

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE 2015**

**2015 TOU3 2114**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Pauline de MARI**

Née le 1<sup>er</sup> octobre 1986 à Montpellier

---

**Analyse des stratégies et campagnes vaccinales contre les infections  
invasives à méningocoques de sérogroupes B et C en France de 2006  
à 2015 et implications pour le futur**

---

Soutenue le 11 décembre 2015

**Directeur de thèse** : Monsieur le docteur Philipp OSTER

**JURY**

**Président** : Pr Christine ROQUES, PU-PH, Laboratoire de Bactériologie, CHU de Toulouse  
**1<sup>er</sup> assesseur** : Pr Sylvie ROGEZ, PU-PH, Laboratoire de Virologie, CHU de Limoges  
**2<sup>ème</sup> assesseur** : Dr Marie-Claire MORIN, PH, Pôle pharmacie, CHU de Toulouse  
**3<sup>ème</sup> assesseur** : Dr Philipp OSTER, médecin infectiologue, expert médical global - vaccins méningococques et pneumococques, Sanofi Pasteur

**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> octobre 2015**

**Professeurs Émérites**

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(\*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique

(\*\*) Nomination au 1<sup>er</sup> novembre 2015

## Remerciements

---

**Au Président du jury,**

**Madame le Professeur Christine ROQUES,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous en remercie sincèrement. Veuillez trouver dans ce mémoire l'expression de mon plus profond respect.

**Aux membres du jury,**

**Monsieur le Docteur Philipp OSTER, mon directeur de thèse,**

Un immense merci pour m'avoir encadré tout au long de ce travail. Merci pour m'avoir orienté vers ce sujet qui m'a beaucoup intéressé, pour ta grande disponibilité, tes relectures, tes remarques et précieux conseils qui ont fait évoluer ce travail. Tu as fait naître en moi un grand intérêt pour la vaccinologie. Merci pour avoir contribué à rendre cette dernière année d'internat aussi enrichissante qu'agréable.

**Madame le Docteur Marie-Claire MORIN,**

Je suis ravie de vous compter parmi le jury de cette thèse et je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également pour le semestre enrichissant et plaisant passé à vos côtés, pour votre encadrement, votre humanité. Je n'oublierai pas la communication orale que vous m'avez permis de réaliser, merci.

**Madame le Professeur Sylvie ROGEZ,**

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

\*\*\*

**A Messieurs les Docteurs Muhamed-Kheir Taha et Jean-Philippe Leroy,**

Un grand merci pour avoir accepté d'apporter votre expertise à cette thèse. Nos échanges, vos remarques et conseils avisés, votre disponibilité ont beaucoup apporté à ce travail.

**A toutes les équipes avec lesquelles j'ai travaillé au cours de mon internat.**

Je dédie en partie cette thèse au Dr Jacques Caron, parti trop tôt... Votre professionnalisme, votre humanité et votre implication dans la formation des internes m'auront marqué.

Merci à Isabelle Ouvry, pour son encadrement et sa gentillesse lors de ma dernière année d'internat.

**A ma famille,**

**A mes parents,**

Merci pour votre amour, votre soutien, les valeurs que vous m'avez transmises et que vous retrouverez en partie dans cette thèse. Votre présence aujourd'hui est très importante à mes yeux.

Merci pour tout, Maman, tes encouragements à toute épreuve, ton optimisme... Papa, nos longues discussions... tout ce que vous m'apportez. C'est grâce à vous si j'en suis là, je vous dédie ce travail.

Merci également à Jean-Louis, plein d'humour et de gentillesse et à Carine et Tancrede, que je continue à découvrir avec plaisir.

**A ma grand-mère,**

Ton amour, ta joie de vivre et ton soutien me sont chers. C'est aussi grâce à toi que j'en suis arrivée là. Que de bons souvenirs lors des escales St-Giloises pendant mes années fac à Montpellier, et tant d'autres à construire. Ta présence aujourd'hui me ravit.

**A mon frère, Camille,**

Il n'y a pas de mot pour dire à quel point notre complicité, notre lien fraternel et notre entre-aide me sont chers. Merci pour ton humour, ton dynamisme, ta bienveillance, tes conseils et soutien malgré la distance. Un grand merci à toi et à Laure, ma super belle-soeur, d'être venus jusqu'à moi depuis Londres aujourd'hui.

**Au reste de ma famille,**

Vivement le prochain weekend cousins qui se promet épique comme à l'habitude. Merci Anton et Kéana pour votre joie de vivre et votre folie !

**Aux amis,**

**Au quatuor Ginie, Célia, Sab & Pauline,**

Je pourrais écrire une thèse (un roman plutôt) sur nos aventures ! Tant de souvenirs en tête, de la fac à Montpellier à aujourd'hui, et plein d'autres à construire. Ginie, je n'oublierai jamais notre duo d'entre-aide pour la préparation au concours de l'internat (et les 5 mois qui en suivirent, dans un autre registre), merci. Célia, souvenirs probyens obligent, tu resteras ma voisine à vie, même depuis

la Suisse. Sab, merci pour ta bonne humeur et ton énergie, toujours contagieuses. Longue vie à notre amitié !

**Aux amis Erasmus,**

Mon amie irlandaise Nóri, ma coloc et amie allemande Monica et tous les copains rencontrés lors de cette mémorable année 2009 à Cork.

**Aux amis bordelais,**

Une amitié construite dès les 15 premiers jours de l'internat, un premier semestre inscrit dans les annales ! Merci Fanny et Caro pour ce trio plein d'humour à Haut-Lévêque. Merci ma Lulu et ma Soso pour notre semestre sous le signe de l'humour et de la folie (merci à Barnab' au passage). Merci à Bubu (à la cracotte-mania) et Marie, Anne mon petit bouchon, Clément, Paul Pierre, Maxime, Louis pour votre bonne humeur et votre amitié. Même si nous sommes éparpillés, j'espère vraiment que l'on continuera à se voir.

**Aux amis toulousains,**

Angèle mon clouni qui a ensoleillé mon 2<sup>ème</sup> semestre à Toulouse. Merci pour ton amitié. Tes conseils et tes encouragements pour ce travail de thèse ont beaucoup compté. Les co-internes à Purpan, Jeanne, Justine, Jen, Anne-so, merci pour votre humour et votre joie de vivre. Fanny, Clément, Léa, Jean, Laure, Sandra, Patrick, Diane, Alissia, Brice, Julien, Olivia, hâte de faire plus de weekends dans votre bonne humeur contagieuse. Manu (Bories et Retho), Morgane, Serri, Anne-Lise, je suis contente de vous connaître.

**Aux amis lyonnais,**

Un grand merci à Justine et Marie pour leurs conseils et leur soutien pendant cette année de rédaction de thèse. Votre présence aujourd'hui me touche, je suis contente de vous connaître. Merci aux autres belles rencontres de cette dernière année d'internat : Céline, Linda, Manu, Roger, Carole, Hugo, Camille, Carole, Mayeul, Riri.

Aux copains musiciens, à ceux que j'ai oubliés,

Et surtout merci à mon amour, mon Camille, pour ton optimisme et ta bonne humeur en toutes circonstances. Merci pour ton amour, tes attentions, ton humour depuis 3 ans. Tes encouragements, tes relectures et ta patience ont été précieux lors de cette année. J'ai hâte qu'on écrive la suite de notre histoire.

## Table des matières

---

<b>Introduction</b> .....	<b>12</b>
<b>I. Les Infections Invasives à Méningocoque (IIM) et leur prévention</b> .....	<b>14</b>
A. Les Infections Invasives à Méningocoque (IIM) .....	14
1. Le méningocoque .....	14
2. Aspects cliniques des IIM .....	15
3. Epidémiologie des IIM .....	16
B. Prévention des IIM .....	18
<b>II. Méthodologie de l'analyse</b> .....	<b>22</b>
A. Recherche bibliographique .....	22
B. Consultation d'experts .....	23
<b>III. Campagnes de vaccination contre les IIM de séro groupe B en Seine-Maritime, dans la Somme et dans les Pyrénées-Atlantiques de 2006 à 2014</b> .....	<b>25</b>
A. Caractéristiques et étapes clés des campagnes vaccinales contre les hyper endémies d'IIM de séro groupe B .....	25
1. 2003-2006 : de l'émergence de l'alerte à la décision d'une campagne vaccinale .....	25
2. Une situation inhabituelle et relevant de l'urgence .....	28
3. Etapes clés dans l'évolution de la stratégie vaccinale.....	31
4. Dispositif de surveillance renforcée et suivi proactif de pharmacovigilance .....	51
5. Dispositif de mise en œuvre de la campagne vaccinale.....	53
6. Couverture vaccinale .....	56
7. Déterminants de l'absence d'adhésion.....	57
B. Analyse .....	60
1. Premières décisions face à l'urgence de la situation .....	60
2. Une stratégie vaccinale rapidement conditionnée par la disponibilité en MenBvac® .....	61
3. Une stratégie vaccinale constamment réévaluée en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique, des nouvelles données sur le MenBvac® et du calendrier de livraison du vaccin.....	62
4. Simplification du schéma vaccinal en 2008 et retour au schéma à 4 doses en 2011 .....	63
5. Une hyper endémie suivant une dynamique temporo-spatiale à appréhender avec des contraintes sur la disponibilité en MenBvac® .....	64
6. Surveillance épidémiologique, évaluation de l'impact épidémiologique de la campagne vaccinale et pharmacovigilance renforcée .....	67
7. Un dispositif de campagne novateur, s'étant adapté à l'évolution des recommandations (cf III.A.3.e).....	68
8. Mise en évidence des déterminants de l'absence d'adhésion à la campagne vaccinale.....	69
9. Bilan .....	69
<b>IV. Recommandations sur l'utilisation du vaccin 4CMenB (Bexsero®)</b> .....	<b>71</b>
A. AMM et recommandations du HCSP en France.....	71
B. Introduction du 4CMenB dans le programme national de vaccination anglais .....	72
C. Epidémiologie des IIM B et couverture potentielle du 4CMenB vis-à-vis des souches circulant en France et au Royaume-Uni .....	72
D. Arguments de la stratégie française .....	73
E. Arguments de la stratégie anglaise .....	75
F. Réflexion sur les différences de stratégie.....	76
G. Bilan .....	78

<b>V. Vaccination généralisée contre les IIM de séro groupe C .....</b>	<b>80</b>
A. Historique de la mise en place du programme de vaccination contre les IIM C en population générale	80
1. 1992 à 2009 : fluctuations cycliques de l'incidence des IIM C, hyper endémies et campagnes vaccinales ciblées .....	80
2. 2009 : 1 <sup>ères</sup> recommandations en population générale .....	81
3. 2012 : émergence d'une nouvelle souche clonale hypervirulente dans le Finistère .....	85
4. 2013 : nouveaux cas dans le Finistère et dans d'autres départements bretons.....	89
5. 2013 : introduction d'une souche particulière dans le milieu des HSH (hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes) .....	89
6. 2014 : adaptation de la stratégie vaccinale en situation de pénurie de vaccins.....	91
7. Données de couverture vaccinale .....	93
B. Analyse .....	93
1. Une stratégie basée sur une couverture vaccinale élevée, non obtenue .....	93
2. Discussion du choix de la stratégie vaccinale.....	94
3. Conséquences de l'absence d'immunité collective due à la couverture vaccinale insuffisante.....	94
4. Causes d'une couverture vaccinale insuffisante .....	95
5. Stratégie vaccinale et place de la prévention .....	100
6. Rôles de la surveillance épidémiologique et de la pharmacovigilance .....	101
7. Bilan .....	102
<b>VI. Discussion .....</b>	<b>103</b>
A. Gestion des hyper endémies d'IIM de séro groupe B.....	103
B. Mise en place d'un programme de vaccination en population générale.....	104
C. Complexité de la détermination du rapport bénéfice/risque nécessaire à l'élaboration des recommandations .....	105
D. Une couverture vaccinale à optimiser .....	106
E. Articulation entre recommandation et décision politique – Question de la responsabilité de la décision.....	108
F. Importance de la communication .....	110
G. Dispositif de pharmacovigilance .....	111
H. Dispositif de vaccination .....	112
I. Problématiques de production des vaccins contre les IIM B ou C .....	114
J. Importance de la synchronisation des activités au moment du lancement des campagnes vaccinales	115
K. Limites de cette analyse.....	115
<b>Conclusion .....</b>	<b>117</b>
Bibliographie.....	120
Annexes.....	130
<u>Annexe 1</u> : Dépliant promotionnel. Vaccination méningites et septicémies à méningocoque C. Institut National de Promotion et d'Education pour la Santé (INPES). Mars 2011 [150] .....	130
<u>Annexe 2</u> : Brochure promotionnelle. Méningite. Les 5 bonnes raisons de se faire vacciner contre les infections à méningocoque C. Institut National de Promotion et d'Education pour la Santé (INPES). Juillet 2013. [151] .	132

## Abréviations

---

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps de 1999 à 2012, ANSM depuis 2012)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (Le terme ANSM a été utilisé dans l'ensemble de ce travail pour plus de lisibilité, s'agissant de l'abréviation de l'Agence en place depuis 2012. Cependant, de 1999 à 2012, l'Agence en place était l'Afssaps).

ARS : Agence Régionale de Santé

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cire : Cellule interrégionale d'épidémiologie

CNR : Centre National de Référence

CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (suppression effective en 2006)

CTV : Comité Technique des Vaccinations

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (suppression en 2010)

DGS : Direction Générale de la Santé

GSK : GlaxoSmithKline

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

hSBA : human complement Serum Bactericidal Activity (méthode de dosage de l'activité bactéricide des sérums utilisant du sérum humain comme source de complément)

HSH : Hommes ayant des relations Sexuelles avec d'autres Hommes

IIM : Infection Invasive à Méningocoque

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

InVS : Institut de Veille Sanitaire

JCVI : Joint Committee on Vaccination and Immunization

MATS : Meningococcal Antigen Testing System

NIPH : Norwegian Institute of Public Health

NoMA : Norwegian Medicines Agency

OMV : Outer Membrane Vesicles

PMI : Protection Maternelle Infantile

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

## Tableaux et figures

### TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Vaccins disponibles en France et leurs recommandations en 2015.....	19
<u>Tableau 2</u> : Principaux autres vaccins utilisés dans le monde en 2015.....	20
<u>Tableau 3</u> : Données de persistance de l'immunité vaccinale contre le méningocoque B :14 :P1.7,16 obtenues lors de la 1ère étude d'immunogénicité. <sup>66 68</sup> .....	48
<u>Tableau 4</u> : Données de persistance de l'immunité vaccinale contre le méningocoque B :14 :P1.7,16 obtenues lors de la 2 <sup>ème</sup> étude d'immunogénicité. <sup>66</sup> .....	49
<u>Tableau 5</u> extrait du Résumé des Caractéristiques du Produit du 4CMenB - Tableau 1 : résumé de la posologie <sup>78</sup> .....	71
<u>Tableau 6</u> : Vaccination méningococcique C : taux de couverture vaccinale par groupe d'âge et par an de 2011 à 2014. Adapté de : InVs. Méningocoque C. Données de remboursements par groupe d'âge <sup>8</sup> .....	93

### FIGURES

<u>Figure 1</u> : Bactéries Neisseria meningitidis adhérant à la surface de cellules épithéliales. Image extraite de La lettre de l'Institut Pasteur, Numéro 75, décembre 2011, « Les méningites » <sup>14</sup> .....	14
<u>Figure 2</u> : Taux de notification des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 1999-2014. Figure extraite de InVs - Infections Invasives à Méningocoques - Données épidémiologiques - Analyse détaillée <sup>20</sup> .....	17
<u>Figure 3</u> : Distribution des cas d'infections invasives à méningocoques par sérogroupes (pour les cas avec sérogroupes connus) et par groupes d'âge, France entière, 2014. Figure extraite de InVs - Infections Invasives à Méningocoques - Données épidémiologiques - Analyse détaillée <sup>20</sup> .....	18
<u>Figure 4</u> : Affiche de la Préfecture et de la Ddass de Seine-Maritime à destination de la population du département – 2006 <sup>65</sup> .....	29
<u>Figure 5</u> : 3 zones de Seine-Maritime et de la Somme identifiées comme foyers d'hyper endémie d'IIM B :14 :P1.7,16. Figure adaptée de: Cas confirmés d'IIM B :14 :P1.7,16 survenus en Seine Maritime et dans la Somme en 2008. ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. Données de l'InVS. <sup>43</sup> .....	30
<u>Figure 6</u> : Cas confirmés d'IIMB :14 :P1.7,16 survenus en Seine Maritime et dans la Somme en 2006. Figure extraite de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. Données de l'InVS. <sup>43</sup> .....	32
<u>Figure 7</u> : Evolution des recommandations et populations ciblées lors de la campagne vaccinale méningococcique B en Seine-Maritime et dans la Somme : 2006 à 2007. Figure adaptée de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. <sup>43</sup> .....	33
<u>Figure 8</u> : Zones I et II de Seine-Maritime identifiées comme foyers d'hyper endémie d'IIM B14 :P1.7,16. Figure adaptée de: cas confirmés d'IIM B :14 :P1.7,16 survenus en Seine Maritime et dans la Somme en 2008. ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. Données de l'InVS. <sup>43</sup> .....	37

<u>Figure 9</u> : Evolution des recommandations et populations ciblées lors de la campagne vaccinale méningococcique B en Seine-Maritime et dans la Somme : 2006 à 2008. Figure adaptée de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. <sup>43</sup> .....	38
<u>Figure 10</u> : Evolution des recommandations et populations ciblées lors de la campagne vaccinale méningococcique B en Seine-Maritime et dans la Somme : 2006 à 2009. Figure adaptée de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. <sup>43</sup> .....	39
<u>Figure 11</u> : Evolution des recommandations et populations ciblées lors de la campagne vaccinale méningococcique B en Seine-Maritime et dans la Somme : 2006 à 2011. Figure adaptée de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. <sup>43</sup> .....	42
<u>Figure 12</u> : Cantons concernés par la campagne de vaccination contre les IIM B :14 :P1-7,16 dans les Pyrénées-Atlantiques en 2013 et 2014. Figure extraite de : site internet de l'ARS Aquitaine. Vaccination contre la méningite B14 sur les cantons de Lagor et de Navarrenx, Pyrénées-Atlantiques. <sup>76</sup> .....	45
<u>Figure 13</u> : 3 zone de Seine-Maritime et de la Somme identifiées comme foyers d'hyper endémie d'IIM B14 :P1-7,16 et zone résiduelle II/III d'hyper endémie. Figure adaptée de: cas confirmés d'IIM B :14 :P1-7,16 survenus en Seine Maritime et dans la Somme en 2012. ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. Données de l'InVS. <sup>43</sup> .....	47
<u>Figure 14</u> : Evolution des recommandations et populations ciblées lors de la campagne vaccinale méningococcique B en Seine-Maritime et dans la Somme : 2006 à 2014. Figure adaptée de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. <sup>43</sup> .....	50
<u>Figure 15</u> : Affiche distribuée à l'occasion de la campagne de vaccination méningococcique C dans le Finistère. Agence Régionale de Santé Bretagne. Octobre 2012 <sup>116</sup> .....	88

## Introduction

Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont des maladies rares, graves, à l'épidémiologie imprévisible. Malgré une prise en charge adéquate, la létalité reste élevée en France (10% pour les méningites, 20 à 30% pour les septicémies à méningocoque selon les années).<sup>1</sup> Les souches de sérogroupes B et C sont responsables de la majorité des cas d'infections invasives à méningocoque en France.<sup>2</sup>

