l'adolescent engendre une réduction supplémentaire du nombre de cas d'IIM (tous sérogroupes confondus) estimée à 6,2 %.**
- **En Allemagne, le schéma vaccinal à une dose à 2, 3 et 4 mois suivies d'une dose booster à 12 mois est le scénario dont l'impact épidémiologique estimé est le plus important. A long terme et sous l'hypothèse d'un effet indirect du vaccin, une vaccination dirigée contre le séro-groupe B chez les adolescents devient un scénario plus favorable que la vaccination des nourrissons seule. L'estimation des coûts de l'introduction de ces différents scénarios est élevée, mais la prise en compte de coûts indirects rend l'implémentation de la stratégie vaccinale chez les nourrissons bénéfique à l'échelle sociétale.**
- **Au Chili, où la vaccination tétravalente est mise en place chez les nourrissons d'un an, l'ajout d'une vaccination dirigée contre le séro-groupe B chez les nourrissons serait**

déterminante pour permettre une réduction de l'incidence des IIM à court terme et apporterait également un effet qui se maintient à long terme.

- En France, comparé à l'absence de vaccination, le schéma vaccinal suivant, une dose à 3, 5 et 6 mois suivies d'une dose booster à 13 mois + seconde dose booster à 15 ans (avec rattrapage sur les 15 premières années du programme de vaccination) est le scénario dont l'impact épidémiologique estimé est le plus important, bien que modeste, puisque seulement 23 % des cas d'IIM B seraient évités. Ce programme serait associé à un coût élevé mais l'analyse effectuée ne prend en compte que les coûts directs de survenue d'une IIM.

3.7.2. Modélisation mathématique de l'impact de la mise en place d'une vaccination tétravalente ACWY et d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B

Dans ce paragraphe, la HAS présente les résultats issus d'un modèle populationnel - de type transmission dynamique – développé, à sa demande, par le Dr Paolo Bosetti et le Prof Simon Cauchemez de l'Unité Modélisation Mathématique des Maladies Infectieuses à l'Institut Pasteur, avec l'appui scientifique des Pr Lulla Opatowski, Dr Daniel Lévy-Bruhl, Pr Emmanuel Grimprel et le Pr Marc Baguelin. Une audition d'expert, le Pr Muhamed-Kheir Taha (CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae* B) a également été réalisée le 18 septembre 2023.

3.7.2.1. Description du modèle et des hypothèses

Structure du modèle

Le modèle décrit les dynamiques de portage des sérogroupes B, C, W et Y par groupe d'âge, ainsi que le nombre de cas d'infections invasives à méningocoques (IIM) par groupe d'âge. La population est divisée en groupes d'âge de 1 an.

La même structure de modèle est utilisée indépendamment pour chaque séro groupe, avec des paramètres comme l'efficacité vaccinale et la durée de protection spécifiés séparément pour chaque séro groupe. Le modèle est de nature compartimentale, c'est-à-dire que la population est divisée en plusieurs groupes caractérisés par leur état à un instant donné. La structure compartimentale du modèle est présentée dans la figure 12.

Les individus d'âge i non-porteurs de méningocoque sont regroupés dans le compartiment S_i . Ils deviennent porteurs au taux λ_i , et entrent alors dans le compartiment C_i . La force d'infection exercée sur les individus du groupe d'âge i est :

$$\lambda_i = \beta_i \sum_{i'} m_{ii'} C_{i'} / N_{i'}$$

où m est la matrice de contact représentant le taux de contacts quotidiens entre les groupes d'âge, N_i la taille de la population du groupe d'âge i , et β_i la transmissibilité associée au groupe d'âge i . Une proportion des individus qui deviennent porteurs est affectée par une IIM. Le portage dure en moyenne $1/\gamma$ jours, après quoi les individus repassent dans le compartiment S_i . Ces individus peuvent devenir à nouveau porteurs.

Étant donné l'efficacité V_e du vaccin contre l'IIM, lorsqu'une proportion CV_i d'individus du groupe d'âge i est vaccinée, une proportion $CV_i \cdot V_e$ des individus non-porteurs passent dans le compartiment des

individus non porteurs vaccinés V_i . De même, une proportion $CV_i \cdot Ve$ des individus porteurs passe dans le compartiment porteurs vaccinés CV_i . Dans ces compartiments, les individus sont protégés contre les IIMs. Par ailleurs, les individus dans le compartiment non porteurs vaccinés (V_i) ont un risque d'acquisition de la bactérie réduit de $1 - Ve_{portage}^*$ par rapport aux non porteurs non-vaccinés ($VE_{portage}^* = VE_{portage}/Ve$ pour corriger du fait qu'une proportion $1 - Ve$ des individus vaccinés va directement dans les compartiments W_i ou CW_i avec perte d'immunité décrits ci-dessous).

Après une durée moyenne de $1/W$ jours, les individus non-porteurs vaccinés (V_i) passent dans le compartiment des individus non-porteurs vaccinés ayant perdu leur immunité (W_i) et les individus porteurs vaccinés (CV_i) dans le compartiment des individus porteurs vaccinés ayant perdu leur immunité (CW_i). Les individus vaccinés ayant perdu leur immunité ont le même risque d'acquisition et d'infection invasive que les individus non-vaccinés. Par ailleurs, une proportion $1 - Ve$ des individus vaccinés dans S_i et C_i va directement dans les compartiments W_i et CW_i .

La distribution des doses de rappel est modélisée en faisant passer des individus des compartiments W_i et CW_i vers les compartiments V_i et CV_i , respectivement.

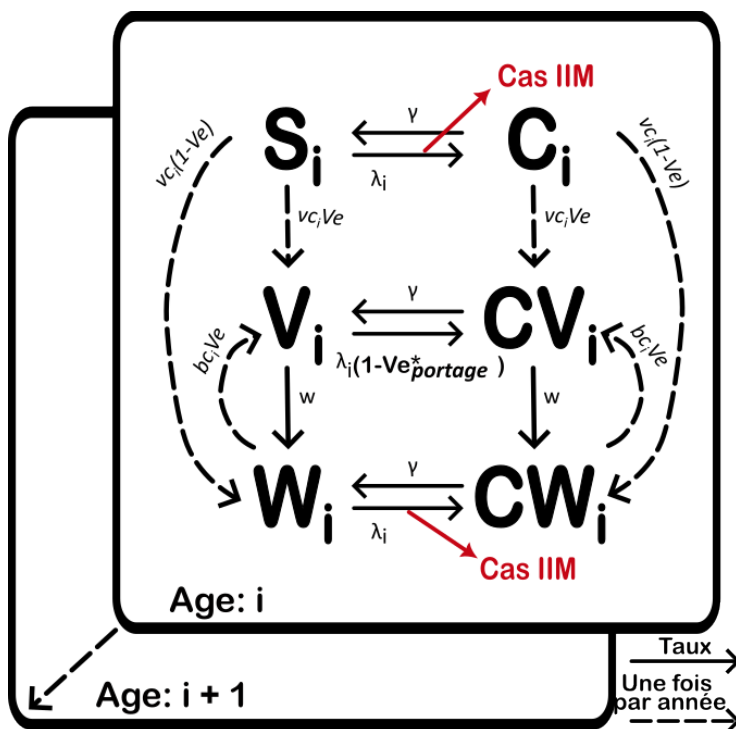


Figure 12 : Structure du modèle compartimental. Le modèle est structuré par groupe d'âge, avec des groupes de 1 an ($i=1 \dots 85$). Les individus susceptibles dans le compartiment S_i peuvent devenir porteur d'un méningocoque avec une force d'infection λ_i . Une proportion de ceux qui deviennent porteurs devient des cas d'IIM. Le portage a une durée moyenne de $1/\nu$. Des individus vaccinés passent dans le compartiment V_i (s'ils ne sont pas porteurs) et CV_i (s'ils sont porteurs). Après une durée moyenne $1/W$, les individus vaccinés perdent la protection conférée par le vaccin, passant dans les compartiments W_i ou CW_i . Des individus recevant une dose de rappel repassent dans le compartiment V_i ou CV_i .

Calibration du modèle aux données

Démographie : Afin de pouvoir suivre les cohortes de naissance, nous faisons l'hypothèse que les cohortes de naissance vieillissent une fois par an, passant du groupe d'âge i au groupe d'âge $i+1$ au 1er janvier de chaque année. Nous calibrons notre modèle aux données démographiques et aux

projections de l'Insee jusqu'en 2065⁷). Un taux de migration positif ou négatif (étrangers venant s'installer en France ou français partant à l'étranger et effet potentiel de la mortalité) est appliqué chaque année à chaque groupe d'âge pour reproduire l'évolution de la pyramide des âges au cours du temps. Nous faisons l'hypothèse que les populations migrantes ont la même histoire de portage et de vaccination que les personnes ayant toujours résidé en France.

Contacts entre groupes d'âge : Nous utilisons les données de Mistry *et al.* (102) pour décrire les taux de contacts entre les différents groupes d'âge.

Portage : En l'absence de données décrivant le portage des méningocoques en France, nous faisons l'hypothèse que le portage des méningocoques par groupe d'âge en France dans la période pré vaccinale est identique au portage caractérisé par Christensen *et al.* (8) dans une méta-analyse datant de 2010 excluant les études d'Afrique, d'Asie et de Russie (Figure 13A). Christensen *et al.* décrivent le portage de l'ensemble des méningocoques chez les moins de 75 ans. Nous utilisons une régression linéaire effectuée entre 60 et 74 ans pour imputer le niveau de portage au-delà de 75 ans. Lorsque nous étudions un sérotype spécifique, nous obtenons la proportion de porteurs pour ce sérotype pour le groupe d'âge *i* en corrigeant les données globales de Christensen *et al.* par une hypothèse sur la proportion de porteurs colonisés par le sérotype d'intérêt, en considérant des proportions de 10 % (scénario de base), 1 % et 30 %. Les forces d'infection par groupe d'âge et par sérotype sont estimées sous l'hypothèse que l'épidémie est dans son état stationnaire durant la période pré vaccinale (89).

Cas d'IIM : Une fois que le niveau de portage par groupe d'âge et par sérotype est spécifié dans la période pré vaccinale, nous estimons la probabilité qu'un événement de portage donne lieu à une IIM pour chaque groupe d'âge et sérotype en calculant le ratio du nombre d'IIM déclarées en France sur la période 2002 à 2019 pour les sérotypes B, W et Y ; et de 2002 à 2017 pour le sérotype C (Figure 13B), par l'estimation du nombre de d'événements de portage sur cette période (données fournies par Santé publique France). Les figures 13 C-F montrent la distribution de l'âge des cas d'IIM pour les différents sérotypes en France entre 2002 et 2019 (sauf IIM C : 2002-2017), observée et modélisée (89).

⁷ Résultats détaillés des projections de population 2021-2070 pour la France. Scénario central. Projections de population - Insee Résultats <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5894083?sommaire=5760764>

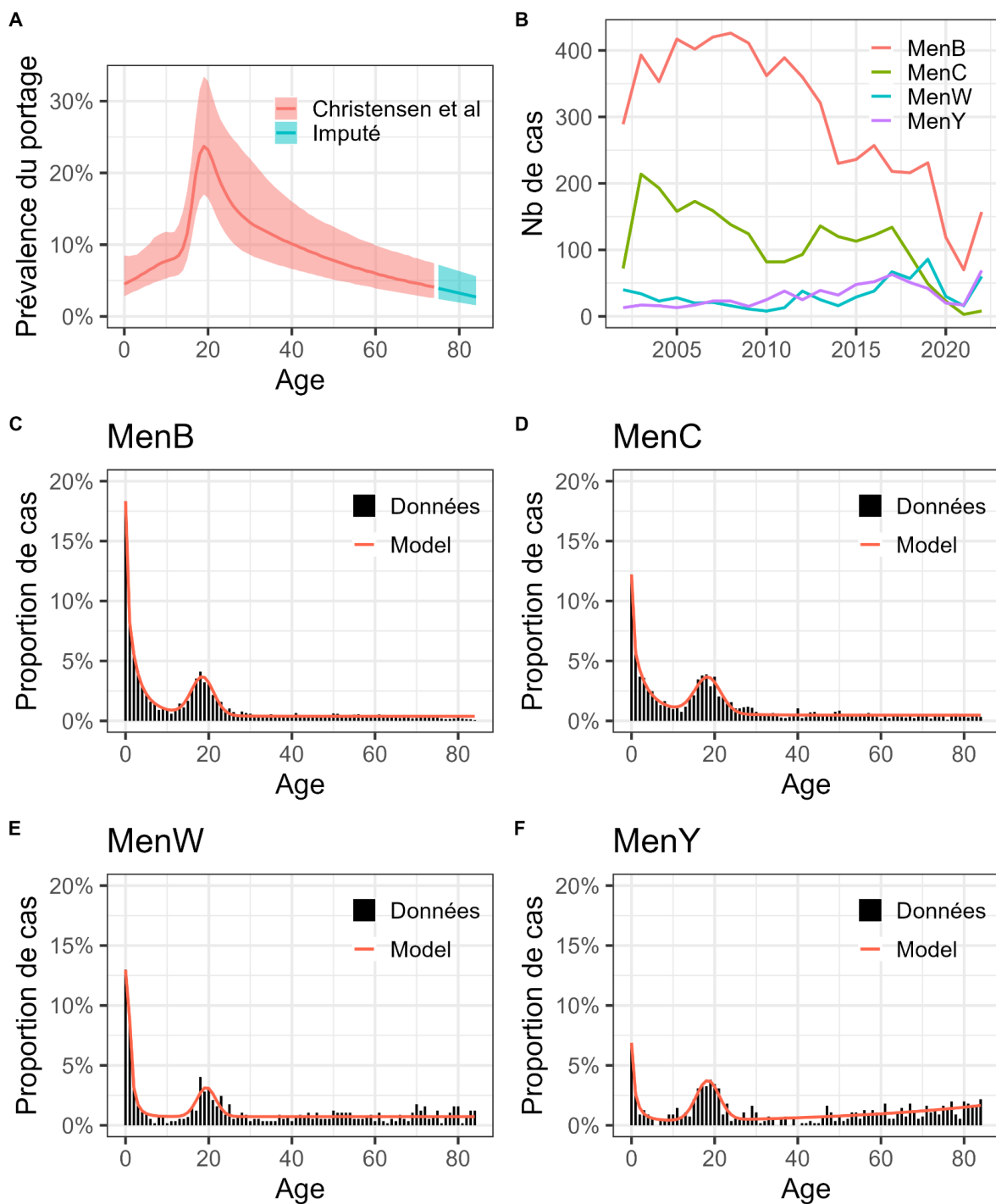


Figure 13 : Données utilisées pour calibrer le modèle. Prévalence du portage des méningocoques en fonction de l'âge issue de Christensen *et al.*, 2010 (8) (Panneau A). Nombre annuel de cas d'IIM dus aux sérogroupes B, C, W et Y déclarés en France entre 2002 et 2019 (Panneau B). Distribution de l'âge des cas d'IIM B (Panneau C), IIM C (Panneau D), IIM W (Panneau E) et IIM Y (Panneau F) en France entre 2002 et 2019 (sauf IIM C : 2002-2017), observée et modélisée.

Hypothèses sur les paramètres clés

Les équipes de la HAS ont spécifié les hypothèses suivantes pour informer le modèle

Vaccin	Sérogroupe ciblé	Age	VE IIM (%)	VE portage (%)	Durée moyenne de protection (mois)	Référence
4CMenB	B	0-10	82,8	0	38	Rodrigues <i>et al.</i> , 2020 (103) McMillan <i>et al.</i> , 2021 (68) Martinón-Torres <i>et al.</i> , 2017, 2018 (104, 105)
4CMenB	B	11+	82.8	0	103	Rodrigues <i>et al.</i> , 2020 (103) Nolan <i>et al.</i> , 2019 (106)
MenACWY	CWY	0-10	79	36,2	48	Cohn <i>et al.</i> , 2017 (107) Read <i>et al.</i> , 2014 (66) Vickers <i>et al.</i> , 2015 (108) Poore et Bauch, 2015 (109)
MenACWY	CWY	11+	79	36.2	187	Nolan <i>et al.</i> , 2019 (106) Cohn <i>et al.</i> , 2017 (107) Read <i>et al.</i> , 2014 (66) Baxter <i>et al.</i> , 2014 (110)
MenC	C	tous âges	87	50	Stable ou 48 (0-10 ans) et 187 (11+)	McMillan <i>et al.</i> , 2021 (68)

Stratégies de vaccination

Nous modélisons l'impact de la vaccination tétravalente ACWY sur les sérogroupe Y et W, ainsi que l'impact de la vaccination dirigée contre le sérogroupe B. Nous faisons l'hypothèse que l'introduction de ces vaccins a eu lieu en 2024. Nous faisons l'hypothèse que tous les enfants vaccinés reçoivent le nombre approprié de doses (1 vaccination = nombre de doses nécessaires pour le vaccin considéré). Lorsque les scénarios de vaccination ciblent un groupe d'âge donné, nous faisons l'hypothèse que l'efficacité vaccinale est maximale dès que cet âge est atteint. Par ailleurs, nous validons le modèle en comparant les dynamiques observées et prédites du nombre de cas d'IIM C à la suite de l'introduction de la vaccination dirigée contre le sérogroupe C.

Vaccination ACWY

Les stratégies de vaccination ACWY sont définies par une combinaison de trois stratégies pour les nourrissons (N), les adolescents (AD) et une possible campagne de rattrapage (R).

- Stratégies pour les nourrissons : vaccins administrés aux enfants de 12 mois (N1) ou 6 mois (N2) avec une couverture vaccinale (CV) de 95 % (scénario de base). Nous étudions également des scénarios où les nourrissons ne sont pas vaccinés (N0).
- Stratégies pour les adolescents :
 - AD0 : Pas de vaccins administrés aux adolescents ;
 - AD1 : Vaccins administrés aux adolescents de 11 ans avec une couverture vaccinale de 40 % (scénario de base) (60 %, 20 % : analyse de sensibilité) ;
 - AD2 : Vaccins administrés aux adolescents de 14 ans avec une couverture vaccinale de 40 % (scénario de base) (60 %, 20 % : analyse de sensibilité).

Dans ces stratégies, le vaccin devient une dose de rappel 11-14 ans après le début de la campagne de vaccination.

- Campagne de rattrapage :
 - R0 : Pas de campagne de rattrapage ;
 - R1 : Rattrapage l'année du démarrage de la campagne, en 2024, pour les classes d'âge de 15 à 24 ans, sous l'hypothèse que la couverture vaccinale diminue de 10 % pour chaque année supplémentaire. Pour la stratégie de rattrapage en complément de la stratégie AD1, les classes d'âge entre 12 et 14 ans sont vaccinées avec une couverture homogène de 40 % (scénario de base) (60 %, 20 % : analyse de sensibilité).

Vaccination dirigée contre le séro groupe B

Les stratégies de vaccination Men B sont définies par une combinaison de trois stratégies pour les nourrissons (NB), les adolescents (ADB) et une possible campagne de rattrapage (RB).

- Stratégies pour les nourrissons : vaccins administrés aux enfants de 6 mois (NB1) avec une couverture vaccinale (CV) de 70 % (scénario de base) (85 % - 55 % : analyse de sensibilité). Nous étudions également des scénarios où les nourrissons ne sont pas vaccinés (NB0), ignorant les recommandations pour le nourrisson en 2022.
- Stratégies pour les adolescents :
 - ADB0 : Pas de vaccins administrés aux adolescents ;
 - ADB1 : Vaccins administrés aux adolescents de 11 ans avec une couverture vaccinale de 40 % (scénario de base) (60 %, 20 % : analyse de sensibilité) ;
 - ADB2 : Vaccins administrés aux adolescents de 14 ans avec une couverture vaccinale de 40 % (scénario de base) (60 %, 20 % : analyse de sensibilité) ;
 - ADB3 : Vaccins administrés aux adolescents de 16 ans avec une couverture vaccinale de 40 % (scénario de base) (60 %, 20 % : analyse de sensibilité) ;
 - ADB4 : Vaccins administrés aux adolescents de 18 ans avec une couverture vaccinale de 40 % (scénario de base) (60 %, 20 % : analyse de sensibilité).

