

**Avis sur la pertinence d'un programme
de vaccination universelle avec le vaccin
méningococcique protéinique à quatre
composantes au Québec**

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Avis sur la pertinence d'un programme de vaccination universelle avec le vaccin méningococcique protéinique à quatre composantes au Québec

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Avril 2016

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEURS

Philippe De Wals, Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec, Département de médecine sociale et préventive,
Université Laval

Sarah Vermette, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval.

COLLABORATEURS

Brigitte Lefebvre, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec.

Geneviève Deceuninck, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

Marilou Kiely, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Nicole Boulianne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Raymond Tsang, Laboratoire national de microbiologie, Agence de santé publique du Canada

MISE EN PAGE

Marie-France Richard

Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 4^e trimestre 2016
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-76726-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2016)

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

Membres actifs du CIQ

François Boucher, Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)

Nicole Boulianne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Charles Frenette, Département de microbiologie, maladies infectieuses et prévention des infections, Centre universitaire de santé McGill

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, Centre universitaire de santé McGill

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Membres liaison

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Marjolaine Brideau, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Joane Désilets, Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière, Direction de santé publique

Hélène Gagné, Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean

Catherine Guimond, Représentante, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Hôpital Sainte-Justine

Avis sur la pertinence d'un programme de vaccination universelle avec le vaccin méningococcique protéinique à quatre composantes au Québec

Membres d'office

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Marc Dionne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Table des matières

Liste des tableaux et des figures	V
Faits saillants.....	1
Résumé	3
1 Introduction	5
2 Épidémiologie et fardeau clinique de la maladie	7
3 Le vaccin 4CMenB contre les méningocoques du sérogroupe B.....	11
3.1 Caractéristiques antigéniques du 4CMenB.....	11
3.2 Immunogénicité du 4CMenB.....	11
3.3 Administration concomitante du 4CMenB avec d'autres vaccins de routine.....	15
3.4 Effet de l'acétaminophène sur l'immunogénicité du 4CMenB et des autres vaccins	16
3.5 Couverture des souches.....	16
3.6 Innocuité du 4CMenB.....	17
3.7 Efficacité directe du 4CMenB.....	19
3.8 Efficacité indirecte	20
4 Stratégies de vaccination avec le 4CMenB.....	21
5 Faisabilité de l'intervention	23
6 Acceptabilité de l'intervention	25
6.1 Acceptabilité par la population.....	25
6.2 Acceptabilité par les professionnels de la santé.....	26
7 Aspects économiques	27
7.1 Coût d'un programme de vaccination avec le 4CMenB	27
7.2 Analyse des bénéfices	27
7.3 Analyse coût-efficacité	31
8 Conformité avec les autres programmes.....	33
9 Aspects éthiques et légaux.....	35
10 Évaluation et recherche.....	37
11 Conclusions et recommandations	39
12 Références.....	41
Annexe 1 Tableaux récapitulatifs des données d'immunogénicité.....	45
Annexe 2 Éléments en faveur et en défaveur des stratégies de vaccination envisagées	57
Annexe 3 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays.....	61

Liste des tableaux et des figures

Tableau 1	Coût annuel d'un programme de vaccination universel avec le 4CMenB au Québec pour une cohorte, selon différents scénarios de vaccination (sans rattrapage) et prix du vaccin	29
Tableau 2	Impact de la vaccination avec le 4CMenB sur le fardeau global des IIM selon différents scénarios	30
Tableau 3	Immunogénicité du 4CMenB pour fHbp, NadA, PorA et NHBA (nourrissons de 12 mois et moins)	47
Tableau 4	Immunogénicité du 4CMenB pour fHbp, NadA, PorA et NHBA (enfants 12 mois à 60 mois)	49
Tableau 5	Immunogénicité du 4CMenB pour fHbp, NadA, PorA et NHBA (adolescents et adultes)	51
Tableau 6	Persistance des anticorps pour fHbp, NadA, PorA et NHBA suite à la vaccination avec le 4CMenB (nourrissons, enfants de 12 à 60 mois et adolescents)	54
Tableau 7	Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays	63
Figure 1	Taux d'incidence des infections invasives à méningocoque par sérogroupe, Québec, 2000-2014	8
Figure 2	Taux d'incidence des IIM-B moyen par âge, Québec, 2000-2014	8
Figure 3	Nombre moyen de cas d'IIM-B par mois d'âge chez les moins de 12 mois, Québec, 2000-2014	9

Faits saillants

Une campagne de vaccination de masse ciblant les personnes âgées entre 2 mois et 20 ans a été menée en 2014 dans la région sociosanitaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean en vue de contrôler une situation d'incidence élevée d'infections invasives à méningocoque causée par un clone virulent de sérotype B. Un vaccin méningococcique protéinique comportant quatre composantes a été utilisé (4CMenB).

Cette campagne a été suivie d'une forte diminution de l'incidence des infections invasives dans la région. En date du 8 mars 2016, aucun échec vaccinal n'a été rapporté. Dans les autres régions du Québec, l'incidence des infections invasives de sérotype B est en régression, à l'exception de la région de Chaudière-Appalaches où des foyers d'activité sont encore présents.

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, le Comité sur l'immunisation du Québec a préparé un avis portant sur la pertinence d'un programme de vaccination de tous les enfants et/ou des adolescents avec le 4CMenB au Québec. En voici les principaux faits saillants.

- Les données sont rassurantes sur la sécurité et l'efficacité à court terme du 4CMenB. Il reste des incertitudes sur la persistance de la protection et la capacité à générer une immunité de groupe.
- Le 4CMenB reste un vaccin réactogène qui entraîne des réactions fébriles et des douleurs au site d'injection plus fréquentes et intenses qu'avec les autres vaccins administrés de routine au Québec. Chez les jeunes enfants, les réactions fébriles peuvent être atténuées par l'administration prophylactique d'acétaminophène.
- Trois ou quatre doses de 4CMenB sont nécessaires pour immuniser les jeunes enfants à partir de l'âge de 2 mois; le risque de maladie étant maximal entre 6 et 11 mois. Chez les adolescents, 2 doses de 4CMenB sont nécessaires.
- L'introduction du 4CMenB dans le calendrier régulier d'immunisation des jeunes enfants et/ou des adolescents occasionnera des coûts importants, alors que le nombre total de cas prévenus restera modeste.

Devant ces constats, les membres du Comité sur l'immunisation du Québec considèrent que dans la situation épidémiologique actuelle, il n'est pas pertinent de mettre en place un programme de vaccination universelle avec le 4CMenB au Québec.

Par ailleurs :

- Le 4CMenB reste indiqué pour immuniser les personnes de 2 mois ou plus qui présentent un risque accru d'infections invasives à méningocoque.
- Les autorités de santé publique pourront décider d'utiliser le 4CMenB pour contrôler une épidémie, une épidémie ou une situation d'hyperendémicité causée par une souche de méningocoque potentiellement couverte par au moins une des composantes du vaccin.
- Toutes les personnes âgées de 2 mois et plus qui souhaitent réduire leur risque d'infections invasives à méningocoque causées par une souche du sérotype B et qui ne présentent pas de contre-indication au 4CMenB pourront aussi être vaccinées.

Le Comité recommande de suivre attentivement l'évolution de l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque au Québec pour adapter ses recommandations au besoin.

Résumé

Un premier vaccin méningococcique protéinique a été homologué au Canada en décembre 2013 : 4CMenB ou Bexsero®. Ce vaccin qui comporte quatre principales composantes antigéniques a été essentiellement développé en vue de prévenir les infections invasives à méningocoque de séro groupe B. L'utilisation de ce vaccin au Canada a fait l'objet d'une recommandation du Comité consultatif national de l'immunisation et du Réseau pancanadien de santé publique en 2001. Lorsque ces recommandations ont été émises, le 4CMenB n'avait pas encore été utilisé à grande échelle sur le terrain et il existait beaucoup d'incertitude quant à son efficacité clinique et sa sécurité. Depuis, ce vaccin a été utilisé dans plusieurs pays et de nouvelles informations sont maintenant disponibles.

Au Québec, le 4CMenB a été utilisé tel que recommandé par le CCNI pour immuniser les individus qui présentent un risque élevé d'infections invasives à méningocoque. Une campagne de vaccination de masse ciblant les personnes âgées entre 2 mois et 20 ans a été menée en 2014 dans la région sociosanitaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean en vue de contrôler une situation d'incidence élevée d'infections invasives à méningocoque (IIM) causée par un clone virulent de séro groupe B. À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, le Comité sur l'immunisation du Québec a préparé un avis portant sur la pertinence d'un programme de vaccination universelle avec le 4CMenB au Québec.

Les infections invasives à méningocoque sont des maladies graves qui sont craintes par la population et qui génèrent beaucoup d'attention médiatique. Leur épidémiologie au Québec est caractérisée par une endémicité avec une majorité de cas causés par des souches de séro groupe B. À ce fond endémique se surajoutent des éclosions d'amplitude, d'extension géographique et de durée variables. La dernière éclosion a débuté en 2005 et a été causée par un clone virulent de séro groupe B appartenant au complexe clonal ST-269. Ce clone s'est surtout répandu dans l'Est du Québec et a entraîné une situation qualifiée d'hyperendémisme dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean. Une campagne de vaccination de masse a été entreprise dans cette région en 2014 en utilisant le 4CMenB. Cette campagne a été suivie d'une forte diminution de l'incidence des infections invasives dans la région et, à ce jour (8 mars 2016), aucun échec vaccinal n'a été rapporté. Dans les autres régions du Québec, l'incidence des infections invasives de séro groupe B est en régression, à l'exception de la région de Chaudière-Appalaches où des foyers d'activité sont encore présents.

Nous disposons de données rassurantes quant à la sécurité et l'efficacité à court terme du 4CMenB. Toutefois, il reste beaucoup d'incertitude sur la persistance de la protection et la capacité d'un programme de vaccination des adolescents à générer une immunité de groupe conduisant à une réduction de l'incidence des infections invasives dans l'ensemble de la population par action sur le portage. Le 4CMenB reste un vaccin réactogène qui entraîne des réactions fébriles et des douleurs au site d'injection plus fréquentes et intenses qu'avec les autres vaccins administrés de routine au Québec. Chez les jeunes enfants, les réactions fébriles peuvent être mitigées par l'administration prophylactique d'acétaminophène.

Trois ou quatre doses de 4CMenB sont nécessaires pour immuniser les jeunes enfants à partir de l'âge de 2 mois et il serait difficilement justifiable de débiter la vaccination à l'âge d'un an, car le risque de maladie est maximal entre 6 et 11 mois. Chez les adolescents, 2 doses de vaccins sont nécessaires. Il est à prévoir qu'un nouveau programme d'immunisation contre les infections méningococciques visant spécifiquement le séro groupe B serait bien accepté par la population et les professionnels de la santé. Toutefois, la nécessité d'administrer une dose de vaccin supplémentaire lors des visites prévues à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois, ainsi qu'en troisième année du secondaire posera des problèmes. Dans tous les scénarios et avec le coût prévisible du vaccin, tout programme

universel sera très dispendieux et le nombre total de cas prévenus restera modeste. De ce fait, les indices coût-efficacité ne seront pas favorables et seront très probablement au-delà des seuils qui sont habituellement utilisés pour juger de la désirabilité sociale d'une telle intervention.

Au vu de toutes ces constatations et à l'unanimité, les membres du CIQ considèrent que dans la situation épidémiologique actuelle, il n'est pas pertinent de mettre en place un programme de vaccination universelle avec le 4CMenB au Québec. En tout état de cause, l'évolution de l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque au Québec devra être suivie et les recommandations adaptées si besoin.

1 Introduction

Un premier vaccin méningococcique protéinique a été homologué au Canada en décembre 2013[1]. Ce vaccin qui comporte quatre principales composantes antigéniques a été essentiellement développé en vue de prévenir les infections invasives à méningocoque de sérotype B. Pour cette raison, il est appelé Bexsero® (Novartis-Vaccine, une compagnie du groupe GlaxoSmithKline) et son acronyme est « 4CMenB ». L'utilisation de ce vaccin au Canada a fait l'objet d'une recommandation du Comité consultatif national de l'immunisation et du Réseau pancanadien de santé publique en 2015[2-3]. Lorsque ces recommandations ont été émises, le 4CMenB n'avait pas encore été utilisé à grande échelle sur le terrain et il existait beaucoup d'incertitude quant à son efficacité clinique et sa sécurité. Depuis, ce vaccin a été utilisé dans plusieurs pays et de nouvelles informations sont maintenant disponibles. Au Québec, le 4CMenB a été utilisé tel que recommandé par le CCNI pour immuniser les individus qui présentent un risque élevé d'infections invasives à méningocoque. Une campagne de vaccination de masse ciblant les personnes âgées entre 2 mois et 20 ans a été menée en 2014 dans la région sociosanitaire du Saguenay–Lac-Saint-Jean en vue de contrôler une situation d'incidence élevée d'infections invasives à méningocoque (IIM) causée par un clone virulent de sérotype B[4-5].

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, le Comité sur l'immunisation du Québec a préparé un avis portant sur la pertinence d'un programme de vaccination universelle avec le 4CMenB au Québec. Un rapport préliminaire a été rédigé par un groupe de travail durant l'automne 2015 et une première discussion s'est déroulée en séance plénière du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) en décembre 2015. Les conclusions et recommandations ont été discutées lors d'une réunion en mars 2015. L'avis final a été entériné en date du 7 juin 2016.

2 Épidémiologie et fardeau clinique de la maladie

L'infection invasive à méningocoque (IIM) est une maladie aiguë sévère causée par la bactérie *Neisseria meningitidis*, laquelle se classe en 12 sérogroupes selon les caractéristiques de sa capsule polysaccharidique. Parmi ces sérogroupes, les souches des sérogroupes A, B, C, W-135 et Y sont le plus souvent associées à l'IIM. L'infection à *N. meningitidis* se produit par l'acquisition de la bactérie au niveau du nasopharynx. Il est estimé qu'environ 10 % de la population générale serait porteuse asymptomatique de la bactérie avec une variation importante selon l'âge[6]. Dans de rares cas, l'infection rhinopharyngée devient invasive et produit, le plus souvent, une septicémie et/ou une méningite.

Le taux de mortalité associé à l'IIM tous sérogroupes confondus se situe aux environs de 10 %, et jusqu'à un tiers des survivants conservent des séquelles permanentes telles qu'un déficit auditif, des atteintes neurologiques ou l'amputation de phalanges ou de membres[7-8]. De façon plus spécifique, la létalité associée au séro groupe B serait inférieure à celle des IIM tous sérogroupes confondus, étant de l'ordre de 5 à 6 % selon des études menées au Canada et au Québec[7, 9]. La létalité est plus élevée chez les jeunes enfants, les personnes âgées ainsi que les adultes atteints de comorbidités. Environ 20 % des survivants d'une IIM-B conserveraient des séquelles majeures (Tapiéro, communication écrite).

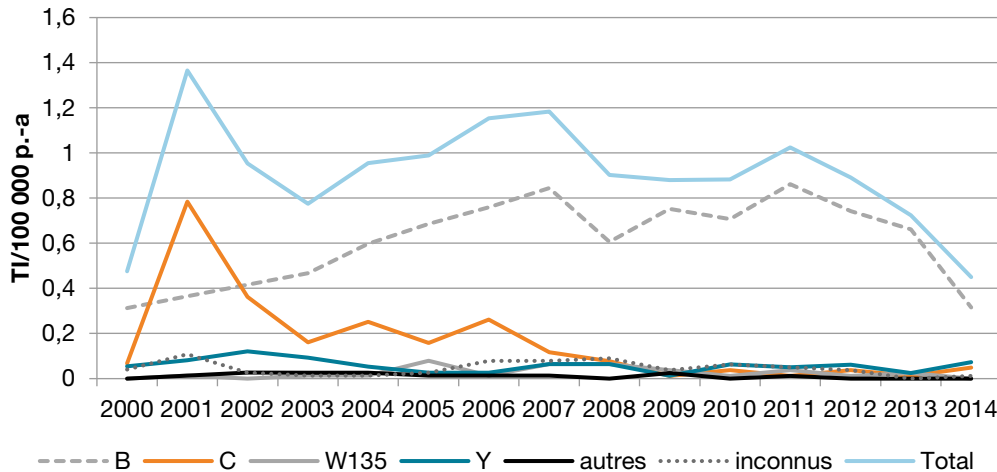
Dans toutes les provinces du Canada, l'IIM est une maladie à déclaration obligatoire (MADO). Au Québec, les cas d'IIM déclarés par les médecins et laboratoires sont saisis au Fichier central des MADO. Le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) assure l'identification et le sérogroupage des prélèvements et isolats reçus. Tous les isolats de méningocoques sont envoyés par le LSPQ au Laboratoire national de microbiologie (LNM) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), qui réalise quant à lui le sérotypage, le sous-typage et la détermination du ST ('séquence typing') des souches transmises. Le croisement du fichier central québécois des MADO et du fichier de surveillance du LSPQ indique un haut degré de concordance entre les 2 fichiers depuis 1997, et en particulier pour le séro groupe B pour lequel la concordance est très élevée. Une petite proportion des cas d'IIM tous sérogroupes confondus, de l'ordre d'environ 8 %, sont des cas cliniques sans prélèvement bactériologique qui ne sont donc pas répertoriés par le LSPQ[9].

Au Québec, pour la période 2000-2014, un total de 1 050 cas d'IIM ont été saisis au fichier central des MADO. De ces cas, 707 (67 %) sont associés au séro groupe B, 181 (17 %) au séro groupe C, 67 (6 %) au séro groupe Y, 30 (3 %) au séro groupe W-135, 13 (1 %) à d'autres sérogroupes et le séro groupe est inconnu pour 52 cas (5 %). Le taux d'incidence moyen des IIM pour la période 2000-2014 au Québec est de 0,9/100 000 personnes-années (p.-a). Durant la dernière décennie, les taux d'incidence des IIM rapportés au Québec ont été supérieurs à ceux observés dans les autres provinces ainsi que pour l'ensemble du Canada[3].

Depuis l'implantation du programme d'immunisation de masse en 2001 et de la vaccination de routine des jeunes enfants en 2002 contre le méningocoque du séro groupe C[9], la majorité des IIM sont maintenant causées par des méningocoques du séro groupe B (IIM-B) (figure 1). De 2000 à 2014, 707 cas d'IIM-B ont été saisis au fichier des MADO, pour un taux d'incidence moyen global de 0,61/100 000 p.-a. Une hausse significative du nombre de cas d'IIM-B a par ailleurs été notée à partir de 2004, à la suite de l'arrivée du clone virulent ST-269. La présence de ce clone s'observe dans toutes les régions du Québec, et de façon prépondérante dans les régions 02, 03, 12 et 09 pour tous les groupes d'âge. L'incidence a culminé en 2011, avec un total de 69 cas et un taux d'incidence de 0,86/100 000 p.-a. On observe par ailleurs depuis 2011 une diminution du nombre de cas d'IIM-B dans l'ensemble du Québec, le taux d'incidence de 2014 étant retombé à celui de l'année 2000.

Cette tendance à la baisse est d'ailleurs observée dans plusieurs autres pays, selon une récente revue systématique du fardeau mondial des IIM-B[10]. Les causes de cette diminution restent obscures.

Figure 1 Taux d'incidence annuel des infections invasives à méningocoque par sérotype, Québec, 2000-2014



Parmi l'ensemble des cas d'IIM-B, les enfants âgés de moins de 12 mois sont les plus à risque, avec un taux d'incidence moyen de 9,3/100 000 p.-a, atteignant 11,8/100 000 p.-a chez les moins de 6 mois (figure 2). Parmi les 113 cas recensés chez les moins de 12 mois, 64 % et 42 % sont survenus avant l'âge de 6 mois et 4 mois respectivement (figure 3). Le pic d'incidence observé chez les 15-21 ans s'explique principalement par l'arrivée du clone ST-269 en 2003, qui s'est d'abord répandu dans la population adolescente et des jeunes adultes avant de toucher les autres groupes d'âge[9].