Cette dernière décennie a été marquée par des épisodes douloureux comme l'hyper endémie d'IIM de séro groupe B ayant sévi en Seine-Maritime, dans la Somme puis dans les Pyrénées-Atlantiques, de 2003 à 2014.<sup>3</sup> Cette situation d'urgence a fait appel à des moyens d'exception comme l'utilisation d'un vaccin norvégien de type *Outer Membrane Vesicles* (le MenBvac®), sans Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France. Des dispositifs novateurs ont été utilisés pour lutter contre cette situation exceptionnelle.<sup>4</sup> En janvier 2013, la protection vaccinale contre les IIM B a connu une avancée avec l'AMM européenne d'un nouveau vaccin recombinant contre le méningocoque B (le 4CMenB). En France, des discussions autour de la mise en place éventuelle d'une vaccination généralisée méningococcique B se sont tenues.<sup>5</sup>

Cette dernière décennie a également été marquée par l'implémentation d'un programme de vaccination généralisée contre les IIM C à partir de 2009. Ce programme a été initié lorsque le taux d'incidence des IIM C en France était l'un des plus élevés d'Europe (certains pays voisins ayant implémenté des programmes de vaccination des années auparavant) et lorsque des phénotypes particulièrement virulents avaient émergé.<sup>6</sup> Les premières recommandations ont été élaborées au moment de la crainte d'une pandémie grippale H1N1 (une association spatio-temporelle entre grippe et IIM étant démontrée<sup>7</sup>).<sup>6</sup> Le programme vaccinal contre les IIM C a ensuite démarré dans le contexte des répercussions négatives dans l'opinion publique de la campagne contre la grippe H1N1. Au 31 décembre 2014, la couverture vaccinale avec le vaccin monovalent méningococcique conjugué C est encore insuffisante, comme c'est le cas pour d'autres vaccins en France. Le taux de couverture vaccinale est le plus élevé chez les nourrissons de 24 mois (64%) mais il est particulièrement bas chez les 20-25 ans (5,4%) et dans une moindre mesure chez les 15-19 ans (20,5%).<sup>8</sup> <sup>9</sup> Une bonne couverture vaccinale est pourtant indispensable à la mise en place d'une protection (ou immunité) de groupe protégeant les individus non vaccinés, également à risque d'IIM. Cette approche constitue la base de la stratégie vaccinale mise en œuvre.<sup>6</sup>

La diversité des situations et problématiques rencontrées au travers des expériences vaccinales contre les IIM B et C ces 9 dernières années ainsi que le recul obtenu en 2015 ont motivé un travail d'analyse des stratégies vaccinales et de leur mise en œuvre de 2006 à 2015. Concernant le recul obtenu, l'année 2014 a marqué la fin des campagnes vaccinales contre les IIM B en Seine-Maritime, dans la Somme et dans les Pyrénées-Atlantiques. D'autre part, on dispose en 2015 de 6 ans de recul sur le programme de vaccination méningococcique C. De plus, une analyse globale des différentes expériences rencontrées (stratégies vaccinales et applications sur le terrain, vaccination contre les IIM B et C) n'a pas été retrouvée dans la littérature. Un retour d'expérience de la campagne de vaccination méningococcique B réalisée en Seine-Maritime a été effectué en 2007 mais un tel retour ne semble pas avoir été entrepris au lendemain de l'arrêt des campagnes, sur la période globale 2006-2014.

Ainsi, ce travail consiste à analyser les stratégies vaccinales élaborées et leur mise en application dans la lutte contre les IIM B et C, de 2006 à 2015. L'objectif est de mettre en évidence les points forts et les difficultés rencontrées afin de tenter de dégager les « leçons » pouvant être tirées et les implications pour le futur.

Dans une première partie, les IIM et leur prévention seront présentées. Une deuxième partie livrera les éléments principaux de méthodologie de l'analyse. Puis, les campagnes de vaccination contre les IIM B réalisées en Seine-Maritime, dans la Somme et dans les Pyrénées-Atlantiques de 2006 à 2014 seront analysées en III. L'étude de la vaccination contre les IIM B sera poursuivie en IV avec la discussion autour des recommandations du vaccin recombinant méningococcique B 4CMenB. Une cinquième partie sera ensuite consacrée au programme de vaccination généralisée contre les IIM C, mis en place en 2009. Enfin, les principaux points issus de l'analyse seront discutés dans une sixième partie en tentant de dégager les implications des situations analysées pour le futur.

L'utilisation des vaccins méningococciques tétravalents ACWY n'est pas l'objet de ce travail, bien que les recommandations associées soient décrites en I. Elle demeure non moins importante, dans la lutte contre les IIM de sérogroupes A, W et Y en particulier.

# I. Les Infections Invasives à Méningocoque (IIM) et leur prévention

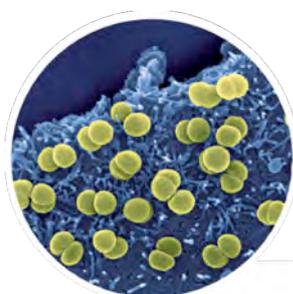
## A. Les Infections Invasives à Méningocoque (IIM)

### 1. Le méningocoque

Le méningocoque (*Neisseria meningitidis*) est une bactérie cocci Gram négatif à réservoir exclusivement humain, le plus souvent retrouvé comme espèce commensale du rhinopharynx. Le germe possède une capsule polysidique qui détermine son sérotype. Parmi les douze sérotypes décrits, les souches des sérotypes A, B, C, Y et W135 sont les plus retrouvées dans les IIM.<sup>1 2 10-12</sup>

Le méningocoque est un germe fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur. Sa transmission est aérogène, par les sécrétions rhino-pharyngées d'un sujet infecté. Le risque de transmission dépend de la nature et de la durée de l'exposition. Un contact de plus d'une heure, à moins de 1 mètre en face à face favorise la transmission. L'acquisition d'un méningocoque conduit la plupart du temps à une colonisation du rhinopharynx asymptomatique, retrouvée principalement chez des adolescents. Le portage peut-être transitoire, intermittent ou persistant. Dans de rares cas, l'acquisition de *Neisseria meningitidis* donne lieu à une IIM, les facteurs de survenue étant liés à la virulence de la souche et/ou à la susceptibilité de l'hôte (altération des défenses immunologiques, en particulier de la voie du complément ; état de la muqueuse respiratoire, en particulier après une grippe). Des facteurs environnementaux sont aussi à prendre en compte : le risque de dissémination des souches augmente avec certaines conditions environnementales comme le tabagisme et la promiscuité (en milieu carcéral ou lors de pèlerinages par exemple). Les études génotypiques et phénotypiques ont montré que les souches isolées de malades diffèrent génotypiquement et phénotypiquement des souches isolées du portage asymptomatique.<sup>1 2 10-13</sup>

*Figure 1 : Bactéries Neisseria meningitidis adhérant à la surface de cellules épithéliales. Image extraite de La lettre de l'Institut Pasteur, Numéro 75, décembre 2011, « Les méningites »<sup>14</sup>*



## 2. Aspects cliniques des IIM

Les IIM sont caractérisées par la présence du méningocoque dans un site anatomique normalement stérile. Leur diagnostic est confirmé par l'isolement en culture ou une PCR positive. La détermination du sérotype et le typage de la souche permettent d'adapter les mesures préventives.<sup>2</sup>

On distingue deux formes cliniques principales d'IIM. La forme la plus fréquente est la méningite, dont la létalité en France se situe autour de 10%. Après colonisation de la muqueuse rhinopharyngée et translocation dans le sang, le méningocoque résiste aux défenses de l'organisme et se multiplie. Des attributs spécifiques lui permettent ensuite de traverser la barrière hémato-méningée. Le germe se multiplie alors dans le Liquide Cérébro-Spinal (LCS). La seconde forme clinique d'IIM est plus rare. Il s'agit de méningococcémies non obligatoirement associées à des méningites, qui peuvent se compliquer de *purpura fulminans* et de choc septique mortel. Les bactériémies initiales associées sont élevées et même en cas de prise en charge précoce, ces formes peuvent conduire à la mort (20 à 30% de létalité selon les années) ou laisser des séquelles importantes comme des pertes de substances cutanées ou des amputations. Le traitement antibiotique, céphalosporine de troisième génération en administration parentérale, est efficace à la phase précoce de dissémination des bactéries. En revanche, aucun traitement spécifique ne peut contrer la cascade inflammatoire du choc septique pouvant survenir en quelques heures. Un algorithme diagnostique rigoureux et urgent est donc nécessaire pour la mise en place du traitement spécifique et des mesures prophylactiques de l'entourage du malade. Par ailleurs, d'autres formes cliniques plus rares doivent être connues et recherchées, comme les arthrites, péricardites, pleurésies, pneumonies invasives confirmées par la découverte d'une bactériémie.<sup>1 2 10 12 15 16</sup>

Les IIM sont d'apparition soudaine et d'évolution rapide. Les premiers symptômes surviennent dans les 4 à 6h en moyenne. Ils sont généralement non spécifiques : fièvre, irritabilité, nausées ou vomissements, somnolence, perte d'appétit, maux de gorge, courbatures (liste non exhaustive). Des signes précoces de sepsis sont parfois retrouvés. Les premiers signes caractéristiques apparaissent entre 12 et 15h en moyenne : rash hémorragique, raideur de la nuque, photophobie. La confusion ou delirium, la perte de la conscience et la mort surviennent entre 15 et 24 heures en moyenne. L'évolution rapide impose un diagnostic rapide, pouvant être difficile à obtenir compte-tenu du délai d'apparition des symptômes caractéristiques.<sup>15 17</sup>

Le temps médian avant l'hospitalisation est de 19h. L'individu infecté est contagieux 10 jours avant l'hospitalisation jusqu'à la première administration parentérale de ceftriaxone ou d'un autre antibiotique efficace sur le portage.<sup>2 15</sup>

### 3. Epidémiologie des IIM

Les IIM sévissent sous forme de cas sporadiques (5 à 10 cas pour 100 000 habitants en moyenne dans le monde) ou d'épidémies. Dans les pays industrialisés, les cas sporadiques sont majoritaires. Les IIM sont dues à des phénotypes et génotypes variés, avec une prédominance de souches des sérogroupes B, C, Y et W. Dans les zones hyper endémiques (jusqu'à 500 cas pour 100 000 habitants), en particulier d'Afrique subsaharienne (« ceinture de la méningite cérébro-spinale »), les méningococcies surviennent de façon périodique, chaque année à la saison sèche de décembre à mai. Des épidémies de méningites sont dues à des génotypes homogènes, principalement des souches des sérogroupes A, W et plus récemment X, connaissant une expansion clonale. L'émergence de souches du séro groupe W135 appartenant au complexe clonal ST11 (généralement plutôt associé au séro groupe C) a été responsable d'une épidémie disséminée par les pèlerins de la Mecque en 2000-2001.<sup>11 15</sup>

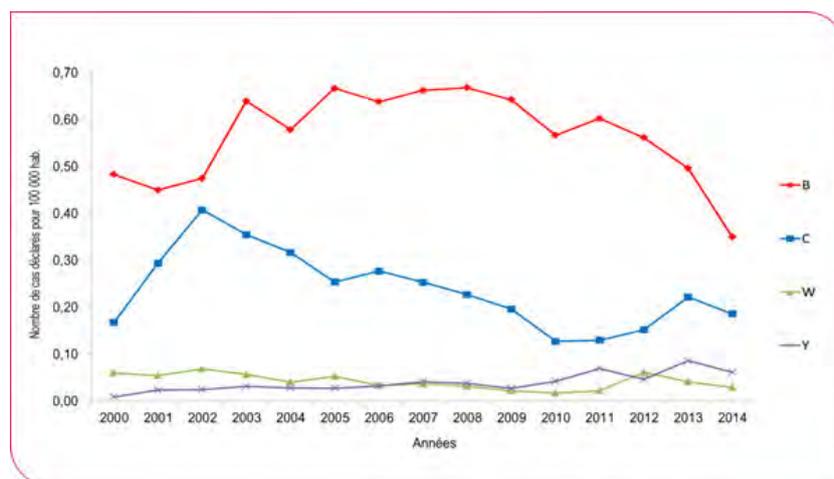
En Europe, le réseau de surveillance European Invasive Bacterial Infection Surveillance (EU-IBIS) et le European Centre for Disease Prevention & Control (ECDC) permettent une bonne caractérisation de l'épidémiologie des IIM. L'incidence est de 0,68 cas pour 100 000 habitants en 2012 (le nombre de cas confirmés par pays varie de 0,11 à 1,77 pour 100 000 habitants). Bien que les IIM soient rares en Europe, la létalité est de 10% et les séquelles à long terme sont fréquentes chez les survivants. Les souches de sérogroupes B et C sont responsables de la plupart des IIM, avec une prédominance du séro groupe B. Une augmentation des IIM Y est observée, plaçant ce séro groupe en 3<sup>ème</sup> position après les sérogroupes B et C. Une souche de séro groupe C hyper virulente ST-11 a circulé dans plusieurs pays européens dont le Royaume-Uni, l'Irlande, les Pays-Bas, l'Espagne, le Portugal et la Belgique dans les années 1999-2000. Le Royaume-Uni est le premier pays à avoir introduit la vaccination en 1999. Les résultats ont été très satisfaisants et l'épidémie a pu être contrôlée. Les autres pays ont à leur tour initié des programmes de vaccination en population générale contre les IIM C. Ces initiatives expliquent en partie la tendance à la baisse de l'incidence des IIM observée ces 10 dernières années en Europe. Les IIM B sévissent principalement sous forme d'épidémies occasionnelles dues à l'augmentation d'incidence d'une seule souche (comme la souche B :14 :P1.7,16, ST-32 responsable d'hyper endémie en Seine-Maritime et dans la Somme de 2003 à 2014). Le séro groupe A a quasiment disparu de l'Europe de l'Ouest.<sup>11 18 19</sup>

En France, le suivi épidémiologique repose sur la déclaration obligatoire et la caractérisation des souches invasives par le Centre National de Référence (CNR) des méningocoques. La plupart des cas surviennent de façon sporadique. Depuis plus de 20 ans, l'incidence annuelle des IIM se situe autour de 1,2 cas pour 100 000 habitants (entre 500 et 700 cas d'IIM déclarés par an). Une baisse

d'incidence a été observée pour l'année 2014, avec un taux de 0,72 pour 100 000 habitants (426 IIM notifiées). L'incidence varie selon les départements. Des foyers d'hyper endémie peuvent persister plusieurs années dans certains départements, comme l'hyper endémicité des IIM B :14 :P1.7,16 rencontrée en Seine-Maritime et dans la Somme de 2003 à 2014.<sup>2 20</sup>

Les souches de sérogroupes B et C sont responsables de la majorité des cas d'IIM (sur la période 2008-2012 : moyenne respective de 71% et 19% des cas ; pour l'année 2014 : respectivement 55,8% et 29,6% des cas). La fréquence des IIM C connaît des fluctuations cycliques plus marquées que celle des IIM B. En 2014, 9,7% des cas sont dus au séro groupe Y et 4,5% au séro groupe W (ayant émergé en 2000). Les autres sérogroupes restent exceptionnels (A, X, 29<sup>E</sup> etc.). Comme le montre la Figure 2, le nombre d'IIM de séro groupe B suit une tendance à la baisse depuis 3 ans. Une diminution du taux de notification des IIM C est observée entre 2013 et 2014 mais elle n'est pas statistiquement significative.<sup>2 20</sup>

*Figure 2 : Taux de notification des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 1999-2014. Figure extraite de InVs - Infections Invasives à Méningocoques - Données épidémiologiques - Analyse détaillée<sup>20</sup>*

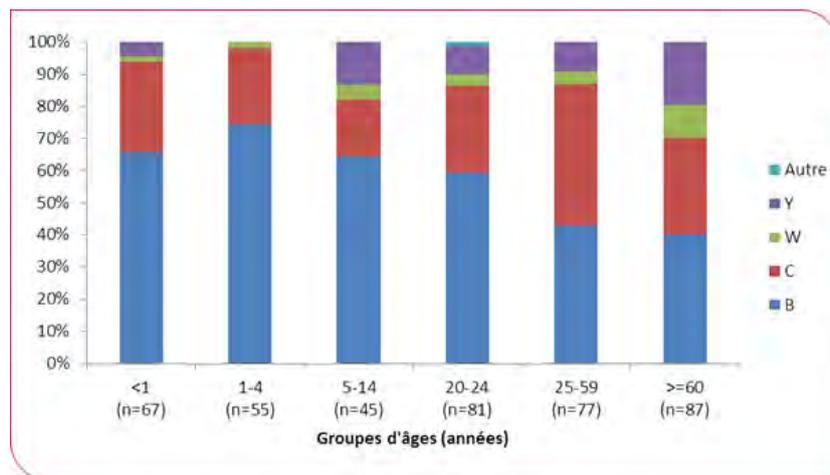


Par ailleurs, quatre complexes clonaux (cc) sont prédominants : cc11 (19% en 2012), cc41/44 (17%), cc32 (16%) et cc269 (11%).<sup>2</sup>

Les sujets jeunes, non immuns, venant d'acquérir une souche invasive sont les principaux touchés par les IIM. Sur la période 2008-2012, les groupes d'âges présentant les plus forts taux d'incidence sont les nourrissons de moins de 1 an (10,6/100 000 habitants), les 1-4 ans (3,9/100 000 habitants) et les 15-19 ans (2,3/100 000 habitants). Pour l'année 2014, 2 pics d'incidence sont observés : chez les nourrissons de moins de 1 an (8,9/100 000 habitants) et les jeunes adultes de 18-20 ans (1,5/100 000 habitants). Comme l'illustre la Figure 3, en 2014, le séro groupe B prédominait dans toutes les classes d'âge, excepté chez les individus de 25-59 ans et 60 ans et plus. La proportion des IIM C variait de

18% chez les 5-14 ans à 44% chez les 25-59 ans. Celle des IIM W variait entre 1 et 10%. La part des IIM Y la plus importante était retrouvée chez les plus de 60 ans. Entre 2010 et 2014, une augmentation significative des taux de notification des IIM C a été observée chez les moins de 1 an et les 25-59 ans. Dans ce dernier groupe, le nombre de cas d'IIM C en 2014 a atteint celui des IIM B.<sup>2 20</sup>

*Figure 3 : Distribution des cas d'infections invasives à méningocoques par sérogroupes (pour les cas avec sérogroupes connus) et par groupes d'âge, France entière, 2014. Figure extraite de InVs - Infections Invasives à Méningocoques - Données épidémiologiques - Analyse détaillée<sup>20</sup>*



Par ailleurs, une saisonnalité des IIM existe. On constate généralement un pic annuel d'incidence en février ou mars.<sup>2</sup>

Un *purpura fulminans* est retrouvé dans la majorité des formes sévères. Celui-ci a été rapporté pour près de 30% des cas déclarés entre 2008 et 2012 (et 27% en 2014). La létalité est plus importante :

- en présence de *purpura fulminans* qu'en absence (22% vs. 4%,  $p < 0,001$  sur la période 2008-2012) ;
- pour les IIM C (principalement du complexe clonal cc11) que pour les IIM B (14% vs. 9%,  $p < 0,01$  sur la période 2008-2012).<sup>2 20</sup>

## B. Prévention des IIM

Les vaccins disponibles en France et leurs recommandations en 2015 sont présentés dans le [Tableau 1](#). Les principaux autres vaccins utilisés en 2015 dans le monde figurent au [Tableau 2](#).