Dans ces stratégies, le vaccin devient une dose de rappel 11-18 ans après le début de la campagne de vaccination.

- Campagne de rattrapage :
 - RB0 : Pas de campagne de rattrapage ;

- RB1 : Rattrapage l'année du démarrage de la campagne, en 2024, pour les classes d'âge entre l'âge retenu pour la vaccination adolescente (par exemple 11 ans pour la stratégie ADB1) et 24 ans, sous l'hypothèse que la couverture vaccinale diminue de 10 % pour chaque année supplémentaire.

3.7.2.2. Résultats

Impact de la vaccination ACWY

Le modèle prédit les résultats suivants concernant l'impact de la vaccination ACWY sur les cas d'IIM W (Figure 14) :

- En l'absence de vaccination ACWY, le modèle anticipe que le nombre de cas d'IIM-W restera stable dans les années à venir.
- Dans les scénarios où le vaccin est administré à 95 % des nourrissons sans vaccination des adolescents (scénarios N1_AD0 et N2_AD0), la protection directe conférée par la vaccination des nourrissons conduit à une réduction rapide du nombre de cas d'IIM-W, de l'ordre de 8 % (N1_AD0) – 12 % (N2_AD0) après 2 ans. Les performances sont marginalement meilleures lorsque l'on cible les enfants de 6 mois (N2_AD0) que ceux de 1 an (N1_AD0) ; et à long terme l'impact de ces deux stratégies est équivalent.
- Avec les stratégies ciblant uniquement les nourrissons, le nombre de cas d'IIM-W continue à décroître (35 % de réduction pour N2_AD0 après 20 ans), mais de façon bien plus lente que dans les stratégies où l'on vaccine également 40 % des adolescents (scénarios N2_AD1 et N2_AD2) avec des réductions de 82-88 % après 20 ans.
- Concernant la vaccination des adolescents, les performances sont marginalement meilleures lorsque l'on vaccine les adolescents de 14 ans (réductions de 88 % après 20 ans, scénario N2_AD2) plutôt que ceux de 11 ans (réductions de 82 % après 20 ans, scénario N2_AD1).
- Si l'on vaccine les adolescents sans vacciner les nourrissons (scénario N0_AD2), le nombre de cas d'IIM-W reste stable pendant plusieurs années après le début de la campagne de vaccination. Après 5 ans, une fois que la proportion de vaccinés commence à être suffisamment importante chez les adolescents, le nombre de cas d'IIM-W commence à décroître avec une réduction qui atteint 80 % après 20 ans.
- Ajouter une campagne de rattrapage chez les adolescents à la stratégie de vaccination ciblant les nourrissons et les adolescents (N2_AD2_R) conduit à une décroissance plus rapide du nombre de cas d'IIM W, avec une réduction de 52 %, 74 % et 93 % après 5, 10 et 20 ans contre 29 %, 57 % et 88 %, respectivement, dans le scénario sans rattrapage (N2_AD2).

L'impact attendu de la vaccination ACWY sur le séro groupe Y est globalement similaire à celui décrit ci-dessus pour le séro groupe W, avec une différence mineure. En effet, pour le séro groupe W, à court terme, les stratégies ciblant uniquement les nourrissons sont plus performantes que celles ciblant uniquement les adolescents, la tendance s'inversant après 5 ans. Pour le séro groupe Y, les deux stratégies ont un impact identique sur les premières années. Après 4 années, les stratégies ciblant uniquement les adolescents présentent de meilleures performances. Ces différences s'expliquent par le fait que, pour le séro groupe Y, il y a moins de cas d'IIM chez les nourrissons que pour le séro groupe W (Figure 14).

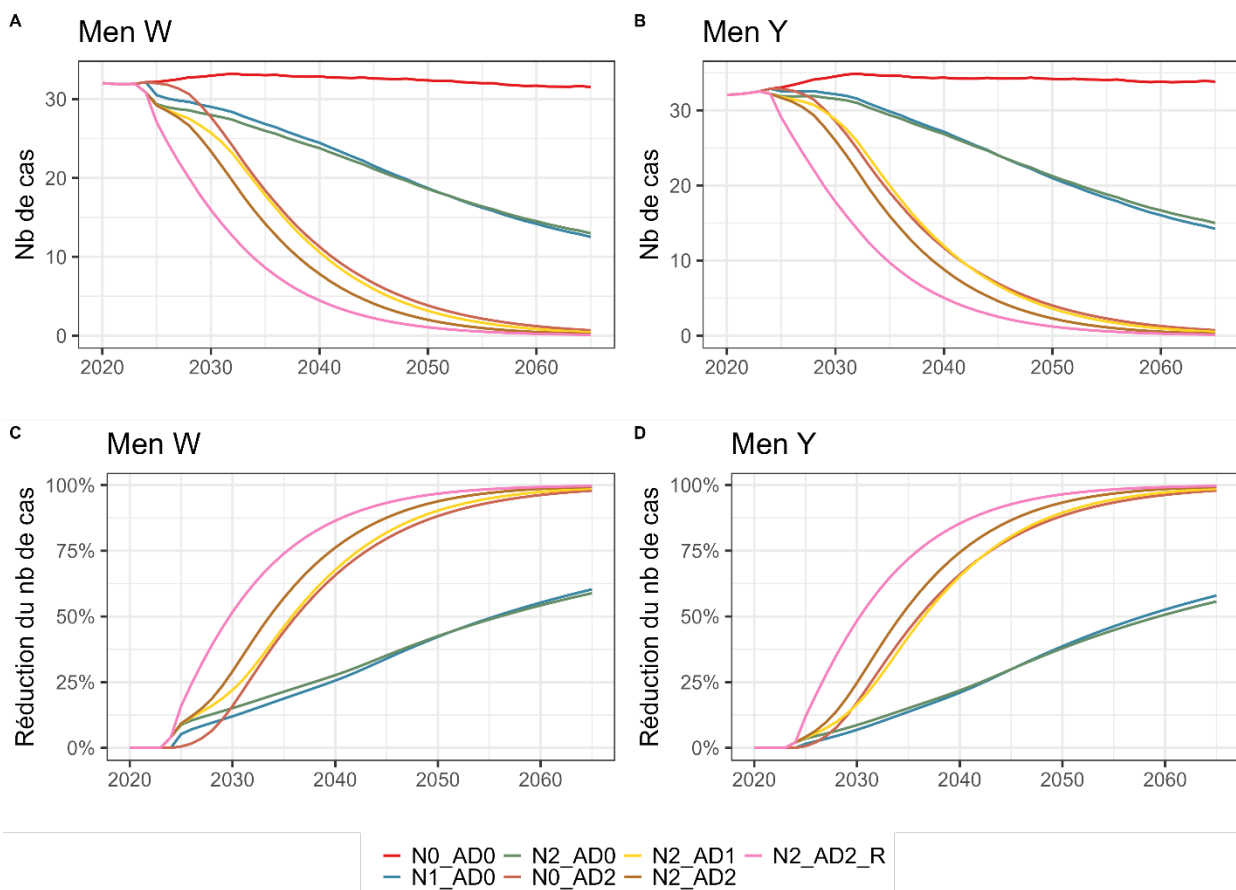


Figure 14 : Evolution attendue du nombre de cas d'IIM W (panneau A) et d'IIM Y (panneau B), et de la réduction de ces nombres (IIM W : panneau C ; IIM Y : panneau D) par rapport au scénario « absence de vaccination », pour différentes stratégies de vaccination ACWY démarrant en 2024.

La figure 15 présente la réduction du nombre de cas d'IIM W et le nombre de cas d'IIM W évités pour 10 000 vaccinations avec Men ACWY, moyennés sur les 5, 10, 20 et 40 premières années de la campagne de vaccination. Le modèle prédit que :

- Sur toutes les périodes, la réduction du nombre de cas d'IIM-W est maximale lorsque l'on combine vaccination des nourrissons, des adolescents et campagne de rattrapage (N2_AD2_R). Cette stratégie maximise également le nombre de cas évités pour 10 000 vaccinations durant les 5 premières années de la campagne.
- Pour les périodes d'évaluation égales ou supérieures à 10 ans, le nombre de cas évités pour 10 000 vaccinations est maximal lorsque l'on vaccine uniquement les adolescents. La supériorité de cette stratégie par rapport aux autres stratégies augmente lorsqu'on augmente la durée de la période d'évaluation. Par exemple, après 20 ans, pour 10 000 vaccinations, on évite 0,39 cas d'IIM W avec la stratégie N0_AD2 contre 0,14-0,16 cas avec les stratégies où l'on vaccine également les nourrissons.

La figure 16 présente des résultats similaires pour le sérotype Y.

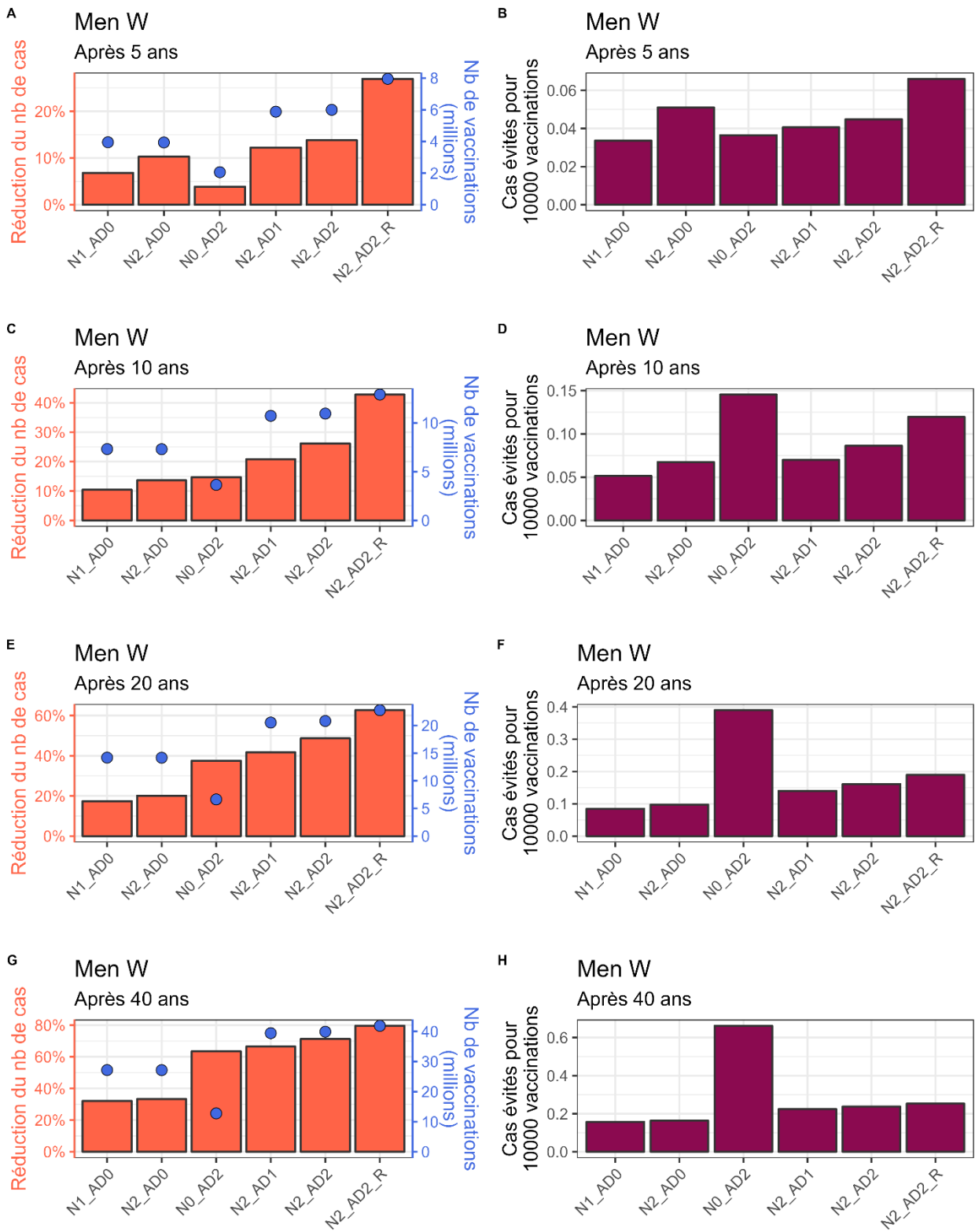


Figure 15 : Réductions du nombre de cas d'IIM W et nombre de cas d'IIM W évités pour 10 000 vaccinations Men ACWY, moyennés sur les 5, 10, 20 et 40 premières années de la campagne de vaccination.

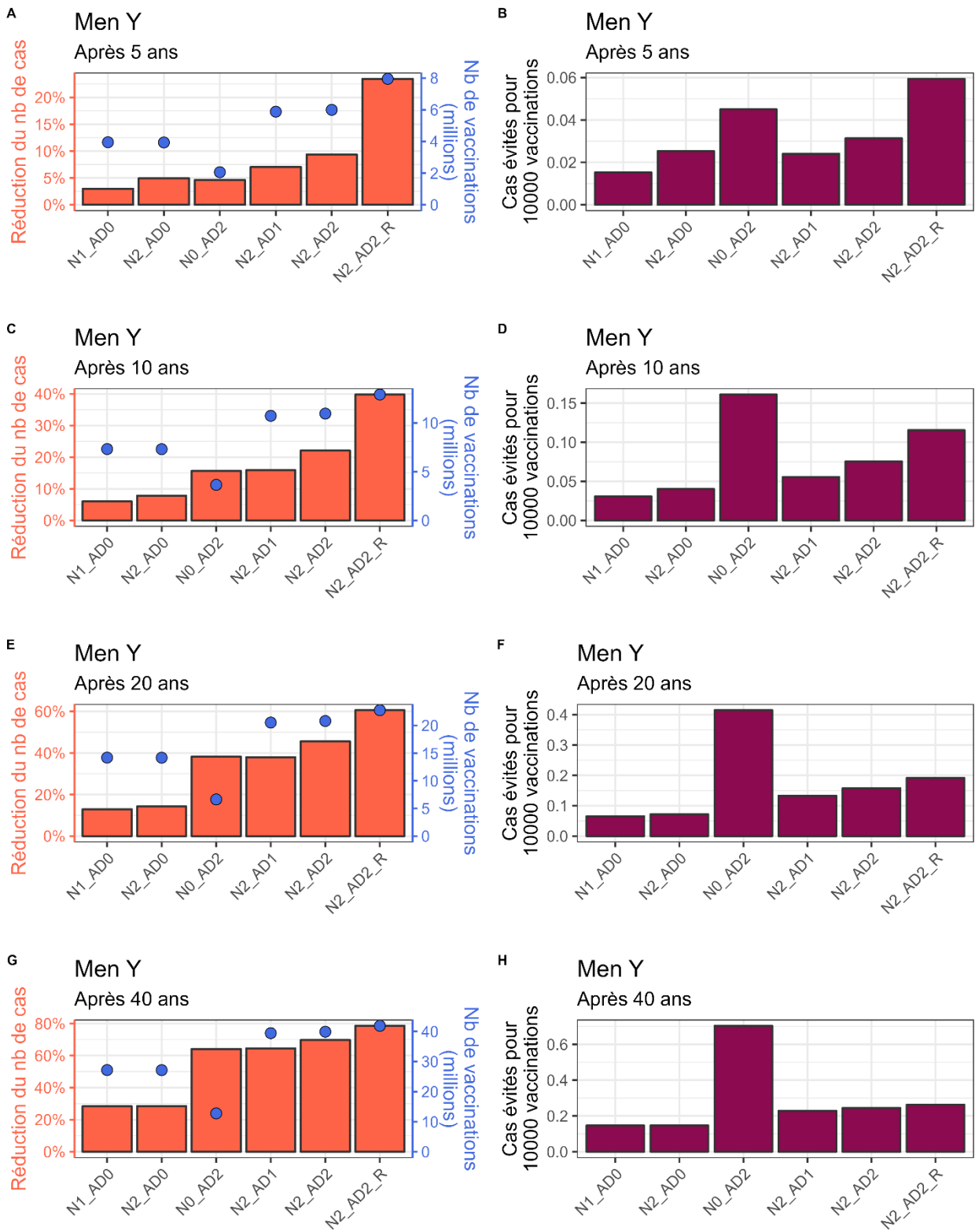


Figure 16 : Réductions du nombre de cas d'IIM Y et nombre de cas d'IIM Y évités pour 10 000 vaccinations Men ACWY, moyennés sur les 5, 10, 20 et 40 premières années de la campagne de vaccination.

Impact de la vaccination dirigée contre le séro groupe B

La figure 17 décrit l'évolution attendue du nombre de cas d'IIM B pour différentes stratégies de vaccination dirigées contre le séro groupe B :

- En l'absence de vaccination (stratégie NB0_ADB0), le modèle anticipe que le nombre de cas d'IIM-B restera stable dans les années à venir.
- En vaccinant 70 % des enfants de 6 mois (NB1_ADB0), on s'attend à une réduction rapide du nombre de cas d'IIM-B. La réduction se stabilise à 11 % après 5 années et reste donc relativement modeste.
- Si l'on vaccine également 40 % des adolescents de 16 ans (NB1_ADB3), la réduction du nombre de cas d'IIM-B est plus importante, aux environs de 16 % après 5 années. Etant donné la distribution d'âge des cas, la vaccination des adolescents de 16 ans offre des réductions marginalement supérieures à celles des adolescents de 11 (NB1_ADB1), 14 (NB1_ADB2) et 18 ans (NB1_ADB4).
- L'ajout d'une campagne de rattrapage chez les adolescents de 17-24 ans à une campagne ciblant les enfants de 6 mois et 16 ans (NB1_ADB3_R) accélère la réduction de nombre de cas d'IIM-B, qui atteint 16 % dès la 3ème année de la campagne.

La Figure 18 : Réductions du nombre de cas d'IIM B et nombre de cas évités d'IIM B pour 10 000 vaccinations dirigées contre le séro groupe B, moyennés sur les 5, 10, 20 et 40 premières années de la campagne de vaccination présente la réduction du nombre de cas d'IIM B et le nombre de cas d'IIM B évités pour 10 000 vaccinations pour différentes périodes d'évaluation. L'ordre des stratégies reste stable pour les différentes périodes d'évaluation. La stratégie consistant à ne vacciner que les adolescents (NB0_ADB3) est la moins performante, quel que soit le critère d'évaluation. La stratégie ciblant les nourrissons et les adolescents de 16 ans accompagnée d'une campagne de rattrapage chez les adolescents et jeunes adultes âgés de 17-24 ans (NB1_ADB3_R) conduit aux réductions les plus importantes du nombre de cas d'IIM B. Cependant, le nombre de cas évités pour 10 000 vaccinations est maximum lorsqu'on vaccine les nourrissons uniquement (NB1_ADB0) avec 0,65 cas évités pour 10 000 vaccinations durant les 10 premières années de la campagne.