Figure 2 Taux d'incidence des IIM-B moyen par âge, Québec, 2000-2014

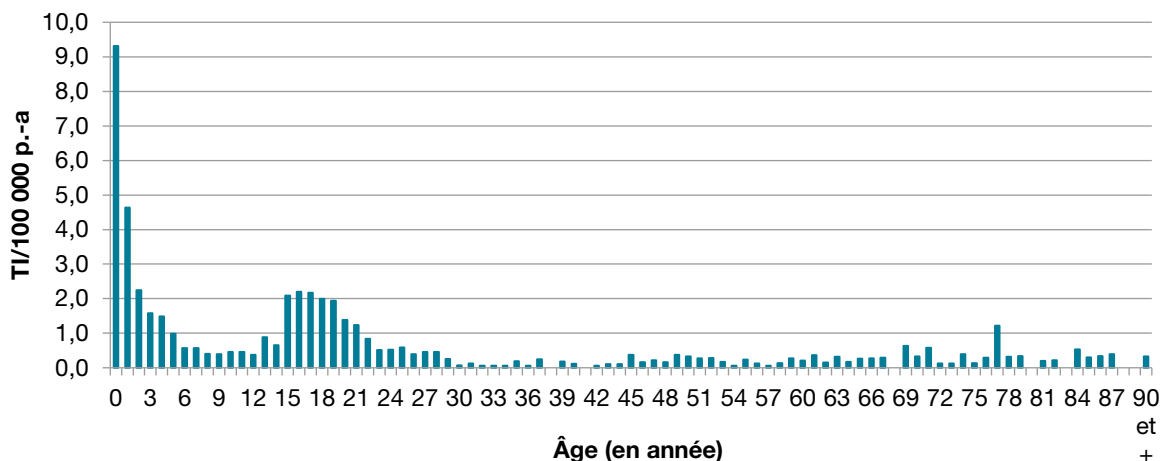
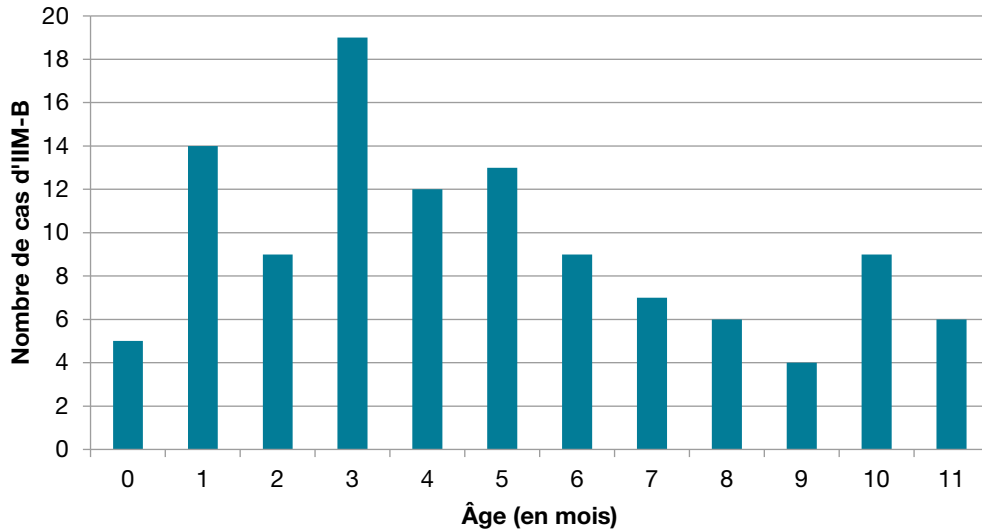


Figure 3 Nombre de cas d'IIM-B par mois d'âge chez les moins de 12 mois, Québec, durant la période 2000-2014



Bien que l'augmentation des cas d'IIM-B à partir de 2003 ait été observée à l'échelle de toute la province, les taux d'incidence dans certaines régions sont significativement plus élevés que la moyenne provinciale. C'est le cas des régions 02, 03 et 12. De 2006 à 2013, 41 % des cas d'IIM-B provenaient des régions 02 (16 %), 03 (16 %) et 12 (9 %)[9]. Dans ces régions, c'est chez les 0-4 ans et les 15-20 ans qu'on a observé les plus hauts taux d'incidence. La région 02 était particulièrement touchée, avec un taux d'incidence de plus de 11/100 000 p.-a chez les moins de 20 ans, comparativement à la moyenne provinciale de 2,08/100 000 p.-a dans ce même groupe d'âge pour la période 2006-2013. C'est dans ce contexte qu'a été lancée en mai 2014 une campagne de vaccination de masse contre le méningocoque du séro groupe B avec le vaccin 4CMenB (Bexsero®; Novartis Vaccines maintenant GSK) ciblant les personnes âgées de 6 mois à 20 ans[5]. Depuis la vaccination, le nombre de cas d'IIM-B a chuté par rapport au nombre de cas attendus dans cette région. Les données d'efficacité et de sécurité issues de cette campagne seront présentées dans les prochaines sections.

3 Le vaccin 4CMenB contre les méningocoques du séro groupe B

3.1 Caractéristiques antigéniques du 4CMenB

Homologué en décembre 2013 au Canada pour les personnes âgées de 2 mois à 17 ans, le vaccin 4CMenB (Bexsero®; Novartis Vaccines maintenant GSK) est un vaccin inactivé contenant des antigènes protéiques recombinants purifiés et des vésicules de membrane externe (VME) de *N. meningitidis*[1]. Contrairement aux autres vaccins méningococciques contre les sérogroupes A, C, W-135 et Y constitués à partir de polysaccharide capsulaire, le vaccin contre le séro groupe B ne peut être conçu par la même technique en raison d'une structure moléculaire du polysaccharide capsulaire du séro groupe B similaire à celle de la molécule d'adhérence cellulaire neuronale (N-CAM) humaine, présentant ainsi un risque de développer une auto-immunité. Le vaccin contient quatre composants immunogènes, soit 50 µg de protéine NHBA hybride recombinante de *N. meningitidis* du séro groupe B, 50 µg de protéine NadA recombinante de *N. meningitidis* du séro groupe B, 50 µg de protéine fHbp hybride recombinante de *N. meningitidis* du séro groupe B et 25 µg de protéine PorA P1.4 sous forme de vésicules de membrane externe (VME) de la souche NZ98/254 de *N. meningitidis* du séro groupe B. Ces antigènes sont adsorbés sur de l'hydroxyde d'aluminium[11].

3.2 Immunogénicité du 4CMenB

L'immunogénicité des vaccins contre les souches méningococciques est généralement mesurée à partir des niveaux d'activité bactéricide in vitro en utilisant du complément d'origine humaine (ABSh) et des dosages immuno-enzymatiques (ELISA). Des essais antérieurs effectués sur le vaccin NZ OMV (vaccin monovalent contenant la composante NZ98/254 (PorA1.4) également incluse dans le vaccin 4CmenB) ont démontré que la présence de titres ABSh $\geq 1 : 4$ ou une augmentation des titres ≥ 4 fois chez les personnes vaccinées était corrélée avec une efficacité clinique[12]. La plupart des essais cliniques concernant le 4CMenB ont évalué la réponse immunitaire post-vaccination pour trois des quatre antigènes contenus dans le vaccin à partir de titres ABSh $\geq 1 : 4$ ou $\geq 1 : 5$ contre des souches de référence sélectionnées exprimant ces antigènes (souche 44/76 pour fHbp, souche 5/99 pour NadA, souche NZ98/254 pour PorA). Certaines études réalisées avant l'identification de la souche de référence M10713 pour l'antigène NHBA ont aussi mesuré la réponse immunitaire pour cet antigène à partir de la quantité d'IgG spécifiques (ELISA).

Immunogénicité du 4CMenB chez les nourrissons de 12 mois et moins

L'immunogénicité du vaccin 4CMenB a été étudiée auprès de plus de 3 000 nourrissons âgés de 12 mois et moins dans le cadre de 5 essais cliniques[13-17]. Les calendriers de vaccination utilisés dans ces essais comprenaient trois doses administrées à 2, 4 et 6 mois ou trois doses administrées à 2, 3 et 4 mois avec ou sans rappel à 12 mois; trois doses administrées entre l'âge de 6 et 8 mois aux jours 0,60 et à l'âge de 12 mois. Certains de ces essais ont comparé l'immunogénicité du 4CMenB administré en concomitance ou en alternance avec les autres vaccins de routine du nourrisson. Du sérum était prélevé avant la vaccination, un mois après la deuxième et/ou troisième dose de vaccin, juste avant et un mois suivant la dose de rappel. Les résultats des études sont présentés à l'annexe 1.

Chez les enfants vaccinés à l'âge de 2, 3, 4 mois ou 2, 4, 6 mois, 87-100 % des nourrissons présentaient des titres ABSH $\geq 1 : 4$ ou $1 : 5$ contre fHbp, 95-100 % contre NadA et 78-85 % contre PorA après la troisième dose et ce, peu importe le calendrier vaccinal utilisé. Pour NHBA, 84 % des enfants vaccinés à 2, 4 et 6 mois affichaient des titres ABSH protecteurs, comparativement à 37-43 % de ceux vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois[11]. De plus, les titres moyens géométriques (TMG) pour NadA, PorA et NHBA étaient statistiquement supérieurs chez les enfants vaccinés à 2, 4 et 6 mois, indiquant une meilleure immunogénicité du 4CMenB administré selon ce calendrier plutôt qu'à 2, 3 et 4 mois. Parmi les nourrissons vaccinés à 2, 4 et 6 mois, la non-infériorité du calendrier concomitant (avec les autres vaccins de routine) par rapport au calendrier alterné a été démontrée pour fHbp et NadA, mais pas pour PorA (-7,1 %, IC95 % -11,7- -2,6 %). Pour les trois antigènes, les TMG étaient légèrement plus élevés lorsque le 4CMenB était administré en alternance avec les autres vaccins de routine. Une seule étude a mesuré l'immunogénicité du 4CMenB après la deuxième dose chez des nourrissons vaccinés à 2, 4 et 6 mois[15]. La proportion de nourrissons atteignant des titres ABSH $\geq 1 : 4$ et les TMG mesurés étaient similaires après les deuxième et troisième doses pour fHbp et NadA. Pour PorA toutefois, l'immunogénicité était supérieure après la troisième dose comparativement à la deuxième.

Tout juste avant la dose de rappel administrée à l'âge de 12 mois, les nourrissons vaccinés à 2, 3 et 4 mois ou 2, 4 et 6 mois affichaient des titres séroprotecteurs dans une proportion de 55-81 % pour fHbp, 89-99 % pour NadA, 10-34 % pour PorA et 25-61 % pour NHBA. Ces résultats indiquent une diminution de la séroprotection chez une proportion importante de nourrissons vaccinés avec trois doses de 4CMenB avant l'âge de 7 mois, en particulier pour PorA et NHBA. Par ailleurs, pour fHbp et NHBA, la proportion de nourrissons toujours séropositifs et les TMG étaient significativement supérieurs chez ceux ayant reçu le 4CMenB à l'âge de 2, 4 et 6 mois plutôt qu'à l'âge de 2, 3 et 4 mois.

Un mois après le rappel à 12 mois, 100 % des nourrissons présentaient des titres ABSH $\geq 1 : 5$ pour fHbp, 96-100 % pour NadA, 90-95 % pour PorA et 76-98 % pour NHBA. Pour NHBA, la dose de rappel était plus immunogène chez les nourrissons précédemment vaccinés à 2, 4 et 6 mois plutôt qu'à 2, 3 et 4 mois. Globalement, ces résultats semblent indiquer la présence d'une réponse anamnésique lors de la dose de rappel, malgré la baisse d'anticorps observée après la primovaccination.

Chez les nourrissons vaccinés à l'âge de 6 à 8 mois avec 3 doses, 95 à 100 % d'entre eux affichaient des titres ABSH $\geq 1 : 4$ pour les antigènes fHbp, NadA et PorA, tant après la deuxième qu'après la troisième dose.

Immunogénicité du 4CMenB chez les enfants de 12 mois à 60 mois

L'immunogénicité du 4CMenB a été étudiée auprès d'environ 700 enfants âgés de 12 à 60 mois dans le cadre de cinq essais cliniques[15, 18-21]. Les calendriers vaccinaux suivants ont été utilisés : une dose unique à 12 mois; deux doses à 12-14 mois ou à 13-15 mois avec rappel à 26 ou 27 mois; deux doses à 24 mois; deux doses à 40 mois; deux doses à 60 mois.

Chez les enfants vaccinés avec une dose unique à 12 mois, des titres séroprotecteurs étaient observés chez seulement 73 % d'entre eux pour fHbp et NadA et 18 % d'entre eux pour PorA. Lorsque deux doses étaient administrées à deux mois d'intervalle à 12-14 mois en concomitance avec le RROV ou à 13-15 mois en alternance avec le RROV, la séropositivité (titres ABSH $\geq 1 : 5$) et les TMG étaient similaires dans les deux groupes[21]. Six mois après un rappel à l'âge de 24-26 mois, 99-100 % des enfants étaient toujours séropositifs pour fHbp, NadA et 73-82 % d'entre eux pour PorA, sans différence significative entre les deux groupes.

Chez les enfants ayant reçu 2 doses à 24-26 mois, on a observé des titres ABS_h ≥ 1 : 5 chez 95-100 % d'entre eux pour fHbp, NadA, PorA et NHBA après la deuxième dose. Six mois plus tard, les proportions d'enfants séropositifs étaient de 93 % pour fHbp, 96 % pour PorA, 70 % pour NHBA et seulement 18 % pour PorA. Ces résultats démontrent une diminution plus marquée des anticorps pour PorA et NHBA, telle que déjà observée chez les enfants vaccinés avant 12 mois.

Dans trois études d'extension, le 4CMenB a été administré à l'âge de 40 mois et de 60 mois. Après une première dose reçue à 40 mois, une séroconversion (titres ABS_h ≥ 1 : 4) a été notée chez 89 % des enfants pour fHbp, 76 % pour NadA, 66 % pour PorA et 76 % pour NHBA. Après la deuxième dose, ces proportions atteignaient 100 % pour fHbp et NadA, 90-94 % pour PorA et 72-89 % pour NHBA.

Immunogénicité chez les adolescents et les adultes

L'immunogénicité du 4CMenB a été étudiée auprès d'environ 1 800 adolescents âgés de 11-17 ans et 80 adultes âgés de 18-65 ans dans le cadre de quatre essais cliniques[22-25] (annexe 1). Chez les adolescents, les calendriers vaccinaux suivants ont été utilisés : 1 dose, 2 doses à 0-1, 0-2 et 0-6 mois, 3 doses à 0-1-2, 0-1-6 et 0-2-6 mois. Les adultes (travailleurs de laboratoire exposés à des isolats méningococciques) ont quant à eux reçu trois doses de 4CMenB à 0-2-6 mois.

Les deux études menées chez les adolescents ont démontré des résultats très variables quant à la proportion d'adolescents séropositifs (titres ABS_h ≥ 1 : 4 ou 1 : 5) avant la vaccination pour les antigènes contenus dans le 4CMenB, et donc quant à leur exposition naturelle antérieure à *N. meningitidis*. Ces proportions variaient de 28 à 47 % selon l'antigène dans une étude, alors qu'elles n'étaient que de 2 à 7 % dans une autre. La première dose de 4CMenB administrée aux adolescents amenait une séroconversion (titres ABS_h ≥ 1 : 4) chez 92-96 % d'entre eux selon l'antigène, près des proportions observées après la deuxième dose (99-100 %). Toutefois, au septième mois, la persistance des anticorps était supérieure chez les adolescents ayant reçu deux doses. La réponse immunitaire était légèrement meilleure lorsque les deux doses étaient administrées à deux mois d'intervalle plutôt qu'un. Les bénéfices d'une troisième dose étaient quant à eux limités, amenant une discrète augmentation des TMG par rapport au groupe ayant reçu deux doses. De la même façon, deux ou trois doses de vaccin stimulaient une réponse immunitaire similaire chez les adultes. Chez les adultes, l'immunogénicité d'une seule dose n'a pas été évaluée.

Durée de la protection

Les principaux résultats des études sur la persistance des anticorps à la suite de la vaccination avec le 4CMenB sont présentés à l'annexe 1.

Chez les enfants, la persistance des anticorps a été évaluée dans quatre études[18-21] menées auprès d'environ 400 enfants vaccinés selon différents calendriers : primovaccination à 2-4-6 mois avec rappel à 12 mois; primovaccination à 2-4-6 mois avec rappel à 12 mois et 40 mois, primovaccination à l'âge de 6 à 8 mois avec rappel à 12 mois et 40 mois, primovaccination à 12 mois avec rappel à 40 mois; 2 doses à 40-42 mois. La persistance des anticorps a été étudiée jusqu'à l'âge de 60 mois dans deux de ces études.

Dans une étude, on a évalué la persistance des anticorps 12 mois après la dose de rappel (à l'âge de 24 mois) chez des nourrissons vaccinés à 2-4-6 mois avec une dose de rappel à 12 mois. La proportion d'enfants affichant des titres ABS_h ≥ 1 : 5 à 24 mois était de 62 % pour fHbp, 97 % pour NadA, 17 % pour PorA et 36 % pour NHBA. Les TMG chez les enfants vaccinés demeuraient toutefois supérieurs à ceux mesurés dans le groupe contrôle n'ayant jamais été vacciné, surtout contre l'antigène NadA. Ainsi, 38 % et 64 % de ces enfants vaccinés avec quatre doses de 4CMenB

avant l'âge de 13 mois n'avaient plus de titres d'anticorps protecteurs contre fHbp et NHBA respectivement. À noter que ces deux antigènes (fHbp et NHBA) sont les seuls des quatre antigènes contenus dans le 4CMenB qui sont exprimés par le complexe clonal St-269 circulant de façon prédominante au Québec.

Chez des enfants également vaccinés à 2-4-6 mois avec un rappel à 12 mois, une autre étude a mesuré la persistance des anticorps 28 mois après le rappel. Dans cette étude, la proportion d'enfants toujours séropositifs (titres ABS_h ≥ 1 : 4) à l'âge de 40 mois était de 65 % pour fHbp, 76 % pour NadA, 41 % pour PorA et 67 % pour NHBA[18]. Les TMG étaient toutefois bas, entre 2,8 et 28 selon l'antigène, mais demeuraient légèrement supérieurs à ceux observés avant la primovaccination du nourrisson.

Un rappel administré à 40 mois chez des enfants préalablement vaccinés à 2-4-6-12 mois ou à 6-8-12 mois amenait une séroconversion chez 88-100 % d'entre eux selon l'antigène, et une augmentation significative des TMG, en particulier pour NadA, témoignant d'une réponse anamnestique. À l'âge de 60 mois, soit 20 mois après le rappel, la proportion d'enfants affichant toujours des titres séroprotecteurs était variable selon l'antigène et selon les études, allant de 44-67 % pour fHbp, 88-100 % pour NadA, 17-69 % pour PorA et 45-88 % pour NHBA.

Chez les adolescents, une étude s'est penchée sur la persistance des anticorps 18-24 mois après la dernière dose reçue. On a observé que selon l'antigène, 62-73 % des participants ayant reçu une seule dose présentaient encore des titres d'ABS_h ≥ 1 : 4, comparativement à 25-50 % des adolescents d'un groupe non vacciné. Cette proportion était de 77-94 % chez les adolescents ayant reçu deux doses et 86-97 % chez ceux ayant reçu 3 doses, et les TMG observés étaient un peu plus élevés lorsqu'une troisième dose était administrée. L'intervalle entre les doses ne semblait pas avoir d'impact significatif sur la persistance des anticorps, bien que les résultats soient légèrement inférieurs avec un intervalle d'un mois.

Discussion

De manière générale, l'ampleur de la réponse immunitaire est influencée par l'âge lors de la première dose, le nombre de doses, l'intervalle entre les doses et varie fortement d'un antigène à l'autre. La persistance des anticorps est influencée par les mêmes facteurs et on constate que les réponses sont meilleures et plus persistantes chez les adolescents après 2 doses que chez les nourrissons après 3 ou 4 doses. L'interprétation des données d'immunogénicité est toutefois difficile pour les raisons suivantes. Il n'existe pas de marqueur de protection pour les antigènes fHbp, NadA et NHBA. La plupart des souches qui circulent dans la population québécoise, qu'elles appartiennent au séro groupe B ou à d'autres sérogroupes, possèdent des antigènes qui ne sont pas strictement semblables aux antigènes contenus dans le vaccin et le niveau de divergence génétique et phénotypique est variable. Le niveau d'expression des antigènes vaccinaux est inconnu, car cela n'est pas mesurable par les tests de caractérisation génétique utilisés. De plus, il n'est pas certain que le niveau d'expression des protéines membranaires *in vitro* soit le même que *in vivo*. Finalement, il peut exister une action synergétique positive entre les anticorps dirigés contre diverses composantes bactériennes, ce qui signifie que de faibles niveaux d'anticorps pourraient avoir un effet conjointement protecteur.

Les résultats de l'étude de Findlow et coll.[15] ont été utilisés pour justifier un programme d'immunisation des jeunes enfants comportant 2+1 doses plutôt que 3+1 doses au Royaume-Uni. On constate qu'il n'existe pas de grande différence entre les titres d'anticorps atteints après 2 ou 3 doses primaires pour les composantes fHbp et NadA du vaccin (annexe 1). Cela n'est cependant pas vrai pour la composante PorA, car l'augmentation des titres est importante après la troisième

dose primaire. Au Royaume-Uni, la majorité des souches de sérogroupe B qui circulent actuellement sont couvertes par les composantes fHbp et NadA du vaccin, d'où la décision d'économiser une dose en supposant que l'effet de la dose de rappel après l'âge de 12 mois et après 3 doses primaires avant cet âge (mesurés dans l'étude) soit le même que l'effet d'une dose de rappel après seulement 2 doses primaires (non mesurés dans l'étude) (Borrow R., communication personnelle). Au Québec, le complexe clonal le plus prévalent ST-269 exprime les antigènes fHbp et NHBA, et pourrait être compatible avec l'emploi d'un calendrier 2+1 doses. Ce n'est toutefois pas le cas du complexe clonal ST-41/44, qui exprime plutôt l'antigène PorA. Ce clone était associé à environ 20 % des IIM-B entre 2003 et 2011.