Tableau 1: Vaccins disponibles en France et leurs recommandations en 2015

	Dénomination (laboratoire)	Recommandations
Vaccins méningococciques monovalents conjugués C	<p><b>Neisvac</b><sup>®</sup> (Pfizer)<sup>21</sup></p> <p><b>MenjugateKit</b><sup>®</sup> (GlaxoSmith Kline)<sup>22 23</sup></p> <p><b>Meningitec</b><sup>®</sup> (Nuron)<sup>24</sup></p>	<p><b>Vaccination systématique avec une seule dose de vaccin :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des nourrissons âgés de <b>12 mois</b></li> <li>- des individus <b>entre 1 et 24 ans révolus : extension transitoire</b> durant la période initiale de mise en place de la stratégie vaccinale et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe.<sup>6</sup></li> </ul>
Vaccins méningococciques tétravalents conjugués ACWY	<p><b>Nimenrix</b><sup>®</sup> (Pfizer)<sup>25 26</sup></p> <p><b>Menveo</b><sup>®</sup> (GlaxoSmith Kline)<sup>27</sup></p>	<p>L'utilisation des vaccins méningococciques tétravalents conjugués ACWY est préférée à celle des vaccins méningococciques non conjugués (Vaccin méningococcique A+C polysidique<sup>®</sup> et Mencevax<sup>®</sup>), <b>dès l'âge autorisé par leurs AMM : 1 an pour le Nimenrix<sup>®</sup> et 2 ans pour le Menveo<sup>®</sup>, pour les personnes suivantes :</b></p> <p><b>*les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;</b></p> <p><b>*les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W135 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de sérotype A, Y ou W135</li> <li>- ou se rendant au pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah) ou dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W135, notamment la ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne dans les conditions suivantes : au moment de la saison sèche ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, avec un contact étroit et prolongé avec la population locale. La vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ ;</li> </ul> <p><b>*les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérotypes de méningocoque :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;</li> <li>- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (Soliris<sup>®</sup>) ;</li> <li>- les personnes porteuses d'un déficit en properdine ou celles ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;</li> <li>- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.<sup>28 29</sup></li> </ul>
Vaccins méningococciques polysidiques	<p><b>Vaccin méningococcique A+C polysidique</b><sup>®</sup> (Sanofi Pasteur MSD)<sup>30</sup></p> <p><b>Mencevax</b><sup>®</sup> (Pfizer) : vaccin tétravalent ACYW135<sup>26 31</sup></p>	<p><b>Vaccin méningococcique A+C polysidique<sup>®</sup> :</b> dans les situations évoquées ci-dessus (liste des personnes relevant d'une vaccination par un vaccin tétravalent ACWY), pour les nourrissons âgés de 6 à 12 mois dans l'unique objectif d'une protection contre les infections invasives à méningocoque du groupe A (les vaccins méningococciques tétravalents conjugués ACWY n'ayant pas d'AMM dans cette tranche d'âge).</p> <p>Dans cette situation, l'avantage de cette vaccination précoce doit être pesé au regard des risques théoriques liés à l'induction d'une hyporéactivité lors de vaccinations ultérieures, notamment contre le méningocoque C.<sup>28</sup></p>
Vaccins méningococciques monovalents B	<b>Bexsero</b> <sup>®</sup> (GlaxoSmith Kline) <sup>5</sup>	<p><b>* Pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;</li> <li>- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (Soliris<sup>®</sup>) ;</li> <li>- les personnes porteuses d'un déficit en properdine ou celles ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</li> </ul> <p><b>*Pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>grappes de cas</b> définies par la survenue d'au moins 2 cas d'IIM B dans une même collectivité ou un même groupe social, dans un délai &lt; à 4 semaines et survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero® ou ne pouvant être différenciées ;</li> <li>- <b>situations épidémiques</b> définies par les critères d'alerte épidémique et liées à une souche couverte par le vaccin Bexsero® ;</li> <li>- <b>2 autres situations</b> (grappes de cas et situations d'hyper endémies spécifiques définies par l'avis du HCSP du 25 octobre 2013) doivent faire l'objet d'un avis d'un groupe multidisciplinaire d'experts au niveau national et/ou régional quant à la pertinence et aux modalités éventuelles d'une action locale de vaccination par le Bexsero®<sup>5</sup></li> </ul>
--	--

*Tableau 2: Principaux autres vaccins utilisés dans le monde en 2015*

	Dénomination	Laboratoire
Vaccins méningococciques tétravalents conjugués ACWY	Menactra® <sup>32</sup>	Sanofi Pasteur
Vaccins méningococciques tétravalents polysidiques ACWY	Menomune® <sup>33</sup>	Sanofi Pasteur
Vaccins méningococciques monovalents B	Trumemba® <sup>34</sup>	Pfizer
Vaccin méningococcique monovalent conjugué A	MenAfriVac® <sup>35</sup>	Serum Institute of India LTD
Vaccin conjugué contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe C, Y et <i>Haemophilus influenzae</i> type b "Meningococcal Groups C and Y and Haemophilus b Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine"	Menhibrix® <sup>36</sup>	GlaxoSmithKline
Vaccin conjugué combiné contre les infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> type b et <i>Neisseria meningitidis</i> de sérogroupe C "Combined Haemophilus influenzae type b and Neisseria meningitidis Group C (Hib-MenC) Conjugate Vaccine"	Menitorix® <sup>37</sup>	GlaxoSmithKline

Par ailleurs, l'instruction du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque décrit la conduite à tenir devant un cas d'IIM. La prise en charge du malade ainsi que le signalement à l'Agence Régionale de Santé (ARS) et la notification du cas d'IIM sont évoqués. Les sujets contacts devant bénéficier d'une prophylaxie sont définis comme les personnes « ayant été exposées directement aux sécrétions rhino-pharyngées d'un cas dans les 10 jours précédant son hospitalisation ». Les personnes vivant ou gardées sous le même toit que le cas index pendant sa période de contagiosité sont les principales concernées. Dans les autres circonstances, un certain nombre de critères permettent d'évaluer le risque : la proximité, la durée, le type de contact. La durée importe peu lors d'un contact « bouche à bouche ».<sup>2</sup>

Des mesures de prophylaxie sont appliquées à ces sujets contacts :

- Antibio prophylaxie autour d'un cas d'IIM : à instaurer au plus vite, si possible dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic. Au-delà de 10 jours après le dernier cas contact avec le cas index, l'antibio prophylaxie n'a plus d'intérêt ;<sup>2</sup>
- Vaccination autour d'un cas d'IIM : en complément de l'antibio prophylaxie lorsque la souche en cause est de séro groupe A, C, W ou Y. Un vaccin méningococcique monovalent conjugué C est utilisé en cas d'IIM C. En cas d'IIM A, IIM Y ou IIM W, un vaccin méningococcique tétravalent conjugué ACWY est employé. Les vaccinations se font dans le cadre de l'AMM des vaccins et des recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP). La vaccination avec le 4CMenB (Bexsero®) autour d'un cas d'IIM B n'est recommandée qu'en zone de campagne de vaccination. Dix jours environ étant nécessaires à l'acquisition d'une immunité, la vaccination doit être entreprise le plus rapidement possible après connaissance du séro groupe. Elle doit se faire dans un délai de 10 jours après le dernier cas contact avec le cas index dans sa période de contagiosité. D'autre part, en cas de survenue d'une IIM C, une mise à jour des vaccinations de l'entourage du malade est préconisée, en accord avec les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) (pas de considération de délai).<sup>2</sup>

Enfin, en cas de situations inhabituelles impliquant plus d'un cas d'IIM, en particulier en présence de cas anormalement regroupés dans l'espace ou le temps, des investigations sont entreprises par l'ARS et la Cellule Interrégionale d'Epidémiologie (Cire). Selon la situation analysée, la mise en œuvre d'une antibio prophylaxie élargie et/ou d'une vaccination est discutée.<sup>2</sup>

Ainsi, les IIM sont des maladies rares, graves, à l'épidémiologie imprévisible. Leur évolution rapide impose un diagnostic rapide, pouvant être difficile à obtenir compte-tenu du délai d'apparition des symptômes caractéristiques. Malgré une prise en charge adéquate, le taux de létalité reste élevé en France. Les souches de méningocoques de séro groupes B et C sont responsables de la majorité des cas d'IIM en France. Des mesures de prophylaxie existent pour prévenir ces infections. Parmi elles, la vaccination contre les IIM C et celle contre les IIM B. Il s'agit à présent d'étudier les stratégies vaccinales associées et leurs applications sur la période 2006-2015.

## II. Méthodologie de l'analyse

La période de l'analyse a été déterminée en fonction des points de départ et de fin/poursuite des campagnes vaccinales réalisées. La campagne vaccinale contre l'hyper endémie d'IIM B :14 :P1.7,16 en Seine-Maritime a démarré en 2006 et l'ensemble des campagnes contre les IIM B :14 :P1.7,16 (en Seine-Maritime, dans la Somme et dans les Pyrénées-Atlantiques) a été arrêté en 2014. Le programme de vaccination généralisée contre les IIM C est en place depuis 2009 (jusqu'à aujourd'hui, 2015). L'analyse porte donc sur la période 2006-2015. Cependant, des informations antérieures à 2006 sont présentes dans l'analyse. Il s'agit d'éléments indispensables à la compréhension des stratégies mises en place.

Cette partie décrit les principaux éléments de méthodologie appliqués.

### A. Recherche bibliographique

Selon la loi 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, « la politique de vaccination est élaborée par le ministère chargé de la Santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier vaccinal après avis du Haut Conseil de la santé publique » (HCSP). Le Comité technique des vaccinations (CTV), comité permanent rattaché à la Commission spécialisée maladies transmissibles du HCSP, représente l'expertise en matière de vaccination.<sup>38</sup> Parmi ses missions, on trouve :

- l'élaboration de « la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques, d'études bénéfice-risque individuel et collectif et d'études médico-économiques relatives aux mesures envisagées » ;<sup>39</sup>
- la proposition d' « adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales pour la mise à jour du calendrier vaccinal ». <sup>39</sup>

Le CTV émet des recommandations vaccinales sous forme d'avis, validés par la Commission spécialisée maladies transmissibles du HCSP. Les avis sont ensuite transmis au ministre chargé de la santé. Ils sont publiés sur le site du HCSP (<http://www.hcsp.fr>) dans un délai d'un mois. La responsabilité de la décision finale revient à la classe politique.<sup>38</sup>

Dans ce contexte, l'analyse de la stratégie vaccinale s'est appuyée en grande partie sur l'ensemble des avis et rapports du HCSP disponibles sur le site du HCSP (<http://www.hcsp.fr>), portant sur la vaccination méningococcique B ou C de 2006 à 2015.

Des recherches ont également été effectuées sur les sites internet officiels des autorités qui encadrent la vaccination en France. Il s'agit des sites : du Ministère de la Santé (<http://www.sante.gouv.fr>), de l'Institut de veille sanitaire (<http://www.invs.sante.fr>), de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM, <http://ansm.sante.fr>), de l'Agence européenne des médicaments (<http://www.ema.europa.eu>), de la Haute Autorité de santé (<http://www.has-sante.fr>) et de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES, <http://www.inpes.sante.fr>).<sup>40</sup> D'autres sites ont aussi été consultés, comme celui de l'Institut Pasteur, en particulier la page dédiée au Centre National de Référence (CNR) des Méningocoques assurant la surveillance microbiologique des infections à méningocoque (<http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-referance/les-cnr/meningocoques/missions>). Le service public de la diffusion du droit legifrance <http://legifrance.gouv.fr/> a également été consulté. Une recherche sur les sites officiels des autorités de santé nationales a été privilégiée lors de l'analyse de stratégies vaccinales en dehors de la France.

La recherche d'informations sur la réalisation des campagnes vaccinales sur le terrain a fait appel à des sources diverses. Les retours d'expérience et analyses officiels ont été recherchés en particulier. Les sites internet des Agences Régionales de Santé (ARS) ont fourni des informations sur les campagnes vaccinales réalisées.

Enfin, la littérature scientifique a été recherchée via le moteur de recherche PUBMED (consultation de la base de données MEDLINE). Des mots comme « vaccination », « méningococcique », « séro groupe », « B », « C », « stratégie », « vaccinale », « campagne », « méningocoque », « *Neisseria meningitidis* », « épidémie », « hyper endémie », « efficacité », « tolérance », « immunogénicité », « Outer Membrane Vesicle », « Seine-Maritime », « Dieppe », « Somme », « Pyrénées-Atlantiques », « Nouvelle-Zélande », « MenBvac », « 4CMenB » en français et en anglais, ont été utilisés (liste non exhaustive).

## **B. Consultation d'experts**

L'analyse s'est également appuyée sur des avis d'experts. Les critères de sélection étaient :

- (1) Au moins un expert intervenant ou étant intervenu dans l'élaboration de la stratégie vaccinale relative aux IIM de sérogroupes B et C sur la période 2006-2015. Le ou les expert(s) devai(en)t être ou avoir été(s) membre(s) du Comité technique des vaccinations (CTV) ;
- (2) Au moins un expert de terrain, participant ou ayant participé à la conduite opérationnelle d'une campagne vaccinale contre les IIM B ou C sur la période 2006-2015.

L'expert consulté répondant aux critères (1) est le Dr. Muhamed-Kheir Taha. Le Dr. Taha est membre du Comité technique des vaccinations (CTV) depuis 2007. Il est également chef de laboratoire à l'Institut Pasteur où il dirige l'Unité des Infections Bactériennes Invasives. Le Dr. Taha est responsable du Centre national de référence des méningocoques à l'Institut Pasteur et du centre collaborateur des méningocoques de l'Organisation mondiale de la santé. Il est aussi membre du groupe européen de surveillance des méningites à méningocoques.<sup>41 42</sup>

L'expert consulté répondant aux critères (2) est le Dr. Jean-Philippe Leroy. Le Dr. Leroy exerce dans le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du Professeur Caron au CHU de Rouen. Il a été le coordinateur médical de la campagne de vaccination contre l'hyper endémie à méningocoque B14 :P1.7,16 ayant sévi en Seine-Maritime sur la période 2006-2014. Le service du Professeur Caron auquel il est rattaché a également été impliqué dans la gestion de cette hyper endémie.<sup>43 44</sup>

Les propos retranscrits dans l'analyse ont été validés par les experts. Leur opinion ne reflète pas toujours l'opinion de leur employeur ni celle des comités d'experts dont ils peuvent faire partie.

### III. Campagnes de vaccination contre les IIM de sérotype B en Seine-Maritime, dans la Somme et dans les Pyrénées-Atlantiques de 2006 à 2014

Cette partie décrit puis analyse les stratégies et campagnes vaccinales contre les IIM B réalisées dans les départements de Seine-Maritime, de la Somme et des Pyrénées-Atlantiques de 2006 à 2014, dans le contexte d'une hyper endémie de méningocoques B :14 :P1.7,16.

#### A. Caractéristiques et étapes clés des campagnes vaccinales contre les hyper endémies d'IIM de sérotype B

##### 1. 2003-2006 : de l'émergence de l'alerte à la décision d'une campagne vaccinale

###### a. Situation d'hyper endémicité

En 2003, une situation d'hyper endémicité des méningites à méningocoque de sérotype B a été identifiée en Seine Maritime, essentiellement liée à la circulation locale d'un méningocoque de groupe B type B :14 :P1.7,16.<sup>45</sup> Ce clone, particulièrement épidémiogène, faisait courir des risques avérés pour la population locale (augmentation du nombre de cas, sévérité et létalité) et potentiels pour la population du reste de la France en cas de diffusion de la souche.<sup>4 46</sup>

En Seine-Maritime, 118 cas d'IIM sont survenus du 1<sup>er</sup> janvier 2003 au 28 février 2006, dont 40 cas confirmés d'IIM B :14 :P1.7,16 et 40 cas possibles. Parmi les cas confirmés, 17 individus (soit 42%) présentaient des tableaux de *purpura fulminans* et 8 personnes (soit 20%) sont décédées. Les enfants de 1 à 4 ans étaient les plus touchés, suivis par les adolescents de 15 à 19 ans. La majorité des cas était située dans la zone comprenant Dieppe, Neuville et le canton Dieppe Est.<sup>46</sup> Une grande angoisse de la population était observée.<sup>44</sup>

###### b. Premières mesures

Devant la gravité de la situation, dès 2003, une politique de communication a été mise en place pour favoriser une prise en charge précoce des cas (sensibilisation des professionnels de santé et de la population). Une surveillance épidémiologique renforcée a également été déployée.<sup>4 47</sup>

Une solution a été recherchée afin d'enrayer l'hyper endémie observée dans le département de Seine-Maritime et d'éviter l'extension de la circulation de la souche B :14 :P1.7,16 en dehors de ce département.