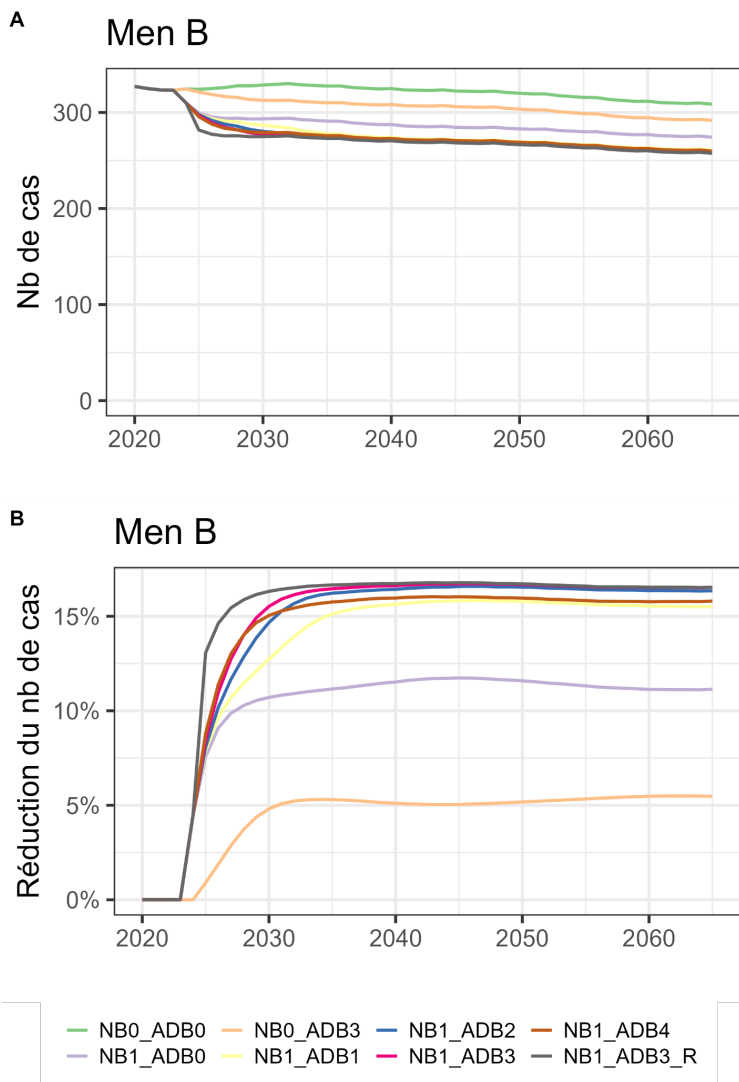


Figure 17 : Evolution attendue du nombre de cas d'IIM B (panneau A), et de la réduction du nombre de cas d'IIM B (panneau B) par rapport au scénario « absence de vaccination », pour différentes stratégies de vaccination dirigée contre le sérotype B démarrant en 2024.

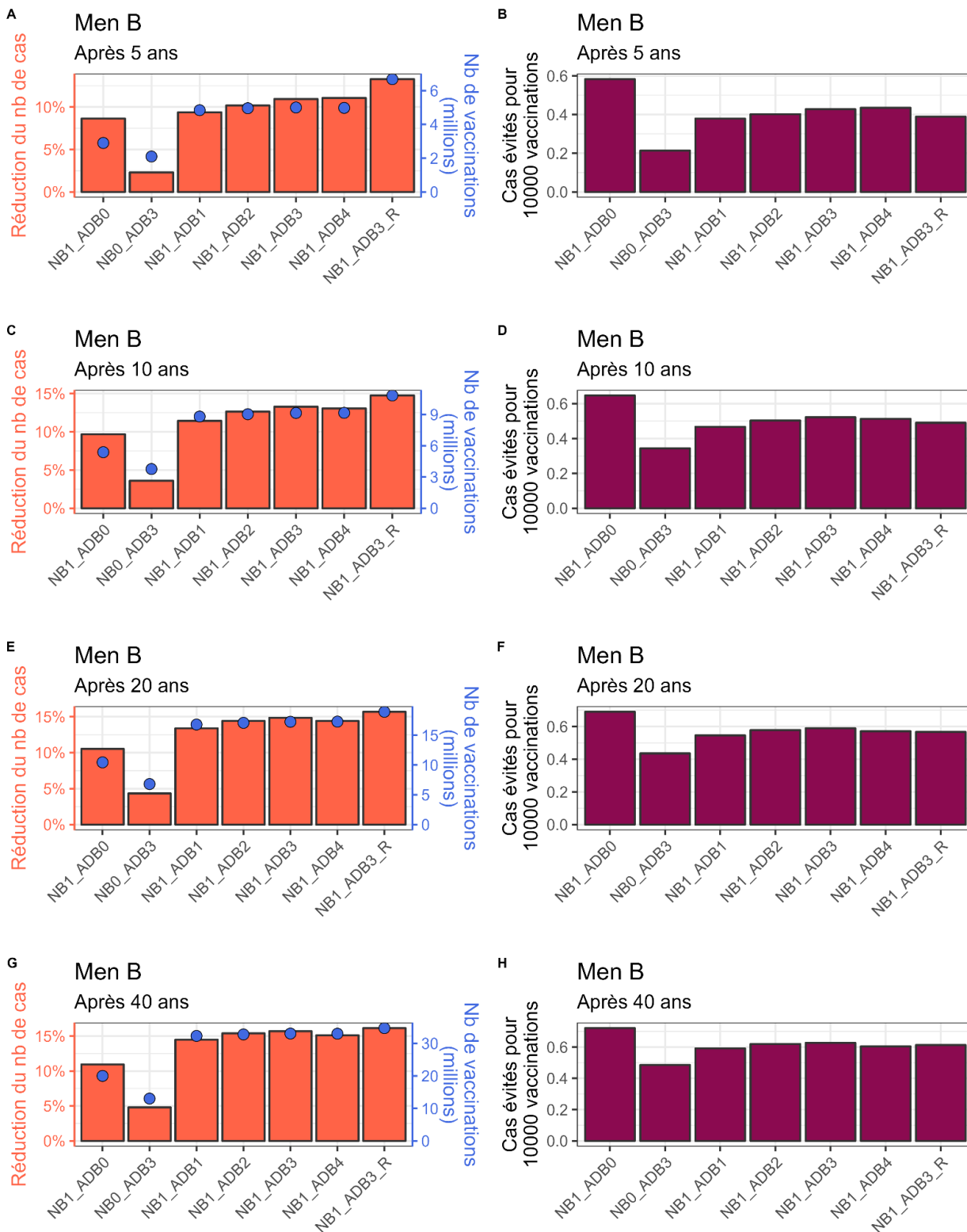


Figure 18 : Réductions du nombre de cas d'IIM B et nombre de cas évités d'IIM B pour 10 000 vaccinations dirigées contre le sérotype B, moyennés sur les 5, 10, 20 et 40 premières années de la campagne de vaccination

Etude de sensibilité

La figure 19 montre la manière dont les modélisations sont impactées par des changements d'hypothèses sur la couverture vaccinale des vaccins dirigés contre les sérogroupes ACWY et B. Il n'est pas observé de modifications importantes dans l'ordre des stratégies lorsqu'on change les hypothèses sur la proportion de porteurs colonisés par le séro groupe d'intérêt et la durée de portage (Figure 20). L'impact du vaccin est moins important lorsqu'on augmente l'hypothèse sur les durées de portage (Figure 20).

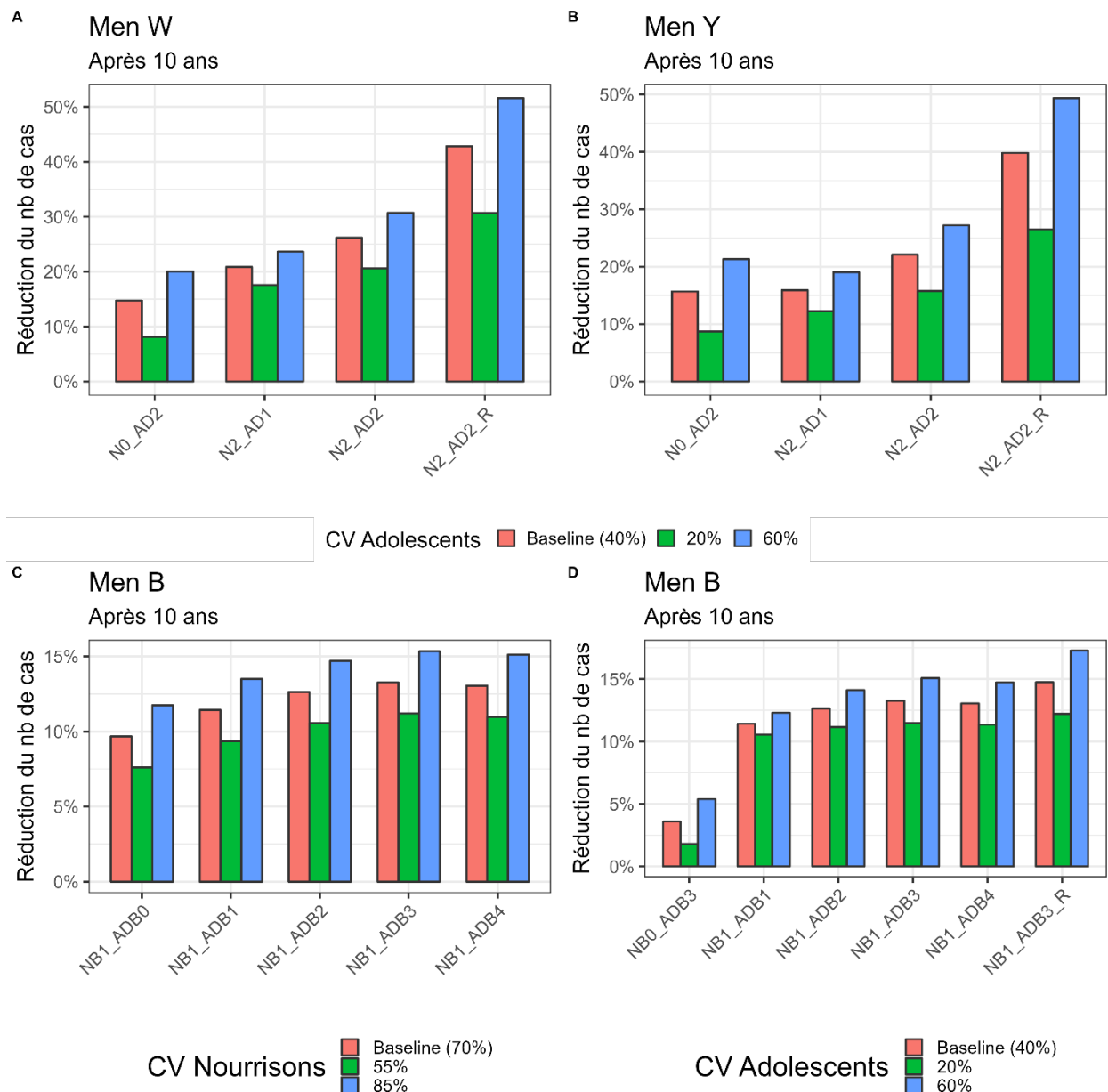


Figure 19 : Analyse de sensibilité montrant la manière dont les réductions du nombre de cas d'IIM W, d'IIM Y et d'IIM B après 10 ans sont modifiées lorsque les hypothèses sur la couverture vaccinale sont changées. Panneaux A et B : pour la vaccination ACWY, les couvertures vaccinales pour les adolescents sont : 40 % (scénario de base) ; 20 % ; 60 % ; pour les enfants de 6 mois et 1 an, la couverture vaccinale reste fixée à 95 %. Panneau C : pour le vaccin Men B, les couvertures vaccinales pour les nourrissons sont : 70 % (scénario de base) ; 55 % ; 85 %. Panneau D : pour la

vaccination dirigée contre le sérotype B, les couvertures vaccinales pour les adolescents sont : 40 % (scénario de base) ; 20 % ; 60 %.

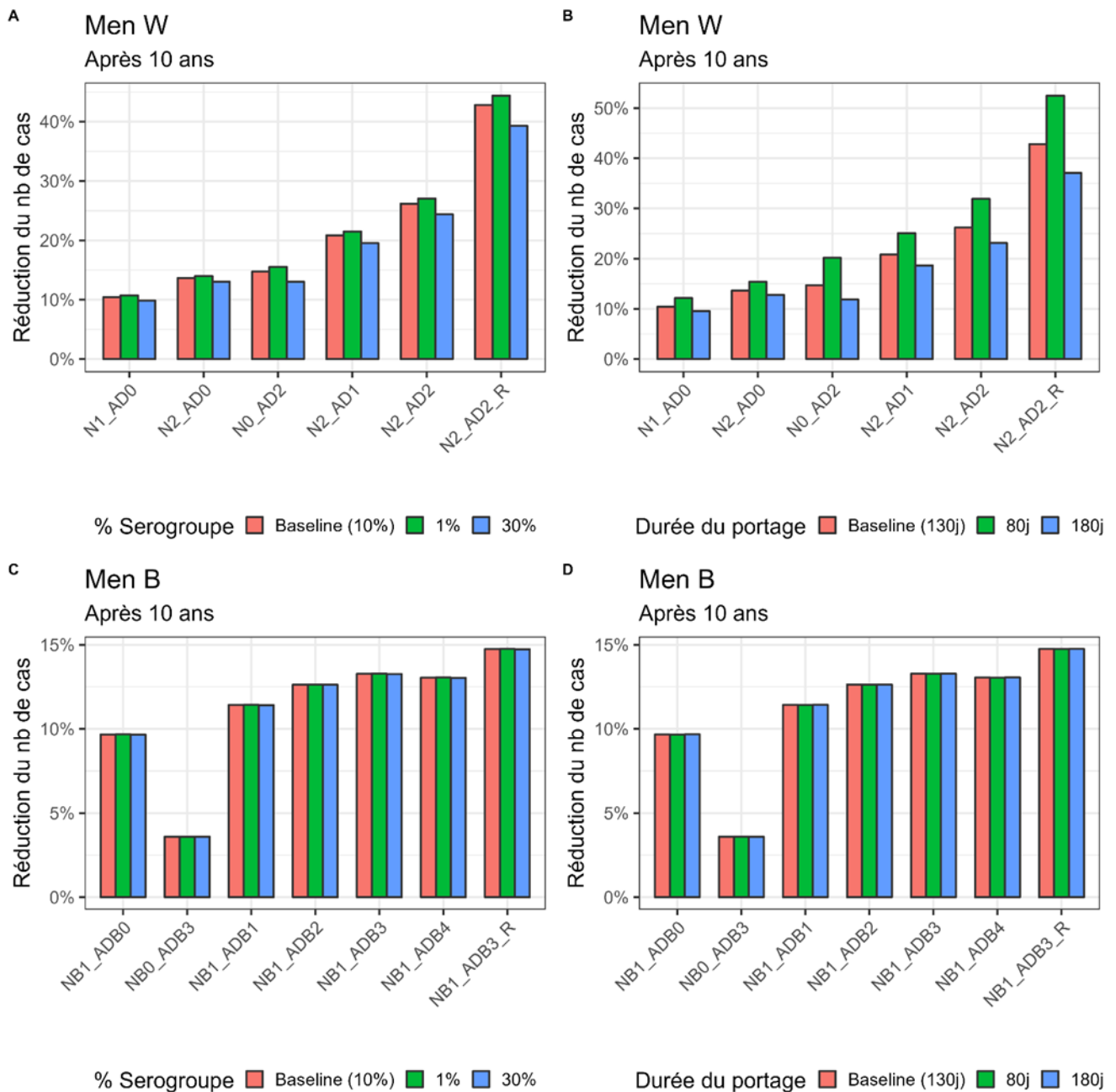


Figure 20 : Analyse de sensibilité montrant la manière dont les réductions du nombre de cas d'IIM W et d'IIM B après 10 ans sont modifiées lorsque les hypothèses sur la proportion de porteurs colonisés par le sérotype d'intérêt (10 %, 1 %, 30 %) sont changées (panneau A pour Men W ; panneau C pour Men B) et la durée de portage (130, 80 et 180 jours) (panneau B pour Men W ; panneau D pour Men B). Les résultats pour Men Y sont similaires à ceux pour Men W.

Validation du modèle

Nous validons le modèle en comparant la dynamique observée des cas d'IIM C depuis l'introduction de la vaccination dirigée contre le sérotype C à celle prédite par le modèle (Figure 21). Etant donné les incertitudes concernant le déclin de l'immunité pour les vaccins dirigés contre les méningocoques

de sérotype C, nous explorons deux scénarios. Dans le scénario où il n'y a pas de déclin de l'immunité, il est noté une bonne adéquation entre le modèle et la tendance de long terme observée dans les données (Figure 21). Dans le scénario où le déclin de l'immunité pour les vaccins dirigés contre le sérotype C est égal à celui mesuré pour les vaccins tétravalents ACWY (Figure 21), le modèle capte la tendance de long terme jusqu'en 2019, puis on note un décrochage à partir de 2020, avec des prévisions qui sont supérieures au nombre de cas rapportés. Ce décrochage pourrait s'expliquer par l'impact des mesures non-pharmaceutiques mises en place en 2020 pour limiter la transmission du SARS-CoV-2 et qui ont pu également limiter la transmission des méningocoques. Globalement, ces deux scénarios suggèrent une bonne adéquation du modèle aux données.

A noter que le modèle a été calibré pour décrire les dynamiques épidémiques des IIM sur la période 2002-2017/19, il ne capture donc pas les changements récents dans l'épidémiologie des IIM.

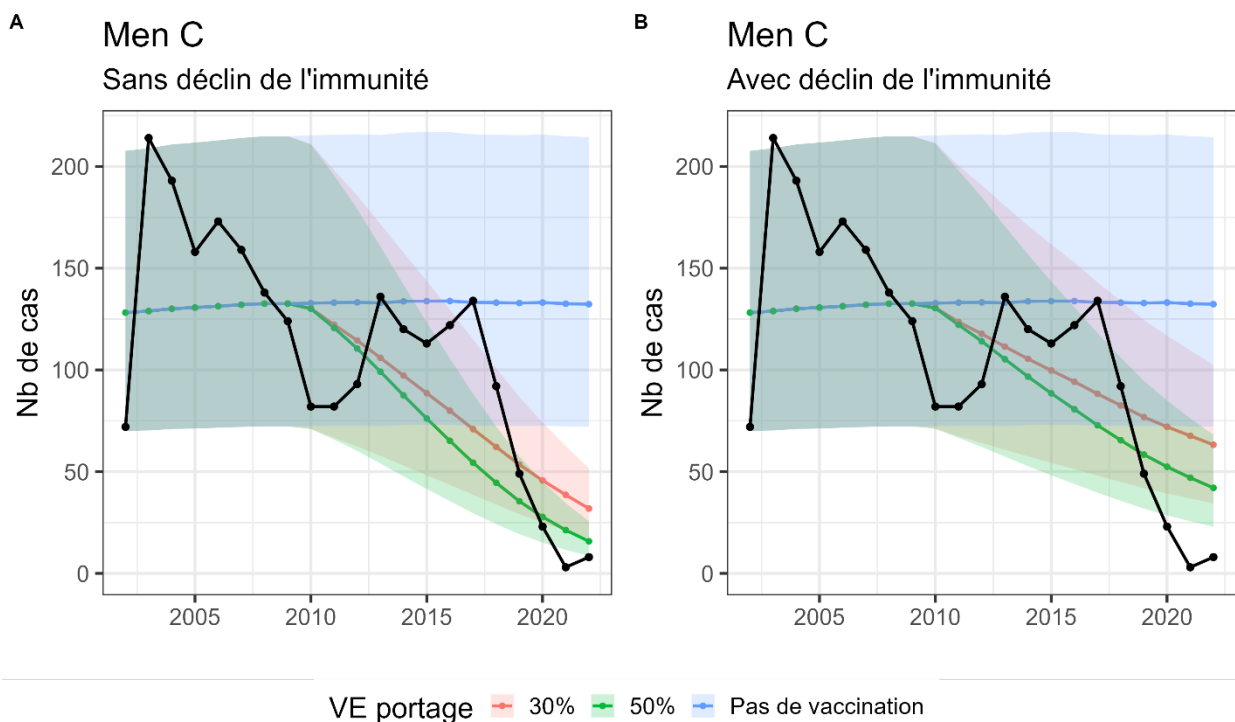


Figure 21 : Nombre de cas annuels d'IIM C observés et prédits par le modèle pour différentes hypothèses concernant l'efficacité vaccinale (30 %, 50 %) et le déclin de l'immunité pour les vaccins dirigés contre le sérotype C (panneau A : scénario avec absence de déclin ; panneau B : scénario avec un déclin égal à celui estimé pour les vaccins tétravalents ACWY).