D'autres études seront nécessaires pour établir une corrélation entre les niveaux d'anticorps dirigés contre les quatre composantes du vaccin, la persistance à moyen et long terme des anticorps et l'évolution de la protection clinique contre différents clones de méningocoque chez les nourrissons et les adolescents.

3.3 Administration concomitante du 4CMenB avec d'autres vaccins de routine

Trois essais cliniques ont évalué l'impact du 4CMenB sur l'immunogénicité des vaccins de routine (DCaT-HB-VPI-Hib, Pneu-C-7).

Gossger et coll.[13] ont mesuré l'immunogénicité des vaccins de routine administrés à 2, 3 et 4 mois en concomitance ou non avec le 4CMenB. Ils ont observé que la proportion de nourrissons ayant atteint les seuils reconnus comme séroprotecteurs après l'administration concomitante du 4CMenB et des vaccins de routine était non inférieure à celle observée après l'administration des vaccins de routine seuls, sauf pour un des antigènes de la coqueluche, la pertactine (-4 %; IC95 % -11-3 %) et le sérotype 6B du vaccin anti-pneumococcique (-5 %; IC95 % -14-3 %). Par ailleurs, dans le groupe concomitant (4CMenB + vaccins de routine), les titres d'anticorps étaient significativement inférieurs pour la diphtérie, la pertactine et pour polio de type 1, 2 et 3. Pour l'hépatite B et le pneumocoque de sérotype 6B, on observait un ratio des TMG entre le groupe concomitant et le groupe contrôle (vaccins de routine seuls) de 0,76 (IC95 % 0,58-1,01) et de 0,74 (0,55-1,00) respectivement.

Vesikari et coll.[14] ont quant à eux observé que chez les nourrissons ayant reçu les vaccins de routine en concomitance avec le 4CMenB à 2, 4 et 6 mois, une proportion légèrement moindre de nourrissons atteignait les seuils reconnus comme séroprotecteurs pour l'hépatite B (-2 %, IC95 % -5- -1 %) et pour la pertactine (-9 %, IC95 % -16- -3 %) après la troisième dose de vaccins.

Enfin, Esposito et coll.[16] ont comparé l'immunogénicité des vaccins de routine lorsque reçus en concomitance avec le 4CMenB ou avec le Men-C-C. Globalement, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes au niveau de la séroconversion et de l'amplitude de la réponse aux vaccins de routine.

En bref, les résultats de deux de ces études démontrent que l'administration concomitante du 4CMenB avec les vaccins de routine pourrait affecter la réponse immunitaire pour certaines composantes des vaccins de routine, bien que l'importance clinique de ces observations demeure inconnue. De plus, tel que mentionné précédemment, la réponse immunitaire au 4CMenB semble légèrement supérieure lorsque le vaccin est administré en alternance avec les autres vaccins de routine.

3.4 Effet de l'acétaminophène sur l'immunogénicité du 4CMenB et des autres vaccins

Prymula et coll. (2014)[26] ont étudié l'effet de l'administration prophylactique d'acétaminophène sur l'immunogénicité du 4CMenB administré en concomitance avec des vaccins de routine à 2, 3, 4 et 12 mois. Ils ont observé que l'administration prophylactique d'acétaminophène n'avait aucun impact significatif sur la proportion de nourrissons affichant des titres ABS_h ≥ 1 : 5 pour fHbp, NadA et PorA, tant après la troisième dose de vaccin qu'avant et après le rappel à 12 mois. De plus, l'acétaminophène ne semblait pas avoir d'impact significatif sur l'immunogénicité des autres vaccins de routine (DCaT-HB-VPI-Hib et Pneu-C-7), la plus grande différence observée étant de -6 % pour la pertactine (IC95 % -13-0 %) après la troisième dose de vaccins. Cette différence n'était toutefois plus observable à la dose de rappel à 12 mois (différence de +1 %; IC95 % -5-7 %).

Quelques essais cliniques randomisés contrôlés ont évalué l'effet de l'acétaminophène sur l'innocuité ainsi que sur l'immunogénicité des vaccins de routine uniquement. Une revue systématique publiée en 2014[27] a conclu que l'administration prophylactique d'acétaminophène lors de la primovaccination du nourrisson permettait de réduire de façon significative les épisodes fébriles dans les premiers 24-48 heures suivant la vaccination, mais que cette pratique réduisait aussi l'amplitude de la réponse immunitaire pour tous les sérotypes de pneumocoque inclus dans le vaccin Pneu-C-10, pour *Haemophilus influenzae* de type b, pour la diphtérie, le tétanos ainsi que la pertactine (coqueluche). Malgré cette diminution observée des niveaux d'anticorps, ceux-ci demeuraient toutefois supérieurs aux seuils reconnus comme séroprotecteurs.

Dans le cadre de son programme de vaccination universelle avec le 4CMenB débuté en septembre 2015, l'Angleterre a recommandé l'administration prophylactique d'acétaminophène avec chaque dose de vaccin, afin de limiter certains effets indésirables lui étant fréquemment associés, principalement la fièvre (Pollard, communication personnelle).

3.5 Couverture des souches

Le vaccin 4CMenB protégerait contre les souches de méningocoque exprimant les antigènes contenus dans le vaccin (fHbp, NadA, PorA et NHBA) ou des antigènes proches de ceux-ci. Généralement, la couverture des souches par un vaccin est testée par la mesure des anticorps bactéricides. Cette approche étant difficile dans le cas du méningocoque du sérotype B et du 4CMenB, Novartis Vaccines a développé un système permettant d'estimer *in vitro* la couverture potentielle des souches par le 4CMenB. Le système MATS (Meningococcal Antigen Typing System) est utilisé pour évaluer la présence et l'expression des antigènes contenus dans le vaccin par les souches méningococciques. Le MATS est un outil validé pour les souches du groupe B, mais n'a jamais fait l'objet de validation pour les autres sérotypes de méningocoque qui peuvent également posséder des antigènes similaires ou proches de ceux contenus dans le 4CMenB.

Bettinger et coll.[7] ont étudié la couverture potentielle des souches méningococciques de groupe B circulant au Canada par le 4CMenB à l'aide du système MATS. Pour ce faire, ils ont utilisé les souches de 157 cas d'IIM-B survenues au Canada entre 2006 et 2009, confirmés par culture ou par PCR, dont 72 souches provenaient du Québec. Leurs résultats démontrent que 26 % des souches à l'étude présentaient un antigène contenu dans le vaccin, 29 % possédaient deux antigènes, 11 % en possédaient trois et aucune souche ne possédait les quatre antigènes contenus dans le 4CMenB. La couverture par antigène était quant à elle de 51 % (IC95 % 21-71 %) pour NHBA, 1 % (IC95 % 0,6-3 %) pour NadA, 52 % (IC95 % 40-59 %) pour fHbp et 13 % (IC95 % 8-18 %) pour PorA. La couverture estimée des souches méningococciques de sérotype B circulantes dans l'ensemble du

Canada était de 66 % (IC95 % 46-78 %). Pour le Québec, la couverture estimée était de 66,7 % (IC95 % 38,9-84,7 %, $p = 0,08$). En restreignant l'analyse aux souches associées au clone ST-269, le clone le plus fréquent au Québec (33/72) et représentant environ 70 % des souches invasives de séro groupe B entre 2006 et 2013[28], la couverture estimée par le MATS était de 82 % (IC95 % 47-90 %) pour le complexe clonal ST-269 de 95 % (IC95 % non présenté) pour le type de séquence ('sequence type') ST-269. Bien que le complexe clonal ST-269 n'exprime pas l'antigène PorA et ne contienne pas le gène codant pour la protéine NadA contenue dans le vaccin, il possède les antigènes fHbp et NHBA qui y sont inclus. Par ailleurs, entre 2003 et 2011, environ 20 % des souches associées aux IIM-B appartenaient au complexe clonal ST-41/44, responsable de l'éclosion observée au début des années 2000 en Nouvelle-Zélande. Considérant que le vaccin contient la composante VME de cette souche, on peut s'attendre à ce que le clone ST-41/44 soit couvert par cette composante du 4CMenB.

Law et coll.[28] ont cherché à caractériser plus spécifiquement les souches invasives de méningocoque identifiées entre 2009 et 2013 au Québec. Parmi les 263 isolats d'IIM, 229 appartenaient au séro groupe B, 16 au séro groupe Y, 10 au séro groupe W, 7 au séro groupe C et 1 au séro groupe X. Sur les 229 isolats de séro groupe B, 159 (69,4 %) étaient identifiés au complexe clonal ST-269, et 96 % de ces souches seraient couvertes par le 4CMenB. Neuf isolats de *N. meningitidis* (huit MenB et un MenY) possédaient au moins un gène codant pour un antigène correspondant exactement à la variante antigénique incluse dans le 4CMenB. De plus, 172 autres isolats possédaient des gènes codant pour d'autres variantes de fHbp et NadA, permettant d'envisager une certaine couverture de ces souches par le 4CMenB.

Une étude récente[29] a démontré que le système MATS aurait tendance à sous-estimer la couverture réelle des souches méningococciques par le 4CMenB. Ainsi, en comparant les résultats du MATS à ceux des tests ABSH réalisés à partir de complément humain provenant de nourrissons et d'adolescents vaccinés, ils ont observé que parmi les 40 souches testées, 88 % (IC95 % 72-95 %) étaient couvertes par le 4CMenB avec le test ABSH, comparativement à une couverture prédite par le MATS de 70 % (IC95 % 55-85 %).

Bien que les études actuelles ne permettent pas de conclure sur l'effet potentiel du 4CMenB sur les méningocoques appartenant aux autres séro groupes que le B, une certaine protection croisée pourrait être assurée du fait que certaines souches d'autres séro groupes expriment les antigènes inclus dans le vaccin. Cela a été observé après l'utilisation du vaccin MeNZB en Nouvelle-Zélande, contenant la même composante VME que celle incluse dans le 4CMenB[30]

3.6 Innocuité du 4CMenB

Tel que présenté de façon détaillée dans un avis du CCNI[3], les essais cliniques ont démontré que le vaccin 4CMenB était plus réactogène que les autres vaccins de routine utilisés au Québec, en particulier lors des deux premières doses administrées aux jeunes nourrissons de moins de six mois. De façon générale, les effets indésirables les plus souvent observés chez les enfants de moins de deux ans étaient la douleur, l'érythème et l'induration au site d'injection, la fièvre, l'irritabilité et la somnolence. Chez les nourrissons, l'administration du 4CMenB en concomitance avec certains vaccins de routine (DCaT-HB-VPI-Hib, Pneu-C-7) augmentait la survenue d'effets indésirables, notamment la douleur au site d'injection, dont la douleur sévère, et les effets systémiques tels que la fièvre. Une température ≥ 38 °C a été rapportée chez 65 % des enfants ayant reçu les trois vaccins simultanément, contre 38 % de ceux ayant reçu le 4CMenB seul, 33 % de ceux ayant reçu les vaccins de routine seuls et 34 % de ceux ayant reçu les vaccins de routine en concomitance avec le

Men-C-C. La majorité des effets indésirables observés étaient toutefois de courte durée et ne nécessitaient pas de consultation médicale.

Chez les enfants vaccinés entre 12 et 24 mois, les effets locaux et systémiques étaient observés plus fréquemment lorsque le 4CMenB était administré en concomitance avec le RRO-Var[21]. Une température ≥ 38 °C a été relevée chez 48 % des enfants ayant reçu les deux vaccins simultanément, par rapport à 40 % d'entre eux lorsque le 4CMenB était administré seul.

Parmi les enfants vaccinés entre 40 et 60 mois, les effets locaux étaient fréquents, mais la fièvre semblait moins présente que chez les nourrissons, étant observée dans une proportion de 10 à 20 %[18, 20]. Une arthralgie transitoire a été notée chez 30 à 40 % des enfants vaccinés à 40 mois (5-10 % d'arthralgie sévère) et chez 10 à 15 % des enfants vaccinés à 60 mois (2 % d'arthralgie sévère).

Chez les adolescents et les adultes vaccinés, la douleur au site d'injection était le principal effet indésirable signalé, cette douleur étant qualifiée de sévère chez environ 20 % des sujets vaccinés. Douze pour cent des adolescents et 9 % des adultes ont rapporté de l'absentéisme à la suite de la vaccination, bien que la durée et la cause exacte ne soient pas déterminées.

Par ailleurs, aucune augmentation de la fréquence des convulsions fébriles n'a été notée dans les essais cliniques de phase II et III. Parmi les effets indésirables graves rapportés, la majorité n'était pas attribuable aux vaccins selon les chercheurs. Un total de 7 cas de maladie de Kawasaki a été rapporté, dont 6 cas chez des sujets vaccinés avec le 4CMenB. Cet excès non significatif représente tout de même un nombre relativement élevé considérant la faible incidence de cette maladie. À partir des données disponibles, le risque a été estimé à environ 90 cas par 100 000 p.-a, comparativement à environ 60 cas par 100 000 p.-a parmi les sujets ayant reçu les vaccins de routine.

Dans le cadre de la campagne de vaccination de masse avec le 4CMenB dans la région 02 entre mai et décembre 2014, une surveillance active et une surveillance passive rehaussée ont été mises en place, afin de s'assurer de la sécurité du vaccin. Aucun problème de santé grave ou inhabituel associé au vaccin n'a été observé lors de cette surveillance[4]. Les données recueillies ont confirmé la forte réactogénicité du vaccin notée lors des essais cliniques, avec l'observation de réactions locales douloureuses, de fièvre et de malaises généraux d'une intensité suffisante pour entraîner de l'absentéisme. Parmi les personnes vaccinées ayant participé au programme de surveillance active (27 % après la 1^{re} dose, 22 % après les 2^e, 3^e et 4^e doses), 13 à 18 % des enfants âgés de 2 à 23 mois ont rapporté une fièvre apparue les jours 1 ou 2 après la vaccination, soit dans des proportions moindres que celles observées lors des essais cliniques. Chez les moins de 2 ans, la fièvre était plus fréquente après les 2^e et 3^e doses de vaccin. Dans ce même groupe d'âge, 90 à 94 % ont pris une prophylaxie antipyrétique, ce qui a permis de réduire la fréquence de la fièvre de l'ordre de 44 %, 30 % et 22 % lors des 1^{re}, 2^e et 3^e doses respectivement, sans qu'aucun effet ne soit par contre noté lors de la 4^e dose. Parmi l'ensemble des vaccinés de 2 mois à 20 ans, une fièvre élevée $\geq 40,5$ °C a rarement suivi la vaccination, avec un risque de 0,16 % ou un épisode par 630 doses de vaccin. Chez les 16 286 enfants de moins de 2 ans vaccinés (toutes doses confondues), cinq cas de convulsions fébriles survenues dans les 24 h suivant la vaccination ont été rapportés. Ceci correspond à un taux de 1 cas de convulsion fébrile par 3 260 enfants vaccinés, ce qui est inférieur à ce qui avait été observé lors des essais cliniques (1 cas par 620 enfants vaccinés).

En surveillance active, 1,2 % des personnes vaccinées ont rapporté des arthralgies, mais après validation téléphonique par une infirmière, la majorité décrivait en fait des myalgies généralisées et seulement 12 vaccinés auraient vraiment présenté des arthralgies. Un seul cas de maladie de Kawasaki a été rapporté pendant la campagne de vaccination. Il est survenu plus de trois mois après la vaccination avec le 4CMenB, ce qui ne suggère pas qu'il puisse être attribuable au vaccin. Enfin, bien que les effets indésirables rapportés aient été mineurs, ils ont néanmoins entraîné de l'absentéisme chez les vaccinés et leurs proches, ce qui représente un coût sociétal important. Parmi l'ensemble des personnes vaccinées, 6,2 % ont dû consulter un médecin ou s'absenter au cours des 7 jours suivant la première dose et 9,2 % à la suite de la deuxième. Les malaises généraux et les réactions locales étaient les problèmes de santé les plus souvent associés à l'absentéisme et aux consultations. Dans environ la moitié des cas d'absentéisme, un parent ou un autre adulte a également dû s'absenter pour s'occuper de l'enfant. Atteignant 1,1 % et 1,4 % après la 1^{re} et 2^e doses respectivement, les consultations médicales étaient plus fréquentes chez les moins de 2 ans et les 2-4 ans que chez les 5 ans et plus.

3.7 Efficacité directe du 4CMenB

Comme jusqu'à tout récemment, le vaccin 4CMenB n'avait jamais été utilisé à une échelle populationnelle, très peu de données sont actuellement disponibles par rapport à l'efficacité directe de ce vaccin. Les seules données sont issues de l'utilisation du 4CMenB en période d'éclosion sur des campus universitaires aux États-Unis, et de la campagne de vaccination de masse qui a eu lieu dernièrement ici au Québec dans la région 02. Dans le contexte du programme de vaccination systématique des nourrissons débuté en septembre 2015 par l'Angleterre, de nouvelles données sont attendues et devraient permettre de mieux connaître l'efficacité directe du vaccin.

Utilisation lors d'éclosions sur des campus aux États-Unis

Le 4CMenB a d'abord été utilisé à l'Université Princeton dans le New Jersey, dans le contexte d'une éclosion de 9 cas d'IIM-B survenue entre mars 2013 et mars 2014[31]. Parmi la population ciblée de 5 799 personnes, 89,1 % ont reçu une série de deux doses de 4CMenB administrées à dix semaines d'intervalle. À la suite de la campagne de vaccination qui s'est tenue entre décembre 2013 à février 2014, aucun cas d'IIM-B n'a été observé sur le campus jusqu'à la fin du suivi en février 2015 chez les personnes vaccinées (1 ou 2 doses). Le neuvième cas de l'éclosion est toutefois survenu après la campagne de vaccination. Il s'agissait d'un étudiant d'une autre université, qui avait été en contact étroit avec plusieurs étudiants de l'Université Princeton avant de développer la maladie. Ces étudiants avaient pour la plupart été vaccinés avec deux doses de 4CMenB.

Le 4CMenB a également été utilisé, afin de contrôler trois autres éclosions d'IIM-B sur des campus américains : une éclosion de 4 cas sur une période d'un mois à la fin 2013 à l'Université of Californie, Santa Barbara, une éclosion de deux cas dans une même semaine au Collège Providence en février 2015 et une autre éclosion de 7 cas survenue entre janvier et juin 2015 à l'Université de l'Oregon[32].

Expérience du Saguenay-Lac-Saint-Jean (région 02)

En mai 2014, une campagne de vaccination de masse avec le 4CMenB a été lancée dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ), en réponse à une situation hyperendémique d'IIM-B causée par la circulation du clone ST-269. Le recrutement pour cette campagne s'est terminé en décembre 2014. Des 57 045 individus âgés de 2 mois à 20 ans résidant ou fréquentant une école dans la région ciblée par la campagne, 82,6% (47 115) ont reçu au moins une dose de 4CMenB. Le calendrier vaccinal utilisé a été de 4 doses pour les 2-5 mois, 3 doses pour les 6-11 mois et 2 doses pour les 12 mois et plus. La plupart des premières doses de vaccin ont été administrées en mai et juin 2014,

et la majorité des deuxièmes doses en septembre et octobre 2014. Les résultats de cette campagne de vaccination de masse dans la région 02 démontrent qu'aucun cas d'IIM-B n'est survenu chez les vaccinés, ni dans le groupe d'âge ciblé par la vaccination (2 mois-20 ans) depuis le début de la vaccination en mai 2014. Deux cas sont survenus en 2015 chez des adultes non vaccinés, soit chez deux femmes de 44 et 64 ans. Un autre cas est survenu en 2015 chez une jeune fille de 13 ans non vaccinée d'une autre région et qui avait séjourné dans la région 02 dans la semaine précédant le début de la maladie. En date du 30 juin 2015, l'efficacité vaccinale a été de 100 %, avec toutefois un très large intervalle de confiance dont la marge inférieure se situe à -1 600 %. Bien que l'on ne puisse conclure à un résultat significatif en raison d'une petite population à l'étude par rapport à l'incidence faible de la maladie, l'absence d'échecs vaccinaux et de cas chez l'ensemble des 2 mois à 20 ans demeure une observation encourageante considérant les 3,6 à 6,3 cas d'IIM-B attendus entre juillet 2014 et juin 2015 dans ce groupe d'âge. Il faut toutefois noter la tendance à la baisse de l'incidence de l'IIM-B qui était déjà observée depuis 2011 dans la région 02, qui pourrait avoir contribué à une diminution du nombre de cas dans la période à l'étude.

3.8 Efficacité indirecte

Les données actuelles sont ambiguës quant à l'efficacité indirecte du 4CMenB, c'est-à-dire son efficacité contre l'acquisition du portage nasopharyngé asymptomatique. On ne peut conclure pour l'instant si le 4CMenB aura un impact sur la réduction du portage similaire à celui observé après l'introduction du vaccin conjugué contre le MenC. Il faut mentionner que l'efficacité indirecte du MenC-C n'était pas bien connue au moment de son introduction au calendrier vaccinal de routine québécois, comme c'est souvent le cas lors de l'implantation d'un nouveau programme.