Plusieurs obstacles ont été rencontrés. D'une part, l'élargissement de l'antibioprophylaxie apparaissait comme inadapté, s'agissant d'une solution efficace quand la population est bien délimitée, quand la mesure est mise en place rapidement après le début de l'augmentation du nombre de cas et dans un délai d'intervention court, ce qui n'était pas le cas en Seine-Maritime. De plus, un tel élargissement d'antibioprophylaxie s'était déjà révélé inefficace lors d'une poussée épidémique liée à une souche B :14 :P1.7,16 en Israël.<sup>48</sup> D'autre part, il n'existait pas de vaccin commercialisé équivalent à ceux que l'on peut trouver contre les autres sérogroupes de méningocoque car l'antigène capsulaire de la souche de séro groupe B est peu ou pas immunogène et qu'il présente des communautés antigéniques exprimées par des cellules humaines.<sup>4</sup>

En 2004, la piste du MenBvac<sup>®</sup>, vaccin de type *Outer Membrane Vesicular* (OMV), développé par l'institut norvégien de santé publique (NIPH) pour faire face à une épidémie d'IIM B :15 :P1.7,16, a été évoquée.<sup>447</sup>

### **c. Utilisation d'un vaccin sans AMM ayant bénéficié de mesures réglementaires exceptionnelles : le MenBvac<sup>®</sup>**

Devant la persistance de l'hyper endémie en Seine-Maritime, la Direction Générale de la Santé (DGS) a convoqué à plusieurs reprises la cellule *ad hoc* d'aide à la décision, sur la base des analyses épidémiologiques faites par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), sa cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire Haute-Normandie) et la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) de Seine-Maritime. L'ANSM (Afssaps de 1999 à 2012), des représentants du CTV et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF)/Haut Comité de la Santé Publique (HCSP) ont également participé aux discussions. Dans ce cadre, la possibilité et la pertinence d'utiliser le MenBvac<sup>®</sup>, vaccin de type OMV sans AMM, ont été discutées.<sup>49</sup>

Les vaccins OMV sont développés dans le cadre de stratégies locales de contrôle d'une épidémie. Ils sont spécifiques d'une souche donnée. Trois expériences internationales étaient répertoriées (Norvège, Cuba, Nouvelle-Zélande). Les possibilités de fabriquer un vaccin contre la souche normande, ou de fabriquer un vaccin OMV à échelle industrielle ont été étudiées. Mais la solution la plus rapide était d'utiliser un vaccin OMV déjà disponible, sous condition de démontrer l'efficacité sur la souche normande.<sup>4</sup>

Le MenBvac<sup>®</sup> a été développé pour faire face à une épidémie d'IIM B : 15 :P1.7,16. Dirigé contre la protéine Por A (P1.7,16), son efficacité contre la souche normande était possible. Le NIPH et le CNR ont démontré cette efficacité in vitro (activité bactéricide du sérum).<sup>4 45 50 51</sup> Dans la lettre à l'éditeur parue dans le journal *Vaccine* en 2007, les auteurs concluent que le MenBvac<sup>®</sup> induirait très probablement une protection contre la souche normande comme c'était le cas vis-à-vis des souches norvégiennes proches.<sup>51</sup>

D'autre part, une tolérance globale satisfaisante du MenBvac<sup>®</sup> se dégageait de l'analyse des données de tolérance chez l'adolescent et l'adulte issues des études cliniques contrôlées réalisées (140 000 sujets exposés au MenBvac<sup>®</sup> au total). Les principaux effets indésirables observés étaient des douleurs au site d'injection (dans plus de 80% des cas) et des céphalées (plus de 20% des cas) de faible intensité et transitoires. Des cas d'atteintes neurologiques graves avaient été observés dans les 6 semaines suivant l'administration du MenBvac<sup>®</sup> (1 cas de myélopathie, 1 cas de myélite transverse aiguë, 1 cas de syndrome encéphalomyélitique myalgique, 1 cas de tumeur cérébrale, 1 cas de syndrome de Guillain-Barré, 1 cas d'atteinte démyélinisante non précisée et 1 cas de mononucléose associé à un syndrome cérébelleux aigu).<sup>52-54</sup> Une étude portant sur 345 000 adolescents suivis pendant 3,5 ans (dont les 149 000 adolescents norvégiens vaccinés avec le MenBvac<sup>®</sup> entre 1988 et 1990) n'a pas mis en évidence d'élévation statistiquement significative du risque d'atteinte démyélinisante et inflammatoire centrale dans les 56 jours suivant la vaccination ni du risque de syndrome de Guillain-Barré dans la cohorte des adolescents vaccinés. Une différence non statistiquement significative entre les groupes vaccinés et non vaccinés a également été observée pour les événements survenus dans les 30 jours suivant la vaccination.<sup>54</sup>

Les données de tolérance pour les nourrissons de moins de 1 an étaient en revanche jugées insuffisantes.<sup>55</sup>

L'utilisation du MenBvac<sup>®</sup>, sans AMM, a nécessité l'application de mesures réglementaires exceptionnelles. L'article L3110-1 du code de santé publique (nouvellement L3131-1), permettant au ministre de la Santé, en cas de menace sanitaire grave de prendre toute mesure appropriée, a été utilisé pour la première fois. Cet article a réglementé l'autorisation d'utilisation du vaccin pour la campagne de Seine-Maritime. L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative a été utilisée pour la vaccination autour des cas.<sup>4 56</sup>

#### **d. Difficultés de production et données limitées sur le MenBvac®**

L'utilisation du MenBvac® a dû faire face à 2 difficultés majeures :

- Des difficultés de production (incertitude sur la pleine efficacité du vaccin, régularité et capacité de production)

Une des difficultés résidait dans le fait que le vaccin MenBvac® était la propriété du laboratoire Chiron (venant de racheter les droits sur le vaccin), l'Institut norvégien de santé publique (NIPH) ne possédant des droits exclusifs que sur le territoire norvégien. Cette particularité de collaboration public-privé a dû être prise en compte afin de pouvoir utiliser le MenBvac® en France. Bien qu'étant habilité à fabriquer des vaccins, le laboratoire NIPH ne possédait pas l'expertise industrielle en matière de production vaccinale. Des difficultés ont été rencontrées en matière de contrôle qualité et d'approvisionnement. Pour faire face aux problèmes rencontrés, l'ANSM (Afssaps de 1999 à 2012) et son équivalent norvégien, le Norwegian Medicines Agency (NoMA) ont accompagné le NIPH tout au long du processus de production. Les 2 agences ont apporté leur expertise technique pour assurer la qualité des lots produits. D'autre part, l'ANSM a pu fournir à l'InVS les informations sur le volume et la date prévisionnelles de chaque livraison. Sur la base de données épidémiologiques, l'InVS a alors proposé la vaccination des populations cibles les plus appropriées. La disponibilité des doses a ainsi conditionné et rythmé toute la stratégie vaccinale mise en place.<sup>4 49 57</sup>

- Un faible nombre de données disponibles

Les données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance du MenBvac® étant peu nombreuses, plusieurs études ont été réalisées lors des campagnes de vaccination. Nous verrons que ces études ont, elles-aussi, permis de faire évoluer la stratégie vaccinale.

## **2. Une situation inhabituelle et relevant de l'urgence**

Devant la dynamique temporo-spatiale de l'hyper endémie rencontrée au départ dans le département de Seine-Maritime, des mesures spéciales ont dû être appliquées en urgence :

- Prise en charge précoce des cas et prophylaxie des cas contacts par la mise en œuvre de la prophylaxie recommandée, des mesures de surveillance accrue et une communication renforcée (un exemple de communication en début de campagne est donné ci-après en [Figure 4](#)) ;

- Recherche d'une solution visant à enrayer l'hyper endémie observée dans le département de Seine-Maritime et à éviter l'extension de la circulation de la souche B14 :P1.7,16 en dehors de ce département : décision d'une vaccination avec le MenBvac® ;
- Devant la rareté des données disponibles sur le vaccin MenBvac® : la mise en place d'études d'immunogénicité et de tolérance à réaliser en parallèle de la campagne de vaccination ;
- Mise en place d'une stratégie vaccinale en urgence, réévaluée constamment en fonction de l'évolution épidémiologique, du calendrier de livraison des doses de vaccins et des données d'efficacité et de tolérance disponibles sur le vaccin MenBvac® (notamment les études réalisées) ;
- Mise en place d'un dispositif de vaccination en urgence, réévalué constamment en fonction de l'évolution des recommandations ;
- Renforcement des surveillances microbiologique, épidémiologique et de la pharmacovigilance afin de répondre au plus vite et au mieux à la situation observée (recherche de lien épidémiologique systématique et rapide devant la survenue de tout cas impliquant la souche type B :14 :P1.7,16 permettant d'appliquer les mesures requises, évaluation/impact de la campagne de vaccination menée et adaptation de la stratégie vaccinale) ;
- Mise en place d'un processus d'évaluation de la couverture vaccinale.

Références : <sup>4 56 58-64</sup>

Figure 4 : Affiche de la Préfecture et de la Ddass de Seine-Maritime à destination de la population du département – 2006 <sup>65</sup>



De 2006 à 2014, les populations ciblées par la campagne vaccinale (zone géographique et classe d'âge) ont évolué.

La campagne de vaccination a touché successivement 3 zones identifiées comme des foyers d'hyper endémie, représentées sur la Figure 5.

*Figure 5 : 3 zones de Seine-Maritime et de la Somme identifiées comme foyers d'hyper endémie d'IIM B :14 :P1.7,16. Figure adaptée de: Cas confirmés d'IIM B :14 :P1.7,16 survenus en Seine Maritime et dans la Somme en 2008. ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. Données de l'InVS.<sup>43</sup>*



Zone 1 : (dite de Dieppe) 6 cantons de Seine-Maritime : Dieppe-Est, Dieppe-Ouest, Offranville, Envermeu, Longueville et Bacqueville

Zone 2 : 8 cantons de Seine-Maritime à l'est de la zone de Dieppe : Argueil, Aumale, Blangy-sur-Bresle, Eu, Forges-les-Eaux, Gournay-en-Bray, Londinières et Neufchâtel-en-Bray

Zone 3 : 4 cantons de la Somme : Friville-Escarbotin, Gamaches, Saint-Valéry-sur-Somme et Ault, notamment dans un secteur situé à l'ouest d'Abbeville, limitrophe avec la Seine-Maritime<sup>66</sup>

Les campagnes menées auront touché 14 cantons de Seine-Maritime et 4 cantons de la Somme, couvrant au total 230 000 habitants dont 68 000 personnes âgées de moins de 25 ans.

Par ailleurs, une augmentation d'incidence des IIM B a été signalée entre décembre 2011 et novembre 2012 dans le département des Pyrénées-Atlantiques, dont 4 cas présentant des caractéristiques identiques à celles de la souche hyper endémique de Normandie et Picardie (entre juillet et septembre 2012) au sein des 2 cantons limitrophes de Lagor et Navarrenx. Une campagne de vaccination a été menée dans cette zone à partir de juillet 2013 suite à la survenue de 2 autres cas fréquentant régulièrement la zone Lagor-Navarrenx en avril 2013.<sup>3 45 66</sup>

L'arrêt des campagnes dans l'ensemble des zones concernées a été recommandé par le HCSP en juillet 2014. Les campagnes auront duré 8 ans au total.<sup>3</sup>

La létalité et la proportion élevée de cas avec notion de *purpura fulminans* traduisent la virulence de la souche ayant sévi.<sup>67</sup> Une inquiétude importante a été observée dans la population. Au-delà du caractère émotionnel, le coût financier a été non négligeable (prise en charge des malades, chimioprophylaxie et vaccination).

Ainsi, devant la gravité de la situation observée en Seine-Maritime, la réalisation d'une campagne vaccinale avec le MenBvac® a été décidée en 2006. Cette campagne a été marquée par un ensemble de mesures spéciales ayant été appliquées en urgence. Nous allons à présent nous intéresser à la stratégie vaccinale élaborée.

### **3. Etapes clés dans l'évolution de la stratégie vaccinale**

#### **a. Premières recommandations en 2006**

L'évolution de la situation épidémiologique en Seine Maritime fin 2005/début 2006 a conduit à saisir les instances d'expertise (cellule d'aide à la décision, comité technique des vaccinations (CTV), conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF)). La direction générale de la santé (DGS) a décidé de suivre les recommandations émises. Celles-ci poursuivaient un double objectif : réduire l'hyper endémie en Seine-Maritime et limiter la diffusion de la souche B :14 :P1.7,16 sur le reste du territoire français. La vaccination devait concerner au départ les enfants et adolescents de 1 à 19 ans qui résidaient, étaient scolarisés ou étaient en mode de garde collectif dans tout le département de Seine-Maritime.

En raison de contraintes liées à la disponibilité des doses, les tranches d'âge et les zones géographiques les plus touchées ont dû être priorisées dès le départ. Ainsi, en mars 2006, le CTV et le CSHPF ont recommandé une priorisation en 3 temps :

- Dans un premier temps, les enfants de 1 à 5 ans révolus (correspondant à la fin de l'école maternelle) résidant, scolarisés en mode de garde collectif à Dieppe, Neuville ou dans le canton Est de Dieppe étaient ciblés par la vaccination.

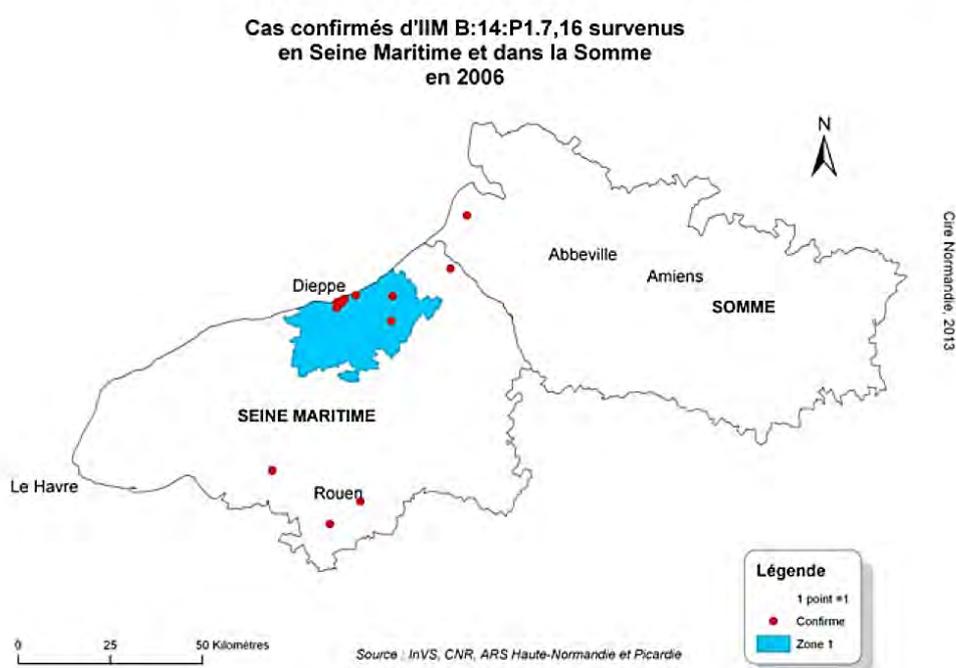
- Dans un deuxième temps, la vaccination devait concerner les adolescents de 15 à 19 ans du même secteur. Le CSHPF précisait que la vaccination devait être proposée à tous les élèves fréquentant les établissements d'enseignement concernés, même au-delà de l'âge de 19 ans.
- Un dernier temps prévoyait de vacciner les 6 à 14 ans du même secteur et les 1 à 19 ans dans tout le reste de la Seine-Maritime.<sup>4 46</sup>

Le schéma vaccinal recommandé était celui proposé par le NIPH : 3 premières doses à 6 semaines d'intervalle suivies d'un rappel un an après.<sup>4 46</sup>

D'autre part, afin de limiter la diffusion de la souche dans les autres départements, la vaccination autour d'un cas d'IIM B :14 :P1.7,16 confirmé biologiquement par le CNR, était recommandée sur l'ensemble du territoire national.<sup>4 46</sup>

Enfin, en raison du peu de données disponibles sur la tolérance du MenBvac® chez le jeune enfant, la DGS a commandité un suivi « actif » de pharmacovigilance à l'ANSM. Celle-ci a mis en œuvre un programme spécifique, coordonné localement par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rouen. Ce dispositif de pharmacovigilance indispensable sera détaillé dans une partie consacrée (cf. III.A.4.).<sup>4 46</sup>

*Figure 6 : Cas confirmés d'IIM B :14 :P1.7,16 survenus en Seine Maritime et dans la Somme en 2006. Figure extraite de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. Données de l'InVS.<sup>43</sup>*



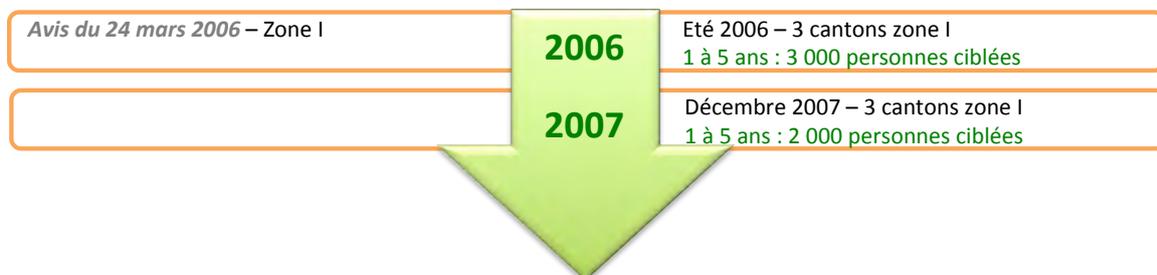
### b. Difficultés de production du MenBvac® et remise en cause du calendrier de vaccination initial (2006-2007)

Le calendrier de vaccination initial était basé sur un échéancier de livraison du MenBvac® fourni par le laboratoire NIPH. Or, des informations parvenues *a posteriori* sur le premier lot de vaccins ont remis en cause ce calendrier. En effet, des écarts ont été mis en évidence dans le processus de fabrication et de contrôle du lot. Bien que la sécurité d'emploi n'était pas remise en cause, une incertitude demeurait sur la fiabilité des méthodes utilisées pour contrôler l'activité du lot. La DGS, sur avis des experts, a jugé le rapport bénéfices / risques favorable à la poursuite d'utilisation de ce premier lot. Une information transparente a été donnée aux parents lors de la deuxième injection. D'autre part, des contrôles supplémentaires ont été demandés sur le deuxième lot de vaccins, à l'origine de délais additionnels de livraison. Ainsi, le 2<sup>ème</sup> lot a été livré en février 2007, soit 5 mois après la date initialement prévue (septembre 2006).<sup>4</sup>

Le rapport bénéfices / risques a une nouvelle fois été jugé favorable à l'utilisation du vaccin dans un contexte de taux d'incidence maximal dans la tranche d'âge des 1-4 ans (139 cas pour 100 000 habitants sur les 52 dernières semaines fin 2006).<sup>4</sup>

Ainsi, bien que le calendrier initial prévoyait de terminer la primo-vaccination des 1 à 19 ans des 6 cantons autour de Dieppe en mars 2007, seuls les enfants de 1 à 5 ans des 3 cantons de Dieppe Est, Dieppe ouest et Offranville étaient vaccinés à cette date. Les 3 premières doses de vaccin ont été administrées selon un schéma de 2 doses à 6 semaines d'intervalle et une 3<sup>ème</sup> dose 7 à 8 mois après la 2<sup>ème</sup>.<sup>4 45</sup>

*Figure 7: Evolution des recommandations et populations ciblées lors de la campagne vaccinale méningococcique B en Seine-Maritime et dans la Somme : 2006 à 2007. Figure adaptée de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013.*<sup>43</sup>



### **c. Simplification du schéma vaccinal pour les enfants et adolescents de 6 à 19 ans de la zone de Dieppe (mars 2008)**

Tout au long de la campagne, la stratégie vaccinale a été revue en fonction de l'évolution du contexte épidémiologique, du calendrier de livraison des doses vaccinales et des connaissances sur le vaccin MenBvac®. L'objectif de la campagne était d'interrompre la transmission du clone hyper endémique dans la population par une vaccination efficace couvrant le plus rapidement possible les groupes d'âge les plus exposés au risque de la zone de Dieppe. Dans ce but et en raison d'une disponibilité limitée en MenBvac®, le HCSP a recommandé en mars 2008 la modification du schéma vaccinal pour les enfants et adolescents de 6 à 19 ans. Un schéma réduit à 3 doses (primo-vaccination à 2 doses à 6 semaines d'intervalle suivies d'un rappel 6 mois après) a été recommandé pour cette tranche d'âge, permettant de finaliser plus précocement la vaccination des 6 à 19 ans de la zone de Dieppe et une réallocation optimale des doses de MenBvac®.<sup>45 58 59 68</sup>

Cette recommandation s'est appuyée sur les résultats de 2 études :

- Une étude, financée par la DGS, a été réalisée sur 235 enfants de 1 à 5 ans vaccinés avec 3 doses de MenBvac® (schéma de 2 doses à 6 semaines d'intervalle suivies d'une 3<sup>ème</sup> dose 7 à 8 mois plus tard). La présence d'anticorps à un taux détectable a été observée après les 2 premières doses de vaccin. D'autre part, un effet rappel significatif a été mis en évidence après la 3<sup>ème</sup> dose. Ces résultats étaient comparables à ceux obtenus dans une étude du NIPH utilisant un schéma vaccinal proche (2 doses à 6 semaines d'intervalle suivies d'un rappel à 10 mois).<sup>45 58 69</sup>

D'autre part, l'étude ayant commencé après le démarrage de la campagne, des données sur les enfants naïfs (avant toute vaccination) n'ont pu être obtenues.