3.8. Bilan des données de pharmacovigilance et tolérance

3.8.1. Rappel des données de pharmacovigilance disponibles en 2021

3.8.1.1. Vaccins conjugués contre les méningocoques C ou ACWY

En mars 2021, la HAS, dans un avis, révisait la stratégie vaccinale contre les méningocoques ACWY et précisait la place des vaccins tétravalents (5). Dans cet avis, les données de tolérance issues des différents RCP ont été synthétisées pour les vaccins conjugués monovalents (contre le méningocoque séro-groupe C) Menjugate (21), Neisvac (22) ou tétravalents (contre les sérogroupes A, C, W et Y) Menveo (23), Nimenrix (24), Menquadfi (25). La conclusion est que les effets secondaires rapportés sont globalement identiques et comparables pour l'ensemble de ces vaccins monos ou tétravalents. Le profil de tolérance de ces vaccins est favorable et sans signal de tolérance particulier, aussi bien chez l'enfant âgé de 12 à 23 mois, que chez l'enfant de 2 à 9 ans, l'adolescent de 10 à 17 ans ou l'adulte. Les effets les plus fréquents sont variables selon les tranches d'âge et sont des signes généraux (fièvre, fatigue, perte d'appétit, myalgie, arthralgie) et des signes au point d'injection (douleurs, rougeur, œdème, induration). Les effets indésirables (EI) sollicités, en lien avec la réactogénicité, sont très fréquents ($> 1/10$) pour Menveo et Nimenrix et surviennent dans la moitié à deux tiers des cas. Pour Menquadfi, ces effets sont de faible sévérité dans la majorité des cas.

3.8.1.2. Vaccins contre le méningocoque B

En juin 2021, la HAS définissait la place de Bexsero dans la stratégie de vaccination pour la prévention des IIM de séro-groupe B (6). La sécurité et la tolérance de ce vaccin chez les nourrissons et les enfants était analysée à partir des données connues depuis 2013 et issues de revues systématiques de la littérature, d'études contrôlées ou de données de surveillance en vie réelle, notamment celles réalisées dans les pays ayant introduit la vaccination par Bexsero dans leur programme de vaccination. Les EI liés aux vaccins étaient similaires à ceux retrouvés dans les études contrôlées du RCP (26), à savoir une fréquence élevée ($> 1/10$) d'effets secondaires témoignant de la réactogénicité : fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$), irritabilité, et signes au niveau du point d'injection tels que sensibilité, douleur, érythème, gonflement, induration). Il faut noter que la survenue de fièvre est généralement contrôlée par l'administration de paracétamol en prophylaxie. Aucun signal de vigilance n'a été confirmé sur cette période dans aucun pays. Les données de la littérature concernant l'utilisation de Bexsero chez les adolescents et les adultes analysée selon les mêmes méthodologies, ne retrouvent pas de signal particulier et notent des effets secondaires similaires à ceux retrouvés dans le RCP.

De même, en juin 2021, la HAS évaluait la place de Trumenba dans la stratégie de prévention des IMM de séro-groupe B (7). La tolérance et la sécurité d'emploi ont été analysées principalement à partir des données issues des études de phase I, II et III, et des effets indésirables fréquemment observés après une injection vaccinale ont été retrouvés, à savoir : signes généraux transitoires (céphalées, diarrhées, nausées, myalgies, arthralgies, asthénie), ainsi que des signes locaux régionaux au point d'injection spontanément résolutifs en quelques jours (douleurs, gonflement, rougeur).

3.8.2. Nouvelles données de pharmacovigilance disponibles

3.8.2.1. Données de l'ANSM

Un bilan de pharmacovigilance des vaccins Nimenrix, Menveo, Menquadfi, Bexsero et Trumenba a été effectué par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données sont issues de la Base Nationale de Pharmacovigilance française (BNPV), qui répertorie tous les cas d'effets indésirables (EI) déclarés au niveau français ; et des rapports européens (PSUSA), qui répertorient et analysent notamment les cas d'effets indésirables déclarés sur le territoire européen.

Synthèse des données de la BNPV - France

- Pour les vaccins indiqués dans l'immunisation contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W135 et Y, les données sont celles issues du suivi de pharmacovigilance depuis le 1er janvier 2015 jusqu'au 30 septembre 2023. Ainsi, pour Nimenrix (255 cas d'EI dont 124 cas d'EI graves déclarés et 1 décès rapporté dont les éléments à ce jour ne permettent pas d'établir un lien avec le vaccin), Menveo (21 cas d'EI dont 11 cas EI graves déclarés, aucun décès déclaré) et Menquadfi (aucun effet indésirable n'a été déclaré), les données de pharmacovigilance de la BNPV sont en accord avec le profil de sécurité du vaccin présenté dans son résumé des caractéristiques du produit (RCP) et aucun signal de sécurité n'a été détecté durant la période.
- En ce qui concerne les vaccins indiqués dans l'immunisation contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes B, les données sont celles issues du suivi de pharmacovigilance depuis le 1er novembre 2015 jusqu'au 30 septembre 2023. Ici également, pour Bexsero (269 cas d'EI dont 87 cas d'EI graves déclarés et 4 décès rapportés dont les éléments à ce jour ne permettent pas d'établir un lien entre le vaccin) et Trumenba (1 seul cas non grave rapporté), les données de pharmacovigilance de la BNPV sont en accord avec le profil de sécurité du vaccin présenté dans son RCP et aucun signal de sécurité n'a été détecté durant la période.

Synthèse des données des rapports européens (PSUSA) – Europe

- Concernant les vaccins indiqués dans l'immunisation contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W135 et Y, les données couvrent la période du 20/04/2022 au 19/04/2023 pour Nimenrix et Menquadfi, et la période du 14/03/2017 au 14/03/2020 pour Menveo. Ici également, les données de pharmacovigilance européennes sont en accord avec le profil de sécurité du vaccin présenté dans son RCP.
- En ce qui concerne les vaccins indiqués dans l'immunisation contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes B, les données couvrent la période du 14/01/2018 au 13/01/2021 pour Bexsero (28 367 effets indésirables rapportés) et la période du 29/10/2020 au 28/10/2021 pour Trumenba (627 effets indésirables rapportés). Pour Bexsero, le nombre et la répartition des effets indésirables par Classe de Système d'Organe (SOC) signalés au cours de la période sont conformes au profil de sécurité. Pour Trumenba, les données de pharmacovigilance européennes sont également en accord avec le profil de sécurité du vaccin présenté dans son RCP et aucun signal de sécurité n'a été mis en évidence.

3.8.2.2. Données de pharmacovigilance issues de la littérature

Une revue de la littérature réalisée par Conti *et al.* publiée en 2023 (111), analysait l'efficacité et la sécurité d'emploi des vaccins tétravalents méningocoques ACWY dans les 30 jours suivant leur administration. Les études concernaient les vaccins conjugués à la toxine diphtérique (MenACWY-D) non disponible en France, les vaccins contenant la protéine CRM₁₉₇ conjugués à la toxine diphtérique (MenACWY-CRM) comme Menveo, les vaccins conjugués à la toxine tétanique (MenACWY-TT) comme Nimenrix et Menquadfi.

Une première partie de la revue a analysé les résultats des études de sécurité d'emploi comparant les vaccins MenACWY aux vaccins contre le méningocoque C (MenC). Cinq études ont été incluses et les auteurs ne retrouvent globalement aucune différence en termes de fréquence des événements secondaires (RR : 1,02 ; IC à 95 % : 0,90-1,15). De même, aucune différence n'est retrouvée en termes de réactions locales modérées (RR : 1,12 ; IC à 95 % : 0,93-1,35), réactions locales sévères (RR : 1,10 ; IC à 95 % : 0,30-4,6), réactions générales modérées (RR : 0,97 ; IC à 95 % : 0,81-1,15), réactions générales sévères (RR : 0,87 ; IC à 95 % : 0,23-3,25).

Une deuxième partie a analysé les résultats de sécurité d'emploi des études comparant les différents vaccins MenACWY entre eux. Dix études ont été retrouvées, mais n'ont pu être analysées en méta-analyse en raison des différences entre les objectifs et les périodes d'étude. Néanmoins en analyse descriptive, les études comparant MenACWY-TT à MenACWY-CRM (n = 3), MenACWY-CRM à MenACWY-D (n = 4) et celles comparant MenACWY-D à MenACWY-TT (n = 3), retrouvaient un profil de sécurité d'emploi comparable.

Dans cette revue de la littérature et méta analyse, publiée par Conti *et al.* en 2023, les auteurs concluent que, compte tenu du profil de tolérance favorable des vaccins MenACWY et similaire entre eux, de la supériorité d'efficacité des vaccins MenACWY-TT et de l'évolution de l'épidémiologie des IIM, les vaccins MenACWY-TT devraient être utilisés dans les stratégies vaccinales à la place des vaccins monovalents.

Concernant Menquadfi⁸

Une étude de phase III, multicentrique, en double aveugle modifié, publiée en 2022 (71), avait pour objectif de comparer l'immunogénicité vis-à-vis du méningocoque C des sérums de 701 enfants âgés de 12 à 23 mois 30 jours après une vaccination par une dose unique de Menquadfi- (n = 230), comparée à celle obtenue par Nimenrix-(n = 232) ou Neisvac (n = 239), ainsi que de décrire les données de tolérance. Globalement, le profil de sécurité d'une dose unique de Menquadfi administrée seule était comparable à celui de Nimenrix et de Neisvac au vu des éléments suivants :

- Aucun effet secondaire immédiat non attendu n'a été signalé dans les 30 minutes suivant la vaccination, quel que soit le groupe.
- Les effets secondaires attendus jugés liés au vaccin et survenant après vaccination tels érythème, œdème et douleur au point d'injection étaient rapportés avec une fréquence comparable chez les sujets recevant Menquadfi (80,4 %), Nimenrix (78,8 %) et Neisvac (74,9 %).
- Les effets secondaires inattendus survenant dans les 30 jours post-vaccination étaient rapportés avec une fréquence similaire chez les sujets ayant reçu Menquadfi (6,5 %) que chez ceux ayant reçu Nimenrix (4,7 %) ou Neisvac (5,0 %).

⁸ Dossier CTV Menquadfi SANOFI décembre 2021

- Aucun effet secondaire inattendu immédiat (dans les 30 minutes après l'injection) n'a été rapporté.
- Aucun effet secondaire grave n'a été lié aux vaccins et il n'y a eu aucun décès.

Ainsi, dans cette étude, le profil de tolérance d'une dose de Menquadfi administrée seule est comparable à celui des autres vaccins conjugués anti-méningococciques Nimenrix et Neisvac. Aucun EI immédiat inattendu n'a été signalé dans l'étude et aucun événement indésirable grave lié au vaccin de l'étude ni aucun décès n'ont été signalés dans les groupes Menquadfi, Nimenrix, et Neisvac.

L'étude MET62, étude de phase III, multicentrique, en ouvert, évaluait la persistance de la réponse immunitaire et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Menquadfi chez 91 enfants âgés de 4 à 5 ans ayant reçu une primovaccination par Menquadfi (Groupe 1, n = 42) ou Nimenrix (Groupe 2, n = 49) 3 ans auparavant. Les résultats montrent qu'une dose de Menquadfi administrée seule en rappel après une primovaccination par Menquadfi ou Nimenrix 3 ans auparavant a été associée à un profil de tolérance satisfaisant :

- Aucun effet secondaire immédiat inattendu n'a été signalé dans les 30 minutes suivant la vaccination, quel que soit le groupe.
- Aucun EIG n'a été rapporté au cours de l'étude.
- Aucun EI n'a entraîné le décès ou la sortie d'étude.

La fréquence des effets secondaires attendus était similaire dans les deux groupes :

- Au site d'injection (81,0 % vs 79,6 %) : douleur (61,9 % vs 71,4 %), érythèmes (52,4 % vs 55,1 %) et gonflements (38,1 % vs 38,8 %).
- Effets systémiques (45,2 % vs 46,9 %) : myalgies (33,3 % vs 42,9 %), malaise (31,0 % vs 30,6 %), céphalées (19,0 % vs 28,6 %) et fièvre (7,1 % vs 8,2 %).

Le profil de tolérance d'une dose de rappel de Menquadfi chez l'enfant, 3 ans après une primovaccination par Menquadfi ou Nimenrix, est donc favorable et comparable à celui observé en primovaccination quel que soit le premier vaccin utilisé.

L'étude MET59, étude de phase IIIB, en ouvert, multicentrique, avait pour objectif de mesurer la persistance des anticorps circulants contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y, chez 570 enfants et adolescents, âgés de 13 ans à 26 ans, ayant reçu 3 à 6 ans auparavant une dose de Menquadfi ou de Menveo, ainsi que la capacité de Menquadfi à générer une réponse immunitaire de rappel lorsqu'il est utilisé seul ou avec un vaccin méningocoque B. Les participants étaient répartis en 4 groupes (Groupe 1 : primovaccination par Menquadfi et rappel par Menquadfi, Groupe 2 : primovaccination par Menveo et rappel par Menquadfi, Groupe 3 : primovaccination par Menquadfi et rappel par Menquadfi associé à une dose de Trumenba, Groupe 4 : primovaccination par Menquadfi et rappel par Menquadfi associé à une dose de Bexsero). Le profil de sécurité d'une dose de Menquadfi administrée seule en rappel a été associé à un profil de tolérance satisfaisant.

Aucun effet secondaire inattendu n'a été signalé dans les 30 jours suivant la vaccination, excepté dans le groupe 2 où un effet secondaire immédiat non sollicité a été rapporté chez un sujet (0,5 %). Le pourcentage d'EI survenant dans les 30 jours post-vaccination était de l'ordre de 20 à 25 %.

Aucun événement indésirable grave n'a été jugé lié au vaccin.

Aucun événement secondaire n'a entraîné le décès ou la sortie d'étude.

Les principaux effets secondaires jugés liés au vaccin rapportés pour les 4 groupes étaient :

- Réactions au site d'injection (35,9 % dans le Groupe 2 à 92,4 % dans le Groupe 4) : douleur (33,7 % dans le Groupe 2 à 56,5 % dans le Groupe 4), érythèmes (1,1 % dans le Groupe 3 à 6,5 % dans les Groupes 1 et 4) et gonflements (1,6 % dans le Groupe 2 à 5,4 % dans les Groupes 1 et 4).
- Réactions systémiques : myalgies (32,8 % dans le Groupe 1 à 65,2 % dans le Groupe 3), céphalées (34,8 % dans le Groupe 2 à 42,4 % dans le Groupe 3), malaises (25,5 % dans le Groupe 2 à 40,2 % dans le groupe 4) et fièvre (0 % dans le Groupe 1 à 4,4 % dans le Groupe 4).

Ainsi, le profil de tolérance d'une dose de rappel de Menquadfi chez l'adolescent et le jeune adulte, 3 à 6 ans après une primovaccination par Menquadfi ou Nimenrix, est favorable quel que soit le premier vaccin utilisé et la co-administration ou non avec un vaccin anti-méningocoque B.

Concernant Trumenba, une étude de phase III multicentrique (86), étudiait la réponse immunitaire et la tolérance de Trumenba chez 1 057 sujets âgés de 10 à 25 ans vaccinés par Trumenba selon un schéma à 2 doses réalisées à 6 mois d'intervalle (J0 et M6). Une vaccination par un vaccin anti-méningocoque ACWY était également réalisée à J0. Le taux d'événements considérés comme secondaires à la vaccination était évalué à 4,2 % et d'intensité modérée à moyenne. Aucun effet secondaire sévère ou inattendu n'a été rapporté dans cette population de 1 057 adolescents et jeunes adultes.

Concernant Menveo, Bexsero et Nimenrix, l'analyse de la littérature n'a pas retrouvé d'éléments nouveaux concernant leur sécurité et leur profil de tolérance.

Les données de sécurité et de tolérance disponibles sur les vaccins anti-méningococciques monovalents dirigés contre le séro-groupe B (Bexsero, Trumenba) et tétravalents dirigés contre les séro-groupes ACWY (Nimenrix, Menquadfi, Menveo) sont conformes aux données des RCP et en faveur d'une sécurité d'emploi.

Les profils de tolérance des différents vaccins tétravalents sont similaires, quelle que soit la formulation concernée et la population concernée (enfants et adolescents), en primovaccination ou en rappel. Une méta-analyse publiée en 2023 par Conti *et al.* confirme la sécurité d'emploi des vaccins tétravalents et l'absence de différence entre les différentes formulations en termes de sécurité d'emploi. Elle indique aussi que leur tolérance est comparable à celle des vaccins monovalents.

Par ailleurs, le bilan de pharmacovigilance effectuée par l'ANSM, l'analyse des données issues de la BNPV et des rapports européens conclut que les profils de sécurité des vaccins Nimenrix, Menveo, Menquadfi, Bexsero et Trumenba sont en accord avec leurs RCP respectifs. Les derniers avis du comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments dans ces rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) ont conclu à une balance bénéfique/risque favorable.

3.9. Acceptabilité

Pour rappel, lors de ses précédentes évaluations, la HAS avait rapporté les principaux résultats des études sur l'acceptabilité pour les différents vaccins contre les IIM :

- En juin 2021, lors de l'évaluation de la place des vaccins Bexsero et Trumenba dans la stratégie de vaccination pour la prévention des IIM B, avait été évoqué le manque de données spécifiques à la situation française ne permettant pas ainsi, d'apprécier l'acceptabilité des parents et des adolescents français vis-à-vis d'un nouveau vaccin contre les IIM B et ses déterminants. De plus, il était indiqué que les données étrangères étaient difficilement transposables à la situation française (6, 7).
- En mars 2021, lors de la réévaluation de la stratégie globale de vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y en population générale et la place des vaccins méningococciques tétravalents, la HAS a rapporté les résultats des études françaises sur l'acceptabilité des vaccins contre les méningocoques, en particulier contre le méningocoque C. Il a été notamment souligné que la méconnaissance des vaccins et des risques liés aux maladies contre lesquelles la vaccination protège, peut expliquer, en partie, la faible adhésion à la vaccination des adolescents. Chez les jeunes adultes, les facteurs impactant positivement l'acceptabilité du vaccin, étaient sa capacité de protection indirecte, une information factuelle sur la couverture dans la population et les effets secondaires possibles de ce dernier (5).

D'une manière générale, les études sur la fréquence, les déterminants de l'hésitation vaccinale et la perception de la vaccination contre les infections à méningocoque par les parents, les adolescents et les professionnels de santé sont peu nombreuses. Depuis la dernière actualisation des données d'acceptabilité lors des recommandations de la HAS de 2021, les études visant particulièrement à évaluer l'acceptabilité de la vaccination anti-méningococcique restent limitées.

Au niveau international, une étude menée par Tan *et al.* (112) a évalué les attitudes et les comportements des parents dans huit pays (Royaume-Uni, France, Allemagne, Italie, Brésil, Argentine, Australie et États-Unis) à l'égard de la vaccination de leurs enfants, en particulier de la vaccination contre le méningocoque, **durant la période pandémique. Cette enquête en ligne menée par Ipsos Healthcare pour GSK a inclus des parents d'enfants de 0 à 4 ans et des parents d'adolescents de 11 à 18 ans (États-Unis uniquement), avec un total de 4 962 parents interrogés. Les résultats suggèrent que, pendant cette période, 30 % des parents ont eu l'intention de reporter ou d'annuler des rendez-vous pour la vaccination contre la méningite et que 21 % des parents n'ont pas eu l'intention de les reprogrammer, avec un pourcentage plus marqué en France (35 %) et au Royaume-Uni (29 %). La crainte de contracter le virus de la Covid-19 dans les lieux publics, l'accès limité à des soins de santé et une confiance limitée dans la sécurité et l'efficacité des vaccins, ont été les principales raisons évoquées pour ne pas reprogrammer un rendez-vous.**

Outre l'impact direct de la pandémie de Covid-19 sur les attitudes et le comportement des parents à l'égard de la vaccination, les résultats montrent également que l'importance perçue de la vaccination contre les méningocoques par les parents variait d'un pays à l'autre. Le pourcentage de parents estimant que la vaccination contre la méningite est importante, était plus élevé au Brésil (93 %), en Italie (87 %) et en Australie (86 %) que dans les autres pays. En France, il était de 72 % et de 67 % en Allemagne. L'étude présente cependant des limites, et qui sont rapportées par les auteurs, notamment les différences démographiques entre les pays, un possible biais de sélection dû aux critères de recrutement, pouvant ainsi restreindre la généralisation des résultats.