Dans un essai clinique randomisé contrôlé mené au Royaume-Uni auprès de 2 954 étudiants universitaires de 18 à 24 ans[33], on a comparé la prévalence du portage nasopharyngé méningococcique entre un groupe de 979 personnes recevant deux doses de 4CMenB à un mois d'intervalle, un groupe de 988 personnes recevant le Men-C-ACYW135 et 987 personnes recevant un vaccin contre l'encéphalite japonaise (groupe contrôle). Un mois après la vaccination, aucune réduction significative du portage n'a été observée dans les groupes 4CMenB et Men-C-ACYW135. À partir du troisième mois après la vaccination, on a constaté que le 4CMenB ne conduisait pas à une réduction significative du portage nasopharyngé du MenB, mais on a observé une réduction de 18,2 % (IC95 % 3,4-30,8 %) du portage global de *N. meningitidis* et une réduction de 28,5 % (IC95 % 2,8-47,5 %) du portage des sérogroupe C, Y et W, comparativement à une réduction de 36,2 % (IC95 % 15,6-51,7 %) du portage de ces mêmes sérogroupe chez les personnes vaccinées avec le Men-C-ACYW135. Par ailleurs, la vaccination avec le 4CMenB n'a démontré aucun impact significatif sur les nouvelles acquisitions de portage, quel que soit le sérogroupe.

L'impact sur le portage n'a pas été directement étudié à la suite de la campagne de vaccination de masse avec le 4CMenB dans la région 02. Les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas de conclure à une immunité de groupe conférée par le vaccin. Bien qu'aucun cas ne soit survenu chez les quelques 10 000 individus non vaccinés du groupe d'âge ciblé par la campagne, les deux cas survenus chez des adultes non vaccinés ainsi que celui survenu chez une personne de passage dans la région suggèrent une circulation persistante du MenB. Cela pourrait s'expliquer entre autres par une plus faible couverture vaccinale chez les 17-20 ans et l'absence de vaccination des 21-24 ans, alors que la plus forte prévalence de portage méningococcique s'observe chez les 15-24 ans.

4 Stratégies de vaccination avec le 4CMenB

Bien que l'IIM-B demeure une maladie rare, il s'agit d'une infection entraînant des répercussions graves chez les personnes atteintes. Avec l'homologation récente d'un vaccin contre le méningocoque du groupe B, il convient de se pencher sur la pertinence de son introduction au calendrier vaccinal de routine québécois. Considérant l'épidémiologie des IIM-B au Québec, les scénarios de vaccination suivants peuvent être envisagés :

1. Vaccination des nourrissons à 2, 4, 6 et 12 mois (calendrier 3+1 doses);
2. Vaccination des nourrissons à 2, 4 et 12 mois (calendrier 2+1 doses);
3. Vaccination des nourrissons (scénarios 1 et 2) et vaccination des adolescents en 3^e secondaire (2 doses);
4. Vaccination des adolescents seulement (2 doses);
5. Stratégies 1 à 4 avec rattrapage;
6. Pas de vaccination systématique pour le moment.

Un tableau présentant les éléments en faveur et en défaveur des principales stratégies envisagées se trouve à l'annexe 2.

5 Faisabilité de l'intervention

La faisabilité de l'introduction du 4CMenB au calendrier vaccinal de routine ne peut être extrapolée à partir de l'expérience de la campagne de vaccination dans la région 02, puisqu'il s'agissait d'une intervention ponctuelle de masse et non d'un programme de vaccination de routine. La vaccination des nourrissons avec le 4CMenB ne devrait pas poser d'enjeu majeur de faisabilité en s'intégrant dans le cadre des visites vaccinales déjà prévues pour l'administration des autres vaccins de routine du nourrisson à 2, 4, 6 et 12 mois. Considérant le calendrier actuellement en vigueur au Québec, l'ajout du 4CMenB représenterait une troisième injection à 2 et 4 mois, ainsi qu'à 6 mois en saison d'influenza, et une quatrième injection à l'âge de 12 mois. En plus du risque d'augmentation des effets indésirables associés à la vaccination dont il faudrait bien informer les parents et les professionnels de la santé, il y a lieu de se questionner sur l'impact que l'ajout du 4CMenB au calendrier vaccinal de routine pourrait avoir sur les couvertures vaccinales, compte tenu des données québécoises sur l'acceptabilité des injections multiples chez le jeune nourrisson. La méningite étant généralement perçue comme une maladie grave pour laquelle les parents se montrent favorables à la vaccination de leur enfant, certains pourraient choisir d'accepter le 4CMenB au détriment d'autres vaccins de routine, afin de limiter le nombre d'injections reçues par leur enfant en une même occasion.

Un calendrier réduit à 2+1 doses à 2, 4 et 12 mois tel qu'implanté au Royaume-Uni permettrait de réduire le nombre d'injections lors de la visite à 6 mois. Il s'agirait d'un calendrier hors homologation, puisque le 4CMenB a été homologué en 2013 au Canada selon un calendrier à 3+1 doses chez le nourrisson âgé de 2 à 5 mois. Toutefois, des calendriers vaccinaux hors homologation ont déjà été utilisés au Québec et sont bien acceptés dans le réseau de la santé lorsque recommandés par les instances provinciales de santé publique.

L'administration du 4CMenB dans le cadre de visites distinctes, par exemple à 3, 5, 7 et 11 ou 13 mois, permettrait de contourner l'enjeu d'acceptabilité des injections multiples et de réduire le risque d'effets indésirables accrus après la vaccination. Bien qu'elle puisse être envisagée en théorie, une telle stratégie nécessitant quatre visites supplémentaires poserait toutefois en pratique d'importants enjeux d'un point de vue opérationnel et des ressources humaines, matérielles et financières. De plus, il pourrait être difficile d'atteindre les objectifs du programme dans le groupe d'âge le plus touché par les IIM-B en raison du retard occasionné par le début de la primovaccination après l'âge de deux mois et d'une couverture vaccinale potentiellement moindre associée aux visites vaccinales supplémentaires.

La vaccination des adolescents avec le 4CMenB poserait quant à elle peu d'enjeux de faisabilité si elle s'inscrivait dans le cadre du programme de vaccination en milieu scolaire. Il faut toutefois noter les plus faibles couvertures vaccinales chez les adolescents, qui pourraient également être touchées par l'ajout d'une injection supplémentaire.

Enfin, les stratégies de vaccination avec le 4CMenB incluant un rattrapage permettraient théoriquement d'obtenir davantage de bénéfiques à court terme, mais seraient plus difficiles à opérationnaliser, en plus de présenter un enjeu financier important.

6 Acceptabilité de l'intervention

Dans le cadre de l'évaluation de l'introduction d'un nouveau vaccin au calendrier de routine, l'acceptabilité de l'intervention est un facteur important à considérer, puisqu'elle a un impact direct sur les taux de couverture vaccinale. Plusieurs études se sont penchées sur l'acceptabilité du vaccin 4CMenB dans la population générale et chez les professionnels de la santé. Les résultats de ces études ne sont pas tous généralisables à la situation québécoise, en raison de contextes différents en termes de caractéristiques de la population ou de l'incidence des IIM-B.

6.1 Acceptabilité par la population

Les résultats des études portant sur l'acceptabilité de la vaccination contre le MenB parmi la population démontrent que la méningite est généralement perçue comme une maladie grave et dangereuse et qu'une majorité de parents seraient favorables à la vaccination de leur enfant contre le MenB[34-38]. Ces études ont été principalement menées selon des scénarios hypothétiques de vaccination universelle contre le MenB. Dans certaines études, le refus d'une éventuelle vaccination était surtout motivé par des craintes quant aux effets indésirables potentiels du vaccin, au manque de recul avec un nouveau vaccin, un doute sur son efficacité ou une opinion défavorable sur la vaccination en général. Une étude menée en France a par ailleurs relevé que le fait de bien informer les parents sur la maladie et sur le vaccin augmentait de façon importante la proportion de parents en faveur de la vaccination (de 53 % à 94 %)[35]. Dans deux études menées au Canada, une majorité de parents se disaient en faveur de la vaccination de leur enfant, et l'une d'entre elle a démontré que ni le risque d'événements indésirables ni le nombre d'injections n'influençaient l'intention des parents interrogés[39].

Ici au Québec, une étude a été réalisée au début de la campagne de vaccination avec le 4CMenB dans la région 02[38]. Dans ce contexte de vaccination de masse en situation hyperendémique, 93 % des parents et 75 % des adolescents interrogés ont déclaré avoir l'intention de se faire vacciner ou faire vacciner leur enfant avec le 4CMenB, ou l'avoir déjà fait. La majorité des parents et des adolescents percevaient la méningite comme une maladie grave et dangereuse et considéraient le vaccin 4CMenB comme efficace et sécuritaire. Chez les parents d'enfants âgés de 2 mois à < 5 ans, 35 % disaient avoir déjà fait vacciner leur enfant, 55 % avaient l'intention de le faire, 7 % étaient indécis et 3 % n'avaient pas l'intention de faire vacciner leur enfant avec le 4CMenB. La principale raison d'accepter le vaccin chez les parents était la protection de leur enfant, tandis que la raison la plus souvent évoquée pour le refuser était une attitude négative envers la vaccination en général. Chez les adolescents, 22 % n'avaient pas l'intention de se faire vacciner, principalement en raison d'un manque d'intérêt, de temps ou d'information, de la perception d'être peu à risque de développer la maladie et de la perception que la méningite n'était pas une maladie très grave.

Considérant que l'introduction du 4CMenB au calendrier vaccinal de routine du nourrisson représenterait l'administration d'un quatrième vaccin lors d'une même visite, il est aussi important de tenir compte de l'acceptabilité des doses multiples chez les parents. Au Québec, la dernière Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans[40] révèle que seulement 16 % des parents d'enfants âgés de 15 à 17 mois et 19 % des parents d'enfants âgés de 24 à 26 mois jugeaient acceptable que leur enfant reçoive 4 injections lors d'une même visite. De plus, 65 % d'entre eux se disaient préoccupés par l'augmentation du risque d'effets secondaires avec les injections multiples. Ces observations vont dans le même sens que l'étude de Bedford et coll.[34] qui a démontré que chez les parents d'enfants avec un statut vaccinal complet, 60 % préféraient que leur enfant ne reçoive pas plus de deux vaccins lors d'une même visite, et seulement 11 % d'entre eux jugeaient acceptable que leur enfant reçoive jusqu'à 4 vaccins simultanément.

6.2 Acceptabilité par les professionnels de la santé

De façon générale, les études portant sur l'acceptabilité de la vaccination contre le MenB par les professionnels de la santé démontrent qu'une majorité d'entre eux seraient favorables à cette intervention et recommanderaient le vaccin dans le cadre de leur pratique. La plupart des professionnels de la santé sondés étaient confiants de l'efficacité et de la sécurité du vaccin, quoique certaines préoccupations aient parfois été soulevées par rapport aux doses multiples chez le jeune nourrisson et à l'impact négatif qu'un vaccin supplémentaire pourrait avoir sur les couvertures vaccinales des autres vaccins de routine recommandés.

Au Canada, la Société canadienne de pédiatrie s'est montrée prudente à la suite de l'homologation du 4CMenB[41], préférant attendre les recommandations du CCNI et évoquant au passage les nombreuses incertitudes à propos du vaccin en termes d'efficacité indirecte, de couverture des souches, de sécurité et du nombre de doses requises. Par contre, en Ontario, certains pédiatres ont contesté la décision de ne pas inclure le 4CMenB au calendrier de vaccination systématique de la province[42].

Au Québec, une étude réalisée en 2010 a évalué l'acceptabilité de la vaccination contre le MenB auprès des professionnels de la santé québécois[39]. Bien que l'étude ait été menée avant l'homologation du 4CMenB et alors que peu d'information était disponible à son sujet, les résultats indiquent que la majorité des répondants jugeaient l'IIM-B comme une maladie grave et seraient enclins à recommander un vaccin contre le MenB à leurs patients. Un programme de vaccination universelle contre le MenB était jugé prioritaire par les deux tiers des pédiatres et les trois quarts des professionnels de santé publique, et par le tiers des infirmières et des omnipraticiens.

7 Aspects économiques

7.1 Coût d'un programme de vaccination avec le 4CMenB

Les dernières données de l'ISQ de 2014 font état d'un total de 87 700 naissances vivantes et de 80 201 adolescents âgés de 14 ans (arrondi à 80 200) pour l'ensemble de la province de Québec. À partir de ces données démographiques, le coût d'un programme universel de vaccination contre le MenB a été calculé selon les différents scénarios de vaccination envisagés (tableau 1). Une couverture vaccinale de 90 % a été considérée à la fois chez le nourrisson et chez l'adolescent. Les frais d'administration d'une dose de vaccin ont été fixés à 20 \$, en considérant que le vaccin serait administré au cours d'une visite déjà prévue, mais qu'une information supplémentaire devrait être donnée sur le vaccin et l'acétaminophène. Pour un scénario de base comprenant 4 doses du vaccin chez les nourrissons et 2 doses chez les adolescents de 14 ans et pour un prix du vaccin établi à 60 \$/dose, le coût total d'un programme universel de vaccination avec le 4CMenB pour l'immunisation d'une cohorte de vaccination se chiffrait à 36 806 400 \$. Advenant un prix du vaccin à 30 \$/dose, ce coût serait réduit à 23 004 000 \$. En optant pour un calendrier vaccinal à 3 doses plutôt que 4 chez le nourrisson, tout en maintenant les 2 doses chez l'adolescent, un programme coûterait respectivement 30 492 000 \$ et 19 057 500 \$ pour un prix du vaccin de 60 \$ et 30 \$/dose.

7.2 Analyse des bénéfiques

L'impact de la vaccination de routine avec le 4CMenB a été évalué à l'état d'équilibre dans la population québécoise (basée sur les données 2014 de l'ISQ) pour deux stratégies de vaccination : la vaccination des nourrissons et des adolescents (2, 4, 6, 12 mois et 14 ans) et la vaccination des nourrissons seulement (tableau 2). Afin de prendre en compte les variations temporelles de l'incidence du méningocoque, les calculs ont été faits pour deux scénarios épidémiologiques. Dans un premier scénario, l'incidence du MenB est plus faible, correspondant à l'incidence moyenne observée entre 2000 et 2003, alors que dans un deuxième scénario, l'incidence est plus élevée et réfère à celle de la période 2005-2014, soit après l'arrivée du clone ST-269 au Québec. Les taux d'incidence ont été corrigés en fonction d'une sous-déclaration de 10 %, d'un sous-diagnostic de 5 % [43] ainsi que d'une proportion de 4 % des IIM de sérogroupe inconnu ou manquant qui pourrait être attribuable au sérogroupe B. L'efficacité vaccinale a été déterminée à partir de la couverture potentielle des souches de méningocoque par le 4CMenB et de l'efficacité absolue du vaccin provenant des études d'immunogénicité. La couverture des souches a été envisagée selon 3 scénarios : un scénario avec une couverture de 66 % des souches du groupe B uniquement [7], un scénario dans lequel 88 % des souches du groupe B seraient couvertes par le vaccin [29] et enfin, un scénario considérant une couverture de 88 % de toutes les souches, advenant la présence d'une protection croisée contre les souches des autres sérogroupe. Il a été considéré qu'aucune protection n'était conférée après la 1^{re} dose de vaccin, compte tenu de l'absence de données à cet effet, et que l'efficacité vaccinale débutait 4 semaines après la 2^e dose de vaccin. L'efficacité absolue du vaccin basée sur les données d'immunogénicité a été fixée à 90 %, tant chez le nourrisson que chez l'adolescent. À partir des données d'immunogénicité et de la couverture potentielle des souches, l'efficacité directe maximale du 4CMenB a été évaluée entre 59 % et 79 %. La durée de protection a été estimée selon deux scénarios, considérant l'impact important de cette variable en l'absence d'immunité de groupe. L'analyse a donc été faite d'abord avec l'hypothèse d'un déclin (waning) rapide avec une décroissance annuelle de la protection de 30 % chez le nourrisson et de 20 % chez l'adolescent, ou un déclin plus lent de 20 % et 10 % par an chez le nourrisson et l'adolescent respectivement. Ces données se basent sur les études d'immunogénicité et sont en cohérence avec celles utilisées dans la plupart des études économiques recensées. Les calculs ont

été réalisés en tenant compte d'une efficacité sur le portage (efficacité indirecte) de 0 % ou de 30 %. Enfin, l'analyse a tenu compte d'une couverture vaccinale de 90 %, tant chez le nourrisson que chez l'adolescent.

Les résultats des scénarios basés sur une stratégie de vaccination du nourrisson seulement démontrent des bénéfices modestes avec une réduction de 8 % à 15 % du nombre annuel total de cas d'IIM. La stratégie vaccinale du nourrisson et de l'adolescent permet d'offrir quant à elle de meilleurs bénéfices cliniques. Pour une incidence faible du méningocoque B (période 2000-2003), le nombre total de cas d'IIM attendu dans une population de 8 214 674 habitants serait de 57,8 cas tous sérogroupes confondus, et de 38,9 cas attribuables au séro groupe B. Considérant une absence d'efficacité sur le portage, une couverture conservatrice des souches de groupe B de 66 % et un déclin rapide de la protection (scénario moins favorable), la vaccination avec le 4CMenB permettrait de prévenir 6,6 cas, soit une réduction modeste de 8 % du nombre total de cas d'IIM attendu. Avec une efficacité absolue de 30 % sur le portage, une couverture de 88 % de tous les sérogroupes et une plus longue durée de la protection conférée par le 4CMenB (scénario favorable), 16,5 cas d'IIM seraient évités pour une réduction annuelle de 20 % des cas d'IIM.

En présence d'une incidence plus élevée du méningocoque B (66,4 cas attendus d'IIM-B et 84,3 cas d'IIM tous sérogroupes), et supposant une absence d'efficacité sur le portage, une couverture de 66 % des souches de groupe B et un déclin rapide de la protection, 10 cas seraient prévenus chaque année pour une réduction de 12 % du fardeau global des IIM. En envisageant une efficacité absolue de 30 % sur le portage combinée à une couverture de 88 % de toutes les souches et un déclin plus lent de la protection, la vaccination avec le 4CMenB permettrait de prévenir 31,1 cas, soit une réduction annuelle de 37 % de tous les cas d'IIM.

Tableau 1 Coût annuel d'un programme de vaccination universel avec le 4CMenB au Québec pour une cohorte, selon différents scénarios de vaccination (sans rattrapage) et prix du vaccin

Stratégie de vaccination	Nombre de personnes dans une cohorte ¹	Nombre total de doses du programme ²	Coût du programme selon le prix du vaccin/dose (x 1 000 \$)			
			60 \$/dose	50 \$/dose	40 \$/dose	30 \$/dose
2, 4, 6 et 12 mois	87 700	315 720	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :
			18 943	15 786	12 629	9 472
			Administration :	Administration :	Administration :	Administration :
			6 314	6 314	6 314	6 314
			Total : 25 258	Total : 22 100	Total : 18 943	Total : 15 786
2, 4 et 12 mois	87 700	236 790	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :
			14 207	11 840	9 472	7 104
			Administration :	Administration :	Administration :	Administration :
			4 736	4 736	4 736	4 736
			Total : 18 943	Total : 16 575	Total : 14 207	Total : 11 840
2, 4, 6 et 12 mois et 14 ans	167 900	906 660	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :
			27 605	23 004	18 403	13 802
			Administration :	Administration :	Administration :	Administration :
			9 202	9 202	9 202	9 202
			Total : 36 806	Total : 32 206	Total : 27 605	Total : 23 004
2,4 et 12 mois et 14 ans	167 900	755 550	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :	Achat du vaccin :
			22 869	19 058	15 246	11 435
			Administration :	Administration :	Administration :	Administration :
			7 623	7 623	7 623	7 623
			Total : 30 492	Total : 26 681	Total : 22 869	Total : 19 058

¹ Données 2014 de l'ISQ : Nombre de naissances vivantes = 87 700, population âgée de 14 ans = 80 201 (arrondi à 80 200).

² Selon la couverture vaccinale établie à 90 %.