Le Dr M-K Taha, en sa qualité de membre du Comité technique des vaccinations (CTV), précise que l'étude réalisée sur une partie des enfants vaccinés de la zone de Dieppe a été entreprise dans un contexte d'urgence lié aux difficultés d'approvisionnement en doses de vaccin. Le but de cette étude était d'évaluer le schéma de « fortune » 2+1 doses.<sup>42</sup>

- Une analyse a été réalisée par l'InVS, comparant l'impact épidémiologique théorique de 2 schémas (3 doses à 6 semaines d'intervalle + 1 rappel à 1 an vs. 2 doses à 6 semaines d'intervalle + 1 rappel à 6 mois) pour la vaccination par MenBvac® des 6-19 ans des 6 cantons de la zone de Dieppe. L'impact épidémiologique des 2 schémas s'est avéré comparable sur la période d'analyse de 36 mois et meilleur avec le schéma à 3 doses sur une période d'analyse de 24 mois. Cette étude a montré qu'un schéma à 3 doses permettrait de finaliser plus

précocement la vaccination des 6-19 ans de la zone de Dieppe et une réallocation optimale des doses de vaccin.<sup>45 58</sup>

Par ailleurs, dans son avis du 19 mars 2008, le HCSP a maintenu le schéma vaccinal à 4 doses pour les enfants de 1 à 5 ans résidant, scolarisés ou en mode de garde collectif dans la zone de Dieppe. Il a demandé la réalisation d'un second volet de l'étude d'immunogénicité citée précédemment. Le but était d'évaluer, chez les 1 à 5 ans, la persistance des anticorps contre la souche B :14 :P1.7,16 après la 3<sup>ème</sup> dose de vaccin.<sup>45 58</sup>

**d. Simplification du schéma vaccinal pour les enfants de 1 à 5 ans et extension de la campagne de vaccination aux nourrissons de la zone de Dieppe (septembre 2008)**

- ◆ Simplification du schéma vaccinal pour les enfants de 1 à 5 ans

Le second volet de l'étude d'immunogénicité a été réalisé sur 193 des 235 premiers enfants de 1 à 5 ans inclus. Ces sujets ont été testés 7-8 mois après la seconde dose puis 6 semaines et 15 mois après la 3<sup>ème</sup> dose (qui peut être considérée comme un rappel). Une baisse significative des taux d'anticorps fonctionnels considérés comme protecteurs (par le dosage de l'activité bactéricide des sérums (SBA) contre la souche B : 14 : P1-7, 16) a été observée 15 mois après l'administration de la 3<sup>ème</sup> dose par rapport à ceux détectés 6 semaines après la 3<sup>ème</sup> dose. Cependant, ces taux restaient significativement plus élevés que ceux détectés avant la 3<sup>ème</sup> dose. 15 mois après la 3<sup>ème</sup> dose, 56% des sujets (IC 90% 49-63) ont conservé un titre considéré comme protecteur car supérieur ou égal à 4 en hSBA (méthode de dosage de l'activité bactéricide des sérums (SBA) contre la souche B :14 :P1-7,15 utilisant du sérum humain comme source de complément). Il est cependant à noter que le pourcentage de sujets séroprotégés (titre hSBA  $\geq$  4) n'a pas été évalué avant vaccination ni après la seconde dose.<sup>58 69 70</sup>

Sur ces arguments, le HCSP a recommandé l'utilisation d'un schéma vaccinal simplifié à 3 doses (primo-vaccination à 2 doses à 6 semaines d'intervalle suivies d'un rappel 6 mois après) pour les enfants de 1 à 5 ans résidant, scolarisés ou en mode de garde de collectif dans la zone de Dieppe.<sup>58</sup>

- ◆ Extension de la campagne de vaccination aux nourrissons de moins de 1 an

Au départ, la vaccination des moins de 1 an avait été écartée en raison de l'insuffisance des données sur l'utilisation du vaccin dans cette tranche d'âge et du faible nombre de cas observés.<sup>46 58 71</sup>

Par la suite, un impact significatif de la souche de méningocoque B :14 :P1.7,16 sur les moins de 1 an a été mis en évidence. L'incidence était particulièrement élevée dans la zone de Dieppe.<sup>58</sup>

D'autre part, La campagne vaccinale réalisée en Nouvelle-Zélande avec un vaccin proche du MenBvac® a apporté des éléments rassurant quant à son utilisation chez les moins de 1 an. 1,2 millions d'enfants et adolescents de 6 semaines à 20 ans ont été vaccinés lors de cette campagne, de 2004 à 2006.<sup>58 72 73</sup>

Enfin, une étude de Tappero et al. de 1999 montre une réponse immune homologue satisfaisante après un schéma de primo-vaccination à 3 doses chez 62 nourrissons. Une bonne tolérance est également mise en évidence. Toutefois, une prudence d'interprétation est de mise au regard du faible nombre de sujets (62).<sup>58</sup>

Sur l'ensemble de ces arguments, le HCSP a recommandé d'étendre la vaccination avec le MenBvac® aux nourrissons, dès l'âge de 2 mois, résidant ou en mode de garde collectif dans la zone de Dieppe, selon un schéma à 4 doses (3 premières doses à 6 semaines d'intervalle suivies d'un rappel 1 an après). Un élargissement de la pharmacovigilance active aux moins de 1 an était également demandé.<sup>58</sup>

**e. Extension de la campagne vaccinale à un 2<sup>ème</sup> foyer d'hyper endémie : la zone II « Est de Dieppe » et élargissement des recommandations aux jeunes adultes de 20 à 24 ans (octobre 2008)**

- ◆ Extension de la campagne vaccinale à un 2<sup>ème</sup> foyer d'hyper endémie : la zone II « Est de Dieppe »

Une analyse épidémiologique, portant sur la Seine-Maritime et les départements limitrophes, a été conduite sur la période du 1<sup>er</sup> aout 2003 au 31 juillet 2008. L'objectif était d'identifier les populations les plus exposées à la souche B :14 :P1.7,16 et donc prioritaires pour une vaccination (compte-tenu de la disponibilité limitée en MenBvac®). En se basant sur les résultats de cette étude, le HCSP a recommandé dans son avis du 17 octobre 2008 la vaccination des enfants et adolescents de 2 mois à 19 ans résidant, scolarisés ou en mode de garde individuel ou collectif dans la zone « Est de Dieppe »,

identifiée comme prioritaire. Cette zone est le 2<sup>ème</sup> foyer d'hyper endémie ciblé par la campagne vaccinale. Les schémas vaccinaux recommandés étaient ceux évoqués précédemment (4 doses pour les nourrissons de 2 mois à 1 an ; 3 doses pour les enfants et adolescents à partir de 1 an).<sup>59</sup>

*Figure 8 : Zones I et II de Seine-Maritime identifiées comme foyers d'hyper endémie d'IIM B14 :P1.7,16. Figure adaptée de: cas confirmés d'IIM B :14 :P1.7,16 survenus en Seine Maritime et dans la Somme en 2008. ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. Données de l'InVS.<sup>43</sup>*



- ◆ Elargissement des recommandations aux jeunes adultes de 20 à 24 ans

D'après l'analyse épidémiologique effectuée sur la période du 1<sup>er</sup> aout 2003 au 31 juillet 2008, l'incidence des cas confirmés d'IIM à B :14 :P1.7,16 chez les 20-24 ans (1,4/100 000 habitants) était très proche de celle des 5-9 ans et des 10-14 ans (respectivement 2,0 et 1,6 /100 000 habitants). La souche hyper endémique représentait 60% des souches de méningocoque de séro groupe B identifiées dans cette tranche d'âge. L'incidence des cas d'IIM B liés à la souche hyper endémique était donc non négligeable chez les 20-24 ans.<sup>59</sup>

D'autre part, bien que le portage d'un méningocoque B :14 :P1.7,16 n'engendre pas systématiquement une IIM, sa circulation au sein d'une population est à l'origine de cas d'IIM liés à cette souche. Ainsi, il est important de vacciner l'ensemble des groupes d'âge les plus exposés à la souche hyper endémique pour interrompre sa circulation. Une protection (ou immunité) de groupe est ainsi mise en place.<sup>59</sup>

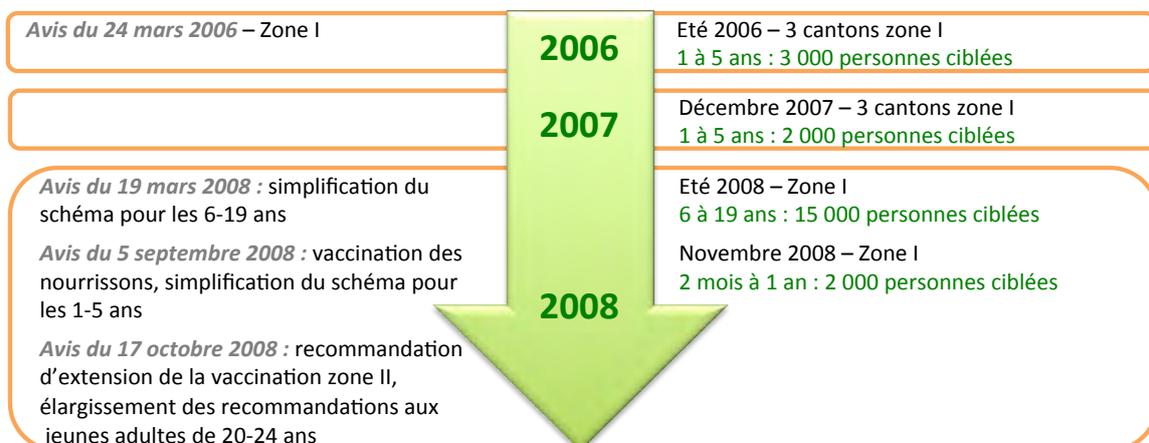
Par ailleurs, la limite d'âge à 19 ans a soulevé des interrogations. A titre d'exemple, pourquoi ne pas vacciner les étudiants des classes de BTS, de plus de 19 ans, au sein des lycées ciblés par la vaccination ?<sup>44</sup>

Ainsi, dans son avis du 17 octobre 2008, le HCSP a recommandé dans un premier temps la vaccination des jeunes adultes de 20 à 24 ans des établissements d'enseignement de la zone « Est de Dieppe ». La vaccination de tous les 20-24 ans, sur l'ensemble des zones ciblées par la vaccination, était recommandée dans un second temps. Le schéma vaccinal utilisé était le même que pour les individus de 1 à 19 ans (3 doses).<sup>59</sup>

#### ◆ Autres recommandations

D'autres recommandations ont été émises dans l'avis du HCSP du 17 octobre 2008. La vaccination avec le MenBvac® autour d'un cas d'IIM à B:14:P1.7,16 a été maintenue en Seine-Maritime. En revanche, cette mesure de prophylaxie a été suspendue dans le reste du territoire français, du fait de la complexité de mise en œuvre de cette vaccination hors de la Seine-Maritime et des contraintes liées à la disponibilité des doses de vaccin. La question de la vaccination des personnes séjournant de façon temporaire en Seine-Maritime (dans les zones I et II de la campagne) s'est également posée. Cette vaccination n'a pas été recommandée.<sup>59</sup>

*Figure 9: Evolution des recommandations et populations ciblées lors de la campagne vaccinale méningococcique B en Seine-Maritime et dans la Somme : 2006 à 2008. Figure adaptée de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013.*<sup>43</sup>



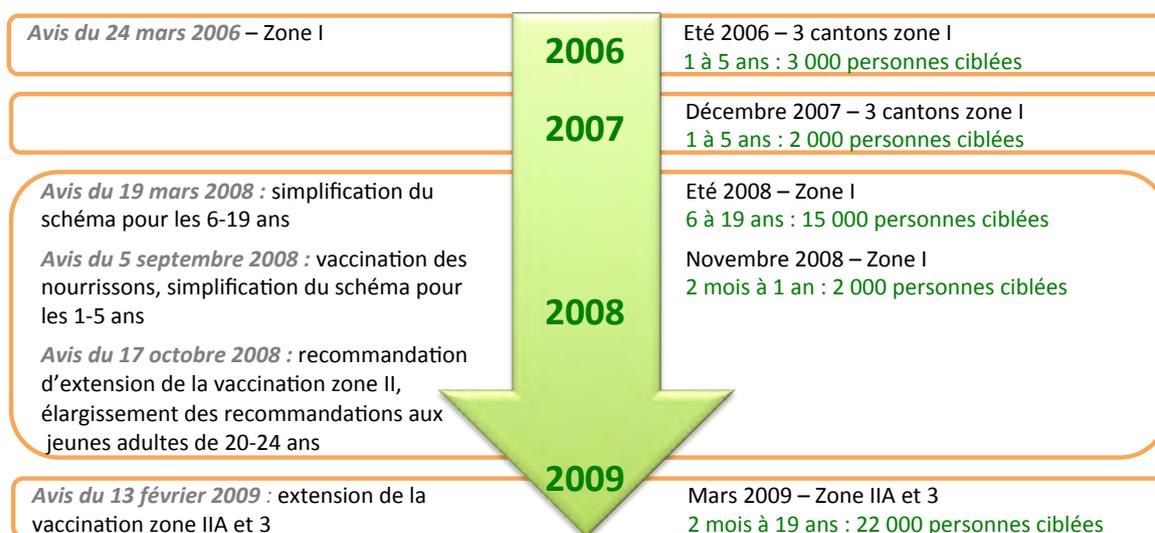
**f. Priorisation des cantons ciblés par la vaccination dans la zone II et extension de la campagne vaccinale à un 3<sup>ème</sup> foyer d'hyper endémie : la zone III dans la Somme (février 2009)**

Fin 2008, 3 cas d'IIM B :14 :P1.7,16 sont survenus dans une zone limitée de la Somme non couverte par la vaccination. Une analyse épidémiologique a été conduite afin d'affiner les zones les plus touchées par les IIM B :14 :P1.7,16, de façon à les prioriser pour la mise en œuvre d'une vaccination. Il a fallu une fois encore adapter la stratégie vaccinale à la disponibilité limitée en MenBvac® et à l'évolution de la situation épidémiologique. Ainsi, le HCSP a recommandé de commencer la vaccination dans 3 cantons définis de la zone II (représentant la zone IIA) et dans 4 cantons de la Somme représentant un 3<sup>ème</sup> foyer d'hyper endémie (zone III). Les schémas vaccinaux recommandés étaient les mêmes que ceux définis dans l'avis du 17 octobre 2008.<sup>60</sup>

Le HCSP a également demandé un élargissement de la pharmacovigilance active à la zone III de la campagne vaccinale. D'autre part, la vaccination autour d'un cas d'IIM B :14 :P1.7,16 a été étendue au département de la Somme.<sup>60</sup>

Par ailleurs, les données d'incidence des IIM B :14 :P1.7,16 dans la zone I (baisse de l'incidence glissante depuis avril 2008 notamment) étaient en faveur d'un impact épidémiologique de la campagne vaccinale dans cette zone.<sup>60</sup>

*Figure 10 : Evolution des recommandations et populations ciblées lors de la campagne vaccinale méningococcique B en Seine-Maritime et dans la Somme : 2006 à 2009. Figure adaptée de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013.<sup>43</sup>*



**g. Poursuite de la campagne de vaccination dans les 3 zones et apparition de cas dans la Manche (2009-2011)**

- ◆ Décision de poursuite de la campagne vaccinale dans les 3 zones

La stratégie vaccinale a été réévaluée à de nombreuses reprises, en tenant compte : de l'évolution de la situation épidémiologique, de la mesure de l'impact épidémiologique de la campagne vaccinale, des contraintes liées à la disponibilité en MenBvac® et des nouvelles données sur le vaccin (tolérance, efficacité, persistance notamment).

Ces réévaluations ont conduit le HCSP, dans ses avis des 26 mars, 23 avril 2010 et 11 février 2011, à recommander la poursuite de la campagne vaccinale dans les 3 zones et l'extension dans la zone IIB (formée de 5 cantons de Seine-Maritime). Le suivi renforcé proactif de pharmacovigilance et la surveillance épidémiologique, sérotypique et génotypique des IIM B ont également été recommandés. La vaccination autour des cas d'IIM B :14 :P1.7,16 a été maintenue dans les départements de Seine-Maritime et de la Somme. Elle a été étendue à la Manche en 2011, suite à l'apparition de 4 cas en 2010, dispersés dans le temps et l'espace.<sup>62 63 74</sup>

- ◆ Justifications

⇒ *Evaluation de l'impact épidémiologique de la campagne vaccinale réalisée*

L'évaluation de l'impact épidémiologique de la vaccination requiert un recul suffisant. La mesure d'impact doit être réalisée au mieux après réalisation du schéma vaccinal complet dans la population ciblée (injection de rappel comprise). D'autre part, les données de la littérature ainsi que les données historiques du CNR montrent que les hyper endémies de méningocoques suivent une évolution cyclique. L'hypothèse d'une baisse d'incidence liée à l'évolution naturelle de l'épidémie doit donc être prise en compte dans l'évaluation de l'impact épidémiologique de la campagne vaccinale.<sup>4</sup>

L'impact épidémiologique positif de la campagne vaccinale dans la zone I a été mis en évidence en octobre 2009. Une baisse progressive du taux d'incidence glissante des IIM B :14 :P1.7,16 a été observée d'avril 2008 à octobre 2009 et ce taux est devenu nul en août 2009. Notons qu'au 28 février 2010 en Seine-Maritime, la couverture vaccinale était proche de 80% pour la primo-vaccination des enfants de moins de 20 ans mais plus modeste (65%) au rappel. Le taux de couverture était plus faible pour les adultes de 20 à 24 ans (45%).<sup>62</sup>

Bien que la réduction de l'incidence des IIM B dans l'ensemble des zones couvertes par la vaccination était en faveur d'une efficacité satisfaisante du MenBvac<sup>®</sup>, les campagnes vaccinales n'avaient pas permis d'enrayer la circulation du méningocoque B :14 :P1.7,16 à ce stade. La souche persistait localement, comme dans la zone I où 2 cas avaient été identifiés en décembre 2009 et janvier 2010, ou dans la zone III où 3 cas étaient survenus de fin novembre 2010 à janvier 2011 (tous chez des individus non vaccinés). Quatre cas d'IIM B :14 :P1.7,16 étaient également apparus dans la Manche en 2010, avec une dispersion dans le temps et l'espace. La circulation de la souche dans ce département n'avait pas conduit à l'émergence d'un nouveau foyer d'hyper endémie. Une surveillance renforcée ainsi que la vaccination autour des cas d'IIM B :14 :P1.7,16 avec le MenBvac<sup>®</sup> avaient été recommandées.<sup>63</sup>

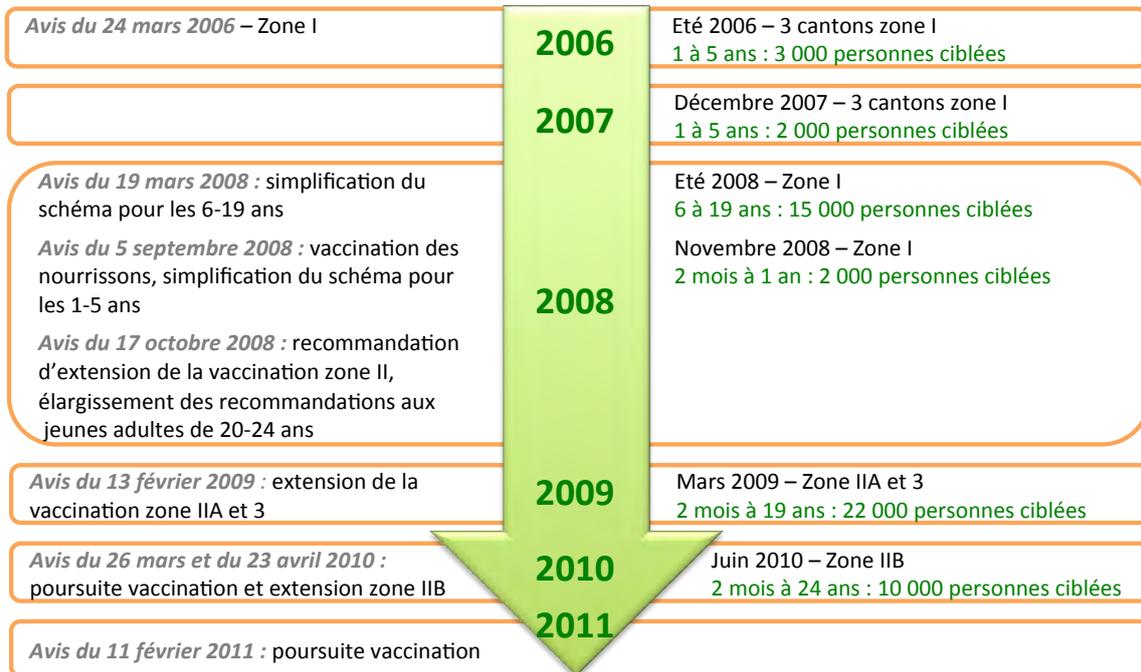
⇒ *Données de tolérance sur le vaccin  
MenBvac<sup>®</sup>*

L'ANSM a mis en place un suivi proactif de pharmacovigilance dès le début de l'utilisation du MenBvac<sup>®</sup> en 2006. Ce suivi a été étendu à chaque nouvelle zone et catégorie de population concernées par la campagne vaccinale. Il a permis de fournir, tout au long de la campagne, des données de tolérance de plus en plus nombreuses sur le vaccin MenBvac<sup>®</sup>, indispensables à la poursuite de la campagne vaccinale. Ainsi, en février 2011, l'ANSM a considéré que le profil de sécurité d'emploi du MenBvac<sup>®</sup> restait satisfaisant et proche de celui défini au moment de sa mise à disposition en 2006. Ces conclusions émanent de l'analyse de 26 000 notifications d'effets indésirables pour 142 000 doses vaccinales administrées chez des individus de 2 mois à 24 ans entre juin 2006 et décembre 2010. Sur les 26 000 notifications, 64 sont considérées comme graves et ont eu une évolution favorable. Les principales réactions indésirables non graves rapportées sont :

- des fièvres  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  et des tuméfactions au site d'injection chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants de 1 à 5 ans ;
- des céphalées et des douleurs locales chez les 6-24 ans.