Une deuxième étude a été menée pendant la période pandémique par Webb *et al.* (113), auprès des étudiants du premier cycle (âgés de 18 ans et plus) au sein de l'université de Leicester au Royaume-Uni, et visait à évaluer les facteurs de risque liés à l'hésitation vaccinale. Cela permettrait de contribuer à l'amélioration des politiques de vaccination au sein des universités. Sur les 10 869 étudiants contactés, 827 ont répondu au questionnaire en ligne, soit un taux de réponse complète de 7,6 %. Une incertitude quant au statut vaccinal a été observée pour les vaccins ROR (11 %) et MenACWY (26 %), 3 à 4 % des participants ont indiqué ne pas avoir été vaccinés. Les étudiants internationaux étaient plus susceptibles de ne pas connaître leur statut vaccinal par rapport aux étudiants britanniques et 57 % des étudiants sont favorables à la distribution des vaccins ROR/MenACWY sur le campus. Tout comme les étudiants originaires du Royaume-Uni, les étudiants internationaux étaient également très favorables à cette distribution et 69 % d'entre eux ont affirmé que leur décision de se faire vacciner avec le ROR et MenACWY évoluerait si les vaccins devenaient disponibles sur le campus.

Les résultats concernant les facteurs influençant l'hésitation vaccinale étaient surtout en lien avec le vaccin contre la Covid-19 (origine, lieu de résidence, effets secondaires supposés du vaccin, cursus universitaire autre que médecine ou autres professions de santé). Les facteurs associés à l'hésitation vaccinale contre la Covid-19 dans cette étude, ne semblent pas extrapolables aux vaccins ROR et MenACWY, cela d'autant plus que parmi les participants ayant exprimé leur hésitation à se faire vacciner contre la Covid-19 (n = 40), seulement 3 ont déclaré ne pas avoir reçu au moins un des vaccins ROR et MenACWY. Le faible taux de réponse et les biais inhérents au design de l'étude peuvent limiter la généralisation des résultats.

Une autre étude transversale menée en Lituanie par Burokiene *et al.* (114), entre le 1^{er} février et le 31 mars 2019 visait, quant à elle, à évaluer les connaissances et les attitudes des parents à l'égard de la vaccination en général, et de la vaccination contre le méningocoque B en particulier. L'étude était basée sur une enquête par questionnaire et 483 parents d'enfants âgés de moins de 2 ans ont été inclus (95 % étaient des mères). Les résultats ont montré qu'une proportion significative de parents s'inquiétait du risque d'infection de leur enfant (65,4 %) et croyait en l'efficacité du vaccin (64 %). Les parents avec un niveau d'éducation plus élevé étaient plus enclins à croire que l'infection à méningocoques peut être évitée. Par ailleurs, il faut noter qu'environ un tiers des enfants (30,2 %) n'étaient pas vaccinés, et leurs parents ne comptaient pas les vacciner contre l'infection à méningocoque B. Un tiers des parents ont également exprimé des inquiétudes quant à l'innocuité du vaccin MenB et 76,6 % d'entre eux avaient entendu des informations négatives à son sujet, principalement sur Internet. De nombreux parents (67,5 %) ont également exprimé le besoin de recevoir des informations fondées sur des preuves et plus de 90 % des parents interrogés souhaiteraient recevoir ces informations auprès des professionnels de santé. Cependant, comme évoqué par les auteurs, la généralisation des résultats doit tenir compte du fait que la majorité des parents ayant répondu étaient des mères et que les données aient été collectées quasi uniquement dans la capitale et ses alentours.

Enfin, l'étude de Gobert *et al.* (115), avait pour objectif de déterminer la prévalence et les déterminants de l'hésitation vaccinale chez les médecins généralistes des régions francophones de Belgique et également d'examiner, chez les médecins ayant au moins un enfant, le décalage entre la vaccination des membres de leur famille par rapport à celle de leurs patients pour 4 maladies à prévention vaccinale, y compris le méningocoque. Au total, 251 participants ont été inclus et ont répondu à un questionnaire en ligne entre le 7 janvier 2020 et le 18 mars 2020. Deux groupes distincts ont été identifiés en fonction de leur hésitation à l'égard de la vaccination. Le premier groupe, composé de 124 médecins, était le moins hésitant, tandis que le deuxième groupe, comprenant 127 médecins, présentait une hésitation modérée à élevée (50,6 %). De manière globale, les résultats suggèrent que les facteurs

associés à une hésitation vaccinale plus marquée sont l'âge (OR moins de 50 ans vs plus de 50 ans : 1,76 ; IC à 95 % [1,02–3,03]), le fait de ne pas avoir d'enfant (OR au moins un enfant vs pas d'enfant : 3,11 ; IC à 95 % [1,79–5,40]) et le fait de ne pas avoir eu une expérience récente avec certaines maladies évitables par la vaccination (OR expérience « oui » vs expérience « non » : 3,23 ; IC à 95 % [1,24–8,42]). L'étude montre également que, paradoxalement, 87,9 % des médecins généralistes qui avaient au moins un enfant (n = 149) et qui avaient vacciné leurs propres enfants contre certaines maladies (ROR, méningocoque C, VHB et HPV), étaient moins enclins à recommander les mêmes vaccins à leurs patients. Par exemple, parmi les médecins dont tous les enfants ont été vaccinés contre le méningocoque C à 15 mois, près de 40 % d'entre eux ne recommandent pas cette vaccination pour leurs patients. Enfin, le groupe le plus hésitant assumait plus souvent le lien entre les adjuvants présents dans les vaccins et les complications à long terme (11,8 % vs 1,6 % pour le groupe le moins hésitant).

En France, aucune étude publiée dans des revues à comité de lecture n'a été retrouvée. Néanmoins, des résultats d'enquêtes menées par l'institut de sondage IPSOS à la demande des laboratoires sont disponibles, notamment :

Une enquête⁹ sur les connaissances des Français sur les méningites à méningocoque, incluant des professionnels de santé. L'enquête a été réalisée sur un échantillon de 2 800 personnes, tous âgés de 18 ans et plus. Parmi les 2 800 personnes, il y avait 300 professionnels de santé interrogés (199 médecins généralistes et 101 pédiatres) dont 86 % seraient favorables à ce que la vaccination dirigée contre les IIM de sérogroupes ACWY soit recommandée pour les jeunes enfants et les adolescents. En outre, si le vaccin tétravalent était recommandé par les autorités sanitaires, 74 % des professionnels de santé enquêtés inciteraient les parents à faire vacciner leurs enfants. En ce qui concerne les parents (n = 800 enquêtés), 84 % seraient enclins à faire vacciner leurs enfants en cas de recommandation d'un vaccin tétravalent par les autorités de santé. Les résultats de l'enquête rapportent que la méningite est l'infection qui suscite le plus de craintes chez les Français mais paradoxalement le niveau de connaissance sur la méningite à méningocoque est très faible, avec particulièrement un niveau de connaissance sur les vaccins jugé bas. Cependant, il faut souligner que cette enquête ne permet pas une évaluation précise de l'intensité de l'inquiétude des participants à l'égard de la méningite. La méthode utilisée consiste à choisir parmi une liste prédéfinie de maladies restreignant, ainsi, la compréhension des préoccupations concernant la méningite.

- Une enquête (non publiée) ayant mis en lumière des lacunes importantes dans les connaissances sur les infections à méningocoques, en particulier chez les adolescents, avec seulement 21 % d'entre eux et 34 % des jeunes adultes bien informés. Seulement un tiers des adolescents et la moitié des jeunes adultes sont au courant de l'existence de vaccins contre les infections invasives à méningocoques en France. La connaissance de plusieurs types de méningocoques est également limitée et varie avec l'âge, avec 54 % des parents, contre seulement 19 % de leurs enfants et 33 % des jeunes adultes. Par ailleurs, à la suite d'une présentation ayant partagé des informations sur les infections graves à méningocoques, 88 % des parents interrogés auraient eu l'intention de faire vacciner leurs enfants sur les conseils d'un professionnel de santé, tandis que 84 % des adolescents et 82 % des jeunes adultes envisageraient la

⁹ <https://www.ipsos.com/sites/default/files/ct/news/documents/2023-06/Ipsos-Sanofi-Rapport%20%C3%A0%20publier.pdf>

vaccination. Il faut noter également que l'utilisation ou non de questionnaire validé et/ou standardisé n'a pas été précisée.

Par ailleurs, une étude portant sur les vaccinations contre les infections invasives à méningocoques a été réalisée par Infovac France¹⁰. Il s'agissait d'un questionnaire en ligne envoyé à des médecins en 2022. Les résultats ont montré que sur les 1 833 médecins ayant répondu à l'enquête d'Infovac (46,5 % médecins généralistes, 47,5 % pédiatres), une grande majorité pense qu'il est important de vacciner les adolescents contre les méningocoques, notamment contre le B (75 %) et ACWY (> 65 %). Ils pensent que l'intérêt individuel et collectif est majeur pour ces deux vaccins. De plus, environ 40 % d'entre eux, le plus souvent les pédiatres, seraient enclins à prescrire les vaccins contre les méningocoques ACWY et méningocoque B chez l'adolescent en dehors des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoques, et ce serait vers l'âge de 11-12 ans. Enfin, toujours selon les médecins enquêtés, l'absence de recommandation vaccinale et de remboursement semblent être des obstacles à l'acceptation par les parents de la vaccination chez les adolescents. Il faut noter, toutefois, que la méthodologie utilisée pour l'échantillonnage pour cette enquête n'est pas clairement présentée. La représentativité des répondants n'a donc pas été suffisamment discutée.

¹⁰ <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2022/1819-lien-enquete-vaccinations-iim-270422/file>

Au niveau international :

- Deux des quatre études identifiées ont été menées durant la période de pandémie de Covid-19. Elles soulignent l'impact de la pandémie sur les attitudes des parents d'enfants en âge d'être vaccinés contre le méningocoque, mais également sur celui des adolescents. Cependant, si la crainte de la Covid-19 était la principale raison évoquée par les parents pour annuler leur rendez-vous de vaccination anti-méningococcique, sans intention de le reprogrammer, l'accès réduit aux soins et une confiance limitée concernant la sécurité et l'efficacité des vaccins (y compris anti-méningococcique) ont également été évoqués. Par ailleurs, chez les parents d'enfants âgés de 0 à 4 ans, la vaccination tétravalente est perçue comme importante, mais varie d'un pays à l'autre.
- Les parents d'enfants non vaccinés contre le méningocoque sont préoccupés par la sécurité des vaccins et soulignent leur besoin de recevoir des informations de qualité. Le rôle des professionnels de santé pour la diffusion d'informations de qualité aux parents reste donc nécessaire.
- Dans les études ayant évalué l'acceptabilité chez les adolescents, les résultats soulignent surtout une méconnaissance par ces derniers de leur statut vaccinal et un accès insuffisant aux informations sur les vaccins au sein des structures universitaires. De plus, les adolescents sont favorables à un accès facilité à la vaccination tétravalente.
- S'agissant de l'acceptabilité des professionnels de santé, une seule étude a été retrouvée et les résultats suggèrent que les principaux déterminants de l'hésitation vaccinale chez les médecins généralistes (y compris pour le méningocoque) étaient l'âge ou encore l'absence d'expérience récente avec certaines maladies évitables par la vaccination.
- L'extrapolation à la population française des résultats des études d'acceptabilité menées dans les autres pays reste toutefois difficile, du fait notamment d'un contexte épidémiologique, d'un système de santé et de stratégie vaccinale mise en place différents.

En France, les résultats d'enquêtes réalisées par des instituts de sondage suggèrent que les professionnels de santé et les parents sont favorables à la vaccination contre les méningocoques. Par ailleurs, 86 % des professionnels de santé recommanderaient la vaccination tétravalente chez les jeunes enfants. Si une recommandation était adoptée, il a été estimé que 84 % des parents feraient vacciner leurs enfants. En outre, environ 40 % des médecins recommanderaient les vaccins contre les méningocoques aux adolescents, vers l'âge de 11-12 ans, en dehors des facteurs de risque d'IIM. Les résultats de ces enquêtes soulignent des lacunes dans la connaissance des adolescents concernant les infections à méningocoques en général, et l'existence des vaccins contre les IIM en particulier, renforçant la nécessité d'améliorer l'accès à l'information. L'absence de recommandation et de remboursement est un obstacle aux vaccinations anti-méningococciques ACWY et B. En ce qui concerne plus particulièrement la vaccination dirigée contre le sérogroupe B, 75 % des médecins français enquêtés sont favorable à cette vaccination. Néanmoins, compte tenu des limites méthodologiques de ces enquêtes (absence de révision par des revues à comité de lecture, représentativité de l'échantillon des enquêtes en ligne, absence de validation des questionnaires utilisés, etc.), les résultats de ces enquêtes doivent être interprétés avec précaution.

4. Recommandations

La Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 25 avril 2023 afin d'évaluer la pertinence d'actualiser les recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les IIM des sérogroupes ACWY et B, en particulier chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes.

Les travaux de révision de la stratégie de vaccination contre les méningocoques conduits par la HAS avaient pour objectifs d'évaluer la pertinence :

- d'intégrer dans le calendrier vaccinal, un vaccin tétravalent contre les méningocoques ACWY chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes et de déterminer sa place par rapport au vaccin méningococcique C monovalent ;
- d'élargir aux adolescents et/ou aux jeunes adultes, les recommandations vaccinales contre le méningocoque B.

Dans le cadre de cette évaluation, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Les caractéristiques cliniques des infections invasives à méningocoques :
 - Les infections à méningocoques sont dues à une bactérie, *Neisseria meningitidis*, principalement des sérogroupes A, B, C, W, X et Y. La fréquence du portage pharyngé de méningocoques est estimée à environ 10 % en population générale et varie en fonction de l'âge et de l'environnement. La transmission est uniquement directe, interhumaine, par voie aérienne et favorisée par la répétition et la proximité des contacts (foyer familial, vie en collectivité).
 - Si l'acquisition d'un méningocoque conduit le plus souvent à un portage asymptomatique, elle est rarement suivie d'une infection invasive à méningocoques. La transition entre le portage asymptomatique et la maladie invasive peut se produire en raison d'un certain nombre de facteurs favorisants tels que le pouvoir invasif de la bactérie (certaines souches étant considérées comme hyperinvasives), une altération de la muqueuse respiratoire dans les suites d'une infection (ex : grippe, autre virose respiratoire) ou une altération des défenses immunitaires.
 - Les infections invasives à méningocoques sont dominées par les méningites et les méningococcémies (bactériémies à méningocoques) aiguës, dont le *purpura fulminans*. Les symptômes débutent en général 1 à 4 jours après l'infection et varient selon les tissus infectés mais également selon l'âge. La plupart des cas de méningite et/ou de septicémie à méningocoques non traités sont mortels. Toute suspicion d'IIM nécessite une prise en charge médicale rapide et un transfert en urgence en milieu hospitalier. Le traitement curatif repose sur une antibiothérapie en urgence. Même avec des soins appropriés, le décès survient dans environ 10 % des cas et des séquelles permanentes peuvent concerner 10 à 40 % des survivants (séquelles cutanées, orthopédiques, neurologiques, cognitives, comportementales, etc.), en particulier chez les nourrissons et les adolescents.
- L'évolution de la situation épidémiologique des IIM en 2023 :
 - 560 cas d'IIM ont été déclarés, soit une augmentation de 72 % par rapport à 2022,
 - Chez les nourrissons de moins de 1 an et les jeunes enfants âgés de moins de 5 ans, le séro groupe B restait majoritaire représentant près de 60 % des cas mais en déclin par

rapport à 2022 (67 % des cas en 2022), tandis que les sérogroupes Y et W représentaient une part croissante de cas avec 41 % des cas chez les moins de 5 ans (versus 30 % en 2022),

- Chez les adolescents à partir de 15 ans, la part de cas liés au sérogroupes W et Y augmentait avec l'âge,
 - Une létalité élevée des IIM W (19 %) a été observée en comparaison des autres sérogroupes (7 % pour les IIM B et 8 % pour les IIM Y), confirmant la virulence des souches du séro groupe W/cc11 et suggérant une virulence accrue des souches W/cc9316 en comparaison à la période pré-pandémie.
- Les vaccins méningococciques disponibles en France :
- Chez les nourrissons de moins de 1 an : seul le vaccin tétravalent Nimenrix est administrable à partir de l'âge de 6 semaines. Pour rappel, le schéma vaccinal de Nimenrix est le suivant :
 - En primovaccination : Nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 6 mois : 2 doses à 2 mois d'intervalle. Nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes : 1 dose unique,
 - En rappel : Une fois le schéma de primovaccination terminé chez les nourrissons âgés de 6 semaines à 12 mois : une dose de rappel doit être administrée à l'âge de 12 mois en respectant un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière vaccination.
 - Le vaccin tétravalent Menquadfi quant à lui peut être administré à partir de l'âge de 12 mois (1 dose),
 - Chez les adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) : Nimenrix, Menquadfi et Menveo (1 dose à partir de l'âge de 2 ans) sont les vaccins tétravalents ACWY utilisables dans cette population.
 - Pour le séro groupe B, les vaccins Bexsero (à partir de l'âge de 2 mois) et Trumenba (à partir de l'âge de 10 ans) sont les deux vaccins pouvant être administrés. Le schéma vaccinal pour le vaccin Bexsero et Trumenba est respectivement : 2 doses à un mois minimum d'intervalle ; 2 (avec 6 mois d'intervalle) ou 3 doses (dont 2 doses à au moins un mois d'intervalle) suivies d'une troisième dose administrée au moins quatre mois après la deuxième dose.
- Les données de co-administration :
- Chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants de plus de 1 an : Nimenrix et Menquadfi peuvent être co-administrés avec la plupart des vaccins recommandés à cet âge. A noter qu'aucune étude de co-administration avec le vaccin contre la fièvre jaune n'a été identifiée pour les vaccins Nimenrix et Menquadfi. Le vaccin Menveo peut cependant être co-administré avec le vaccin contre la fièvre jaune,
 - Chez les adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) : Les trois vaccins tétravalents (Nimenrix, Menquadfi et Menveo) peuvent être co-administrés avec le vaccin protégeant contre la diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche. Nimenrix, Menquadfi et Menveo peuvent être co-administrés avec les vaccins méningococciques dirigés contre le séro groupe B (Bexsero et Trumenba) ; Nimenrix et Menveo avec le vaccin contre le HPV.
- Les données d'interchangeabilité :
- Aucune donnée n'a été identifiée concernant l'interchangeabilité des vaccins monovalents dirigés contre le séro groupe B entre eux (Bexsero, Trumenba). Conformément au calendrier

- vaccinal en vigueur, les personnes qui ont commencé un programme de vaccination avec l'un des vaccins doivent le poursuivre avec le même vaccin,
- Concernant les vaccins méningococciques ACWY (Menquadfi, Nimenrix, Menveo), plusieurs études démontrent leur capacité d'effet de rappel satisfaisant après une primovaccination par des vaccins tétravalents et, pour Nimenrix et Menquadfi, après une primovaccination avec un vaccin contre le méningocoque de sérotype C. Conformément au RCP des vaccins, les trois vaccins tétravalents peuvent être administrés en dose de rappel pour les personnes ayant reçu une primovaccination avec un autre vaccin méningococcique conjugué. A noter cependant, que les résultats des études sur l'interchangeabilité d'une dose de rappel avec Menquadfi chez les nourrissons âgés de 12 à 23 mois après une première dose de Nimenrix ne sont pas disponibles à ce jour.
- Les recommandations actuellement en vigueur en France :
- La vaccination dirigée contre le sérotype C est une vaccination obligatoire pour tous les nourrissons à l'âge de 5 mois suivie d'1 dose de rappel à 12 mois. À partir de 1 an, la vaccination est recommandée pour toutes les personnes âgées de 12 mois à 24 ans révolus, n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure, avec une dose unique de vaccin méningococcique C. L'ajout en 2016 de la vaccination méningococcique C à 5 mois a été justifié par un niveau de couverture vaccinale pour le sérotype C insuffisant pour permettre de protéger indirectement les nourrissons de moins de 1 an,
 - La vaccination tétravalente est recommandée chez les personnes à risque et leur entourage, les personnels de laboratoire et dans certaines situations d'hyperendémie,
 - La vaccination dirigée contre le sérotype B est recommandée chez les nourrissons (avec trois doses de vaccin Bexsero à l'âge de 3 mois, 5 mois, et 12 mois), chez les personnes à risque et leur entourage, les personnels de laboratoire et dans certaines situations d'hyperendémie.
- Les recommandations internationales :
- Chez les nourrissons de moins de 1 an : la vaccination tétravalente avant l'âge de 12 mois est recommandée uniquement à Malte (2 doses à 3 et 13 mois). La vaccination en dose unique à partir de l'âge de 1 an est recommandée dans plusieurs pays. Aucun pays ayant mis en place la vaccination tétravalente chez les nourrissons n'a maintenu en place la vaccination monovalente dirigée contre le sérotype C,
 - Chez les adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) : la vaccination tétravalente à partir de l'âge de 11 ans a été mise en place dans plusieurs pays et associée ou pas à la vaccination tétravalente des nourrissons. La vaccination dirigée contre le sérotype B est recommandée uniquement dans cinq pays (Australie, Etats-Unis, République tchèque, Slovaquie, Suisse).
- Les données d'efficacité vaccinale, d'impact et d'immunité de groupe :
- Chez les nourrissons de moins de 1 an : aucune étude issue de la population maltaise (seul pays ayant mis en place une vaccination tétravalente chez les enfants âgés de moins d'1 an) n'a été identifiée,
 - Chez les enfants de 12 mois et plus, aux Pays-Bas l'EV contre les IIM W a été estimée à 92 %. Combinée à la vaccination à l'adolescence, la réduction du taux d'incidence des IIM