Tableau 2 Impact de la vaccination avec le 4CMenB sur le fardeau global des IIM selon différents scénarios

		Incidence MenB élevée (2005-2014)							
		Waning lent				Waning rapide			
		Efficacité indirecte 30 %		Efficacité indirecte 0 %		Efficacité indirecte 30 %		Efficacité indirecte 0 %	
		Cas évités	% réduction	Cas évités	% réduction	Cas évités	% réduction	Cas évités	% réduction
Scénario nourrissons et adolescents									
Couverture des souches par le 4CMenB	66 % MenB	24	29 %	14	16 %	21	25 %	10	12 %
	88 % MenB	31	37 %	19	22 %	27	32 %	13	16 %
	88 % tous sérogroupe	31	37 %	21	25 %	27	32 %	15	18 %
Scénario nourrissons seulement									
Couverture des souches par le 4CMenB	66 % MenB	--	--	8	9 %	--	--	7	8 %
	88 % MenB	--	--	11	12 %	--	--	10	11 %
	88 % tous sérogroupe	--	--	12	14 %	--	--	11	13 %

		Incidence MenB faible (2000-2003)							
		Waning lent				Waning rapide			
		Efficacité indirecte 30%		Efficacité indirecte 0%		Efficacité indirecte 30%		Efficacité indirecte 0%	
		Cas évités	% réduction	Cas évités	% réduction	Cas évités	% réduction	Cas évités	% réduction
Scénario nourrissons et adolescents									
Couverture des souches par le 4CMenB	66 % MenB	14	24 %	8	14 %	13	22 %	6	11 %
	88 % MenB	18	31 %	11	18 %	16	28 %	8	14 %
	88 % tous sérogroupe	19	32 %	13	22 %	17	29 %	10	17 %
Scénario nourrissons seulement									
Couverture des souches par le 4CMenB	66 % MenB	--	--	5	9 %	--	--	5	8 %
	88 % MenB	--	--	7	12 %	--	--	6	11 %
	88 % tous sérogroupe	--	--	9	15 %	--	--	8	14 %

7.3 Analyse coût-efficacité

Des analyses économiques relatives à l'introduction du 4CMenB aux calendriers vaccinaux de routine ont été publiées dans plusieurs pays, notamment en France, en Belgique, aux Pays-Bas, en Italie, en Angleterre, au Canada (incluant le Québec) et en Ontario[44-50]. Parmi ces analyses, certaines sont basées sur un modèle statique de type Markov et d'autres sur un modèle dynamique faisant intervenir l'effet du vaccin sur le portage. Les caractéristiques et les résultats des analyses publiées recensées sont présentés à l'annexe 3. Bien que réalisées à partir de choix méthodologiques et d'hypothèses sur la valeur des paramètres épidémiologiques, immunologiques et économiques qui diffèrent à plusieurs égards, la très grande majorité des analyses économiques consultées ne sont pas parvenues à démontrer un rapport coût-efficacité (ou coût-utilité) favorable à la vaccination de routine avec le 4CMenB tant dans le modèle de base que dans la majorité des analyses de sensibilité. Selon les différentes unités monétaires des pays, les seuils coût-utilité généralement utilisés pour l'introduction d'une intervention de santé au programme public se situent aux environs de 50 000 \$ CAN/QALY, 30 000 €/QALY ou 20 000 £/QALY. En France, tous les scénarios considérant la vaccination du nourrisson de moins d'un an analysés par le Haut Conseil de la santé publique présentent un rapport coût-efficacité supérieur à 100 000 €/QALY, et ce, même en présence de conditions favorables telles qu'une incidence augmentée de 20 %, une efficacité sur le portage, un taux d'actualisation abaissé à 2,5 % et un prix du vaccin à 20 €[45]. Tout comme dans le modèle français, le calendrier vaccinal du nourrisson à 3, 5, 6 et 12 mois a également été retenu dans l'analyse du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) de Belgique, dont le modèle dynamique de base incluant également la vaccination des adolescents de 14 ans offre un rapport coût-efficacité de 83 000 €/QALY[46]. Aux Pays-Bas, une étude de Pouwels et al.[47] démontre un rapport coût-efficacité du scénario de vaccination du nourrisson à 2, 3, 4 et 11 mois dans un modèle statique de 247 139 €/QALY, pour une incidence des IIM-B de 1,07/100 000 et un prix du vaccin établi à 40 €. Pour que la vaccination avec le 4CMenB soit coût-efficace, il faudrait selon les analyses de sensibilité une incidence supérieure à 5/100 000 personnes-années et un prix du vaccin inférieur à 10 €. En Italie, une analyse économique du 4CMenB réalisée par Tirani et al.[48] fait état d'un rapport coût-efficacité évalué à 350 000 €/QALY, calculé selon un modèle statique avec absence d'immunité de groupe et pour un prix du vaccin de 67 €. En bref, toutes ces analyses européennes n'ont pu statuer sur un rapport coût-efficacité favorable permettant de recommander la vaccination universelle avec le 4CMenB. Seule exception, la plus récente analyse économique de Christensen et al.[49] réalisée pour l'Angleterre a conclu à un rapport coût-efficace et a recommandé l'introduction de routine du 4CMenB, sur la base de certains paramètres favorables tels que le calcul des QALY avec un facteur de correction de 3, un calendrier vaccinal à 3 doses chez le nourrisson, une durée de protection du vaccin de 10 ans ainsi qu'un prix réduit du vaccin. Cette analyse fait suite à une première analyse économique réalisée en 2013 qui se positionnait alors en défaveur de l'introduction du 4CMenB en Angleterre[44]. Considérant les différences qui prévalent d'un pays à l'autre en termes d'incidence des IIM, de prix des vaccins et de coûts des services de santé, il est difficile d'extrapoler les résultats des analyses européennes au contexte canadien et québécois.

Au Canada, une étude économique du 4CMenB pour l'Ontario publiée en 2014 par Tu et al.[50] a pour sa part conclu à un rapport coût-bénéfice nettement défavorable de 4 760 000 \$CAN/QALY pour un prix du vaccin de 75 \$ CAN/dose, notamment en raison d'une faible incidence des IIM-B dans cette province, de l'utilisation d'un taux d'actualisation de 5 % et de la présomption d'absence d'efficacité contre l'acquisition du portage. En 2013, le fabricant du vaccin (Novartis Vaccines, maintenant GSK) a financé une analyse économique de la vaccination systématique par le vaccin 4CMenB pour le Canada, l'Ontario et le Québec (communication personnelle). Les experts mandatés pour cette analyse ont utilisé un modèle dynamique se comparant à celui utilisé en Angleterre, et ont procédé à plusieurs consultations auprès d'experts canadiens en vaccination, afin de valider leurs

choix méthodologiques. Le scénario de base présenté consiste en une vaccination à la fois des nourrissons (4 doses) et des adolescents de 14 ans (2 doses chez les non-immuns, 1 dose chez ceux ayant complété la primovaccination du nourrisson). Les taux d'incidence des IIM utilisés dans le modèle ne sont pas spécifiés dans le rapport d'analyse. Ces taux ont été fournis par l'Agence de santé publique du Canada, sur la base des statistiques sur les MADO. D'après les données présentées dans la Déclaration d'orientation commune publiée par le Réseau pancanadien de santé publique (2015), ces taux seraient de 0,76, 0,58 et 1,16/100 000 pour le Canada, l'Ontario et le Québec respectivement. Sur un horizon temporel de 10 ans et considérant une efficacité du vaccin sur tous les sérogroupes et une efficacité indirecte de 33 %, l'analyse du scénario de base pour le Québec prédit une réduction de 28 % des IIM et 33 % des décès associés. Les résultats de cette analyse démontrent aussi qu'à l'état d'équilibre, soit 15 ans après le début d'une campagne de vaccination de routine avec le 4CMenB, 4 275 enfants et adolescents devraient être vaccinés pour prévenir 1 cas d'IIM. Pour un prix du vaccin établi à 60 \$CAN/dose et selon les paramètres définis dans le modèle (voir annexe 3), le rapport coût-efficacité du scénario de base d'une perspective sociétale se situerait à 187 618 \$ CAN/QALY, soit au-delà du seuil de référence de 50 000 \$ CAN/QALY généralement utilisé. En modifiant le taux d'escompte de 3 % à 1,5 % pour les effets de santé, le rapport diminue à 69 093 \$ CAN/QALY, ce qui se rapproche du seuil des 50 000 \$ CAN/QALY. Dans une perspective du système de santé, en ne considérant que les coûts directs, le rapport coût-efficacité se montre moins favorable, se situant entre 97 959 \$ CAN/QALY et 280 267 \$ CAN/QALY. Dans le scénario basé sur un taux d'actualisation de 3 % pour les coûts et les résultats de santé, le prix du vaccin devrait être sous la barre des 25 \$ pour atteindre le seuil considéré comme coût-efficace. Bien qu'idéalement, une étude indépendante serait nécessaire pour évaluer objectivement le rapport coût-efficacité d'un programme de vaccination universel avec le 4CMenB au Québec, l'analyse financée par Novartis se compare aux autres études indépendantes publiées et apporte un éclairage que nous pouvons considérer comme valide sur la question.

Il ressort des différentes analyses économiques consultées que certains paramètres ont un impact prépondérant quant aux résultats en termes de rapport coût-efficacité. Ces paramètres sont principalement le taux d'incidence de la maladie, l'efficacité indirecte du vaccin, la durée de la protection conférée par le vaccin, le choix du taux d'escompte pour les coûts et les effets de santé ainsi que le prix d'achat du vaccin. En l'absence de données empiriques sur l'efficacité réelle du vaccin et considérant la forte incertitude autour de certains autres paramètres tels que l'efficacité indirecte ou la durée de la protection, les résultats des analyses économiques doivent être interprétés avec prudence. Un prix réduit du vaccin ainsi que de nouvelles données confirmant l'efficacité du vaccin contre tous les clones appartenant à tous les sérogroupes, ainsi que la démonstration d'un effet d'immunité de groupe dans l'ensemble de la population à la suite de la vaccination des adolescents permettraient de revoir plus favorablement le rapport coût-efficacité de la vaccination universelle avec le 4MenB au Québec. Il faut mentionner que les analyses économiques qui ont été réalisées portaient sur l'effet de programme de vaccination de routine avec ou sans rattrapage dans des situations d'endémicité et ne considéraient pas des scénarios d'utilisation du vaccin dans des campagnes d'immunisation visant à contrôler des épidémies ou des éclosions. Une limite importante des analyses économiques provient de l'absence de prise en compte de la prévention d'éclosion ou d'épidémie causée par un clone virulent couvert par le 4CMenB comme cela a été observé entre 2004 et 2014 au Québec. Il est connu que des éclosions et des épidémies peuvent survenir, mais il est impossible dans l'état actuel des connaissances de prédire leur extension géographique, leur durée et leur amplitude, ainsi que la nature des clones qui en seront responsables.

8 Conformité avec les autres programmes

Jusqu'à ce jour, seuls quelques pays ont mis sur pied un programme de vaccination universelle avec le 4CMenB. Débuté en septembre 2015, le programme du Royaume-Uni prévoit la vaccination des nourrissons avec trois doses de vaccin administrées à l'âge de 2, 4 et 12 mois. Bien que le fabricant recommande l'administration de 4 doses de vaccin chez le nourrisson âgé de 2 à 5 mois, le Royaume-Uni est allé de l'avant avec un programme à trois doses sur la base d'une étude ayant démontré une immunogénicité comparable entre la deuxième et la troisième dose de 4CMenB[15]. En raison de la réactogénicité du vaccin, le programme inclut aussi la recommandation d'administrer de l'acétaminophène en prophylaxie. Il faut souligner que la situation épidémiologique au Royaume-Uni est différente de celle du Québec et du Canada, avec un taux d'incidence des IIM-B plus élevé. La République tchèque, l'Autriche et quelques régions de l'Italie ont implanté des programmes comprenant à la fois la vaccination des nourrissons (3+1 doses) et des adolescents (2 doses).

Plusieurs autres pays se sont récemment penchés sur la pertinence d'inclure le 4CMenB au calendrier vaccinal de routine, mais se sont jusqu'à maintenant prononcés en défaveur d'un programme systématique. Ces décisions ont principalement été justifiées par les incertitudes liées au vaccin et un rapport coût-bénéfice défavorable de l'intervention, au-delà des seuils généralement admis pour l'introduction d'un nouveau vaccin. À ce jour, aucune province canadienne n'a inclus le 4CMenB dans un programme de vaccination de routine des enfants ou des adolescents.

9 Aspects éthiques et légaux

Actuellement, le 4CMenB est offert partout au Canada aux personnes qui sont le plus à risque de contracter une infection invasive par un méningocoque de sérogroupe B. Ne pas offrir ce vaccin à l'ensemble des jeunes québécois semble poser un enjeu d'équité pour certains. Il faut rappeler que tous les vaccins homologués au Canada ne sont pas nécessairement inclus dans les programmes publics gratuits. Le vaccin contre le zona en est un exemple. Les décisions de santé publique sont prises en fonction d'une série de critères et il est certain que l'argument économique en est un dans le cas présent. Un programme de vaccination très dispendieux qui ne permettrait qu'une réduction modeste du fardeau total de la maladie entrerait en compétition avec d'autres programmes de prévention potentiellement plus coûteux-éfficaces. Dans ce contexte, des choix s'imposent.

Par ailleurs, il n'y aurait pas d'enjeu légal à offrir une stratégie de vaccination à 3 doses plutôt que 4 doses chez le nourrisson. Au Québec, de nombreux vaccins sont utilisés en dehors des recommandations émises par le manufacturier ou Santé Canada suivant un avis du CIQ. Dans un avis, le Collège des médecins du Québec a entériné cette manière de faire[51].

10 Évaluation et recherche

Durant les deux dernières décennies, le Québec a grandement contribué à l'avancement des connaissances concernant l'épidémiologie des infections méningococciques et des vaccins. Le 4CMenB ne fait pas exception et l'expérience accumulée lors de la vaccination de masse au Saguenay–Lac-Saint-Jean en 2014 en est un exemple. Dans le futur, des travaux vont se poursuivre à partir des données de surveillance de la maladie et des effets secondaires des vaccins.

Il persiste encore de nombreuses inconnues quant à l'efficacité et la sécurité du 4CMenB. Des réponses seront apportées via les études qui sont déjà entreprises et planifiées dans les pays qui utiliseront ce vaccin à large échelle tels que le Royaume-Uni notamment.

11 Conclusions et recommandations

Les infections invasives à méningocoque sont des maladies graves qui sont craintes par la population et qui génèrent beaucoup d'attention médiatique. Leur épidémiologie au Québec est caractérisée par une endémicité avec une majorité de cas causés par des souches de séro groupe B. À ce fond endémique se surajoutent des éclosions d'amplitude, d'extension géographique et de durée variables. La dernière éclosion a débuté en 2005 et a été causée par un clone virulent de séro groupe B appartenant au complexe clonal ST-269. Ce clone s'est surtout répandu dans l'Est du Québec et a entraîné une situation qualifiée d'hyperendémique dans la région du Saguenay–Lac-Saint-Jean. Une campagne de vaccination de masse a été entreprise dans cette région en 2014 en utilisant le 4CMenB. Cette campagne a été suivie d'une forte diminution de l'incidence des infections invasives dans la région et, à ce jour (8 mars 2016), aucun échec vaccinal n'a été rapporté. Dans les autres régions du Québec, l'incidence des infections invasives de séro groupe B est en régression à l'exception de la région de Chaudière-Appalaches où des foyers d'activité sont encore présents.

Nous disposons de données rassurantes quant à la sécurité et l'efficacité à court terme du 4CMenB. Toutefois, il reste beaucoup d'incertitude sur la persistance de la protection et la capacité d'un programme de vaccination des adolescents à générer une immunité de groupe conduisant à une réduction de l'incidence des infections invasives dans l'ensemble de la population par action sur le portage. Le 4CMenB reste un vaccin réactogène qui entraîne des réactions fébriles et des douleurs au site d'injection plus fréquentes et intenses qu'avec les autres vaccins administrés de routine au Québec. Chez les jeunes enfants, les réactions fébriles peuvent être mitigées par l'administration prophylactique d'acétaminophène.

Trois ou quatre doses de 4CMenB sont nécessaires pour immuniser les jeunes enfants à partir de l'âge de 2 mois et il serait difficilement justifiable de débiter la vaccination à l'âge d'un an, car le risque de maladie est maximal entre 6 et 11 mois. Chez les adolescents, 2 doses de vaccins sont nécessaires. Il est à prévoir qu'un nouveau programme d'immunisation contre les infections méningococciques visant spécifiquement le séro groupe B serait bien accepté par la population et les professionnels de la santé. Toutefois, la nécessité d'administrer une dose de vaccin supplémentaire lors des visites prévues à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois, ainsi qu'en troisième année du secondaire posera des problèmes. Dans tous les scénarios et avec le coût prévisible du vaccin, tout programme universel sera très dispendieux et le nombre total de cas prévenus restera modeste. De ce fait, les indices coût-efficacité ne seront pas favorables et seront très probablement au-delà des seuils qui sont habituellement utilisés pour juger de la désirabilité sociale d'une telle intervention.

Au vu de toutes ces constatations et à l'unanimité, les membres du CIQ considèrent que dans la situation épidémiologique actuelle, il n'est pas pertinent de mettre en place un programme de vaccination universelle avec le 4CMenB au Québec.

Le 4CMenB reste indiqué pour immuniser les personnes de 2 mois ou plus qui présentent un risque accru d'infections invasives à méningocoque (i) à cause d'une des conditions médicales suivantes : asplénie anatomique ou fonctionnelle, déficience en complément, en properdine ou en facteur D ou déficience congénitale en anticorps; (ii) à cause d'un contact étroit avec un cas d'infection invasive à méningocoque causée par une souche du séro groupe B; (iii) à cause d'un risque accru d'exposition au méningocoque de séro groupe B et cela inclut les personnes travaillant dans un laboratoire où elles manipulent régulièrement des cultures positives de *Neisseria meningitidis*, les personnes faisant partie d'une population reconnue pour présenter un risque accru d'infections invasives à méningocoque, comme les recrues militaires et les personnes séjournant à l'extérieur du Québec dans une région d'endémie ou d'épidémie d'infections invasives à méningocoque causées par une

souche du sérogroupe B. Toutes les personnes âgées de 2 mois et plus qui souhaitent réduire leur risque d'infections invasives à méningocoque causées par une souche du sérogroupe B et qui ne présentent pas de contre-indication au 4CMenB pourront aussi être vaccinées. Finalement, les autorités de santé publique pourront toujours décider d'utiliser le 4CMenB pour contrôler une éclosion, une épidémie ou une situation d'hyperendémicité causée par une souche de méningocoque potentiellement couverte par au moins une des composantes du vaccin.

En tout état de cause, l'évolution de l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque au Québec devra être suivie et les recommandations adaptées si besoin.

12 Références

- 1 Santé Canada. Bureau des affaires réglementaires de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques. Médicaments et produits de santé. Sommaire des motifs de décision. Bexsero. Santé Canada, Ottawa (ON). [En ligne] : http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_bexsero_147275-fra.php
- 2 Réseau pancanadien de santé publique. Recommandations concernant l'utilisation du vaccin multicomposant contre le méningocoque de sérotype B (4CMenB) au Canada : Déclaration d'orientation commune. Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (ON). [En ligne] : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-103-2014-fra.pdf
- 3 Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Recommandations concernant l'utilisation du vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérotype B (4CMenB) au Canada. Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (ON) [En ligne] : <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/mening-4cmenb-exec-resum-fra.php>
- 4 De Serres, G., Gariépy, M.-C., Billard, M.-N., Rouleau, I., Toth, E., Landry, M. Résultats de la surveillance de la sécurité des première et deuxième doses du vaccin contre le méningocoque de sérotype B administré au Saguenay–Lac–Saint-Jean. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2015, 2 p.
- 5 De Wals, P., Deceuninck, G. Impact épidémiologique de la campagne de vaccination contre le méningocoque de sérotype B dans la région du Saguenay-Lac-Saint-Jean, en 2014 : rapport au 31 décembre 2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2015, 12 p.
- 6 Christensen, H., May, M., Bowen, L., Hickman, M., Trotter, C. L. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):853-61.
- 7 Bettinger, J. A., Scheifele, D. W., Halperin, S. A., Vaudry, W., Findlow, J., Borrow, R., *et al.* Diversity of Canadian meningococcal serogroup B isolates and estimated coverage by an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). *Vaccine.* 2013;32(1):124-30.
- 8 Viner, R. M., Booy, R., Johnson, H., Edmunds, W. J., Hudson, L., Bedford, H., *et al.* Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012;11(9):774-83.
- 9 Gilca, R., Deceuninck, G., Lefebvre, B., Tsang, R., Amini, R., Gilca, V., *et al.* The changing epidemiology of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1991-2011: potential implications of emergence of new strains. *PLoS One.* 2012;7(11):e50659.
- 10 Sridhar, S., Greenwood, B., Head, C., Plotkin, S. A., Safadi, M. A., Saha, S., *et al.* Global incidence of serogroup B invasive meningococcal disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1334-46.
- 11 Novartis Pharmaceutical. Bexsero®. Product Monograph. 2013. Dorval (QC) : Novartis Pharmaceutical Canada. [On line] : <https://www.ask.novartispharma.ca/download.htm>
- 12 Sadarangani, M., Pollard, A. J. Serogroup B meningococcal vaccines-an unfinished story. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(2):112-24.
- 13 Gossger, N., Snape, M. D., Yu, L. M., Finn, A., Bona, G., Esposito, S., *et al.* Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(6):573-82.
- 14 Vesikari, T., Esposito, S., Prymula, R., Ypma, E., Toneatto, D., Dull, P., *et al.* Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet.* 2013;381:825-835.