Quelque-soit la classe d'âge, la majorité de ces réactions présente un caractère transitoire et bénin. Les réactions fébriles, céphalées, diarrhées et vomissements ont été les principales causes d'hospitalisation. Un seul des 4 cas de purpura rhumatoïde rapportés, d'évolution favorable, a été jugé possiblement imputable à la vaccination (les purpuras vasculaires sont des effets indésirables mentionnés dans le RCP du vaccin méningococcique conjugué C). Aucune réaction anaphylactique n'a été enregistrée. Enfin, l'analyse n'a pas identifié de signal de pharmacovigilance susceptible de remettre en cause la balance bénéfice risque du vaccin.<sup>62 63</sup>

Figure 11 : Evolution des recommandations et populations ciblées lors de la campagne vaccinale méningococcique B en Seine-Maritime et dans la Somme : 2006 à 2011. Figure adaptée de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013.<sup>43</sup>



#### h. Révision du schéma vaccinal simplifié : recommandation d’un schéma à 4 doses (septembre 2011)

##### ◆ Bilan de la situation épidémiologique en septembre 2011

En 2011, si la campagne vaccinale avait permis de réduire de façon significative l’incidence des IIM B liées à la souche B :14 :P1.7,16 dans les zones I et II et de ramener l’incidence des IIM B en Seine-Maritime à un niveau comparable à celui du reste du territoire français, elle n’avait cependant pas empêché l’émergence en 2008 d’un nouveau foyer dans la somme (zone III) où une hyper endémie persistait. En outre, elle n’avait pas permis d’arrêter la circulation du germe en Seine-Maritime et dans la Somme, ni son apparition dans la Manche en 2010.<sup>57</sup>

Le schéma vaccinal réduit à 3 doses n’a pas eu l’efficacité attendue, vraisemblablement parce qu’une couverture vaccinale optimale n’a pas été obtenue dans un délai court (notamment à cause d’une disponibilité limitée en MenBvac®). Ainsi, la circulation de la souche hyper endémique n’a pu être enrayée. Un déclin des anticorps bactéricides considérés comme protecteurs vis-à-vis de la souche B : 14 : P1.7, 16 a été observé dans la population vaccinée avec le schéma simplifié. Ces individus étaient alors plus à risque de développer une IIM B liée à la souche hyper endémique continuant de

circuler. Des cas sont ainsi apparus chez des sujets vaccinés, avec des conséquences néfastes quant à la confiance du public dans la vaccination.<sup>57</sup>

Devant cette situation, la poursuite de la campagne vaccinale apparaissait logique mais une reconsidération du schéma vaccinal semblait nécessaire.<sup>57</sup>

#### ◆ Nouvelles données d'immunogénicité

Une seconde étude d'immunogénicité a été réalisée à l'occasion de la campagne vaccinale démarrée en 2009. Le but était d'évaluer l'immunité naturelle de la population (non effectué lors de la 1<sup>ère</sup> étude d'immunogénicité) et la persistance des anticorps (« Evaluation de la réponse en anticorps bactéricides contre la souche B :14 :P1.7,16 chez des enfants de 1 à 5 ans vaccinés avec 2 doses de MenBvac et un rappel.» Etude 2009-2010 financée par la DGS).<sup>63 69</sup>

Cette étude a fourni des données de persistance des anticorps vis-à-vis de la souche B :14 :P1.7,16 déterminantes pour la stratégie vaccinale. Elle a évalué la séroprotection en hSBA avant vaccination (T0), 6 semaines et 7-8 mois après la deuxième dose de primovaccination, 6 semaines et 6-14 mois après la 3<sup>ème</sup> dose (rappel). Les résultats ont été comparés à ceux d'une étude norvégienne (Feiring et al., 2006) testant le sérum des sujets vaccinés avec un schéma à 4 doses vis-à-vis de la souche normande. Un an après l'administration de la dose de rappel du schéma à 3 doses, seuls 42% des sujets vaccinés conservaient un taux d'anticorps considéré comme protecteur contre 72% dans l'étude norvégienne utilisant un schéma à 4 doses.<sup>57 70</sup>

D'autre part, l'étude d'immunogénicité sur laquelle s'appuyaient les recommandations du NIPH montrait une forte réduction du pourcentage de sujets séroprotégés 10 mois après l'administration de la 3<sup>ème</sup> dose de primovaccination alors que plus de 60% des sujets restaient séroprotégés un an après l'administration d'une 4<sup>ème</sup> dose en rappel.<sup>57 70</sup>

#### ◆ Révision du schéma vaccinal simplifié

Devant ces éléments, et en tenant compte de la disponibilité des doses de MenBvac®, le HCSP a recommandé l'utilisation du schéma vaccinal à 4 doses préconisé par le NIPH (3 premières doses à 6 semaines d'intervalle + 1 dose de rappel un an après), chez l'ensemble des sujets nouvellement éligibles à la vaccination. Par ailleurs, un rattrapage a été recommandé chez les individus ayant reçu un schéma réduit à 3 doses. Ainsi, les sujets ayant reçu 2 doses de MenBvac® devaient poursuivre leur vaccination selon un schéma à 4 doses (3<sup>ème</sup> dose 6 semaines après la 2<sup>ème</sup> et dose de rappel 1 an après la 3<sup>ème</sup> dose). Un deuxième rappel, 1 an après le 1<sup>er</sup>, était recommandé chez les individus ayant complété leur schéma vaccinal simplifié à 3 doses.<sup>57</sup>

Le schéma à 4 doses a également été recommandé pour la vaccination autour d'un cas confirmé d'IIM B :14 :P1.7,16.<sup>57</sup>

En revanche, le HCSP a préconisé un schéma à 2 doses espacées de 6 semaines en dehors des zones I, II, III et notamment dans la Manche, ainsi que pour les sujets n'appartenant pas aux classes d'âge ciblées par la vaccination. Cette recommandation est appuyée par une étude norvégienne montrant une efficacité clinique immédiate et transitoire avec un schéma à 2 doses.<sup>57</sup>

La poursuite du suivi de pharmacovigilance a également été recommandée.<sup>57</sup>

Par ailleurs, le HCSP a demandé la réalisation d'un second volet de la 2<sup>ème</sup> étude d'immunogénicité de façon à évaluer la persistance à plus long terme des anticorps contre la souche B :14 :P1.7,16 chez les enfants vaccinés avec le MenBvac®.<sup>57</sup>

**i. Campagne de vaccination dans les Pyrénées-Atlantiques (premières recommandations en février 2013 et démarrage de la campagne en juillet 2013)**

Entre décembre 2011 et novembre 2012, une augmentation d'incidence des IIM B a été signalée dans le département des Pyrénées-Atlantiques (2,29/100 000 habitants). En particulier, 4 cas avaient été touchés par des souches ayant des caractéristiques bactériologiques identiques à celles de la souche B :14 :P1.7,16 du complexe clonal virulent ST-32 qui sévissait en Seine-Maritime et dans la Somme. Parmi eux, un nourrisson était décédé à la suite d'un *purpura fulminans*. Ces cas étaient survenus entre juillet et septembre 2012 dans une zone géographique restreinte (cantons limitrophes de Lagor et de Navarrenx). Le taux d'attaque des IIM B :14 :P1.7,16 dans cette zone était alors de 14,0 pour 100 000 habitants. Ainsi, le HCSP a recommandé en février 2013 la réalisation d'une campagne de vaccination dans la zone de Lagor-Navarrenx, si 2 nouveaux cas d'IIM B :14 :P1.7,16 étaient identifiés avant septembre 2013 (c'est-à-dire 1 an après le cas de septembre 2012). Deux cas étant survenus en avril 2013, dans une famille habitant à 20km de la zone Lagor-Navarrenx mais fréquentant régulièrement cette zone, une campagne de vaccination a été mise en place à partir de juillet 2013. Elle a concerné toutes les personnes âgées de 2 mois à 24 ans résidant, étudiant ou travaillant dans la zone Lagor-Navarrenx ainsi que les personnes contacts autour des cas. Un schéma à 4 doses, le même que celui utilisé en Seine-Maritime et dans la Somme, a été recommandé. Une surveillance microbiologique et épidémiologique renforcée avait par ailleurs été recommandée dès février 2013 pour les départements des Pyrénées-Atlantiques et des Landes.<sup>3 75</sup>

Figure 12 : Cantons concernés par la campagne de vaccination contre les IIM B :14 :P1-7,16 dans les Pyrénées-Atlantiques en 2013 et 2014. Figure extraite de : site internet de l'ARS Aquitaine. Vaccination contre la méningite B14 sur les cantons de Lagor et de Navarrenx, Pyrénées-Atlantiques.<sup>76</sup>



**j. Recommandation de la substitution du MenBvac® par le 4CMenB (Bexsero®) à partir de février 2013**

Dès le début de la situation d'hyper endémie, les autorités sanitaires sont restées en contact étroit avec les industriels qui développent des programmes de recherche pour l'élaboration d'un vaccin méningococcique B recombinant, dont Novartis avec le 4CMenB.<sup>4</sup> Les vaccins de type OMV présentent la limite de ne protéger contre une quantité limitée de souches de méningocoques de séro groupe B circulant dans le monde.<sup>77</sup> Le taux de couverture potentielle du 4CMenB vis-à-vis des souches de méningocoque B ayant circulées en France dans une période définie (juillet 2007 à juin 2008) a été estimé à 85% (méthode du *Meningococcal Antigen Testing System* MATS Elisa).<sup>5</sup>

Il a fallu attendre le 14 janvier 2013 pour l'obtention de l'AMM européenne du 4CMenB pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de séro groupe B.<sup>78 79</sup>

La substitution du MenBvac® par le 4CMenB a été recommandée en février 2013, moins d'un mois après l'obtention de l'AMM du 4CMenB.<sup>64</sup> La recommandation concernait les nouvelles personnes éligibles à la vaccination et les sujets contacts, quel que soit leur âge, autour d'un nouveau cas d'IIM B :14 :P1.7,16 survenant dans les départements de Seine-Maritime, de la Somme et de la Manche non antérieurement vaccinés par le MenBvac®. Un suivi renforcé de pharmacovigilance par l'ANSM était recommandé lors de l'utilisation du 4CMenB.<sup>64</sup>

A partir de février 2013, le HCSP a recommandé cette substitution dans l'ensemble de ses avis concernant les campagnes de vaccination en Seine-Maritime, dans la Somme et dans les Pyrénées-Atlantiques, en attendant la disponibilité du 4CMenB.

L'absence de données d'interchangeabilité entre le MenBvac® et le 4CMenB a dû être prise en compte pour l'élaboration des recommandations. Ainsi, le HCSP a recommandé l'utilisation exclusive du MenBvac® pour les sujets en cours de vaccination et n'ayant reçu qu'une, deux, ou trois doses de vaccin MenBvac®.<sup>64 66 75</sup> D'autre part, les dernières doses de MenBvac® arrivant à péremption en novembre 2014, il a été recommandé aux sujets ayant initié leur vaccination avec MenBvac® mais n'ayant pas reçu leur 3<sup>ème</sup> dose en mai 2014 de ré-initier un schéma vaccinal avec 4CMenB en respectant un délai d'un mois minimum entre la dernière dose de MenBvac® et la première de 4CMenB.<sup>80</sup>

Le 25 octobre 2013, le HCSP a émis ses recommandations concernant l'utilisation du vaccin 4CMenB en général. L'analyse de l'utilisation du 4CMenB hors du contexte épidémique sera traitée dans une partie dédiée (IV).

Moins d'un mois et demi après (le 09 décembre 2013), le 4CMenB est commercialisé en France.<sup>5 81</sup>

On peut souligner ici l'implication des autorités sanitaires auprès des industriels développant des programmes de recherche pour l'élaboration d'un vaccin méningococcique B (dont Novartis avec le 4CMenB), ainsi que la rapidité de la recommandation de substitution du MenBvac® par le 4CMenB.

La commercialisation a en revanche débuté un peu moins d'un an après l'obtention de l'AMM et les recommandations. Ce délai serait dû à des difficultés de libération des lots rencontrées par les industriels. Le 4CMenB n'a finalement pas été utilisé dans le cadre des campagnes, les quantités en MenBvac® ayant été suffisantes jusqu'à l'arrêt des campagnes.<sup>42</sup>

#### **k. Arrêt progressif des campagnes de vaccination (juillet 2013 puis juillet 2014)**

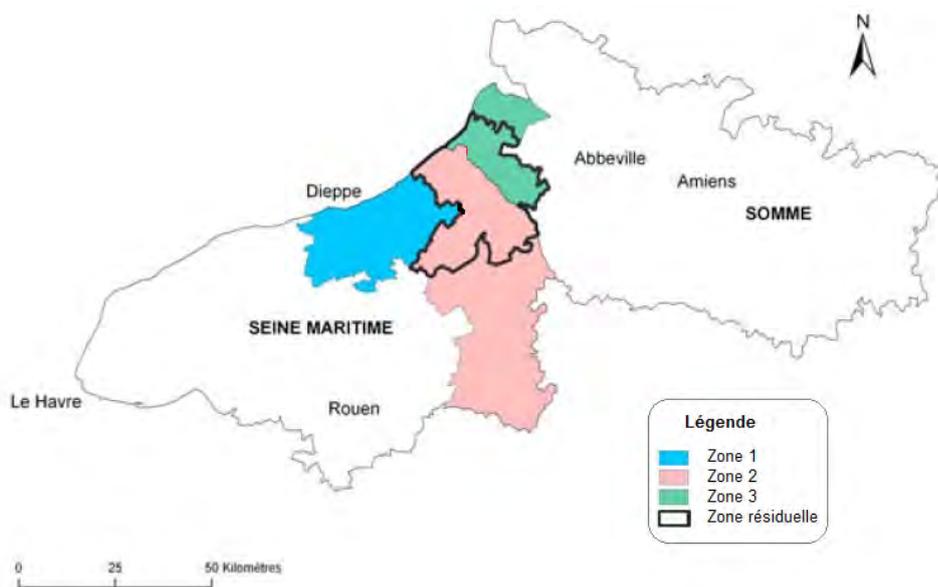
- ◆ Arrêt des campagnes vaccinales dans toutes les zones ciblées de Seine-Maritime et de la Somme excepté une zone résiduelle II/III d'hyper endémie (juillet 2013)

⇒ *Situation épidémiologique au 11 juillet 2013*

Dans la zone I, le foyer d'hyper endémie semblait contrôlé depuis 2010. La baisse de l'incidence des IIM B :14 :P1.7,16 observée sur les zones I et II de Seine-Maritime depuis 2009 montrait un impact

favorable de la campagne de vaccination menée. Néanmoins, l'analyse épidémiologique a conduit à définir une zone résiduelle « II/III » dans laquelle la situation était toujours d'ordre hyper endémique en 2013. En effet, l'ensemble des cas (7) d'IIM B :14 :P1.7,16 survenus dans les zones II et III entre avril 2011 et mars 2013 était situé dans cette même zone géographique à cheval entre la Seine-Maritime et la Somme.<sup>66</sup>

*Figure 13 : 3 zone de Seine-Maritime et de la Somme identifiées comme foyers d'hyper endémie d'IIM B14 :P1-7,16 et zone résiduelle II/III d'hyper endémie. Figure adaptée de: cas confirmés d'IIM B :14 :P1-7,16 survenus en Seine Maritime et dans la Somme en 2012. ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013. Données de l'InVS.<sup>43</sup>*



⇒ *Données de tolérance sur le MenBvac® et persistance de l'immunité vaccinale après la 4<sup>ème</sup> dose de vaccin*

Au 11 juillet 2013, aucun signal de pharmacovigilance n'avait été rapporté quelle que soit la dose administrée et la tranche d'âge vaccinée. Le profil de sécurité du MenBvac® était considéré comme acceptable.<sup>66</sup>

Les données de persistance de l'immunité vaccinale contre le méningocoque B :14 :P1.7,16 obtenues lors de la 1<sup>ère</sup> étude d'immunogénicité sont présentées dans le Tableau 3.<sup>66</sup>

Cette étude a été réalisée auprès d'enfants de 1 à 5 ans de la zone de Dieppe ayant reçu 3 premières doses de MenBvac® en 2006-2007 et ayant terminé leur schéma vaccinal à 4 doses en mai 2008 (2 1<sup>ères</sup> doses à 6 semaines d'intervalle, 3<sup>ème</sup> dose 7-8 mois après la 2<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> dose 1 an après la 3<sup>ème</sup>).<sup>66</sup>

Une des limites de cette étude réside dans l'absence de données sur l'immunité naturelle de la population (aucun prélèvement n'a été réalisé avant l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose de MenBvac®).<sup>66</sup>

Les données de persistance 6 semaines après la 3<sup>ème</sup> dose (88%) et 15 mois après la 3<sup>ème</sup> dose (56%) avaient été des arguments pour la simplification du schéma vaccinal chez les 1 à 5 ans en septembre 2008. On constate que 4 ans après la 4<sup>ème</sup> dose de vaccin, le pourcentage d'enfants ayant un titre bactéricide (hSBA) d'au moins 4 chute à 31%.