W dans les groupes non éligibles à la vaccination tétravalente était de 57 %. Au Chili, la réduction du taux d'incidence des IIM W était de 92 % chez les nourrissons et de 41 % dans la population non éligible à la vaccination tétravalente. La réduction du taux d'incidence des IIM CWY était estimée à 45 % dans la population non éligible à la vaccination,

- Chez les adolescents, en Australie, la vaccination tétravalente des 12 mois et plus est combinée à la vaccination adolescente. La réduction d'incidence des IIM CWY dans ces deux populations était estimée à 83 %. Aux Pays-Bas, la réduction d'incidence des IIM W des deux populations combinées résulte en une réduction de 82 % des cas. En ce qui concerne la vaccination dirigée contre le séro groupe B, mise en place uniquement en Australie du Sud, l'EV était comprise entre 83,5 % et 89,4 %. Une réduction de 71 % des cas d'IIM B dans la population adolescente a été estimée. Cependant, ces niveaux élevés d'EV sont à interpréter avec précaution. Les estimations australiennes incluent la période pandémique, où le nombre de cas d'IIM-B était plus faible pouvant entraîner une surestimation de l'EV. Il est également important de rappeler que les estimations d'EV ne sont pas extrapolables d'un pays à l'autre en raison de la variabilité des souches circulantes et donc de la couverture vaccinale des souches.
- L'effet sur le portage :
- Chez les moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus : aucune étude n'a été identifiée,
 - Chez les adolescents, la réduction de la prévalence du portage a été observée pour les sérogroupes W et Y au Royaume-Uni, tandis que la méta-analyse de McMillan *et al.* rapporte un effet non significatif. Cependant, les conclusions de la méta-analyse de McMillan *et al.* pourraient être dues aux limites méthodologiques des études incluses (critère de jugement principal évalué à seulement un mois après la vaccination et populations d'étude) et ne remettent pas en question les effets indirects de la vaccination tétravalente observés notamment au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. En ce qui concerne le séro groupe B, malgré la prise en compte d'études récentes, les données sont en défaveur d'un impact des vaccins Bexsero et Trumenba sur le portage méningococcique.
- Les données d'immunogénicité :
- Chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus : une immunogénicité a été démontrée quel que soit le vaccin tétravalent utilisé et quel que soit l'âge au moment de la primovaccination (2 doses espacées de 2 mois à partir de 6 semaines ou une dose à partir de 6 mois pour Nimenrix, 1 dose à partir de 12 mois pour Menquadfi et 1 dose à partir de 2 ans pour Menveo). La réponse immunitaire des vaccins tétravalents vis-à-vis du séro groupe C est au moins équivalente à celle obtenue avec un vaccin monovalent dirigé contre le séro groupe C,
 - Chez les adolescents, l'immunogénicité des vaccins Menquadfi et Nimenrix après une dose unique a été démontrée, ainsi que l'immunogénicité d'une dose unique de rappel. Concernant le séro groupe B, l'immunogénicité de Bexsero et Trumenba en primovaccination a été démontrée.
- Les données concernant la durée de protection :
- La durée de protection conférée par les vaccins méningococciques monovalents C et B ou tétravalents ACWY et la nécessité de rappels ne sont pas établies selon les données des

AMM. La durée de la réponse immunitaire *in vitro* est à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude, et doit être interprétée en prenant en considération les études d'efficacité à long terme, l'analyse des échecs vaccinaux et de l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale,

- Chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus : il a été démontré une persistance de la réponse immunitaire jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination par Nimenrix. Pour Menquadfi, la durée de protection a pu être estimée à au moins 3 ans. L'immunogénicité du vaccin Menveo après administration d'une dose (chez l'enfant de 2-5 ans) diminue dès 1 an après la vaccination et cette diminution est confirmée 5 ans après la vaccination,
 - Chez les adolescents : pour Nimenrix, comme chez les nourrissons et jeunes enfants, il a été démontré une persistance de la réponse immunitaire jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination. Par ailleurs, la persistance de la réponse immunitaire augmente avec l'âge de primovaccination. Pour Menquadfi, la durée de protection a été estimée jusqu'à au moins 6 ans. Pour Menveo, le vaccin entraîne une réponse immune qui reste constante jusqu'à 5 ans après la vaccination pour les sérogroupes C, W et Y et qui diminue légèrement pour le séro groupe A. En ce qui concerne le séro groupe B, la persistance d'anticorps a été étudiée jusqu'à 4 et 7,5 ans après la primovaccination par Bexsero. Pour Trumenba, les taux protecteurs d'anticorps, même s'ils diminuent initialement au cours des 12 premiers mois, persistent chez la majorité des sujets jusqu'à 4 années après la primovaccination.
- Les données de modélisation issues de la littérature :
- Chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus : Au Canada, la vaccination tétravalente dans l'enfance en plus de la vaccination à l'adolescence entrainerait une réduction du nombre de cas quand l'incidence des IIM dues aux sérogroupes ACWY est élevée. Au Royaume-Uni, l'ajout d'une vaccination tétravalente dans l'enfance, en plus de la vaccination en routine chez les adolescents, n'apporterait qu'une réduction marginale des cas. Il faut cependant noter que la couverture vaccinale par les vaccins tétravalents chez les adolescents au Royaume-Uni, pendant les quatre premières années du programme de vaccination, était élevée (83 %), permettant ainsi une protection indirecte des enfants par la vaccination à l'adolescence,
 - Chez les adolescents : Au Chili, il a été évalué que le remplacement ou l'ajout d'une vaccination tétravalente chez les adolescents n'entrainerait pas de bénéfice à court terme. En revanche, ces stratégies offrent un impact à long terme (25 ans). En Australie et en Norvège, la mise en place d'un programme de vaccination tétravalente chez les adolescents serait bénéfique. A noter qu'en Norvège, la stratégie de vacciner les adolescents à 15 ans dominerait sur la stratégie de vaccination à 18 ans. En ce qui concerne le séro groupe B, au Royaume-Uni, l'ajout d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B chez l'adolescent, en plus de la stratégie actuelle (vaccination des nourrissons), engendrerait une réduction supplémentaire du nombre de cas d'IIM tous sérogroupes confondus, cependant modeste (6,2 %). En France, comparé à l'absence de vaccination, le schéma vaccinal associant une vaccination des nourrissons avec une vaccination des adolescents à 15 ans n'apporterait qu'une réduction modeste du nombre de cas, puisque seulement 23 % des cas d'IIM B seraient évités.

- Les résultats de la modélisation effectuée à partir des données françaises :
 - Concernant la vaccination tétravalente dirigée contre les sérogroupes ACWY, les résultats suggèrent qu’afin de maximiser les bénéfices de santé publique, il pourrait être pertinent de commencer par cibler les nourrissons et les adolescents tout en implémentant une campagne de rattrapage en 2024 ; puis, après 5-10 ans, de passer à une vaccination des adolescents uniquement. Etant donné la distribution d’âge des porteurs et des cas, le modèle trouve qu’il est préférable de vacciner les enfants de 6 mois plutôt que ceux de 1 an ; et les adolescents de 14 ans plutôt que ceux de 11 ans.
 - Concernant la vaccination dirigée contre le séro groupe B, la vaccination des adolescents en plus de la vaccination des nourrissons conduirait à une réduction supplémentaire de 5 % de l’ensemble des cas d’IIM B. Il a été estimé que la vaccination des nourrissons seuls, sans ajout de la vaccination chez les adolescents, maximise le nombre de cas évités pour 10 000 vaccinations.

- Les données de pharmacovigilance : Les données de sécurité et de tolérance disponibles sur les vaccins méningococciques monovalents dirigés contre le séro groupe B (Bexsero, Trumenba) et tétravalents dirigés contre les sérogroupes ACWY (Nimenrix, Menquadfi, Menveo) sont en faveur d’une sécurité d’emploi. Les profils de tolérance des différents vaccins tétravalents sont similaires, quelles que soient la formulation concernée et la population concernée (enfants et adolescents), en primovaccination ou en rappel. Le bilan de pharmacovigilance effectué par l’ANSM, incluant l’analyse des données issues de la BNPV et des rapports européens, conclut que les profils de sécurité de tous ces vaccins sont en accord avec leurs RCP respectifs.

- Les données d’acceptabilité :
 - Pour les nourrissons de moins de 1 an et les enfants âgés de 12 mois et plus : Chez les parents d’enfants âgés de 0 à 4 ans, la vaccination tétravalente est perçue comme importante, mais varie d’un pays à l’autre. En France, 86 % des professionnels de santé enquêtés recommanderaient la vaccination tétravalente chez les jeunes enfants. Si une recommandation était adoptée, il a été estimé que 84 % des parents feraient vacciner leurs enfants,
 - Chez les adolescents : ces derniers sont favorables à un accès facilité à la vaccination tétravalente. En France, les résultats d’enquêtes réalisées par des instituts de sondage suggèrent que les professionnels de santé sont favorables à la vaccination tétravalente des adolescents et jugent que l’absence de recommandation et de remboursement est un obstacle aux vaccinations ACWY et B : environ 40 % des médecins pourraient recommander les vaccins contre les méningocoques aux adolescents, vers l’âge de 11-12 ans, en dehors des facteurs de risque d’IIM. En ce qui concerne la vaccination dirigée contre le séro groupe B, 75 % des médecins français enquêtés sont favorables à cette vaccination.

Au terme de son évaluation, compte tenu :

- de l’augmentation du nombre de cas d’IIM observés chez les nourrissons en 2022-2023, en particulier des sérogroupes W et Y,
- de la disponibilité de vaccins tétravalents efficaces, dont les effets directs et indirects ont été observés dans les pays ayant mis en place cette vaccination,

- d'une persistance de la réponse immunitaire pouvant aller jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination avec les vaccins tétravalents. A noter que les résultats des études cliniques sont à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude,
- des résultats de la modélisation mathématique élaborée à partir des données françaises,
- des données de sécurité et de tolérance en faveur d'une sécurité d'emploi,
- des études d'acceptabilité de cette vaccination auprès des professionnels de santé et des parents de jeunes enfants,

La HAS recommande de rendre obligatoire la vaccination tétravalente chez tous les nourrissons, en remplacement de la vaccination méningococcique dirigée contre le séro groupe C, selon le schéma vaccinal à deux doses ci-après : une dose unique de primovaccination à l'âge de 6 mois suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois. Le maintien d'une première dose avant l'âge d'un an se justifie par la nécessité d'offrir une protection directe et précoce à cette population pour laquelle l'incidence et le fardeau des IIM W sont élevés. Le changement de schéma vaccinal avec une première dose à 6 mois au lieu de 5 mois (âge actuellement en vigueur pour la première dose de vaccins dirigés contre le séro groupe C), permet de conserver un schéma vaccinal complet réduit à 2 doses et débuté précocement dans la première année de vie. En effet, selon l'AMM du vaccin Nimenrix (seul vaccin tétravalent administrable avant l'âge de 12 mois), une primovaccination initiée avant l'âge de 6 mois nécessite un schéma vaccinal à 3 doses : 2 doses + 1 dose de rappel à 12 mois ; tandis qu'une primovaccination initiée à partir de l'âge de 6 mois ne nécessite qu'une seule dose de primovaccination suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois.

La HAS préconise de réévaluer la pertinence du maintien de la première dose à 6 mois après quelques années de mise en place du programme vaccinal, temps nécessaire pour évaluer l'établissement d'une éventuelle immunité de groupe, et de tenir compte de l'évolution de la situation épidémiologique des IIM en France. **Compte tenu des données d'interchangeabilité, la HAS rappelle qu'une vaccination initiée avec un vaccin monovalent C chez les nourrissons peut être poursuivie avec un vaccin méningococcique tétravalent ACWY et qu'une vaccination ACWY initiée avant 12 mois doit être poursuivie avec le même vaccin Nimenrix. La HAS rappelle également que le vaccin Nimenrix peut être co-administré avec la plupart des vaccins recommandés à cet âge.**

Au regard :

- des données de faible incidence chez les enfants âgés de plus d'un an et jusqu'à l'adolescence,
- des données de prévalence de portage méningococcique (élevée chez les adolescents/jeunes adultes et peu élevée chez les jeunes enfants),
- de la recommandation de mise en place de la vaccination tétravalente ACWY chez les adolescents,

La HAS ne recommande pas la mise en place d'un rattrapage de la vaccination ACWY chez les enfants de plus d'un an.

En outre, compte tenu :

- de l'augmentation en 2022-2023 de l'incidence des IIM W et Y chez les jeunes adultes âgés de 15-24 ans,
- de la disponibilité de vaccins tétravalents efficaces, dont les effets directs et indirects ont été observés dans les pays ayant mis en place cette vaccination,

- de la réduction de la prévalence du portage observée après vaccination,
- d'une persistance de la réponse immunitaire pouvant aller jusqu'à au moins dix ans après la primovaccination avec les vaccins tétravalents. A noter que les résultats des études cliniques sont à considérer comme un délai « minimum » de persistance de l'immunité, sans préjuger de ce que la protection peut devenir au-delà du délai considéré dans chaque étude,
- des résultats de la modélisation mathématique élaborée à partir des données françaises,
- de données de sécurité et de tolérance en faveur d'une sécurité d'emploi,
- de la demande d'accès facilité par les adolescents face à cette vaccination,

La HAS recommande la vaccination tétravalente chez tous les adolescents selon un schéma à une dose administrée entre 11 et 14 ans, indépendamment de leur statut vaccinal. La tranche d'âge de vaccination a été choisie en prenant en compte : les aspects logistiques de la mise en œuvre de la vaccination ; le suivi médical actuellement proposé dans cette tranche d'âge, les données de co-administration (co-administration possible avec le vaccin HPV) et les données de modélisation suggérant une différence marginale de l'effet d'une vaccination débutée à 11 ans ou à 14 ans. A noter que la vaccination sur une tranche d'âge où un suivi médical est déjà en place facilitera également l'atteinte d'une couverture vaccinale plus élevée.

En parallèle, la HAS recommande la mise en place à l'échelle nationale d'un rattrapage vaccinal chez les 15-24 ans. Un rattrapage incluant une tranche d'âge aussi large que celle des 15-24 ans permettra ainsi l'atteinte d'une couverture vaccinale élevée plus rapidement dans cette tranche d'âge, où l'incidence actuelle est élevée, et l'obtention plus rapide d'une immunité de groupe. La HAS précise que les trois vaccins tétravalents disponibles en France (Nimenrix, Menquadfi et Menveo) peuvent être considérés comme interchangeables et peuvent être administrés dans le cadre du rattrapage, en même temps que les autres vaccins qui sont recommandés à cet âge.

La HAS précise que les recommandations en vigueur concernant la vaccination tétravalente dans les populations particulières, pour les professionnels et autour d'un ou plusieurs cas d'IIM demeurent inchangées.

Par ailleurs, compte tenu :

- de l'efficacité vaccinale estimée entre 71 % et 95 % selon les pays et permettant une bonne protection individuelle, bien que limitée dans le temps (recul maximal de 7,5 ans dans les études évaluant la persistance de la réponse immunitaire)
- mais d'un impact populationnel attendu limité de la mise en place d'une vaccination dirigée contre le séro groupe B en raison de :
 - l'incidence des IIM B, plus faible chez les 15-24 ans que chez les nourrissons de moins d'un an (0,57 versus 4,73 pour 100 000 habitants en 2023), et stable voire en baisse par rapport à la période pré-pandémique,
 - l'absence d'effet des vaccins méningococciques sur le portage méningé, et donc de protection indirecte de la population non vaccinée,
 - l'intérêt limité de la protection croisée sur les souches non-B (W et Y) compte-tenu de la mise en place de la vaccination tétravalente ;
- des résultats des modélisations mathématiques, issues de la littérature et du modèle adapté aux données françaises, qui suggèrent un effet modeste sur la réduction du nombre de cas surtout lorsque la vaccination dirigée contre le séro groupe B est déjà en place chez les nourrissons,

- des difficultés opérationnelles de mise en œuvre liées à la nécessité de deux injections en vue d’obtenir une bonne immunité indépendamment du statut vaccinal dans l’enfance et la potentielle nécessité de rappels en raison de la durée limitée de la protection,

La HAS ne recommande pas à ce stade d’élargir à tous les adolescents la vaccination dirigée contre le sérogroupe B.

La HAS préconise toutefois que la vaccination dirigée contre le sérogroupe B puisse être remboursée chez tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans souhaitant se faire vacciner.

La HAS recommande en outre de renforcer la stratégie actuellement en vigueur contre le sérogroupe B chez les nourrissons en rendant obligatoire cette vaccination actuellement recommandée, selon le schéma suivant : première dose à l’âge de 3 mois, deuxième dose à 5 mois et dose de rappel à 12 mois (M3, M5, M12).

La HAS recommande par ailleurs le maintien de la stratégie actuellement en vigueur chez les personnes à risque et en situation d’hyperendémie.

La HAS préconise la mise en place d’études décrivant le portage méningococcique en France, ainsi que des études d’efficacité vaccinale dans le contexte français pour la vaccination dirigée contre les sérogroupe ACWY et B. La HAS insiste sur la nécessité d’obtenir des données de couverture vaccinale chez les adolescents pour la vaccination tétravalente afin que l’évaluation du schéma vaccinal chez les nourrissons puisse être réalisée après quelques années de mise en place du programme de vaccination. La HAS recommande la collecte systématique des données sur les échecs vaccinaux et la réalisation d’études de suivi des patients ayant eu une IIM.

La HAS précise que la stratégie de vaccination anti-méningococcique sera actualisée en fonction de l’évolution des connaissances scientifiques, des autorisations de mise sur le marché des vaccins méningococciques (notamment avec une plus large couverture des souches circulantes), et selon l’évolution de la situation épidémiologique.

Annexe 1.	Saisine de la DGS	119
Annexe 2.	Tableaux PICOTS	120
Annexe 3.	Stratégie documentaire	122
Annexe 4.	Diagramme de sélection des études de la revue de la littérature de la HAS	125

Annexe 1. Saisine de la DGS



SOUS-DIRECTION SANTÉ DES POPULATIONS ET
PRÉVENTION DES MALADIES CHRONIQUES
BUREAU SANTÉ DES POPULATIONS ET POLITIQUE VACCINALE
Affaire suivie par : Julie Bouscaïrou
Tél : 01 40 56 59 33
Mail : julie.bouscaïrou@sante.gouv.fr

Nos tél : 0 20 009967

Direction générale de
la santé

Paris, le 05 AVR. 2023

Le Directeur général adjoint de la santé

A

Le Président de la Haute Autorité de santé

Cher Lionel,

Objet : Saisine relative à la vaccination contre les infections invasives à méningocoques (IIM)

PJ : Note DMI-23-D-0022 de SpF sur l'augmentation des infections invasives à méningocoque en France en décembre 2022.