- 15 Findlow, J., Borrow, R., Snape, M. D., Dawson, T., Holland, A., John, T. M., *et al.* Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis.* 2010;51(10):1127-37.
- 16 Esposito, S., Prymula, R., Zuccotti, G. V., Xie, F., Barone, M., Dull, P. M., *et al.* A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine, 4CMenB, in infants (II). *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):2005-14.
- 17 Snape, M. D., Philip, J., John, T. M., Robinson, H., Kelly, S., Gossger, N., *et al.* Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(10):1116-21.
- 18 Snape, M. D., Saroey, P., John, T. M., Robinson, H., Kelly, S., Gossger, N., *et al.* Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *CMAJ.* 2013;185(15):E715-24.
- 19 McQuaid, F., Snape, M. D., John, T. M., Kelly, S., Robinson, H., Houlden, J., *et al.* Persistence of bactericidal antibodies to 5 years of age after immunization with serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8, 12 and 40 months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(7):760-6.
- 20 McQuaid, F., Snape, M. D., John, T. M., Kelly, S., Robinson, H., Yu, L. M., *et al.* Persistence of specific bactericidal antibodies at 5 years of age after vaccination against serogroup B meningococcus in infancy and at 40 months. *CMAJ.* 2015;187(7):E215-23.
- 21 Vesikari, T., Prymula, R., Merrall, E., Kohl, I., Toneatto, D., Dull, P. M. Meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): Booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. *Vaccine.* 2015;33(32):3850-8.
- 22 Santolaya, M. E., O'Ryan, M. L., Valenzuela, M. T., Prado, V., Vergara, R., Munoz, A., *et al.* Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2012;379(9816):617-24.
- 23 Kimura, A., Toneatto, D., Kleinschmidt, A., Wang, H., Dull, P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(3):483-6.
- 24 Findlow, J., Bai, X., Findlow, H., Newton, E., Kaczmarek, E., Miller, E., *et al.* Safety and immunogenicity of a four-component meningococcal group B vaccine (4CMenB) and a quadrivalent meningococcal group ACWY conjugate vaccine administered concomitantly in healthy laboratory workers. *Vaccine.* 2015;33(29):3322-30.
- 25 Perrett, K. P., McVernon, J., Richmond, P. C., Marshall, H., Nissen, M., August, A., *et al.* Immune responses to a recombinant, four-component, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in adolescents: a phase III, randomized, multicentre, lot-to-lot consistency study. *Vaccine.* 2015;33(39):5217-24.
- 26 Prymula, R., Esposito, S., Zuccotti, G. V., Xie, F., Toneatto, D., Kohl, I., *et al.* A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7):1993-2004.
- 27 Das, R. R., Panigrahi, I., Naik, S. S. The effect of prophylactic antipyretic administration on post-vaccination adverse reactions and antibody response in children: a systematic review. *PLoS one.* 2014;9(9):e106629.

- 28 Law, D. K., Lefebvre, B., Gilca, R., Deng, S., Zhou, J., De Wals, P., *et al.* Characterization of invasive *Neisseria meningitidis* strains from Quebec, Canada, during a period of increased serogroup B disease, 2009-2013: phenotyping and genotyping with special emphasis on the non-carbohydrate protein vaccine targets. *BMC Microbiol.* 2015;15:143.
- 29 Frosi, G., Biolchi, A., Sapio, M. L., Rigat, F., Gilchrist, S., Lucidarme, J., *et al.* Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine.* 2013;31(43):4968-74.
- 30 Bai, X., Findlow, J., Borrow, R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(7):969-85.
- 31 McNamara, L. A., Shumate, A. M., Johnsen, P., MacNeil, J. R., Patel, M., Bhavsar, T., *et al.* First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics.* 2015;135(5):798-804.
- 32 National Meningitis Association. Serogroup B Meningococcal Disease Outbreaks on U.S. College Campuses [On line] : <http://www.nmaus.org/disease-prevention-information/serogroup-b-meningococcal-disease/outbreaks/>
- 33 Read, R. C., Baxter, D., Chadwick, D. R., Faust, S. N., Finn, A., Gordon, S. B., *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.
- 34 Bedford, H., Lansley, M. More vaccines for children? Parents' views. *Vaccine.* 2007;25(45):7818-23.
- 35 Bakhache, P., Rodrigo, C., Davie, S., Ahuja, A., Sudovar, B., Crudup, T., *et al.* Health care providers' and parents' attitudes toward administration of new infant vaccines - a multinational survey. *Eur J Pediatr.* 2013;172(4):485-492.
- 36 Marshall, H., Clarke, M., Sullivan, T. Parental and community acceptance of the benefits and risks associated with meningococcal B vaccines. *Vaccine.* 2014;32(3):338-44.
- 37 Le Ngoc Tho, S., Ader, F., Ferry, T., Floret, D., Arnal, M., Fargeas, S., *et al.* Vaccination against serogroup B *Neisseria meningitidis*: Perceptions and attitudes of parents. *Vaccine.* 2015;33(30):3463-70.
- 38 Dubé, E., Gagnon, D., Hamel, D., Belley, S., Gagne, H., Boulianne, N., *et al.* Parents' and adolescents' willingness to be vaccinated against serogroup B meningococcal disease during a mass vaccination in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec). *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015;26(3):163-7.
- 39 Fisher, W., Bettinger, J., Gilca, V., Sampalis, J., Brown, V., Yaremko, J., *et al.* Understanding Parental Acceptance of a Novel Meningococcal Serogroup B Vaccine for Infants. Poster presentation. 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013.
- 40 Boulianne, N., Audet, D., Ouakki, M., Dubé, E., De Serres, G., Guay, M. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2015, 151 p.
- 41 Robinson, J. L. Immunization for meningococcal serogroup B: What does the practitioner need to know? *Paediatr Child Health.* 2014;19(2):91-8.
- 42 Yamashiro, H., Cutcliffe, N., Dobson, S., Fisman, D., Gold, R. The role of pediatricians as key stakeholders in influencing immunization policy decisions for the introduction of meningitis B vaccine in Canada: The Ontario perspective. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015;26(4):183-90.

- 43 Rivest, P., Sagot, B., Bédard, L. Evaluation of the completeness of reporting of invasive meningococcal disease. *Can J Public Health*. 1999;90(4):250-252.
- 44 Christensen, H., Hickmana, M., Edmunds, W. J., Trotter, C. L. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: Aneconomic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine*. 2013;31(23):2638-2646.
- 45 Lecocq, H., Parent du Châtelet, I., Taha, M.-K., Lévy-Bruhl, D., Dervaux, B. Annexe 1 du rapport du HCSP - Vaccination par le vaccin méningococcique Bexsero® : Analyse coût-efficacité de la vaccination par le vaccin Bexsero® contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe B (IIM B): Haut Conseil de la santé publique, 2013, 85 p.
- 46 Hanquet, G., Christensen, A., Agnew, E., Trottier, C., Robays, J., Dubois, C., *et al.* A quadrivalent vaccine against serogroup B meningococcal disease: a cost-effectiveness study - Appendix: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2014, 141 p.
- 47 Pouwels, K. B., Hak, E., van der Ende, A., Christensen, H., van den Dobbelsteen, G. P., Postma, M. J. Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(5):1129-38.
- 48 Tirani, M., Meregaglia, M., Melegaro, A. Health and economic outcomes of introducing the new MenB vaccine (Bexsero) into the Italian routine infant immunisation programme. *PloS one*. 2015;10(4):e0123383.
- 49 Christensen, H., Trotter, C. L., Hickman, M., Edmunds, W. J. Re-evaluating cost effectiveness of universal meningitis vaccination (Bexsero) in England: modelling study. *BMJ*. 2014;349:g5725.
- 50 Tu, H. A., Deeks, S. L., Morris, S. K., Striffler, L., Crowcroft, N., Jamieson, F. B., *et al.* Economic evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. *Vaccine*. 2014;32(42):5436-46.
- 51 Robert, Y. Immuniser selon les règles de l'art. *Le Collège*. 2008;48(2):5.

Annexe 1

Tableaux récapitulatifs des données d'immunogénicité

Tableau 3 Immunogénicité du 4CMenB pour fHbp, NadA, PorA et NHBA (nourrissons de 12 mois et moins)

Source de données et calendrier vaccinal	Moment du prélèvement	Mesures	fHbp	NadA	PorA	NHBA
Findlow, 2010 Primovaccination à 2-4-6 mois en concomitance avec vaccins de routine et rappel à 12 mois (n = 48) Ou primovaccination à 12 mois (n = 23)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	11 (4-24) 1,4 (1,2-1,7)	14 (5-28) 1,4 (1,1-1,8)	9 (2-21) 1,2 (1,0-1,3)	- -
	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	95 (82-99) 28,0 (19,0-40,0)	100 (89-100) 104,0 (64,0-169,0)	74 (57-87) 6,6 (4,8-9,0)	- -
	1 mois après dose 3	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	87 (73-96) 30,0 (19,0-46,0)	95 (82-99) 126,0 (77,0-205,0)	85 (70-94) 19,0 (11,0-33,0)	- -
	6 mois après dose 3	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	63 (44-80) 4,5 (2,9-7,0)	89 (71-98) 25,0 (13,0-47,0)	34 (18-54) 2,4 (1,5-3,9)	- -
	1 mois après rappel à 12 mois	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	100 (88-100) 106,0 (71,0-159,0)	96 (81-100) 629,0 (324,0-1219,0)	93 (77-99) 29,0 (15,0-56,0)	- -
	1 mois après dose 1 à 12 mois	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	73 (50-89) 6,0 (3,5-10,0)	73 (50-89) 8,0 (4,2-15,0)	18 (5-40) 1,7 (1,1-2,5)	- -
Gossger, 2012 Primovaccination à 2-4-6 mois, en concomitance (n = 552) ou en alternance (n = 544) avec vaccins de routine	Prévaccination, schéma concomitant	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh CMG ELISA	9 (7-12) 1,5 (1,4-1,6)	5 (4-8) 1,3 (1,2-1,4)	3 (2-5) 1,1 (1,1-1,2)	- - 23 (21-24)
	1 mois après dose 3, schéma concomitant	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh CMG ELISA	99 (98-100) 83 (77-90)	99 (98-100) 520 (475-570)	79 (75-82) 12 (10-13)	- - 3 332 (3120-3558)
	Prévaccination, schéma alterné	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh CMG ELISA	7 (5-10) 1,4 (1,3-1,5)	7 (5-9) 1,3 (1,2-1,4)	1 (0-2) 1,1 (1,0-1,1)	- - 23 (22-24)
	1 mois après dose 3, schéma alterné	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh CMG ELISA	99 (98-100) 110 (102-119)	99 (98-100) 669 (611-731)	86 (83-89) 17 (15-19)	- - 4342 (4067-4635)
Primovaccination à 2-3-4 mois en concomitance avec vaccins de routine (n = 278)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh CMG ELISA	6 (3-9) 1,3 (1,2-1,5)	5 (2-8) 1,2 (1,1-1,3)	2 (1-5) 1,1 (1,0-1,1)	- - 22 (21-24)
	1 mois après dose 3	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh CMG ELISA	99 (97-100) 82 (75-91)	100 (99-100) 323 (287-363)	82 (77-86) 11 (9-12)	- - 3211 (2949-3495)

Tableau 3 Immunogénicité du 4CMenB pour fHbp, NadA, PorA et NHBA (nourrissons de 12 mois et moins) (suite)

Source de données et calendrier vaccinal	Moment du prélèvement	Mesures	fHbp	NadA	PorA	NHBA
Snape, 2013 Primovaccination à l'âge de 6 à 8 mois (3 doses aux temps 0, 1 mois et 6 mois) (n = 27)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	29 (13-51) 1,7 (1,3-2,2)	0 (0-14) 1,1 (1,0-1,1)	0 (1-14) 1 (1-1)	- -
	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (85-100) 250 (173-361)	100 (85-100) 534 (395-721)	95 (77-100) 27 (21-36)	- -
	1 mois après dose 3	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (86-100) 189 (136-263)	100 (86-100) 906 (700-1172)	96 (79-100) 44 (32-62)	- -
Vesikari, 2013 Primovaccination à 2-4-6 mois en concomitance avec vaccins de routine (n = 1926) et rappel à 12 mois en concomitance (n = 754) ou en alternance (n = 779) avec RROV	Prévaccination à 2-4-6 mois	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	3 1,2 (1,1-1,2)	4,3 1,2 (1,1-1,2)	1,2 1,1 (1,0-1,1)	33 3,2 (2,5-4,0)
	1 mois après dose 3	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	100 (99-100) 91 (88-95)	100 (99-100) 634 (606-664)	84 (82-86) 14 (13-15)	84 (75-91) 16 (13-21)
	6 mois après dose 3	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	81 (76-86) 10,5	99 (97-100) 81	22 (16-26) 2,2	61 (51-71) 8,0 (6,1-10,0)
	1 mois après rappel à 12 mois, schéma concomitant	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	100 (99-100) ¹ 139 (124-156)	100 (99-100) ¹ 1500 (1338-1681)	95 (92-98) ¹ 39 (33-46)	98 (93-100) ¹ -
	1 mois après rappel à 12 mois, schéma alterné	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	100 (99-100) ¹ 119 (105-132)	100 (99-100) ¹ 1403 (1255-1568)	95 (92-98) ¹ 31 (27-37)	98 (93-100) ¹ 42 (35-50)
Esposito, 2014 Primovaccination à 2, 3, 4 mois en concomitance avec vaccins de routine (n = 177) et rappel à 12 mois (n = 154)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh CMG ELISA	5 1,3 (1,1-1,4) -	5 1,2 (1,1-1,3) -	< 1 1,0 (1,0-1,1) -	- - 21 (19-22)
	1 mois après dose 3	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh CMG ELISA	100 101 (90-113) -	99 396 (348-450) -	78 10 (9-12) -	- - 3562 (3161-4013)
	6 mois après dose 3	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	55 4 (4-7)	98 69 (53-88)	10 2 (1-2)	- -
	1 mois après rappel à 12 mois	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	100 120 (95-150)	100 1950 (1573-2417)	90 20 (16-24)	- -

¹ Données agrégées pour les deux schémas de rappel (concomitant et alterné).

Tableau 4 Immunogénicité du 4CMenB pour fHbp, NadA, PorA et NHBA (enfants 12 mois à 60 mois)

Source de données et calendrier vaccinal	Moment du prélèvement	Mesures	fHbp	NadA	PorA	NHBA
Findlow, 2010 Primovaccination à 12 mois (n = 22)	1 mois après dose unique à 12 mois	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	73 (50-89) 6,0 (3,5-10,0)	73 (50-89) 8,0 (4,2-15,0)	18 (5-40) 1,7 (1,1-2,5)	- -
Snape, 2013 Primovaccination à 40 mois (n = 43)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	63 (46-77) 4,2 (3,2-5,6)	3 (0-13) 1,1 (0,7-1,8)	0 (0-9) 1,0 (1,0-1,0)	68 (51-81) 8,8 (5,2-15)
	1 mois après dose 1	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	89 (75-97) 12 (8,0-19)	76 (60-89) 22 (13-36)	66 (49-80) 7,7 (4,6-13)	76 (60-89) 47 (31-72)
	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (90-100) 88 (66-117)	100 (90-100) 1019 (760-1367)	94 (81-99) 47 (31-72)	89 (74-97) 33 (22-51)
McQuaid, 2014 Primovaccination à 40-42 mois (n = 31)	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (88-100) 74 (57-94)	100 (89-100) 247 (188-323)	90 (74-98) 16 (11-23)	72 (53-87) 8,9 (5,2-15)
Primovaccination à 60-62 mois (n = 46)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	4 (1-15) 1,1 (1,0-1,3)	4 (1-15) 1,2 (1,0-1,4)	0 (0-8) 1 (1-1)	67 (51-80) 8,1 (5,1-13)
	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (90-100) 83 (67-103)	100 (90-100) 331 (254-432)	89 (73-97) 14 (9,8-21)	97 (84-100) 44 (33-57)
McQuaid, 2015 Primovaccination à 40-42 mois (n = 29)	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (87-100) 82 (57-117)	100 (87-100) 888 (645-1222)	93 (76-99) 42 (24-72)	89 (71-98) 38 (23-62)
Primovaccination à 60-62 mois (n = 45)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	33 (20-48) 3,0 (1,9-4,8)	2 (0,1-12) 1,1 (0,9-1,5)	2 (0,1-12) 1,0 (1,0-1,1)	83 (69-92) 18 (12-28)
	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	92 (79-98) 34 (23-50)	100 (91-100) 875 (546-1404)	100 (91-100) 29 (21-41)	100 (91-100) 42 (32-54)

Tableau 4 Immunogénicité du 4CMenB pour fHbp, NadA, PorA et NHBA (enfants 12 mois à 60 mois) (suite)

Source de données et calendrier vaccinal	Moment du prélèvement	Mesures	fHbp	NadA	PorA	NHBA
Vesikari, 2015 Primovaccination à 12-14 mois en concomitance avec RROV (n = 116) + rappel à 26 mois (n = 18)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	4 1,2 (1,1-1,4)	1 1,0 (0,9-1,1)	< 1 1,0 (1,0-1,1)	17 ¹ 1,7 (1,2-2,4)
	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	100 256 (211-312)	100 625 (509-769)	96 33 (27-41)	70 ¹ 17 (11-26)
	12 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	56 8,4 (4,1-17)	94 71 (32-154)	6 1,2 (0,6-2,3)	38 ¹ 3,3 (1,4-7,6)
	1 mois après rappel à 26 mois	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	100 287 (163-504)	100 2599 (1470-4594)	100 89 (56-141)	99 ¹ 73 (37-142)
	6 mois après rappel	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	100 70 (32-151)	100 525 (263-1047)	82 16 (7,1-35)	91 ¹ 36 (17-78)
Primovaccination à 13-15 mois en alternance avec RROV (n = 274) + rappel à 27 mois (n = 67)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	6 1,3 (1,2-1,4)	1 1,1 (1,0-1,1)	2 1,0 (1,0-1,1)	17 ¹ 1,9 (1,4-2,7)
	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	100 278 (245-315)	100 613 (537-701)	100 44 (38-50)	70 ¹ 10 (7-16)
	12 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	75 14 (9-23)	97 73 (43-123)	18 1,7 (1,1-2,6)	38 ¹ 3,7 (2,1-6,5)
	1 mois après rappel à 26 mois	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	100 369 (251-544)	100 3269 (2231-4791)	100 71 (52-98)	99 ¹ 62 (40-96)
	6 mois après rappel	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	99 68 (41-113)	100 524 (332-827)	73 8,9 (5,2-15)	91 ¹ 30 (18-49)
Primovaccination à l'âge de 24-26 mois (n = 107)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	5 1,2 (1,1-1,3)	1 1,0 (1,0-1,1)	< 1 1,0 (1,0-1,0)	25 2,3 (1,9-2,9)
	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	100 220 (186-261)	99 455 (372-556)	98 27 (23-32)	95 38 (32-45)
	6 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:5 (%) TMG ABSh	93 22 (18-27)	96 71 (57-89)	18 1,9 (1,6-2,3)	70 8,0 (6,4-10)

¹ Données agrégées pour deux groupes (primovaccination à 12-14 et à 13-15 mois).