*Tableau 3 : Données de persistance de l'immunité vaccinale contre le méningocoque B :14 :P1.7,16 obtenues lors de la 1ère étude d'immunogénicité.*<sup>66 68</sup>

*Etude réalisée auprès d'enfants de 1 à 5 ans de la zone de Dieppe ayant reçu 3 premières doses de MenBvac® en 2006-2007 et ayant terminé leur schéma vaccinal à 4 doses en mai 2008 (deux 1<sup>ères</sup> doses à 6 semaines d'intervalle, 3<sup>ème</sup> dose 7-8 mois après la 2<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> dose 1 an après la 3<sup>ème</sup>) – Etude financée par la DGS*

Date du prélèvement	6 semaines après la 3 <sup>ème</sup> dose (n = 235)	15 mois après la 3 <sup>ème</sup> dose (n = 193)	4 ans après la 4 <sup>ème</sup> dose (n = 115)
Pourcentages d'enfants ayant un titre bactéricide (hSBA) d'au moins 4	88% [IC 95% : 83-92]	56% [IC 95% : 49-63]	31% [IC 95% : 22,8 – 39,8]

Les données de persistance de l'immunité vaccinale contre le méningocoque B :14 :P1.7,16 obtenues lors de la 2<sup>ème</sup> étude d'immunogénicité sont présentées dans le Tableau 4.<sup>66</sup>

Cette étude a été réalisée auprès d'enfants de 1 à 5 ans vaccinés dans le centre de vaccination de Neufchâtel-en-Bray suite à l'étendue de la campagne de vaccination par MenBvac® aux zones II et III en 2009. Le schéma vaccinal utilisé comprend 4 doses (modalités décrites au III.a.iii.8.c).<sup>66</sup>

Avant la 4<sup>ème</sup> dose (rappel), 21,4% des enfants ont encore un titre bactéricide (hSBA)  $\geq$  4. D'autre part, la moyenne géométrique des titres hSBA est de 2,69 [IC 95% : 2,37-3,05].<sup>66</sup> Six semaines après la 4<sup>ème</sup> dose, 86,9 % des enfants ont encore un titre bactéricide (hSBA)  $\geq$  4. La moyenne géométrique des titres hSBA est de 17,52 [IC 95% : 13,22-23,23]. Le HCSP précise dans son avis du 11 juillet 2013 que cela témoigne d'une bonne réponse de rappel. En outre, la moyenne géométrique des titres bactéricides avant la 4<sup>ème</sup> dose reste significativement plus élevée que celle observée avant toute vaccination (2,67 vs 2,23, p=0,0010).<sup>66</sup>

*Tableau 4 : Données de persistance de l'immunité vaccinale contre le méningocoque B :14 :P1.7,16 obtenues lors de la 2<sup>ème</sup> étude d'immunogénicité.<sup>66</sup>*

*Etude réalisée auprès d'enfants de 1 à 5 ans vaccinés dans le centre de vaccination de Neufchâtel-en-Bray suite à l'étendue de la campagne de vaccination par MenBvac® aux zones II et III en 2009. Le schéma vaccinal utilisé comprend 4 doses (modalités décrites au III.a.iii.8.c) - Etude financée par la direction générale de la santé, non publiée*

Date du prélèvement	Avant la 1 <sup>ère</sup> dose (n = 215)	6 semaines après la 2 <sup>ème</sup> dose (n = 171)	Avant la 3 <sup>ème</sup> dose (n = 160)	6 semaines après la 3 <sup>ème</sup> dose (n = 126)	1 an après la 3 <sup>ème</sup> dose (n = 127)	Avant la 4 <sup>ème</sup> dose (n = 118)	6 semaines après la 4 <sup>ème</sup> dose (n = 99)
Pourcentages d'enfants ayant un titre bactéricide (hSBA) d'au moins 4	10,8% [IC non publié]	41,3% [IC non publié]	25,8% [IC non publié]	84,1% [IC non publié]	39,7% [IC non publié]	21,4% [IC 95% : 13,94 – 28,8]	86,9% [IC 95% : 80,22 – 93,52]

#### ⇒ *Recommandations*

En tenant compte de ces nouveaux éléments, le HCSP a recommandé l'arrêt de la campagne de vaccination dans la zone I ainsi que dans les cantons des zones II et III non inclus dans la zone résiduelle II/III d'hyper endémie. La vaccination ne serait plus proposée aux nouveaux arrivants ni aux nouvelles cohortes de naissance. En revanche, il était recommandé aux individus ayant initié leur vaccination de compléter leur schéma vaccinal.<sup>66</sup>

Par ailleurs, le HCSP a recommandé le renforcement de la campagne de vaccination dans la zone résiduelle d'hyper endémie (jusqu'au 31 mars 2014 si aucun nouveau cas lié au méningocoque B :14 :P1.7,16 ne survenait jusque-là).<sup>66</sup>

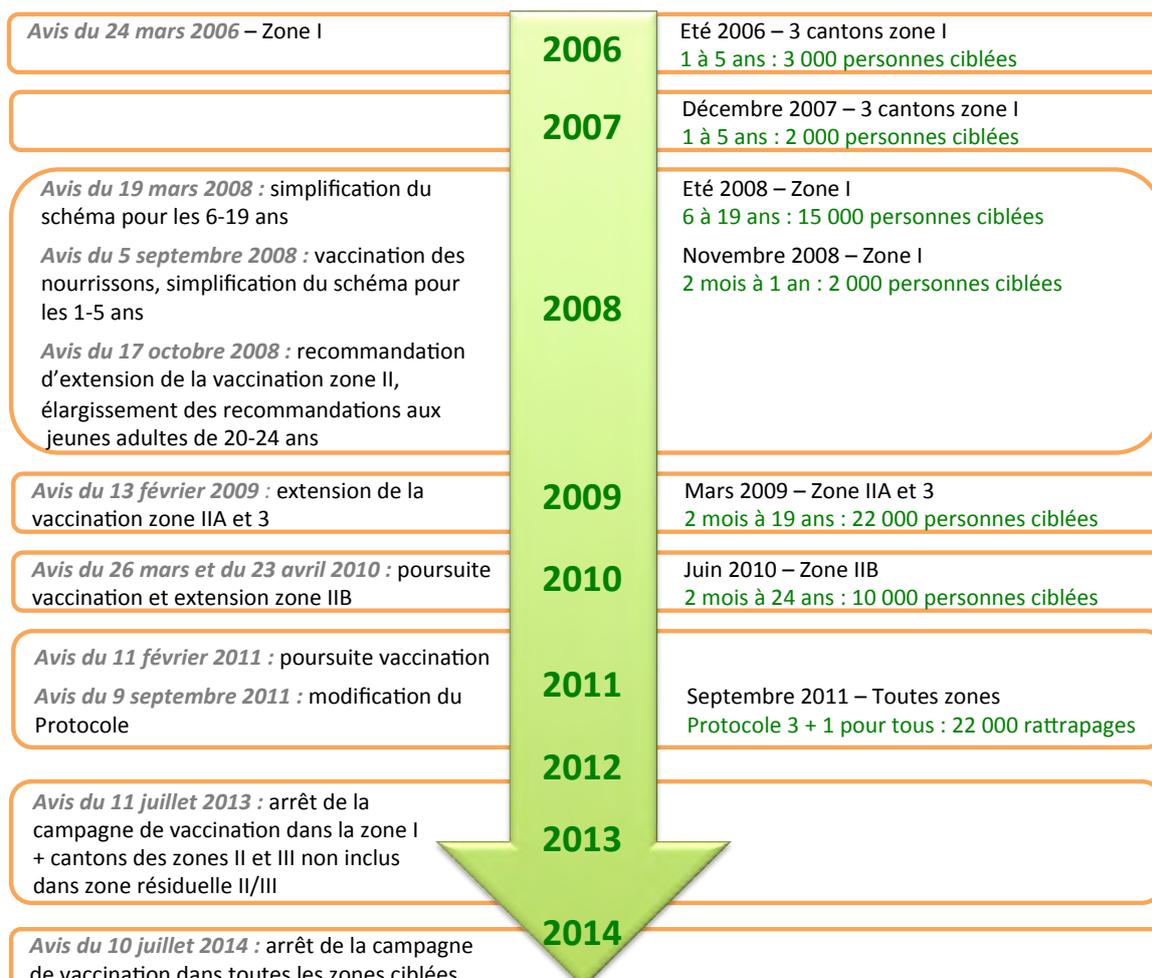
- ◆ Arrêt des campagnes vaccinales dans toutes les zones ciblées de Seine-Maritime, de la Somme et des Pyrénées-Atlantiques

En juillet 2014, dans les départements de Seine-Maritime et de la Somme, les niveaux d'incidence des IIM B :14:P1.7,16 dans les zones ciblées par la vaccination étaient comparables à ceux observés avant l'émergence de l'hyper endémie. Le clone était toujours présent dans les 2 départements, notamment dans la Somme en dehors des zones vaccinées. Cependant, l'incidence dans la Somme n'atteignait pas les critères requis pour le déclenchement d'une campagne vaccinale.<sup>3</sup>

Dans les Pyrénées-Atlantiques, la survenue d'un cas unique et isolé depuis juillet 2013 témoignait de la persistance de la circulation de la souche dans le département mais ne permettait pas de craindre la résurgence d'un foyer hyper endémique.<sup>3</sup>

Ainsi, en juillet 2014, le HCSP a recommandé l'arrêt de la campagne vaccinale dans les zones ciblées des départements de Seine-Maritime, de la Somme et des Pyrénées-Atlantiques, 8 ans après le début de la campagne (les individus ayant initié leur vaccination devaient cependant compléter leur schéma vaccinal). Le HCSP rappelait l'importance de la surveillance épidémiologique, sérotypique et génotypique des IIM B en France, dans tous les départements.<sup>3</sup>

*Figure 14 : Evolution des recommandations et populations ciblées lors de la campagne vaccinale méningococcique B en Seine-Maritime et dans la Somme : 2006 à 2014. Figure adaptée de : ARS Haute-Normandie. Communiqué de presse. Septembre 2013.*<sup>43</sup>



Ainsi, la stratégie vaccinale mise en place a été conditionnée dès le départ par une disponibilité limitée en vaccin MenBvac®. La stratégie a été réévaluée et a évolué constamment en fonction de ce paramètre, ainsi que de l'évolution de la situation épidémiologique et des nouvelles données obtenues sur le vaccin. Si le 1<sup>er</sup> foyer d'hyper endémie a semblé maîtrisé dès 2010, la souche hyper endémique a continué de circuler et la campagne a été étendue au fur et à mesure. Une campagne a également été mise en place dans les Pyrénées-Atlantiques en 2013. L'incidence des IIM B:14:P1.7,16 est finalement revenue à un niveau comparable à celui observé avant l'hyper endémie et les campagnes ont pris fin en juillet 2014.

Pour mettre en évidence l'hyper endémie et pour adapter au mieux la stratégie vaccinale en fonction de la situation épidémiologique et des données sur le MenBvac®, une surveillance renforcée a été indispensable. Dans le contexte d'une quantité limitée de données sur la tolérance du MenBvac® chez le jeune enfant et le nourrisson, un suivi renforcé proactif de pharmacovigilance a été mis en place. Il a permis d'encadrer la sécurité d'emploi du vaccin et de conclure à un profil de tolérance satisfaisant.<sup>466</sup>

#### **4. Dispositif de surveillance renforcée et suivi proactif de pharmacovigilance**

##### **a. Dispositif de surveillance renforcée**

La surveillance épidémiologique et microbiologique, sur la base de déclaration obligatoire, est capitale et intervient à toutes les étapes. Elle permet notamment :

- le déclenchement de l'alerte, la caractérisation de l'hyper endémie et de la souche concernée ;
- par la caractérisation de la souche concernée :
  - o la mise en œuvre de la prophylaxie autour des cas ;
  - o la recherche de solutions appropriées (vaccins efficaces contre la souche identifiée) ;
- l'adaptation de la stratégie vaccinale en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique :
  - o définition des cibles prioritaires de la vaccination : groupes d'âge les plus à risque et zones géographiques les plus touchées. Ce choix a reposé sur les critères suivants :
    - les taux d'incidence moyens des cas confirmés et possibles d'IIM à B :14 :P1.7,16 ;

- les taux d'incidence glissante sur les 52 dernières semaines ;
  - le pourcentage de souches B :14 :P1.7,16 parmi les souches de méningocoque B typées au CNR des méningocoques ;
  - le nombre de cas récents, confirmés et possibles, d'IIM à B :14 :P1.7,16 ;
- évaluation de l'impact épidémiologique de la campagne de vaccination.

*Références :* <sup>2 45 49 58 59 62</sup>

La rapidité et la fiabilité de la surveillance sont particulièrement importantes dans ce contexte d'hyper endémie. Elles reposent notamment sur les techniques de laboratoire utilisées (techniques ayant évoluées de 2003 à aujourd'hui permettant une meilleure fiabilité des résultats) et sur la coopération entre les différents acteurs du réseau de surveillance (acteurs locaux, la Ddass puis l'ARS, la Cire, l'InVS et le CNR essentiellement).<sup>2 67</sup>

#### **b. Suivi renforcé proactif de pharmacovigilance**

L'ANSM a mis en place un suivi proactif de pharmacovigilance dès le début de l'utilisation du MenBvac® en 2006. Ce suivi a été étendu à chaque nouvelle zone et catégorie de population concernées par la campagne vaccinale.

Au début de la campagne, le suivi est basé sur la participation active :

- des professionnels de santé-vaccinateurs. Ceux-ci ont été sensibilisés à la notification des éventuels effets indésirables (lettre du directeur général de l'ANSM). Les explications et outils nécessaires à la notification leur ont été fournis (procédure de déclaration des effets indésirables post-vaccinaux, fiche standard de « déclaration d'effets indésirables »). Les médecins-vaccinateurs étaient chargés de la déclaration des effets systémiques immédiats (face recto de la fiche de notification faxée sans délai au CRPV de Rouen) ;
- des parents des enfants vaccinés. Ceux-ci ont reçu des informations sur les raisons de la campagne, le vaccin utilisé et la procédure de recueil des effets retardés. Une autorisation parentale pour la vaccination leur a été envoyée. Les parents étaient chargés de la déclaration des effets retardés (renvoi de la face verso de la fiche de notification au CRPV de Rouen sous 15 jours post-vaccination, qu'un effet indésirable ait été observé ou non). Le renvoi pouvait également être effectué par un médecin en cas de consultation.<sup>4</sup>

Sur la campagne réalisée entre 2006 et 2009, le taux de retour des fiches de notification a été très élevé dans un premier temps (90% après 2 doses d'après le retour d'expérience de 2007), mettant en

évidence l'adhésion importante des médecins-vaccinateurs et des familles au dispositif spécifique de pharmacovigilance. Ce taux a diminué en fin de campagne. Il est également moins important pour les doses de rappel. D'après une étude de F. Caron et. al. de 2011, ceci peut révéler une diminution de l'anxiété de la population vis-a-vis des risques potentiels du MenBvac® au fur et à mesure de l'avancée de la campagne.<sup>469</sup>

Le suivi proactif de pharmacovigilance a permis, d'une part, de fournir des données de plus en plus nombreuses permettant de conclure à un profil de tolérance satisfaisant du MenBvac®.<sup>66</sup> D'autre part, d'après le Dr Leroy, coordinateur médical de la campagne de vaccination en Seine-Maritime, l'implication des professionnels de santé et des parents dans ce suivi et la communication autour du dispositif de pharmacovigilance ont renforcé l'adhésion à la campagne vaccinale. Un point régulier sur la pharmacovigilance a par ailleurs été réalisé à l'occasion des réunions périodiques du Comité de pilotage pluridisciplinaire de la campagne.<sup>44</sup>

Ainsi, une surveillance renforcée et une pharmacovigilance proactive sont indispensables à l'élaboration de la stratégie vaccinale et à la réussite de la campagne. Le succès de la stratégie mise en place est également conditionné par son application sur le terrain. Il convient ainsi de s'intéresser au dispositif de campagne mis en œuvre.

## **5. Dispositif de mise en œuvre de la campagne vaccinale**

Nous nous intéresserons ici au dispositif mis en place dans le cadre de la campagne vaccinale réalisée dans les départements de Seine-Maritime et de la Somme.

Un dispositif de vaccination innovant, instauré en urgence, adapté aux spécificités du vaccin et à l'évolution des recommandations, a été mis en œuvre. Les 3 volets essentiels de la campagne seront présentés ci-après : la structuration du dispositif, la formation des professionnels de santé et la communication.

### **a. Structuration du dispositif et formation des professionnels de santé**

En 2006, la Ddass de Seine-Maritime a effectué la structuration du dispositif de vaccination, en coopération avec les partenaires locaux dont les centres hospitaliers de Rouen et de Dieppe. Un comité de pilotage pluridisciplinaire a permis d'optimiser l'organisation et de faciliter la réalisation du

dispositif par le biais de décisions consensuelles. Un comité restreint composé au départ de la Ddass de Seine-Maritime, de la Cire et du médecin coordinateur de la campagne de vaccination (le Dr Jean-Philippe Leroy) permettait d'adapter le dispositif aux incertitudes et de faire le lien entre le niveau local et national. Un groupe de travail assurait également la sécurité du site de vaccination.<sup>4 56</sup>

La campagne vaccinale s'est en premier lieu déroulée dans un centre de vaccination, avec les présences indispensables d'un coordinateur médical pour répondre aux questions techniques des professionnels et d'un coordinateur chargé de l'organisation générale et de la gestion des ressources humaines. Différents postes étaient présents au sein du centre (notamment pour l'accueil des familles, l'entretien, la vaccination, ainsi qu'une salle de repos pour la surveillance des enfants après vaccination).<sup>4</sup> Par ailleurs, la gestion des stocks de vaccins MenBvac® a été assurée par la pharmacie à usage intérieur du centre hospitalier de Dieppe.<sup>4 56</sup>

Une base de données (croisant notamment différents fichiers de la sécurité sociale) a été développée afin de gérer les rendez-vous et de tracer la complétude du schéma vaccinal de la population cible. Le but était de disposer d'un outil permettant d'optimiser la couverture vaccinale et de suivre les vaccinations effectuées. Cet outil a pu être utilisé pour d'autres campagnes vaccinales, dont celle contre le méningocoque B :14:P1.7,16 dans les Pyrénées-Atlantiques.<sup>4 44</sup>

Le coordinateur médical de la campagne de Seine-Maritime précise qu'il a fallu définir le modèle à utiliser pour la situation spécifique rencontrée dans ce département. Il a fallu trouver un dispositif permettant de toucher l'ensemble de la population concernée par la campagne, tout en évitant une désorganisation économique et en maintenant une cohésion sociale. Le Dr Leroy ajoute que tout au long de la campagne, le modèle choisi a dû être adapté à l'évolution des recommandations. Un changement radical de modèle étant impossible, il a fallu ajuster celui de départ en fonction des situations rencontrées, en tenant compte des contraintes économiques. Ainsi, le modèle utilisé, au départ en adéquation avec la réalisation d'une campagne de vaccination dans un centre, a évolué pour s'adapter à de plus petites structures. Cela a été le cas lors de l'instauration de la vaccination des 20-24 ans par exemple, avec la conduite d'actions dans des lieux de formation professionnelle des jeunes adultes. La vaccination des personnes handicapées résidant dans des établissements médico-sociaux spécialisés (comme les Instituts Médico-Educatifs pour enfants poly-handicapés (IMEs)) a été particulièrement problématique. Le challenge étant de couvrir le plus grand nombre voire la totalité des personnes concernées par la campagne, la difficulté a été d'adapter le modèle aux nombreuses situations particulières, en tenant compte des contraintes économiques. D'autre part, une association plus importante des acteurs locaux aux décisions nationales aurait

probablement permis de pallier certaines difficultés de faisabilité sur le terrain, particulièrement en fin de campagne vaccinale.<sup>44</sup>

Par ailleurs, un élément clé de la campagne vaccinale a été la formation des professionnels de santé. Le retour d'expérience sur la campagne réalisée en 2007 explique qu'un déficit de formation continue des professionnels de santé était présent, notamment pour faire face à une situation d'urgence sanitaire grave ou de grande ampleur. Les professionnels ont d'abord été formés au sein du centre de vaccination puis les formations ont dû être adaptées à l'évolution du dispositif vaccinal. La formation des professionnels de santé et notamment celle des médecins généralistes est essentielle en ce qu'ils constituent des interlocuteurs de première ligne pour répondre aux questions des familles.<sup>456</sup>

## **b. Communication**

La communication a été un autre point fort de la campagne vaccinale menée. Elle a porté à la fois sur le dispositif de vaccination en place, sur le vaccin MenBvac® et sur la maladie.