Après plus de deux années de faible incidence, en lien avec les mesures mises en place pendant la pandémie de la COVID-19, il est constaté une augmentation du nombre de cas d'IIM depuis le mois d'octobre 2022. En 2022, les cas d'IIM étaient en grande majorité liés aux sérogroupes B (53 % des cas), Y (23 % des cas) et W (19 % des cas). L'augmentation de l'incidence des IIM était en particulier observée chez les jeunes adultes âgés de 15 à 24 ans.

Au regard de ces données, je souhaite que la Haute Autorité de santé évalue la pertinence d'actualiser les recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les IIM, en particulier celles liées aux sérogroupes ACWY et au sérotype B.

Vous interrogerez notamment dans vos travaux la place de la vaccination contre ces méningocoques dans le calendrier de vaccinations des nourissons en incluant un rattrapage éventuel à mettre en œuvre chez les enfants et les adolescents, ainsi que la place de la vaccination méningococcique C actuellement obligatoire chez les nourissons nés à compter de 2018.

Au regard de l'évolution rapide de la situation, l'avis de la Haute Autorité de santé est attendu en début d'année 2024, dans l'objectif d'une intégration d'éventuelles modifications de la stratégie dans le calendrier des vaccinations 2024.

Mes services restent à votre disposition pour tout complément.


Grégory EMERY

14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP
Tél. 01 40 56 60 00 - www.solidarite-sante.gouv.fr

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dpo@solidarite-sante.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : <https://solidarite-sante.gouv.fr/actualites/actualites/les-donnees-personnelles-et-cobites>

Annexe 2. Tableaux PICOTS

Tableau 1. Format PICOT des questions d'évaluation relatives à l'efficacité, l'effet sur le portage, l'immunogénicité et la durée de la réponse immunitaire, ainsi qu'à l'évaluation épidémiologique de l'introduction d'une vaccination tétravalente ACWY.

	Efficacité vaccinale, mesures d'impacts et immunité de groupe	Effet sur le portage et immunogénicité	Durée de la protection
Patients	Nourrissons < 1 an et adolescents/jeunes adultes de 15 à 24 ans en bonne santé		
Interventions	Vaccination avec vaccins tétravalents Menveo, Nimenrix et Menquadfi		
Comparateurs	Stratégie de vaccination actuelle contre les IIM de sérogroupe ACWY*		
Outcomes (Critères de jugement)	Mesures d'impacts direct et indirect : efficacité vaccinale (<i>vaccine efficacy</i>), efficacité vaccinale (<i>vaccine effectiveness</i>), estimation de l'immunité de groupe	Effet sur le portage Immunogénicité	Durée de la réponse immunitaire
Types d'étude	Revue systématique de la littérature incluant des études cliniques randomisées depuis 2021 Revue systématique de la littérature (avec ou sans méta-analyse) depuis 2021. A défaut, des études observationnelles comparatives (n ≥ 30 sujets) non incluses dans la revue systématique de la littérature	Revue systématique de la littérature incluant des études cliniques randomisées depuis 2021 Revue systématique de la littérature (avec ou sans méta-analyse) depuis 2021. A défaut, des études observationnelles comparatives (n ≥ 30 sujets) non incluses dans la revue systématique de la littérature	Revue systématique de la littérature incluant des études cliniques randomisées depuis 2021 Revue systématique de la littérature (avec ou sans méta-analyse) depuis 2021. A défaut, études cliniques randomisées ou des études observationnelles comparatives (n ≥ 30 sujets) non incluses dans la revue systématique de la littérature

* Cf chapitre 3.4

Tableau 2. Format PICOT des questions d'évaluation relatives à l'efficacité, l'effet sur le portage, l'immunogénicité et la durée de la réponse immunitaire, ainsi qu'à l'évaluation épidémiologique de l'élargissement des recommandations vaccinales contre le méningocoque B aux adolescents et aux jeunes adultes.

	Efficacité vaccinale, mesures d'impacts et immunité de groupe	Effet sur le portage et immunogénicité	Durée de la protection
Patients	Adolescents/jeunes adultes de 15 à 24 ans en bonne santé		
Interventions	Vaccination avec vaccins protéiques (Bexsero ou Trumenba)		
Comparateurs	Stratégie de vaccination actuelle contre les IIM de sérogroupe B*		
Outcomes (Critères de jugement)	Mesures d'impacts direct et indirect : efficacité vaccinale (<i>vaccine efficacy</i>), efficacité vaccinale (<i>vaccine effectiveness</i>), estimation de l'immunité de groupe	Effet sur le portage Immunogénicité	Durée de la réponse immunitaire
Types d'étude	Revue systématique de la littérature incluant des études cliniques randomisées depuis 2021 Revue systématique de la littérature (avec ou sans méta-analyse) depuis 2021. A défaut, études cliniques randomisées ou des études observationnelles comparatives (n ≥ 30 sujets) non incluses dans la revue systématique de la littérature	Revue systématique de la littérature incluant des études cliniques randomisées depuis 2021 Revue systématique de la littérature (avec ou sans méta-analyse) depuis 2021. A défaut, études cliniques randomisées ou des études observationnelles comparatives (n ≥ 30 sujets) non incluses dans la revue systématique de la littérature	Revue systématique de la littérature incluant des études cliniques randomisées depuis 2021 Revue systématique de la littérature (avec ou sans méta-analyse) depuis 2021. A défaut, études cliniques randomisées ou des études observationnelles comparatives (n ≥ 30 sujets) non incluses dans la revue systématique de la littérature

* Cf chapitre 3.4

Annexe 3. Stratégie documentaire

1 - Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou type d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. Les tableaux suivants présentent de façon synthétique les étapes successives des interrogations réalisées dans les bases de données Medline et Embase *via* la plateforme Proquest.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans la base de données *Medline* :

Type d'étude / sujet Termes utilisés	Période	Nombre de références
Vaccination méningocoque MedLine		
Modélisation Méta-analyses	01/2015– 03/2023	109
Etape 1	MESH.EXACT("Meningitis, Meningococcal") OR MESH.EXACT("Meningococcal Infections") OR MESH.EXACT("Neisseria meningitidis, Serogroup W-135") OR MESH.EXACT("Neisseria meningitidis, Serogroup B") OR MESH.EXACT("Neisseria meningitidis, Serogroup A") OR MESH.EXACT("Neisseria meningitidis") OR MESH.EXACT("Neisseria meningitidis, Serogroup C") OR MESH.EXACT("Neisseria meningitidis, Serogroup Y") OR Ti,ab("meningococcal") OR Ti,ab("Serogroup A Meningococcal Meningitis") OR Ti,ab("Serogroup B Meningococcal Meningitis") OR Ti,ab("Serogroup C Meningococcal Meningitis") OR Ti,ab("Serogroup W-135 Meningococcal Meningitis") OR Ti,ab("Serogroup W Meningococcal Meningitis") OR Ti,ab("Serogroup Y Meningococcal Meningitis") OR Ti,ab("meningititis" near "meningoc*") OR Ti,ab("neisseria" near "mening*")	
ET Etape 2	MESH.EXACT("Meningococcal Vaccines") OR MESH.EXACT("Vaccines") OR MESH.EXACT("Vaccination") OR Ti,ab("vaccin*") OR Ti,ab("Meningoc*" near "vaccin*") OR Ti,ab("meningococcal serogroup B vaccine") OR Ti,ab("menjugate") OR Ti,ab("neisvac") OR Ti,ab("Menquafdi") OR Ti,ab("Menveo") OR Ti,ab("Nimenrix") OR Ti,ab("Trumenba") OR Ti,ab("bexsero") OR Ti,ab("rLP2086") OR Ti,ab("MenB-FHbp") OR Ti,ab("MenB vaccine") OR Ti,ab("4CMenB") Ti,ab("2CMenB") OR Ti,ab("meningococcal group B vaccine") OR Ti,ab("bexsero") OR Ti,ab("Meningococcal B Vaccine") OR Ti,ab("4 component Meningococcal B") OR Ti,ab("conjugate vaccine") OR Ti,ab("quadrivalent" near "vaccine") OR Ti,ab("ACWY vaccin*")	
ET Etape 3	MESH.EXACT("Effective strategy ") OR MESH.EXACT("Odds Ratio") OR MESH.EXACT("Risk") OR MESH.EXACT("Incidence") OR MESH.EXACT("Meningococcal Infections -- Epidemiology") OR MESH.EXACT("Meningococcal Infections -- prevention & control") OR MESH.EXACT("Epidemiology") OR Ti,ab("Efficacy") OR Ti,ab("Effect* measurement") OR Ti,ab("Effective*") OR Ti,ab("Effectivity") OR Ti,ab("Efficiency") OR Ti,ab("Odds Ratio") OR Ti,ab("OR") OR Ti,ab("Risk near relative") OR (Risk near factor) OR Ti,ab("RR") OR Ti,ab("Hazard ratio") OR Ti,ab("HR") OR Ti,ab("Incidence rate ratio") OR Ti,ab("IRR") OR Ti,ab("Impact near vaccin*") OR Ti,ab("Impact near direct") OR (Impact near indirect) OR Ti,ab("Number needed to vaccinate") OR Ti,ab("NNR") OR Ti,ab("Number of case" near averted) Ti,ab("Number of case" near avoided) OR Ti,ab("Number of death" near averted) Ti,ab("Number of death" near avoided) OR Ti,ab("Number of hospitalizations" near averted) Ti,ab("Number of hospitalizations" near avoided) OR Ti,ab("Rate") OR Ti,ab("Trend") OR Ti,ab("« Surveillance study ») OR Ti,ab("Epidemiology") OR Ti,ab("Evolution")	
ET Etape 4	(MESH.EXACT("Models, Economic") OR MESH.EXACT("Models, Immunological") OR MESH.EXACT("Treatment Outcome") OR ti(model*) OR Ti,ab(impact) OR Ti(Effectiveness)) AND (MESH.EXACT("Immunization Programs") OR Ti,AB(vaccine strategy) OR Ti,AB(vaccine strategies) OR Ti,ab(vaccination strategy) OR Ti,ab(vaccination program) OR Ti,ab(vaccination strategies) OR Ti,AB(immunization strategy*)) OR (MJMESH.EXACT("Models, Economic") OR MJMESH.EXACT("Models, Immunological") OR MJMESH.EXACT("Treatment Outcome") OR ti(model*) OR Ti,ab(impact) OR Ti,AB(Effectiveness)) AND (MJMESH.EXACT("Immunization Programs") OR Ti,AB(vaccine PRE/0 strategy) OR Ti,AB(vaccine PRE/0 strategies) OR Ti,AB(vaccination PRE/0 strategy) OR Ti,AB(vaccination PRE/0 strategies) OR Ti,AB(vaccination PRE/0 program) OR Ti,AB(immunization PRE/0 strategy) OR Ti,AB(immunization PRE/0 strategies)))	

2 – Sites consultés

Académie nationale de médecine

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM

Haute Autorité de santé – HAS

Haut Conseil pour la santé publique – HCSP

Institut national de prévention et d'éducation pour la santé – INPES

Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP

American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG

Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ

Australian Institute of Health and Welfare – AIHW

American College of Nurse-Midwives

Australian Government – Australian Immunisation handbook

Australian Government – Department of Health

BMJ Best Practice

Centers for Disease Control and Prevention – CDC

European Centers for Disease Control and Prevention – ECDC

Health Service Executive of Ireland – HSE

Immunisation Advisory Centre – IMAC

Institut national de santé publique du Québec – INSPQ

Ministry of Health New Zealand

National Institute for Health and Care Research – NIHR

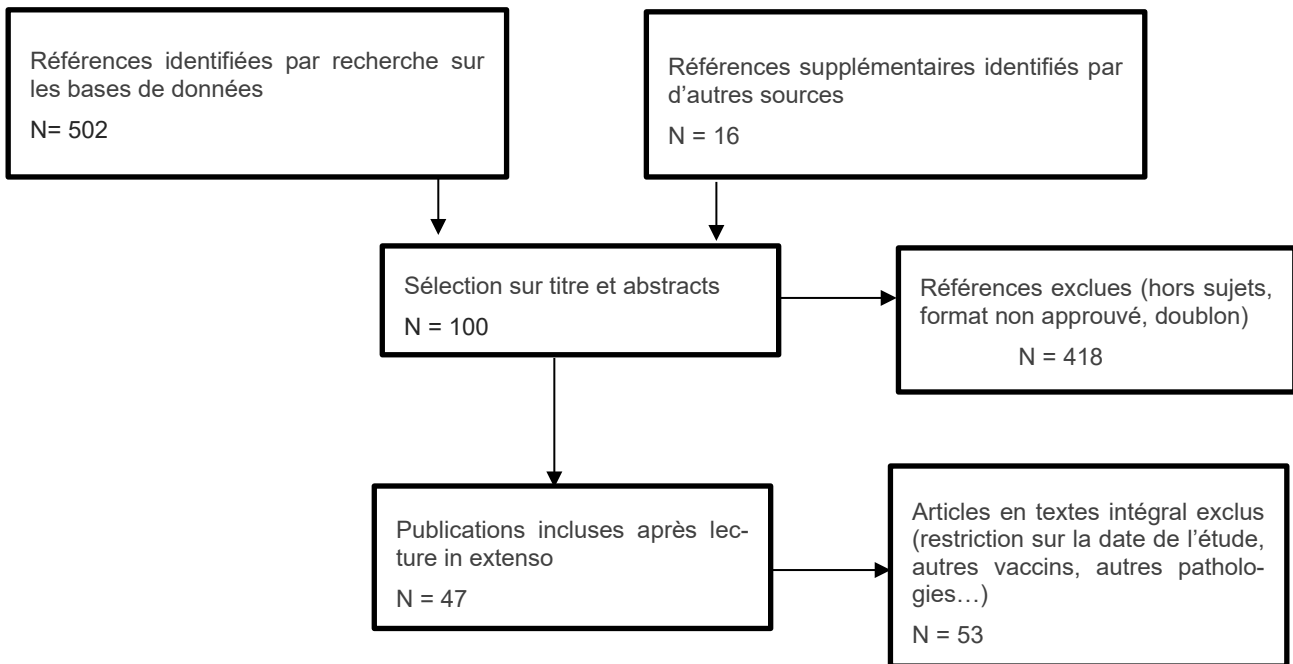
Organisation mondiale de la santé – OMS

Public Health England – PHE

Public Health Agency of Canada – National Committee on Immunization

Santé publique fédérale de Belgique – SPF

Annexe 4. Diagramme de sélection des études de la revue de la littérature de la HAS



Références bibliographiques

1. Santé publique France, Institut Pasteur. Les infections invasives à méningocoque en France en 2022. Données de la déclaration obligatoire et du CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*. Saint-Maurice: SPF; 2023.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/documents/bulletin-national2/infections-invasives-a-meningocoque-en-france-en-2022>
2. Santé publique France, Institut Pasteur. Les infections invasives à méningocoque en France en 2023. Données de la déclaration obligatoire et du Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae*. Saint-Maurice: SPF; 2024.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/donnees/#tabs>
3. Ministère de la santé et de la prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. Paris: Ministère de la santé et de la prévention; 2023.
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mai-juin23.pdf
4. Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie vaccinale contre les infections invasives à méningocoque des sérogroupes ACWY et B. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460608/fr/revision-de-la-strategie-vaccinale-contre-les-infections-invasives-a-meningocoque-des-serogroupes-acwy-et-b-note-de-cadrage
5. Haute Autorité de Santé. Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y. Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins méningococciques tétravalents. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3246378/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-meningocoques-des-serogroupes-a-c-w-et-y
6. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : le séro groupe B et la place de BEXSERO®. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272765/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-bexsero
7. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination pour la prévention des infections invasives à méningocoques : le séro groupe B et la place de TRUMENBA®. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273253/fr/strategie-de-vaccination-pour-la-prevention-des-infections-invasives-a-meningocoques-le-serogroupe-b-et-la-place-de-trumenba
8. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(12):853-61.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70251-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70251-6)
9. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, *et al*. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Rev Vaccines* 2019;18(1):15-30.
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2019.1557520>
10. Santé publique France. Infections invasives à méningocoque [dossier thématique] [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2023.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque>
11. Pelton SI. The global evolution of meningococcal epidemiology following the introduction of meningococcal vaccines. *J Adolesc Health* 2016;59(2 Suppl):S3-S11.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.04.012>
12. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins antiméningococciques, novembre 2011. *Relevé Epidémiol Hebdo* 2011;86(47):521-39.
13. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012;30(Suppl 2):B3-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.062>
14. Javouhey E, Baudin F, Hees L, Gillet Y. Infections invasives à méningocoque chez l'enfant. *J Pediatr Puer* 2019;32(5):232-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpj.2019.07.002>
15. Wang B, Clarke M, Thomas N, Howell S, Afzali HH, Marshall H. The clinical burden and predictors of sequelae following invasive meningococcal disease in Australian children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(3):316-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000000043>
16. Weil-Olivier C, Taha MK, Emery C, Nachbaur G, Bouée S, Loncle-Provot V, *et al*. Parcours de soins des patients ayant subi une infection invasive à méningocoque en France : une analyse de la base de données du Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie [abstract]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2020;68(Suppl 2):S69.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2020.04.016>
17. Santé publique France. Vaccination. *Bulletin Santé Publique* 2023;(Avril).
18. Haut conseil de la santé publique. Avis du 9 décembre 2016 relatif à la vaccination antiméningococcique C. Paris: HCSP; 2016.
https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clef_r=593
19. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de

sérogroupe C. Séances des 24 avril et 26 juin 2009. Paris: HCSP; 2009.

<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=71>

20. Haut conseil de la santé publique. Avis du 12 juillet 2012 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. Paris: HCSP; 2012.

https://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712_meningonimenrix.pdf

21. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. MENJUGATE 10 microgrammes, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin conjugué méningococcique groupe C. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2021.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63301248&typedoc=R&ref=R0379933.htm>

22. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. NEISVAC, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique polysidique du groupe C (conjugué, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2021.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69261547&typedoc=R&ref=R0373571.htm>

23. Agence européenne des médicaments. Menveo, poudre et solution pour solution injectable. Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué. Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2010.

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/menveo-epar-product-information_fr.pdf

24. Agence européenne des médicaments. Nimenrix poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y. Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2012.

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_fr.pdf

25. Agence européenne des médicaments. MenQuadfi, solution injectable. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2020.

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/menquadfi-epar-product-information_fr.pdf

26. Agence européenne des médicaments. Bexsero suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2013.

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_fr.pdf

27. Agence européenne des médicaments. Trumenba suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2017.

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_fr.pdf

28. Haut conseil de la santé publique. Avis du 25 octobre 2013 relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero® (Novartis Vaccines and Diagnostics). Paris: HCSP; 2013.

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>

29. Haute Autorité de Santé. BEXSERO suspension injectable en seringue préremplie. B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (CIP : 34009 268 630 3 6). B/10 seringues préremplies en verre de 0,5 ml avec aiguilles (CIP : 34009 268 633 2 6). Avis de la Commission de la transparence du 25 juin 2014. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13508_BEXSERO%20_Ins_Avis2_CT13508.pdf

30. Haute Autorité de Santé. Vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé). TRUMENBA, suspension injectable en seringue préremplie. Première évaluation. Avis de la Commission de la transparence du 7 juillet 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280980/fr/trumenba-07072021-avis-ct19268

31. Dhingra MS, Namazova-Baranova L, Arredondo-Garcia JL, Kim KH, Limkittikul K, Jantarabenjakul W, *et al.* Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine administered concomitantly with other paediatric vaccines in toddlers: a phase III randomised study. *Epidemiol Infect* 2021;149:e90.