Tableau 5 Immunogénicité du 4CMenB pour fHbp, NadA, PorA et NHBA (adolescents et adultes)

Source de données et calendrier vaccinal	Délai après dose	Mesures	fHbp	NadA	PorA	NHBA
Kimura, 2011 Adultes 18-65 ans (travailleurs de laboratoire exposés au MenB) 3 doses à 0-2-6 mois (n = 50)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	37 (23-52) 2,5 (1,7-3,5)	37 (23-52) 2,3 (1,6-3,2)	22 (11-36) 1,8 (1,3-2,6)	- -
	1 mois après dose 1	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	84 (64-95) 33 (15-72)	88 (69-97) 29 (14-60)	80 (59-93) 23 (11-49)	- -
	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (92-100) 93 (71-121)	100 (92-100) 144 (108-193)	91 (79-98) 32 (21-48)	- -
	4 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	96 (79-100) 26 (15-47)	100 (86-100) 37 (26-53)	67 (45-84) 9,4 (4,1-21)	- -
	1 mois après dose 3	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	97 (87-100) 95 (68-131)	100 (91-100) 269 (205-354)	92 (79-98) 30 (18-50)	- -
Santolaya, 2012 Adolescents 11-17 ans 1 dose (n = 375)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh CMG (µg/mL)	47 (40-54) 4,2 (3,4-5,2) -	41 (35-48) 3,2 (2,6-3,8) -	39 (33-46) 3,4 (2,7-4,1) -	- - 35 (25-20)
	1 mois après dose 1	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh CMG (µg/mL)	92 (88-95) 58 (46-72) -	96 (93-98) 64 (52-79) -	94 (90-97) 44 (36-55) -	- - 204 (123-340)
	7 mois après dose 1	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh CMG (µg/mL)	71 (64-78) 12 (9,7-15) -	67 (60-74) 8,6 (7,1-10) -	67 (60-74) 10 (8,0-13) -	- - 69 (43-112)
2 doses : 0-1 mois (n = 375) 0-2 mois (n = 380) 0-6 mois (n = 114)	Prévaccination	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh CMG (µg/mL)	38-47 (32-53) ¹ 3,4-4,0 (2,5-4,9) ¹ -	29-37 (20-44) ¹ 2,5-2,7 (2,0-3,3) ¹ -	32-37 (24-44) ¹ 2,9-3,4 (2,1-4,2) ¹ -	- - 32-37 (23-54) ¹
	1 mois après dose 1	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh CMG (µg/mL)	92-93 (85-96) ¹ 46-57 (33-71) ¹ -	96-97 (92-99) ¹ 72-81 (59-109) ¹ -	90-94 (83-96) ¹ 42-45 (31-56) ¹ -	- - 194-220 (117-366) ¹
	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh CMG (µg/mL)	100 (98-100)	100 (98-100)	100 (98-100)	-
			100 (98-100)	100 (98-100)	100 (98-100)	-
			100 (96-100)	99 (94-100)	100 (96-100)	-
		187 (154-228)	451 (381-535)	89 (72-110)	-	
		230 (191-277)	822 (702-964)	125 (102-154)	-	
		218 (157-302)	880 (675-1147)	140 (101-195)	-	
		-	-	-	3875 (2565-5855)	
		-	-	-	2936 (1989-4335)	
		-	-	-	2087 (1297-3357)	

Tableau 5 Immunogénicité du 4CMenB pour fHbp, NadA, PorA et NHBA (adolescents et adultes) (suite)

Source de données et calendrier vaccinal	Délai après dose	Mesures	fHbp	NadA	PorA	NHBA
	5-6 mois après dose 2 (groupes 0-1 et 0-2 mois)	Titres ABSh \geq 1:4 (%)	90 (85-94) 95 (91-98) -	98 (95-99) 99 (96-100) -	85 (79-90) 94 (89-97) -	- - -
		TMG ABSh	36 (29-45) 48 (38-60) -	99 (82-119) 121 (101-146) -	24 (19-30) 39 (31-49) -	- - -
		CMG ($\mu\text{g/mL}$)	- - -	- - -	- - -	383 (237-621) 532 (331-859) -
			- -	- -	- -	- -
3 doses : 0-1-2 mois (n = 373) 0-1-6 mois (n = 112) 0-2-6 mois (n = 111)	Prévaccination	Titres ABSh \geq 1:4 (%)	37-46 (28-52) ²	28-36 (20-41) ²	33-34 (24-43) ²	-
		TMG ABSh	3,3-3,9 (2,5-4,6) ²	2,4-2,6 (1,9-3,3) ²	2,8-3,4 (2,3-4,6) ²	-
		CMG ($\mu\text{g/mL}$)	-	-	-	32-44 (22-63) ²
	1 mois après dose 3	Titres ABSh \geq 1:4 (%)	100 (98-100) 100 (96-100) 100 (96-100)	100 (99-100) 100 (97-100) 100 (96-100)	99 (97-100) 100 (96-100) 100 (96-100)	- - -
		TMG ABSh	240 (205-280) 324 (236-443) 259 (188-357)	584 (510-668) 1094 (849-1410) 994 (767-1289)	122 (102-145) 181 (132-248) 168 (122-232)	- - -
		CMG ($\mu\text{g/mL}$)	-	-	-	5314 (3599-7845) 3840 (2386-6179) 5492 (4136-8837)
5 mois après dose 3 (groupe 0-1-2)	Titres ABSh \geq 1:4 (%)	95 (92-98) - -	99 (97-100) - -	95 (92-98) - -	- - -	
	TMG ABSh	59 (49-72) - -	164 (141-192) - -	41 (34-50) - -	- - -	
	CMG ($\mu\text{g/mL}$)	- - -	- - -	- - -	1111 (690-1788) - -	
Perret, 2015 Adolescents 11-17 ans 2 doses à 0-1 mois (n = 344)	Prévaccination	Titres ABSh \geq 1:5 (%)	2	7	2	-
		TMG ABSh CMG ($\mu\text{g/mL}$)	1,0-1,1 (1-0,1,1) ³ -	1,2 (1,0-1,3) ³ -	1,0-1,1 (1,0-1,2) ³ -	- - 22 (20-24) ³
	1 mois après dose 2	Titres ABSh \geq 1:5 (%) TMG ABSh CMG ($\mu\text{g/mL}$)	100 (90-100) 111 (96-129) ³ -	100 (90-100) 183-199 (160-227) ³ -	89 (73-97) 9,3-11 (7,4-14) ³ -	- - 2729-3291 (2338-3828) ³

Tableau 5 Immunogénicité du 4CMenB pour fHbp, NadA, PorA et NHBA (adolescents et adultes) (suite)

Source de données et calendrier vaccinal	Délai après dose	Mesures	fHbp	NadA	PorA	NHBA
Findlow, 2015 Adultes 18-65 ans (travailleurs de laboratoire exposés au MenB) 3 doses à 0-2-6 mois (n = 31)	Prévaccination	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	87 15,9 (9,7-25,8)	71 7,0 (4,3-11,4)	71 8,8 (4,8-16,4)	- -
	1 mois après dose 1	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	95 66,1 (34,2-128,5)	100 113,4 (61,8-208,0)	89 58,3 (29,2-116,4)	- -
	1 mois après dose 2	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	100 192,6 (112,3-330,2)	100 650,4 (355,9-1118,5)	100 271,6 (144,1-511,8)	- -
	4 mois après dose 2	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	100 121,7 (64,2-230,7)	100 180,3 (96,7-336,4)	97 127,8 (62,2-262,4)	- -
	1 mois après dose 3	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	100 303,4 (198,5-463,8)	100 866,4 (501,2-1497,8)	100 272,5 (147,4-503,8)	- -

¹ Données agrégées pour les trois groupes (2 doses à 0-1, 0-2 et 0-6 mois).

² Données agrégées pour les trois groupes (3 doses à 0-1-2, 0-1-6 et 0-2-6 mois).

³ Données agrégées pour les deux groupes recevant 2 lots de 4CMenB différents.

Tableau 6 Persistance des anticorps pour fHbp, NadA, PorA et NHBA suite à la vaccination avec le 4CMenB (nourrissons, enfants de 12 à 60 mois et adolescents)

Source de données et calendrier vaccinal	Moment du prélèvement	Mesures	fHbp	NadA	PorA	NHBA
Snape, 2013 <i>Extension de Findlow, 2010</i>	Avant rappel 40 mois	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	65 (38-86) 5,3 (3,3-8,8)	76 (50-93) 28 (9,4-83)	41 (18-67) 2,8 (1,4-5,6)	67 (38-88) 5,3 (2,3-12)
	Primovaccination à 2-4-6 mois + rappel 12 mois et à 40 mois (n = 19)	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	100 (82-100) 89 (68-116)	100 (81-100) 1708 (774-3771)	89 (67-99) 47 (20-107)	94 (73-100) 39 (22-69)
Santolaya, 2014 <i>Extension de Santolaya, 2012</i>	1 mois après dose 1	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	93 (88-97) 52 (42-63)	93 (88-97) 65 (53-79)	93 (88-97) 36 (29-45)	- -
	Adolescents 11-17 ans 1 dose (n = 146)	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	73 (65-80) 17 (12-23)	68 (60-75) 8,0 (6,2-10)	62 (53-70) 8,9 (6,-12)	- -
2 doses :	Un mois après dose 2	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	100 (99-100) ¹ 211 (181-247) ¹	100 (98-100) ¹ 610 (523-710) ¹	100 (99-100) ¹ 104 (88-123) ¹	- -
	0-1 mois (n = 102) 0-2 mois (n = 106) 0-6 mois (n = 49)	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	82 (74-89) 81 (72-88) 84 (70-93) 29 (20-42) 34 (24-49) 27 (16-45)	93 (86-97) 95 (89-98) 94 (83-99) 40 (30-54) 43 (33-58) 65 (43-98)	75 (65-83) 75 (66-83) 86 (73-94) 17 (12-24) 19 (14-27) 27 (17-43)	- - - - - -

Tableau 6 Persistance des anticorps pour fHbp, NadA, PorA et NHBA suite à la vaccination avec le 4CMenB (nourrissons, enfants de 12 à 60 mois et adolescents (suite))

Source de données et calendrier vaccinal	Moment du prélèvement	Mesures	fHbp	NadA	PorA	NHBA
3 doses : 0-1-2 mois (n = 153) 0-1-6 mois (n = 53) 0-2-6 mois (n = 57)	1 mois après dose 3	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (99-100) ² 268 (230-312) ²	100 (99-100) ² 790 (679-920) ²	99 (97-100) ² 146 (124-172) ²	- -
	18-24 mois après dose 3	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	83 (76-89) 92 (82-98) 86 (74-94) 42 (31-56) 50 (30-83) 44 (27-73)	96 (92-98) 98 (98-100) 100 (94-100) 73 (57-92) 121 (82-180) 100 (68-146)	86 (79-91) 98 (90-100) 96 (88-100) 23 (18-31) 42 (26-66) 41 (26-64)	- - - - - -
McQuaid 2014 <i>Extension de Snape, 2010</i>	1 mois après rappel 40 mois	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (77-100) 114 (59-222)	100 (77-100) 926 (432-1988)	93 (66-100) 32 (14-71)	93 (66-100) 23 (13-41)
	À l'âge de 60 mois	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	67 (35-90) 4,7 (2-11)	100 (72-100) 119 (56-252)	17 (2-48) 1,6 (0,9-3,1)	45 (17-77) 5,5 (2,2-14)
Primovaccination à 40-42 mois (n = 31)	1 mois après dose 2	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (88-100) 74 (57-94)	100 (89-100) 247 (188-323)	90 (74-98) 16 (11-23)	72 (53-87) 8,9 (5,2-15)
	À l'âge de 60 mois	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	38 (19-59) 2,7 (1,5-4,9)	100 (86-100) 24 (16-35)	0 (0-14) 1 (1-1)	83 (61-95) 14 (6,8-27)
McQuaid, 2015 <i>Extension de Findlow, 2010</i>	1 mois après rappel 40 mois	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (79-100) 91 (55-151)	100 (78-100) 1786 (860-3708)	88 (62-98) 53 (26-106)	93 (68-100) 40 (24-67)
	À l'âge de 60 mois	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	44 (20-70) 4,7 (2,3-9,5)	88 (62-98) 136 (51-365)	69 (41-89) 5,0 (3,5-6,9)	88 (62-98) 10 (5,7-19)
Primovaccination à 12 mois + rappel 2 doses à 40-42 mois (n = 5)	1 mois après dose de 42 mois	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	100 (48-100) 136 (62-299)	100 (48-100) 3351 (1537-7305)	100 (48-100) 79 (23-274)	100 (48-100) 28 (7-112)
	À l'âge de 60 mois	Titres ABSh ≥ 1:4 (%) TMG ABSh	80 (28-99) 13 (3,5-45)	100 (48-100) 210 (36-1227)	80 (28-99) 11 (5,9-20)	100 (48-100) 25 (8,5-74)

Tableau 6 Persistance des anticorps pour fHbp, NadA, PorA et NHBA suite à la vaccination avec le 4CMenB (nourrissons, enfants de 12 à 60 mois et adolescents (suite))

Source de données et calendrier vaccinal	Moment du prélèvement	Mesures	fHbp	NadA	PorA	NHBA
Primovaccination à 40-42 mois (n = 29)	1 mois après dose 2	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	100 (87-100) 82 (57-117)	100 (87-100) 888 (645-1222)	93 (76-99) 1,9 (0,9-4,0)	89 (71-98) 21 (8,6-51)
	À l'âge de 60 mois	Titres ABSh \geq 1:4 (%) TMG ABSh	71 (51-87) 12 (6,3-23)	100 (88-100) 44 (29-67)	31 (15-51) 2,4 (1,6-3,7)	81 (62-94) 8,5 (5,1-14)
Vesikari, 2015 <i>Extension de Vesikari, 2013</i>	1 mois après rappel 12 mois	Titres ABSh \geq 1:5 (%) TMG ABSh	100 126 (116-136)	100 1469 (1357-1591)	93 34 (31-38)	98 35 (29-42)
	12 mois après rappel	Titres ABSh \geq 1:5 (%) TMG ABSh	62 6,5 (5,6-7,5)	97 81 (71-94)	17 1,9 (1,7-2,2)	36 3,4 (2,9-3,9)

¹ Données agrégées pour les trois groupes ayant reçu 2 doses (0-1, 0-2 et 0-6 mois).

² Données agrégées pour les trois groupes ayant reçu 3 doses (0-1-2, 0-1-6 et 0-2-6 mois).

Annexe 2

Éléments en faveur et en défaveur des stratégies de vaccination envisagées

Éléments en faveur et en défaveur des stratégies de vaccination envisagées

Stratégie	Justification	Éléments en faveur	Éléments en défaveur
Vaccination des nourrissons à 2, 4, 6 et 12 mois (3 + 1 doses)	Intervention auprès du groupe d'âge le plus touché par les IIM-B	<ul style="list-style-type: none"> - Protection directe des plus vulnérables - Calendrier homologué recommandé par le fabricant 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du nombre d'injections lors d'une même visite - Impact sur couvertures vaccinales des autres programmes - Pas d'immunité de groupe - Coût pour le système de santé
Vaccination des nourrissons à 2, 4 et 12 mois (2 + 1 doses)	Intervention auprès du groupe d'âge le plus touché par les IIM-B	<ul style="list-style-type: none"> - Protection directe des plus vulnérables - Diminution des coûts du programme 	<ul style="list-style-type: none"> - Calendrier hors homologation - Un seul essai clinique ayant démontré l'immunogénicité de 2 doses avant l'âge de 12 mois - Aucune donnée sur la persistance des anticorps avec calendrier 2 + 1 doses - Idem à stratégie 1
Vaccination des adolescents en 3 ^e secondaire (2 doses)	Intervention auprès du 2 ^e groupe d'âge le plus touché par les IIM-B et avec la plus forte prévalence de portage nasopharyngé	<ul style="list-style-type: none"> - Stratégie la plus économique - Aucun enjeu de sécurité chez les nourrissons 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune protection directe des plus vulnérables - Délai pour obtenir une immunité de groupe - Coût pour le système de santé
Vaccination des nourrissons et des adolescents	Intervention auprès des deux groupes d'âge les plus touchés par les IIM-B et auprès du groupe avec la plus forte prévalence de portage nasopharyngé	<ul style="list-style-type: none"> - Maximisation de l'impact du programme par protection directe et indirecte 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des coûts du programme - Coût important pour le système de santé
Stratégies 1 à 4 avec rattrapage	Intervention auprès des populations les plus touchées	<ul style="list-style-type: none"> - Maximisation de l'impact du programme à court terme - Équité 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation importante des coûts du programme - Enjeux de faisabilité - Coût très important pour le système de santé
Ne pas recommander la vaccination systématique pour le moment	Incertitudes liées au vaccin et à l'épidémiologie des IIM-B	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence à la baisse des IIM-B au Québec - Manque de données sur la couverture réelle des souches, la durée de la protection et l'efficacité clinique - Pas de coût supplémentaire - Pas d'impact négatif sur autres programmes - Possibilité de mettre en place des campagnes de vaccination de masse en cas de situation hyperendémique si besoin - Protection des individus à risque élevé en suivant les recommandations du PIQ 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune protection systématique des personnes les plus à risque - Délai appréhendé pour disponibilité de nouvelles données scientifiques sur le vaccin - Justification difficile avec vaccin disponible et possiblement efficace - Caractère imprévisible des épidémies - Non-conformité avec pays ayant introduit 4CMenB à leur calendrier de routine

Annexe 3

**Analyses économiques de la vaccination de routine avec
le 4CMenB produites dans divers pays**

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays

Modèle français (Haut Conseil de la santé publique, 2013)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Type de modèle	Hybride entre statique et dynamique
Contexte	France
Population	Cohorte de 827 000 naissances avec mortalité spécifique par âge Structure d'âge de la population en 2011
Horizon temporel	100 ans
Perspective de l'analyse	Coût/utilité pour le payeur de taxe (système de santé)
Unité monétaire	€
Seuil coût/efficacité	Seuils du NICE : 30 000 à 45 000 €/QALY Seuils de l'OMS : < 3 fois le PIB per capita/QALY, soit 90 000 €/QALY
Fardeau de la maladie	IIM-B
Taux d'incidence	Incidence moyenne entre 2003 et 2011 (donnée non spécifiée)
Ajustement pour sous-notification	Oui
Coûts directs de la maladie	Traitement épisode et séquelles (sauf déficits moteurs)
Perte de qualité de vie en lien avec maladie	- Des patients pendant épisode aigu - Des patients avec séquelles (sauf certaines)
Coûts indirects pour maladie	Non pris en compte
Ajustement des QALY	Non
Stratégie de vaccination	1. Vaccination du petit nourrisson à 3, 5, 6 et 13 mois (+/- rappel et rattrapage) 2. Vaccination du grand nourrisson à 13 et 15 mois (+/- rappel et rattrapage) 3. Vaccination des adolescents (2 doses à 15 ans)
Couverture vaccinale	80 %
Couverture des souches	82,6 % (MATS)
Efficacité directe du vaccin	Maximum 82 % (98-99 % immunogénicité x 82,6 % couverture des souches) Débute 1 mois après 2 ^e dose chez le petit nourrisson
Durée de la protection	Petit nourrisson : 21 mois après primovaccination 5,41 ans après rappel 13 mois Grand nourrisson : 2,45 ans après primovaccination 5,46 ans après rappel Ado : 6,10 ans
Efficacité croisée sur autres sérogroupes	Non prise en compte
Efficacité indirecte (contre acquisition du portage)	Non prise en compte

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle français (Haut Conseil de la santé publique, 2013)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Types de coûts du programme	Achat et administration des vaccins, traitement des effets indésirables
Prix du vaccin	20,00 à 60,00 €
Coût d'administration par dose	23,61 à 33,73 €
Perte de qualité de vie en lien avec effets indésirables du vaccin	Non prise en compte
Taux d'actualisation coûts	4 % pour années 0-30, diminution progressive par la suite jusqu'à 2 %
Taux d'actualisation bénéfices	Idem à celui des coûts
Effet du programme sur fardeau de la maladie	À l'état d'équilibre à 100 ans - Scénarios vaccination nourrisson : Réduction de 17,0 % à 27,5 % de l'incidence - Scénarios vaccination grand nourrisson : Réduction de 11,7 % à 20,0 % - Vaccination adolescents : Réduction de 8,7 %
Rapport coût-efficacité du programme	274 063 €/QALY (vaccin à 20€) à 585 150 €/QALY (vaccin à 60€) en excluant scénarios avec rattrapage
Rapport coût-efficacité avec analyses de sensibilité	Avec immunité de groupe et paramètres les plus favorables : - Aucune stratégie de vaccination des nourrissons < 90 000 €/QALY - Meilleur scénario à 70 000 €/QALY (vaccination adolescents seulement)
Commentaires	Aucun

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle belge (Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2014)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Type de modèle	Statique et dynamique
Contexte	Belgique
Population	Cohorte de 128 605 naissances avec mortalité spécifique par âge Structure d'âge de la population de 2011
Horizon temporel	100 ans
Perspective de l'analyse	Coût/utilité pour le payeur de taxe (système de santé)
Unité monétaire	€
Seuil coût/efficacité	20 000 à 40 000 €/QALY
Fardeau de la maladie	IIM-B
Taux d'incidence	1,3/100 000 p.-a
Ajustement pour sous-notification	Oui
Coûts directs de la maladie	- Traitement épisode et séquelles - Interventions de santé publique
Perte de qualité de vie en lien avec maladie	Des patients avec séquelles
Coûts indirects pour maladie	Non pris en compte
Ajustement des QALY	Non
Stratégie de vaccination	1. Vaccination du nourrisson à 3,5, 6 et 12 mois (scénario de base) 2. Scénario de base et rappel à 14 ans 3. Vaccination des adolescents (2 doses à 14 ans)
Couverture vaccinale	Nourrissons : 55 % pour primovaccination, 50 % au rappel Adolescents : 60 %
Couverture des souches	78 % (moyenne MATS européenne)
Efficacité directe du vaccin	Maximum 78 % (100 % immunogénicité x 78 % couverture des souches) Débute 1 mois après 2 ^e dose chez le nourrisson
Durée de la protection	Nourrisson : 22 mois après primovaccination et 27 mois après rappel à 12 mois Adolescents : 73 mois
Efficacité croisée sur autres sérogroupes	Non prise en compte
Efficacité indirecte (contre acquisition du portage)	30 % dans modèle dynamique

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle belge (Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2014)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Types de coûts du programme	Achat et administration des vaccins Traitement des effets indésirables
Prix du vaccin	Non divulgué
Coût d'administration par dose	9,58 € à 16.26 €
Perte de qualité de vie en lien avec effets indésirables du vaccin	Non prise en compte
Taux d'actualisation coûts	3 %
Taux d'actualisation bénéfices	1,5 %
Effet du programme sur fardeau de la maladie	Modèle statique : Réduction de 10,3 % (scénario de base) Modèle dynamique : Scénario de base : Réduction de 12 % Avec rappel 14 ans : Réduction de 67 % - Vaccination adolescents : Réduction de 65 %
Rapport coût-efficacité du programme	Modèle statique (scénario de base) : 422 700 €/QALY Modèle dynamique : - Scénario de base : 260 700 €/QALY - Scénario de base + rappel 14 ans : 83 000 €/QALY - Vaccination adolescents : 24 400 €/QALY
Rapport coût-efficacité avec analyses de sensibilité	Modèle statique avec paramètres les plus favorables : 98 300 €/QALY Modèle dynamique avec paramètres les plus favorables : - Scénario de base + rappel 14 ans : 17 400 €/QALY
Commentaires	Scénario de base + rappel à 14 ans avec efficacité indirecte 30 % serait coût-efficace si prix du vaccin entre 5 et 12 €