<http://dx.doi.org/10.1017/s0950268821000698>

32. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de sérogroupe W avec un vaccin tétravalent. Situations d'hyperendémie. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2904435/fr/recommandation-vaccinale-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-de-serogroupe-w

33. Direction générale de la santé. Instruction N°DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2018.

https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_dgs_sp_2018_163.pdf

34. Direção-Geral da Saúde. Programa nacional de vacinação 2020. Lisboa: DGS; 2020.

<https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx>

35. Robert Koch Institut. Begründung der STIKOempfehlungen zur impfung gegen pneumokokken und meningokokken vom juli 2006. *Epidemiol Bull* 2006;(31).

36. Drozd-Dąbrowska M, Topczewska K, Korzeń M, Sałacka A, Ganczak M. Parental knowledge about meningococcal disease and vaccination uptake among 0–5 years old Polish children. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(2):265.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16020265>

37. Polish Paediatric Society, Polish Society of Vaccinology, Polish Society of Family Medicine, Kuchar E,

- Czajka H, Gowin E, *et al.* Recommendations of the Polish Paediatric Society, the Polish Society of Vaccinology, and the Polish Society of Family Medicine on meningococcal vaccinations in children and adults in Poland. *Pediatr Pol* 2022;97(4):279-89.
<http://dx.doi.org/10.5114/polp.2022.123913>
38. National Immunisation Advisory Committee. Chapter 13 Meningococcal infection. Dans: National Immunisation Advisory Committee, ed. *Immunisation Guidelines for Ireland*. Dublin: NIAC; 2019.
<https://www.rcpi.ie/Healthcare-Leadership/NIAC/Immunisation-Guidelines-for-Ireland>
39. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, marzo 2019. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf
40. National Advisory Committee on Immunization. Update on quadrivalent meningococcal vaccines available in Canada. Ottawa: NACI; 2015.
<https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/update-quadrivalent-meningococcal-vaccines-available-canada-eng.pdf>
41. Public Health Agency of Canada. Meningococcal vaccines: Canadian Immunization Guide [En ligne]. Ottawa: PHAC; 2023.
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-13-meningococcal-vaccine.html>
42. UK Health Security Agency. Chapter 22: meningococcal, 17 may 2022. Dans: UK Health Security Agency, ed. *The green book*. London: UKHSA; 2022.
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/628363d6e90e071f62029bb9/Meningococcal-greenbook-chapter-22_17May2022.pdf
43. Health Council of the Netherlands. Vaccination against meningococcal disease. Report No.: 2018/28. Executive summary. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2018.
<https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2018/12/19/vaccination-against-meningococcal-disease>
44. Conseil supérieur de la santé. Vaccination contre le méningocoque. Update 29 août 2019. Avis 9485. Bruxelles: CSS; 2019.
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9485_vaccination_contre_le_meningocoque_update.pdf
45. Office fédéral de la santé publique. Recommandations de vaccination complémentaire contre les maladies invasives à méningocoques. État 2023. OFSP-Bulletin 2024;3/24:8-21.
46. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Impfpflicht Österreich 2023/2024. Version 1.0 vom 05.09.2023. Wien: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz; 2023.
<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>
47. Advisory Committee on Immunization Practices, Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, *et al.* Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(9).
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6909a1>
48. Ministerio de Salud de Chile. Decreto No 1201 EXENTO, DE 2013. Modificación decreto no 6, de 2010, que dispone vacunación obligatoria contra enfermedades inmunoprevenibles de la población del país. Santiago: Ministerio de Salud de Chile; 2013.
https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/08/DTO-1201-EXENTO_29-NOV-2013.pdf
49. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Meningococcal disease. Dans: Australian Immunisation Handbook. Canberra: ATAGI; 2023.
<https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/meningococcal-disease>
50. Ministero della Salute. Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019. Roma: Ministero della Salute; 2017.
https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
51. Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministras. V-757 „dél lietuvos respublikos vaikų profilaktinių skiepimų kalendoriaus patvirtinimo“ pakeitimo, 2018 m. sausio 8 d. Nr. V-22. Vilnius: Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministras; 2018.
<https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/f4a925d0f50f11e79a1bc86190c2f01a?p>
52. Conseil supérieur des maladies infectieuses. Avis et mise à jour de la vaccination contre le méningocoque (avril 2023). Luxembourg: CSMI; 2023.
<https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/meningite/20230606-vaccination-contre-le-meningocoques-mj-2023-vf.pdf>
53. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2022. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022.
https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/MenB_2022.pdf
54. Robert Koch Institut. Empfehlung zur standardimpfung von säuglingen gegen meningokokken der serogruppe B. *Epidemiol Bull* 2024;(3).
55. Norwegian Institute of Public Health. Young people and vaccine against meningococcal disease [En ligne]. Oslo: NIPH; 2023.
<https://www.fhi.no/en/id/meningococcal-disease/vaksine-mot-smittsom-hjernehinnebetennelse/young-people-and-vaccine-against-meningococcal-disease>
56. Terviseamet. Meningokoki-nakkus [En ligne]. Tallinn: Terviseamet; 2024.

<https://www.terviseamet.ee/et/nakkushaigused-a-u/meningokoki-nakkus>

57. Folkhälsomyndigheten. Vaccination mot meningokocker [En ligne]. Solna: Folkhälsomyndigheten; 2024.

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittykydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige/meningokocker/>

58. Finnish Institute for Health and Welfare. Meningococcal vaccines [En ligne]. Helsinki: THL; 2023.

<https://thl.fi/en/topics/infectious-diseases-and-vaccinations/vaccines-a-to-z/meningococcal-vaccines>

59. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Invazivna meningokokna bolezen. Maribor: NIJZ; 2023.

https://nijz.si/wp-content/uploads/2023/09/SPLET_Invazivna-meningokokna-bolezen-2023_1.pdf

60. Samuelsson S, Hansen ET, Osler M, Jeune B. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in Denmark. *Epidemiol Infect* 2000;124(3):433-40.

<http://dx.doi.org/10.1017/s0950268899003775>

61. Bai X, Borrow R, Bukovski S, Caugant DA, Culic D, Delic S, *et al.* Prevention and control of meningococcal disease: updates from the Global Meningococcal Initiative in Eastern Europe. *J Infect* 2019;79(6):528-41.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2019.10.018>

62. Villena R, Kriz P, Tin Tin Htar M, Burman C, Findlow J, Balmer P, *et al.* Real-world impact and effectiveness of MenACWY-TT. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(2):2251825.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2023.2251825>

63. Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, Bai X, *et al.* Impact of an adolescent meningococcal ACWY immunisation programme to control a national outbreak of group W meningococcal disease in England: a national surveillance and modelling study. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6(2):96-105.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00335-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00335-7)

64. Ohm M, Hahné SJ, van der Ende A, Sanders EA, Berbers GA, Ruijs WL, *et al.* Vaccine impact and effectiveness of meningococcal serogroup ACWY conjugate vaccine implementation in the Netherlands: a nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2022;74(12):2173-80.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab791>

65. Villena R, Valenzuela MT, Bastías M, Santolaya ME. Invasive meningococcal disease in Chile seven years after ACWY conjugate vaccine introduction. *Vaccine* 2022;40(4):666-72.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.075>

66. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, *et al.* Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet* 2014;384(9960):2123-31.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60842-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60842-4)

67. Read RC, Dull P, Bai X, Nolan K, Findlow J, Bazaz R, *et al.* A phase III observer-blind randomized, controlled

study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine* 2017;35(3):427-34.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.071>

68. McMillan M, Chandrakumar A, Wang HL, Clarke M, Sullivan TR, Andrews RM, *et al.* Effectiveness of meningococcal vaccines at reducing invasive meningococcal disease and pharyngeal *Neisseria meningitidis* carriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2021;73(3):e609-e19.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1733>

69. Carr JP, MacLennan JM, Plested E, Bratcher HB, Harrison OB, Aley PK, *et al.* Impact of meningococcal ACWY conjugate vaccines on pharyngeal carriage in adolescents: evidence for herd protection from the UK MenACWY programme. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(12):1649.e1-e8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2022.07.004>

70. Serra L, Knuf M, Martínón-Torres F, Yi K, Findlow J. Review of clinical studies comparing meningococcal serogroup C immune responses induced by MenACWY-TT and monovalent serogroup C vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(7):2205-15.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1855952>

71. Knuf M, Rämets M, Breinholt Stærke N, Bertrand-Gerentes I, Thollot Y, B'Chir S, *et al.* Comparing the meningococcal serogroup C immune response elicited by a tetanus toxoid conjugate quadrivalent meningococcal vaccine (MenACYW-TT) versus a quadrivalent or monovalent C tetanus toxoid conjugate meningococcal vaccine in healthy meningococcal vaccine-naïve toddlers: a randomised, controlled trial. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18(5):2052657.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2022.2052657>

72. Cutland CL, Peyrani P, Webber C, Newton R, Cutler M, Perez JL. A phase 3, randomized, controlled, open-label study to evaluate the persistence up to 5 years of 1 or 2 doses of meningococcal conjugate vaccine MenACWY-TT given with or without 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in 12-14-month-old children. *Vaccine* 2023;41(5):1153-60.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.048>

73. Robertson CA, Jacqmeim J, Selmani A, Galarza K, Oster P. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-TT) administered as a booster to adults aged ≥ 59 years: a phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(1):2160600.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2022.2160600>

74. Zambrano B, Peterson J, Deseda C, Julien K, Spiegel CA, Seyler C, *et al.* Quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate booster vaccination in adolescents and adults: phase III randomized study. *Pediatr Res* 2023;94(3):1035-43.

<http://dx.doi.org/10.1038/s41390-023-02478-5>

75. Argante L, Abbing-Karahagopian V, Vadivelu K, Rappuoli R, Medini D. A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. *BMC Infect Dis* 2021;21:1244.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06906-x>

76. Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, *et al.* Effectiveness of a meningococcal group B vaccine (4CMenB) in children. *N Engl J Med* 2023;388(5):427-38. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206433>

77. Lodi L, Barbati F, Amicizia D, Baldo V, Barbui AM, Bondi A, *et al.* Four-component recombinant protein-based vaccine effectiveness against serogroup B meningococcal disease in Italy. *JAMA Netw Open* 2023;6(8):e2329678. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.29678>

78. McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of meningococcal B vaccine on invasive meningococcal disease in adolescents. *Clin Infect Dis* 2021;73(1):e233-e7. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1636>

79. Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R, *et al.* Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *Lancet Infect Dis* 2022;22(7):1011-20. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00754-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00754-4)

80. Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R, *et al.* 4CMenB sustained vaccine effectiveness against invasive meningococcal B disease and gonorrhoea at three years post programme implementation. *J Infect* 2023;87(2):95-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2023.05.021>

81. McMillan M, Walters L, Sullivan T, Leong LE, Turra M, Lawrence A, *et al.* Impact of meningococcal B (4CMenB) vaccine on pharyngeal *Neisseria meningitidis* carriage density and persistence in adolescents. *Clin Infect Dis* 2021;73(1):e99-e106. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa610>

82. Rollier CS, Dold C, Blackwell L, Linder A, Silva-Reyes L, Clutterbuck E, *et al.* Immunogenicity of a single 4CMenB vaccine booster in adolescents 11 years after childhood immunisation. *Vaccine* 2022;40(32):4453-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.085>

83. Biolchi A, Tomei S, Santini L, La Gaetana R, Mori E, Novy P, *et al.* Four-component meningococcal serogroup B vaccine induces antibodies with bactericidal activity against diverse outbreak strains in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(2):e66-e71. <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000002957>

84. Biolchi A, Tomei S, Brunelli B, Giuliani M, Bambini S, Borrow R, *et al.* 4CMenB immunization induces serum bactericidal antibodies against non-serogroup B meningococcal strains in adolescents. *Infect Dis Ther* 2021;10(1):307-16. <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-020-00370-x>

85. Ruiz García Y, Sohn WY, Seib KL, Taha MK, Vázquez JA, de Lemos AP, *et al.* Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the *Neisseria* effect. *NPJ Vaccines* 2021;6:130. <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-021-00388-3>

86. Drazan D, Czajka H, Maguire JD, Pregaldien JL, Maansson R, O'Neill R, *et al.* A phase 3 study to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of MenB-FHbp administered as a 2-dose schedule in adolescents and young adults. *Vaccine* 2022;40(2):351-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.11.053>

87. Østergaard L, Vesikari T, Senders SD, Flodmark CE, Kosina P, Jiang HQ, *et al.* Persistence of hSBA titers elicited by the meningococcal serogroup B vaccine menB-FHbp for up to 4 years after a 2- or 3-dose primary series and immunogenicity, safety, and tolerability of a booster dose through 26 months. *Vaccine* 2021;39(32):4545-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.005>

88. Mandal S, Campbell H, Ribeiro S, Gray S, Carr T, White J, *et al.* Risk of invasive meningococcal disease in university students in England and optimal strategies for protection using MenACWY vaccine. *Vaccine* 2017;35(43):5814-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.024>

89. Beck E, Klint J, Garcia S, Abbing V, Abitbol V, Akerborg O, *et al.* Modelling the impact of 4CMenB and MenACWY meningococcal combined vaccination strategies including potential 4CMenB cross-protection: an application to England. *Vaccine* 2020;38(47):7558-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.007>

90. Balogh O, Cristeau O, Langevin E. POSC196 Modelling the public health impact of alternative vaccine strategies following the discontinuation of Menitorix (HIB/MENC) in England [abstract]. *Value Health* 2022;25(1 Suppl):S139. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.670>

91. Delea TE, Weycker D, Atwood M, Neame D, Alvarez FP, Forget E, *et al.* Cost-effectiveness of alternate strategies for childhood immunization against meningococcal disease with monovalent and quadrivalent conjugate vaccines in Canada. *PLoS One* 2017;12(5):e0175721. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0175721>

92. de Wals P, Zhou Z. Cost-effectiveness comparison of monovalent C versus quadrivalent ACWY meningococcal conjugate vaccination in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(7):e203-e7. <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000001512>

93. Graña MG, Cavada G, Vasquez M, Shen J, Maervoet J, Klint J, *et al.* Modeling the public health impact of different meningococcal vaccination strategies with 4CMenB and MenACWY versus the current toddler MenACWY National Immunization Program in Chile. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(12):5603-13. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1996808>

94. Si S, Zomer E, Fletcher S, Lee J, Liew D. Cost-effectiveness of meningococcal polysaccharide serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in Australian adolescents. *Vaccine* 2019;37(35):5009-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.008>

95. Wattle SV, Næss LM, Tunheim G, Caugant DA, Wisløff T. Cost-effectiveness of meningococcal vaccination of Norwegian teenagers with a quadrivalent ACWY conjugate vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17(8):2777-87. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1880209>

96. Beck E, Klint J, Neine M, Garcia S, Meszaros K. Cost-effectiveness of 4CMenB infant vaccination in England: a comprehensive valuation considering the broad impact of serogroup B invasive meningococcal disease. *Value Health* 2021;24(1):91-104.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2020.09.004>
97. Christensen H, Trotter CL. Modelling the cost-effectiveness of catch-up 'MenB' (Bexsero) vaccination in England. *Vaccine* 2017;35(2):208-11.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.076>
98. Dronova M, Biundo E, Chicoye A, Cookson R, Devlin N, Doherty M, *et al.* P2 The value of vaccination: capturing the impact of vaccination on health equity in health economic analysis [abstract]. *Value Health* 2022;25(12):S1.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2022.09.014>
99. Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Ultsch B, Weidemann F, *et al.* Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine* 2016;34(29):3412-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.004>
100. Scholz S, Schwarz M, Beck E, Meszaros K, Schneider M, Ultsch B, *et al.* Public health impact and cost-effectiveness analysis of routine infant 4CMenB vaccination in Germany to prevent serogroup B invasive meningococcal disease. *Infect Dis Ther* 2022;11(1):367-87.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40121-021-00573-w>
101. Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha MK, Lévy-Bruhl D, Dervaux B. Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine* 2016;34(19):2240-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.020>
102. Mistry D, Litvinova M, Pastore y Piontti A, Chinazzi M, Fumanelli L, Gomes MF, *et al.* Inferring high-resolution human mixing patterns for disease modeling. *Nat Commun* 2021;12:323.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-20544-y>
103. Rodrigues FM, 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* 2020;324(21):2187-94.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.20449>
104. Martínón-Torres F, Safadi MA, Martínez AC, Marquez PI, Torres JC, Weckx LY, *et al.* Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine* 2017;35(28):3548-57.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.023>
105. Martínón-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R, Infante Marquez P, Arimany JL, Gimenez-Sanchez F, *et al.* Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: a randomised trial. *J Infect* 2018;76(3):258-69.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.12.005>
106. Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, Marshall H, Richmond P, Henein S, *et al.* Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine* 2019;37(9):1209-18.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.12.059>
107. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Lynfield R, Reingold A, Schaffner W, *et al.* Effectiveness and duration of protection of one dose of a meningococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2017;139(2):e20162193.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-2193>
108. Vickers DM, Anonychuk AM, de Wals P, Demarteau N, Bauch CT. Evaluation of serogroup C and ACWY meningococcal vaccine programs: projected impact on disease burden according to a stochastic two-strain dynamic model. *Vaccine* 2015;33(1):268-75.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.034>
109. Poore KD, Bauch CT. The impact of aggregating serogroups in dynamic models of *Neisseria meningitidis* transmission. *BMC Infect Dis* 2015;15:300.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1015-8>
110. Baxter R, Reisinger K, Block SL, Percell S, Odrjijn T, Dull PM, *et al.* Antibody persistence after primary and booster doses of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(11):1169-76.
<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000000438>
111. Conti A, Broglia G, Sacchi C, Risi F, Barone-Adesi F, Panella M. Efficacy and safety of quadrivalent conjugate meningococcal vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines* 2023;11(1):178.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11010178>
112. Tan LL, Safadi MA, Horn M, Regojo Balboa C, Moya E, Schanbaum J, *et al.* Pandemic's influence on parents' attitudes and behaviors toward meningococcal vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19(1):2179840.
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2023.2179840>
113. Webb A, Gogoi M, Weidman S, Woolf K, Zavala M, Ladhani SN, *et al.* Cross-sectional study of university students' attitudes to 'on campus' delivery of COVID-19, MenACWY and MMR vaccines and future-proofing vaccine roll-out strategies. *Vaccines* 2022;10(8):1287.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines10081287>
114. Burokiene S, Mesceriakova V, Navickaite A, Kairys J, Usonis V. A questionnaire-based study to assess knowledge and attitudes to meningococcal disease and prevention among parents of children up to two years in Lithuania. *Cent Eur J Public Health* 2021;29(4):259-64.
<http://dx.doi.org/10.21101/cejph.a6206>
115. Gobert C, Semaille P, van der Schueren T, Verger P, Dauby N. Prevalence and determinants of vaccine hesitancy and vaccines recommendation discrepancies among general practitioners in French-speaking parts of Belgium. *Vaccines* 2021;9(7):771.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9070771>

Abréviations et acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance française
CNR	Centre national de référence
CVi	Individus porteurs vaccinés
CWi	Individus porteurs vaccinés ayant perdu leur immunité
DGS	Direction générale de la santé
DTCa	Diphtérie Tétanos Coqueluche acellulaire
EI	Effets indésirables
EV	Efficacité vaccinale
fHBP	Factor H binding protein
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Ppublique
HepA	Hépatite A
Hib	Haemophilus influenzae type b
hSBA	Activité bactéricide du complément sérique humain
IIM	Invasives à méningocoque
IRR	Réductions du taux d'incidence
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunization
LCS	Liquide cérébro-spinal
Men ACWY	Méningocoques de sérogroupe A, C, W, Y
MenB	Méningocoques de sérogroupe B
MGT	Moyenne géométrique des titres
MRF	Meningitis Research Foundation
NadA	Neisserial adhesin A
PCR	Polymerase chain reaction
PCV13	Vaccin conjugué pneumococcique 13
PIB	Produit intérieur brut
PRAC	Comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments
PSUR	Rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments
PSUSA	Rapports européens de pharmacovigilance
QALY	Année de vie gagnée pondérée par la qualité
RCP	Résumé des caractéristiques du produit

RDCE	Rapport différentiel coût/efficacité
ROR	Rougeole Oreillons Rubéole
rSBA	Activité bactéricide du complément sérique de lapin
SpF	Santé Publique France
Ve	Efficacité du vaccin
Vi	Individus non-porteurs vaccinés

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