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle néerlandais (Pouwels et al, 2013)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Type de modèle	Statique
Contexte	Pays-Bas
Population	Cohorte de 185 000 naissances avec mortalité spécifique par âge
Horizon temporel	99 ans
Perspective de l'analyse	Coût/utilité sociétale (système de santé et familles)
Unité monétaire	€ 2009
Seuil coût/efficacité	20 000 à 50 000 €/QALY
Fardeau de la maladie	IIM-B
Taux d'incidence	1,07/100 000 p.-a
Ajustement pour sous-notification	Oui : 15 %
Coûts directs de la maladie	- Traitement épisode et séquelles - Déplacements pour consultation médicale - Éducation spécialisée et soins institutionnels des patients avec séquelles - Interventions de santé publique
Perte de qualité de vie en lien avec maladie	Des patients avec séquelles
Coûts indirects pour maladie	Absentéisme des parents et des malades > 15 ans
Ajustement des QALY	Non
Stratégie de vaccination	1. Vaccination du petit nourrisson à 2, 3, 4, et 11 mois (<i>scénario de base</i>) 2. Scénario de base et rappel à 12 ans 3. Vaccination du grand nourrisson à 12 et 14 mois 4. Vaccination grand nourrisson et rappel 12 ans
Couverture vaccinale	95 %
Couverture des souches	Non spécifiée
Efficacité directe du vaccin	Maximum 75 % Débute 1 mois après 2 ^e dose chez le petit nourrisson
Durée de la protection	Petit nourrisson : 1,5 an après primovaccination 3 ans après rappel à 11 mois et 8 ans après rappel à 12 ans Grand nourrisson : 4 ans après primovaccination et 8 ans après rappel à 12 ans
Efficacité croisée sur autres sérogroupes	Non prise en compte

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle néerlandais (Pouwels et al, 2013)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Efficacité indirecte (contre acquisition du portage)	Non prise en compte
Types de coûts du programme	Achat et administration des vaccins Traitement des effets indésirables
Prix du vaccin	40,00 €
Coût d'administration par dose	6,81 €
Perte de qualité de vie en lien avec effets indésirables du vaccin	Non prise en compte
Taux d'actualisation coûts	4 %
Taux d'actualisation bénéfices	1,5 %
Effet du programme sur fardeau de la maladie	- Scénario de base : Réduction de 14 % Avec rappel 12 ans : Réduction de 15 % - Vaccination grand nourrisson : Réduction de 10 % Avec rappel 12 ans : Réduction de 14 %
Rapport coût-efficacité du programme	Scénario de base : 243 778 €/QALY Avec rappel 12 ans : 247 139 €/QALY Vaccination grand nourrisson : 221 132 €/QALY, avec rappel à 12 ans : 234 548 €/QALY
Rapport coût-efficacité avec analyses de sensibilité	Avec incidence augmentée à 3,46/100 000 p.-a : 66 811 à 85 931 €/QALY
Commentaires	Scénario de base serait coût-efficace si prix du vaccin entre 4,70 et 10,35 € ou si incidence augmentée entre 5 et 12/100 000

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle italien (Tirani et al, 2015)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Type de modèle	Statique
Contexte	Italie
Population	Cohorte de naissances de 2012 (sonnée non spécifiée) avec mortalité spécifique par âge
Horizon temporel	100 ans
Perspective de l'analyse	Coût/utilité pour le payeur de taxe (système de santé)
Unité monétaire	€
Seuil coût/efficacité	40 000 €/QALY
Fardeau de la maladie	IIM-B
Taux d'incidence	0,21/100 000 p.-a (provenant des 2 régions les plus peuplées d'Italie)
Ajustement pour sous-notification	Non spécifié
Coûts directs de la maladie	Traitement épisode et séquelles
Perte de qualité de vie en lien avec maladie	Des patients avec séquelles
Coûts indirects pour maladie	Non pris en compte
Ajustement des QALY	Non
Stratégie de vaccination	Vaccination du nourrisson à 2, 3, 4 et 12 mois
Couverture vaccinale	80 %
Couverture des souches	100 % (titres d'anticorps sériques bactéricides)
Efficacité directe du vaccin	Maximum 75 %
Durée de la protection	1,5 an après primovaccination 3 ans après rappel à 12 mois
Efficacité croisée sur autres sérogroupes	Non prise en compte
Efficacité indirecte (contre acquisition du portage)	Non pris en compte

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle italien (Tirani et al, 2015)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Types de coûts du programme	Achat et administration des vaccins Traitement des effets indésirables
Prix du vaccin	67,00 €
Coût d'administration par dose	7,00 €
Perte de qualité de vie en lien avec effets indésirables du vaccin	Non prise en compte
Taux d'actualisation coûts	3 %
Taux d'actualisation bénéfices	3 %
Effet du programme sur fardeau de la maladie	Réduction du tiers environ
Rapport coût-efficacité du programme	376 042 €/QALY
Rapport coût-efficacité avec analyses de sensibilité	Minimum 94 432 €/QALY (avec taux d'actualisation à 0 % et prix du vaccin réduit de 20 %)
Commentaires	Scénario de base serait coût-efficace si prix du vaccin à 4 €

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle britannique 2013 (Christensen et al, 2013)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Type de modèle	Statique et dynamique
Contexte	Royaume-Uni
Population	Cohorte de 708 000 naissances avec mortalité spécifique par âge Structure d'âge de la population de 2008
Horizon temporel	100 ans
Perspective de l'analyse	Coût/utilité sociétale (système de santé, familles et société)??
Unité monétaire	£ 2008
Seuil coût/efficacité	30 000 £/QALY
Fardeau de la maladie	IIM tous sérogroupes
Taux d'incidence	3,17/100 000 p.-a
Ajustement pour sous-notification	Non spécifié
Coûts directs de la maladie	- Traitement épisode et séquelles - Interventions de santé publique
Perte de qualité de vie en lien avec maladie	Des patients avec séquelles
Coûts indirects pour maladie	Non pris en compte
Ajustement des QALY	Non
Stratégie de vaccination	1. Vaccination du nourrisson à 2, 3, et 4 mois (+/- rappel à 12 mois et rattrapage) 2. Vaccination du nourrisson à 2, 4, 6 et 12 mois 3. Vaccination des adolescents 3 doses (+/- rattrapage)
Couverture vaccinale	91 % (variable selon l'âge pour le rattrapage)
Couverture des souches	100 %
Efficacité directe du vaccin	Maximum 75 % chez le nourrisson et 80 % chez l'adolescent et rattrapage 1-17 ans
Durée de la protection	Nourrisson : 18 mois après primovaccination 36 à 48 mois après rappel 12 mois Rappel 1-4 ans : 60 mois Adolescents et rappel 5-17 ans : 120 mois
Efficacité croisée sur autres sérogroupes	Oui

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle britannique 2013 (Christensen et al, 2013)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Efficacité indirecte (contre acquisition du portage)	60 % dans modèle dynamique
Types de coûts du programme	Achat et administration des vaccins Traitement des effets indésirables
Prix du vaccin	40,00 £
Coût d'administration par dose	5,60 à 31,00 £
Perte de qualité de vie en lien avec effets indésirables du vaccin	Non prise en compte
Taux d'actualisation coûts	3,5 % pour années 0-30; 3 % pour années 31-75; 2,5 % par la suite
Taux d'actualisation bénéfiques	Idem à celui des coûts
Effet du programme sur fardeau de la maladie	Modèle statique : Réduction de 20 % à 28 % Modèle dynamique : Réduction d'environ 45 % (vaccination des nourrissons) À 90 % (vaccination des adolescents), avec ou sans rattrapage
Rapport coût-efficacité du programme	Modèle statique : 162 800 à 290 000 £/QALY Modèle dynamique : 39 200 £/QALY (vaccination adolescents avec rattrapage 13-17 ans) à 97 600 £/QALY (vaccination à 2, 3, 4 et 12 mois avec rattrapage 1-4 ans)
Rapport coût-efficacité avec analyses de sensibilité	Modèle dynamique : Entre 13 800 et 27 900 £/QALY si taux d'actualisation à 6 % (coûts) et 1,5 % (bénéfiques) Si couverture des souches de 75 % au lieu de 100 % : ratio augmenté à 131 800 £/QALY (vs 96 000 €/QALY) pour stratégie 1
Commentaires	Modèle statique : vaccination des nourrissons pourrait être coût-efficace si prix du vaccin à 9 £ Si efficacité indirecte, vaccination des nourrissons avec rattrapage pourrait être coût-efficace si prix du vaccin à 17 £

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle britannique 2014 (Christensen et al, 2014)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Type de modèle	Dynamique
Contexte	Royaume-Uni
Population	Cohorte de 679 102 naissances avec mortalité spécifique par âge Structure d'âge de la population de 2011
Horizon temporel	100 ans
Perspective de l'analyse	Coût/utilité sociétale (système de santé, familles et société)
Unité monétaire	£ 2011
Seuil coût/efficacité	20 000 £/QALY
Fardeau de la maladie	IIM tous sérogroupes
Taux d'incidence	2,6/100 000 p.-a
Ajustement pour sous-notification	Non spécifié
Coûts directs de la maladie	- Traitement épisode et séquelles - Interventions de santé publique
Perte de qualité de vie en lien avec maladie	- Des patients pendant épisode aigu - Des patients avec séquelles - Des proches de patients avec séquelles ou décédés
Coûts indirects pour maladie	Coûts juridiques liés aux poursuites
Ajustement des QALY	Oui : par facteur de 3
Stratégie de vaccination	1. Vaccination du nourrisson à 2, 3, 4 et 12 mois +/- retrait du vaccin MenC à 3 mois OU rappel à 13 ans OU rattrapage 1-4 ans 2. Vaccination à 2, 4 et 12 mois +/- rappel à 13 ans 3. Scénario 1 + rappel à 13 ans pendant 10 ans puis changement pour scénario 2 + rappel 13 ans 4. Vaccination des adolescents à 13 ans +/- rattrapage
Couverture vaccinale	Nourrissons : 94 %, Adolescents : 90 %, Rattrapage : variable selon âge
Couverture des souches	88 % (titres d'anticorps sériques bactéricides)
Efficacité directe du vaccin	Maximum 84 % (95 % immunogénicité x 88 % couverture des souches) Débute 1 mois après la 2 ^e dose chez le nourrisson
Durée de la protection	Nourrisson : 18 mois après primovaccination, 36 mois après rappel 12 mois Rappel 1-4 ans : 60 mois Adolescents et rappel 5-17 ans : 120 mois

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle britannique 2014 (Christensen et al, 2014)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Efficacité croisée sur autres sérogroupes	Oui
Efficacité indirecte (contre acquisition du portage)	30 %
Types de coûts du programme	Achat et administration des vaccins, traitement des effets indésirables
Prix du vaccin	75,00 £
Coût d'administration par dose	7,50 à 10,00 £
Perte de qualité de vie en lien avec effets indésirables du vaccin	Non prise en compte
Taux d'actualisation coûts	3,5 %
Taux d'actualisation bénéfices	3,5 %
Effet du programme sur fardeau de la maladie	Réduction de 36 % (vaccination à 2, 4 et 12 mois) à 63% (vaccination à 2, 3, 4 et 12 mois + rappel 13 ans)
Rapport coût-efficacité du programme	Entre 102 700 et 221 000 £/QALY
Rapport coût-efficacité avec analyses de sensibilité	Avec paramètres favorables : Entre 23 900 et 95 000 £/QALY Avec paramètres conservateurs : Entre 321 500 et 1 265 300 £/QALY
Commentaires	Stratégies 1 à 3 pourraient être coût-efficace à un prix du vaccin entre 3 et 7 £ (selon paramètres de base) ou entre 14 et 26 £ (paramètres favorables) Aucune stratégie coût-efficace possible avec paramètres conservateurs

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle ontarien (Tu et al, 2014)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Type de modèle	Statique
Contexte	Ontario
Population	Cohorte de 150 000 naissances avec mortalité spécifique par âge
Horizon temporel	Toute une vie (\approx 100 ans)
Perspective de l'analyse	Coût/utilité pour le payeur de taxe (système de santé)
Unité monétaire	\$ CAN 2012
Seuil coût/efficacité	50 000 \$/QALY
Fardeau de la maladie	IIM-B
Taux d'incidence	0,19/100 000 p.-a
Ajustement pour sous-notification	Non spécifié
Coûts directs de la maladie	- Traitement épisode et séquelles - Interventions de santé publique
Perte de qualité de vie en lien avec maladie	- Des patients pendant épisode aigu - Des patients avec séquelles - Des proches de patients avec séquelle majeure
Coûts indirects pour maladie	Non pris en compte
Ajustement des QALY	Non
Stratégie de vaccination	Vaccination du nourrisson à 2, 4, 6 et 12 mois
Couverture vaccinale	97 %
Couverture des souches	66 % (MATS)
Efficacité directe du vaccin	Maximum 59 % (90 % immunogénicité x 66 % couverture des souches) Débute 1 mois après 2 ^e dose chez le nourrisson
Durée de la protection	10 ans d'efficacité maximale, aucune efficacité par la suite
Efficacité croisée sur autres sérogroupes	Non prise en compte
Efficacité indirecte (contre acquisition du portage)	Non prise en compte

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle ontarien (Tu et al, 2014)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Types de coûts du programme	Achat et administration des vaccins, traitement des effets indésirables
Prix du vaccin	75,00 \$
Coût d'administration par dose	4,50 \$
Perte de qualité de vie en lien avec effets indésirables du vaccin	Des patients avec fièvre et convulsions fébriles
Taux d'actualisation coûts	5 %
Taux d'actualisation bénéfices	5 %
Effet du programme sur fardeau de la maladie	Réduction de 20 %
Rapport coût-efficacité du programme	4 476 189 \$/QALY
Rapport coût-efficacité avec analyses de sensibilité	Si immunité de groupe et couverture 78 % des souches : entre 406 349 et 1 976 447 \$/QALY selon taux d'actualisation (0 % à 5 %)
Commentaires	Avec incidence de base, programme ne peut être coût-efficace même si efficacité directe augmentée, présence d'efficacité indirecte et prix du vaccin à 0 \$ (sauf si taux d'actualisation de 0 % : programme alors coût-efficace à prix du vaccin de 4,72 \$)

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle Novartis-Canada (Novartis, 2013, non publié)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Type de modèle	Dynamique
Contexte	Canada
Population	Population de 2012 (34 880 500)
Horizon temporel	100 ans
Perspective de l'analyse	Coût/utilité sociétale (système de santé, familles et société)
Unité monétaire	\$ CAN 2012
Seuil coût/efficacité	Non spécifié
Fardeau de la maladie	IIM tous sérogroupes
Taux d'incidence	Incidence moyenne sur 5 ans entre 1995 et 2010 (donnée non spécifiée)
Ajustement pour sous-notification	Oui : 25 %
Coûts directs de la maladie	- Traitement épisode et séquelles - Éducation spécialisée des patients avec séquelles
Perte de qualité de vie en lien avec maladie	Des patients avec séquelles et leurs proches
Coûts indirects pour maladie	Perte de productivité associée aux séquelles et décès
Ajustement des QALY	Non
Stratégie de vaccination	1. Vaccination du nourrisson à 2, 4, 6 et 12 mois 2. Stratégie 1 + vaccination des adolescents avec 1 dose si primovaccination nourrisson reçue, 2 doses si non immuns (scénario de base)
Couverture vaccinale	Nourrissons : 85 %, adolescents : 80 %
Couverture des souches	B : 66%, A : non spécifié, C : 79 %, W135 : 82 %, Y : 21 %
Efficacité directe du vaccin	Maximum 65 % contre les IIM-B (98-99 % immunogénicité x 66 % couverture des souches du groupe B) et 21 à 82 % contre IIM sérogroupes B, Y et W-135 Débute après 1 ^{re} dose
Durée de la protection	< 1 an : 1/18 par mois, 1-3 ans : 1/60 par mois, > 3 ans : 1/120 par mois
Efficacité croisée sur autres sérogroupes	Oui
Efficacité indirecte (contre acquisition du portage)	33 % ou 66 %

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle Novartis-Canada (Novartis, 2013, non publié)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Types de coûts du programme	Achat et administration des vaccins, traitement des effets indésirables
Prix du vaccin	60,00 \$
Coût d'administration par dose	9,00 \$
Perte de qualité de vie en lien avec effets indésirables du vaccin	Non prise en compte
Taux d'actualisation coûts	3 % ou 3,5 %
Taux d'actualisation bénéfices	3 % ou 1,5 %
Effet du programme sur fardeau de la maladie	- Scénario de base : réduction de 79 % à 90 % - Vaccination nourrissons : réduction de 30 % à 41 %
Rapport coût-efficacité du programme	- Scénario de base : 92 983 à 311 113 \$/QALY - Vaccination nourrissons seulement : 163 549 à 607 336 \$/QALY
Rapport coût-efficacité avec analyses de sensibilité	Scénario de base avec efficacité indirecte 0 % : 354 741 \$/QALY (perspective système de santé)
Commentaires	Aucun

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle Novartis-Québec (Novartis, 2013, non publié)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Type de modèle	Dynamique
Contexte	Québec
Population	Population de 2012 (8 054 800)
Horizon temporel	100 ans
Perspective de l'analyse	Coût/utilité sociétale (système de santé, familles et société)
Unité monétaire	\$ CAN 2012
Seuil coût/efficacité	Non spécifié
Fardeau de la maladie	IIM tous sérogroupes
Taux d'incidence	Incidence moyenne sur 5 ans entre 1997 et 2010 (donnée non spécifiée)
Ajustement pour sous-notification	Oui : 25 %
Coûts directs de la maladie	- Traitement épisode et séquelles - Éducation spécialisée des patients avec séquelles
Perte de qualité de vie en lien avec maladie	Des patients avec séquelles et leurs proches
Coûts indirects pour maladie	Perte de productivité associée aux séquelles et décès
Ajustement des QALY	Non
Stratégie de vaccination	1. Vaccination du nourrisson à 2, 4, 6 et 12 mois 2. Stratégie 1 + vaccination des adolescents avec 1 dose si primovaccination nourrisson reçue, 2 doses si non immuns (scénario de base)
Couverture vaccinale	Nourrissons : 85 %, adolescents : 80 %
Couverture des souches	B : 66 %, A : non spécifié, C : 79 %, W135 : 82 %, Y : 21 %
Efficacité directe du vaccin	Maximum 65 % contre les IIM-B (98-99 % immunogénicité x 66 % couverture des souches du groupe B) et 21 à 82 % contre IIM sérogroupes B, Y et W-135 Débute après 1 ^{re} dose
Durée de la protection	< 1 an : 1/18 par mois 1-3 ans : 1/60 par mois > 3 ans : 1/120 par mois
Efficacité croisée sur autres sérogroupes	Oui

Tableau 7 Analyses économiques de la vaccination de routine avec le 4CMenB produites dans divers pays (suite)

Modèle Novartis-Québec (Novartis, 2013, non publié)	
Caractéristiques du modèle et résultats	
Efficacité indirecte (contre acquisition du portage)	33 % ou 66 %
Types de coûts du programme	Achat et administration des vaccins, traitement des effets indésirables
Prix du vaccin	60,00 \$
Coût d'administration par dose	9,00 \$
Perte de qualité de vie en lien avec effets indésirables du vaccin	Non prise en compte
Taux d'actualisation coûts	3 % ou 3,5 %
Taux d'actualisation bénéfices	3 % ou 1,5 %
Effet du programme sur fardeau de la maladie	- Scénario de base : réduction de 77 % à 90 % - Vaccination nourrissons : réduction de 28% à 39% À 5 ans/10 ans, portage 33 % : diminution de 17/28 % des cas et 25/33 % des décès
Rapport coût-efficacité du programme	-Scénario de base : 69 093 \$/QALY à 187 618 \$/QALY - Vaccination nourrissons : 98 234 à 353 266 \$/QALY
Rapport coût-efficacité avec analyses de sensibilité	- Scénario de base avec efficacité indirecte 0 % : 207 464 \$/QALY (perspective système de santé) - Scénario de base avec incidence doublée : 14 842 à 55 110 \$/QALY (perspective sociétale)
Commentaires	Scénario de base pourrait être coût-efficace si prix du vaccin à 45 \$ ou moins (perspective sociétale et taux d'actualisation 3,5 %/1,5 %) ou à 5 \$ ou moins si perspective système de santé et taux d'actualisation 3 %/3 %

Centre d'expertise
et de référence

www.inspq.qc.ca