Avec d'importants relais d'information (médias locaux, association des parents « Audrey 76 », élus, professionnels de santé, professionnels de l'Education nationale etc.), la communication a permis de « surmonter les aléas rencontrés », de faciliter la gestion au quotidien et de concourir à l'adhésion de la population. Systématique et transparente, elle a permis de conserver cette adhésion en dépit des incertitudes sur la totale efficacité du MenBvac® annoncée lors de la 2<sup>ème</sup> injection et malgré les retards de livraison. Elle a rassuré les populations sur l'innocuité du vaccin qui ne disposait pas d'AMM et n'était pas disponible en pharmacie. Elle s'est également attachée à faire connaître les signes de la maladie pour favoriser la prise en charge rapide des cas d'IIM.<sup>456 82</sup>

Parmi les moyens mis en œuvre, on trouve : une plateforme téléphonique pour faciliter la prise de rendez-vous et l'organisation des vaccinations au sein du centre, un numéro Azur pour informer les familles et les acteurs locaux, des réunions publiques avec les élus, des courriers envoyés aux familles et aux professionnels de santé, des affiches et un site internet d'information sur l'organisation de la campagne.<sup>456</sup> L'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) a par ailleurs été sollicité par la Ministre de la Santé afin d'apporter à la Ddass 76 un soutien méthodologique de communication. En effet, malgré les nombreuses actions mises en œuvre, des incompréhensions de la population et des professionnels, ainsi que des crises de confiance récurrentes étaient observées dans les premières années de campagne.<sup>49</sup>

Ainsi, un dispositif de campagne novateur a été mis en place dans la situation d'urgence rencontrée. Il présente des points forts comme la coopération des différents acteurs et partenaires, l'organisation du centre au départ, le développement d'une base de données facilitant le suivi des populations, la formation des professionnels et la communication. Des difficultés ont aussi été rencontrées, comme l'adaptation du modèle de départ à l'évolution des recommandations.

Après avoir décrit la stratégie vaccinale, les dispositifs de surveillance, de pharmacovigilance et de mise en œuvre de la campagne vaccinale, nous allons nous intéresser aux taux de couverture vaccinale obtenus. Nous verrons aussi que la recherche des déterminants de l'absence d'adhésion à la campagne a permis de réagir pour optimiser la couverture vaccinale.

## **6. Couverture vaccinale**

### **a. Evolution de la couverture vaccinale**

La couverture vaccinale par le MenBvac® en Seine-Maritime et dans la Somme a été évaluée 3 fois : sur la période 2006-2009 dans la zone I, au 1<sup>er</sup> janvier 2013 et au 1<sup>er</sup> janvier 2014 dans les 3 zones.<sup>3</sup>

Dans la zone I, la primo vaccination est passée de 76,0% entre 2006 et 2009 à 72,0% en 2013. La vaccination complète est passée de 66% entre 2006 et 2009 à 49,6% en 2013. Un essoufflement de l'adhésion de la population est constaté, notamment à la quatrième dose de vaccin.<sup>83</sup>

En 2013, le taux d'abandon était de plus de 20% entre la primo-vaccination et la vaccination complète pour toutes les tranches d'âge (non réalisation de la dose de rappel).<sup>83</sup>

Au 1<sup>er</sup> janvier 2014, la couverture vaccinale sur les 3 zones était de 68,3% pour la primo-vaccination (3 doses) et de 45,6% pour un schéma complet à 4 doses. Ces résultats sont comparables à ceux de 2013 (66,3% pour la primo-vaccination, 43,9% pour un schéma complet), montrant une stagnation de l'adhésion à la campagne en 2013-2014.<sup>3</sup>

Les données de couverture vaccinale ont également révélé une couverture moins importante chez les 19-24 ans (54% au 1<sup>er</sup> janvier 2014) et chez les 2-5 ans (60% au 1<sup>er</sup> janvier 2014). La couverture était la meilleure chez les 11-18 ans et les 6-10 ans (respectivement 76% et 74% au 1<sup>er</sup> janvier 2014).<sup>3</sup>

## **b. Eléments d'explication d'une couverture vaccinale non optimale**

Bien que les taux de couverture vaccinale enregistrés soient satisfaisants, en particulier au début de la campagne, certains facteurs ont pu jouer en défaveur d'une couverture vaccinale optimale :

- le délai important entre la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> dose (pouvant atteindre plusieurs années en raison de la revue du schéma vaccinal) ;
- le début de la campagne en milieu d'année scolaire pour les enfants scolarisés, impliquant une administration de la dose de rappel l'année suivante, dans un établissement pouvant être différent ou dans un centre de vaccination pour les enfants plus scolarisés ;
- l'invitation groupée à la dose de rappel ayant pu exclure les enfants n'ayant pas été vaccinés en même temps que les autres lors de la primo-vaccination.<sup>83</sup>

Les hypothèses pouvant expliquer les différences de couverture observées parmi les groupes d'âge sont :

- Chez les 19-24 ans : suivi difficile de la vaccination en raison de leur sortie du milieu scolaire ou de leur poursuite d'étude dans une zone non ciblée par la vaccination ; perception moindre du risque de la maladie et non implication de cette tranche d'âge dès le début de la campagne ne favorisant pas l'adhésion.<sup>44 83</sup>
- Chez les 11-18 ans : vaccination directement au sein des établissements scolaires à l'aide d'équipes mobiles (pas de prise de rendez-vous).<sup>83</sup>

## **7. Déterminants de l'absence d'adhésion**

### **a. Profil des personnes non vaccinées et impact positif de la communication**

L'InVS a réalisé une enquête pour rechercher les déterminants de l'absence d'adhésion à la campagne réalisée en Seine-Maritime entre 2006 et 2011. Plusieurs indicateurs ont été analysés et comparés entre des personnes vaccinées et non vaccinées. Les personnes non vaccinées étaient plus souvent des hommes ayant un âge plus élevé et un niveau socio-économique inférieur à celui des personnes vaccinées. La majorité des personnes (vaccinées et non vaccinées) avait une bonne connaissance des signes de la maladie et considérait que le vaccin était efficace. La majorité était également informée de la campagne et a reçu un courrier d'invitation à se faire vacciner.<sup>82</sup>

L'enquête a ainsi montré le succès de la communication mise en place lors de la campagne et l'impact favorable sur la connaissance de la maladie et des modalités de vaccination auprès des personnes éligibles.<sup>82</sup>

#### **b. Différences de perception de la maladie entre personnes vaccinées et non vaccinées, en lien avec l'incidence des IIM B**

Malgré cette communication, des différences de perception de la maladie ont été mises en évidence entre personnes vaccinées et non vaccinées. Les personnes non vaccinées ont plus souvent classé les IIM derrière d'autres risques que les personnes vaccinées, pour lesquelles les IIM constituaient plus souvent un risque majeur.<sup>82 83</sup>

Cette différence de perception peut être associée à l'incidence de la maladie. En effet, la vaccination et l'incidence ont diminué au cours du temps et les territoires où l'incidence était la moins élevée (la zone II par rapport aux zones I et III par exemple) enregistrent la couverture vaccinale la plus faible. Une enquête de la Cire Normandie en 2011 a d'ailleurs mis en évidence une relation entre le statut vaccinal et l'incidence de la maladie au moment de l'invitation à se faire vacciner.<sup>82 83</sup>

Ainsi, la prise en compte du contexte épidémiologique et de la différence de perception de la maladie en termes de risque sont apparues essentielles afin de renforcer l'adhésion des non vaccinés par une stratégie de communication orientée vers un changement d'attitude.<sup>82</sup>

#### **c. Rôle non négligeable des médecins généralistes dans la réalisation des vaccinations**

L'enquête réalisée pour rechercher les déterminants de l'absence d'adhésion à la campagne a également mis en évidence le rôle non négligeable des médecins traitants dans la réalisation des vaccinations. En effet, les personnes non vaccinées ont plus souvent déclaré préférer que le médecin généraliste puisse les vacciner par le MenBvac<sup>®</sup>. Ainsi, à partir de 2012, le dispositif de vaccination a évolué de façon à ce que les médecins libéraux puissent pratiquer la vaccination par le MenBvac<sup>®</sup> (jusqu'en 2011, la vaccination était exclusivement réalisée dans un centre dédié à la campagne ou par des équipes mobiles). Par la suite, la part des vaccinations réalisées par les médecins généralistes s'est avérée non négligeable.<sup>82</sup>

#### **d. Autres facteurs ayant pu avoir un impact sur l'adhésion et mesures prises**

Au démarrage de la campagne en 2006, l'adhésion de la population a été satisfaisante. D'une part, la campagne vaccinale répondait à une attente forte de la population. D'autre part, le modèle choisi pour la réalisation de la campagne a facilité l'adhésion. En effet, le dispositif comprenait un système de gestion des rendez-vous ainsi qu'une organisation satisfaisante. La communication déployée a également joué un rôle important.<sup>44</sup>

Puis, la réalisation de la campagne sur le terrain a dû s'adapter à l'évolution des recommandations et aux divers problèmes rencontrés. Citons par exemple le problème de contrôle de l'activité du 1<sup>er</sup> lot de MenBvac®, ayant conduit à une information transparente auprès de la population lors de la 2<sup>ème</sup> injection et à des retards de livraison en vaccins. Les populations ciblées par la vaccination ont également évolué tout au long de la campagne. Les schémas vaccinaux ont été revus à plusieurs reprises. Des cas sont apparus chez des individus vaccinés, avant le retour à un schéma à 4 doses en 2011.<sup>57</sup> On peut se demander dans quelles mesures ces évolutions et situations ont eu un impact sur l'adhésion de la population à la campagne. Pour le Dr Leroy, la bonne communication déployée, envers la population et les professionnels de santé, a permis de limiter considérablement cet impact. En revanche, l'inclusion en différé des 20-24 ans à la campagne vaccinale n'a pas favorisé leur adhésion. Cette tranche d'âge a été difficile à identifier et la couverture vaccinale moyenne a diminué lors de leur introduction dans la population ciblée par la vaccination.<sup>44</sup>

#### **e. Adhésion de la population et des médecins à la campagne vaccinale réalisée dans les Pyrénées-Atlantiques**

Le taux d'adhésion à la 1<sup>ère</sup> dose est bien plus important en Seine-Maritime que dans la campagne réalisée dans les Pyrénées-Atlantiques. L'adhésion beaucoup moins importante dans les Pyrénées-Atlantiques au lancement de la campagne pourrait s'expliquer par la différence en termes d'incidence des IIM B, plus faible dans les Pyrénées-Atlantiques. En Seine-Maritime, la campagne répondait à une attente forte de la population, en faveur du taux de participation élevé. D'autre part, les médecins étaient moins convaincus d'une vaccination avec le MenBvac®, compte-tenu de l'AMM européenne récente du 4CMenB (janvier 2013). La campagne vaccinale dans les Pyrénées-Atlantiques a été recommandée en février 2013, mois de la recommandation de substitution du MenBvac® par le 4CMenB (dès sa disponibilité). La campagne a effectivement débuté en juillet 2013 (comme nous l'avons vu précédemment le 4CMenB n'a pas été utilisé).<sup>44</sup>

Par ailleurs, à côté d'une communication visant notamment à rassurer les populations sur l'innocuité du vaccin sans AMM et non disponible en pharmacie, une méfiance subsistait chez certains individus, comme en témoigne un article paru dans le site internet « Initiatives citoyennes » en juillet 2013 « L'étrange campagne de vaccination contre la méningite B1.4 ». L'article amène les lecteurs à « s'interroger sur le bienfondé de vacciner plusieurs milliers de personnes avec le vaccin expérimental contre la méningite B1.4 qui n'a même pas une autorisation de mise sur le marché règlementaire mais qui est au contraire autorisé "sous des conditions exceptionnelles" sur base de seulement 6 cas déclarés de méningite de cette souche ». En d'autres termes, pourquoi risquer des effets indésirables chez des milliers de personnes alors que « seulement » 6 cas étaient recensés au lancement de la vaccination ?<sup>82 84</sup>

Ainsi, la couverture vaccinale, essentielle à la réussite de la campagne de vaccination, a été conditionnée par de multiples facteurs. Certains de ces éléments ont été anticipés, d'autres mis en évidence au fur et à mesure de la campagne qui s'est alors adaptée.

## **B. Analyse**

*Tout au long de l'analyse, le terme « la campagne » désignera la campagne de vaccination réalisée dans les départements de Seine-Maritime et de la Somme. Une précision sur la localisation sera apportée lors de l'évocation de la campagne vaccinale menée dans les Pyrénées-Atlantiques. D'autre part, sans précision sur la localité, les données présentées se réfèrent à la campagne de vaccination réalisée en Seine-Maritime et dans la Somme.*

### **1. Premières décisions face à l'urgence de la situation**

En Seine-Maritime, plusieurs pics d'incidence des IIM ont été observés (notamment en 1997), en cohérence avec le caractère cyclique de survenue de ces infections. La souche B :14 :P1.7,16, peu répandue en France, était connue du département depuis 1989. Cependant, début 2003, une augmentation du nombre de cas d'IIM B a été signalée, avec une évolution épidémiologique ayant donné lieu à une alerte. De 2003 à 2006, la situation hyper endémique a persisté.<sup>4</sup> Devant la gravité de la situation, des solutions ont été recherchées par les autorités. En l'absence de vaccin méningococcique B universellement efficace, la gestion d'une hyper endémie d'IIM de séro groupe B

constituait un challenge de santé publique.<sup>69</sup> Pour la première fois, la stratégie visant à réutiliser un vaccin de type OMV ayant été développé pour lutter contre une autre souche de méningocoque B (norvégienne) a été choisie. Il s'agit du vaccin MenBvac<sup>®</sup>, sans AMM. En termes de rapidité, cette solution paraissait la plus adaptée (le développement d'un vaccin OMV contre la souche normande aurait nécessité plusieurs années).<sup>69</sup> On peut souligner l'implication des autorités et la coopération efficace du NIPH et du CNR pour la démonstration in vitro de l'efficacité du MenBvac<sup>®</sup> sur la souche normande (les sérums de 20 adolescents norvégiens immunisés avec le MenBvac<sup>®</sup> ont été testés sur la souche normande). L'efficacité du MenBvac<sup>®</sup> sur la population de Seine-Maritime reposait sur la corrélation entre les titres en SBA et la protection contre les IIM, corrélation ayant été démontrée par Holst J. et. al. en 2003.<sup>51 85</sup> Ainsi, les auteurs du CNR et du NIPH concluent que le MenBvac<sup>®</sup> induirait « très probablement » une protection contre la souche normande comme c'était le cas vis-à-vis des souches norvégiennes proches.<sup>51</sup> Ce degré d'incertitude est pris en compte dans la décision de vacciner.

D'autre part, comme vu au III.A.1.c., une tolérance globale satisfaisante du MenBvac<sup>®</sup> se dégageait de l'analyse des données disponibles.

Cet exemple montre la complexité de la décision de mise en œuvre d'une mesure de santé publique telle que la vaccination. D'un côté, la gravité de la situation et son évolution portent à envisager l'ensemble des solutions possibles pour contrôler au mieux l'hyper endémie et protéger les individus. De l'autre, la présence de données fiables concernant l'utilisation d'un vaccin (notamment sur son efficacité vis-à-vis de la souche sévissant et sa tolérance) est indispensable. De nombreux facteurs comme des facteurs réglementaires, économiques et politiques sont aussi à prendre en compte. On remarque que la France bénéficie d'un environnement réglementaire ayant anticipé ce type de situation et que l'application de mesures réglementaires exceptionnelles a été conduite avec succès (utilisation pour la première fois de l'article L3110-1 du code de santé publique (nouvellement L3131-1)).

## **2. Une stratégie vaccinale rapidement conditionnée par la disponibilité en MenBvac<sup>®</sup>**

Comme vu au III.A.3.a, l'objectif de départ était de réduire l'hyper endémie en Seine-Maritime et de limiter la diffusion de la souche B :14 :P1.7,16 sur le reste du territoire français. Pour y parvenir, la vaccination de tous les enfants et adolescents de 1 à 19 ans résidant, scolarisés ou en mode de garde collectif dans tout le département de Seine-Maritime était recommandée au départ. Très rapidement, l'application de cette recommandation s'est avérée impossible du fait d'une

disponibilité réduite en MenBvac®. Il a fallu réserver la vaccination aux tranches d'âge et aux zones géographiques les plus touchées en premier. Un travail de priorisation a été entrepris. La coopération de l'ANSM (fournissant des informations sur la disponibilité des lots de vaccin en tant qu'interlocuteur du NIPH) et de l'InVS (se basant sur des données épidémiologiques actualisées) a été indispensable. Plus largement, l'interaction entre l'InVS, l'ANSM, le CNR et les équipes locales a été capitale pour l'élaboration des recommandations, entérinées par le CTV/HCSP.

De plus, la mise en évidence *a posteriori* d'une incertitude sur la fiabilité des méthodes utilisées pour contrôler l'activité du premier lot de vaccin a retardé le calendrier de livraison initial (des contrôles supplémentaires ayant dû être effectués sur le deuxième lot). On souligne le travail d'accompagnement accompli ensuite par l'ANSM et son équivalent norvégien le NoMA auprès du laboratoire NIPH pour le contrôle de la qualité des lots.

Ainsi, toute la stratégie vaccinale a été conditionnée et rythmée par la disponibilité en doses de MenBvac®. Cela souligne l'importance technique de la disponibilité des doses, ayant des conséquences non négligeables sur la stratégie vaccinale et *in fine* sur l'efficacité de la campagne.

### **3. Une stratégie vaccinale constamment réévaluée en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique, des nouvelles données sur le MenBvac® et du calendrier de livraison du vaccin**

La stratégie vaccinale a été réévaluée périodiquement en fonction :

- de la situation épidémiologique, suivant une dynamique temporo-spatiale importante imposant une surveillance renforcée ;
- des nouvelles données sur le vaccin MenBvac® (données obtenues grâce à des études menées lors de la campagne ou d'expérience d'autres pays comme la Nouvelle-Zélande) ;
- de la disponibilité en MenBvac®.

Ainsi, plusieurs recommandations ont dû être revues. Par exemple, le schéma réduit à 3 doses recommandé en mars et septembre 2008 a été revu pour un schéma à 4 doses (schéma initial) en septembre 2011. Les principales évolutions de la stratégie vaccinale sont analysées ci-après.

#### **4. Simplification du schéma vaccinal en 2008 et retour au schéma à 4 doses en 2011**

##### **a. Simplification du schéma vaccinal en 2008, causes et conséquences**

Dans un contexte de disponibilité limitée en MenBvac®, la stratégie vaccinale restait de couvrir le plus rapidement possible les groupes de population les plus exposés au risque par une vaccination efficace. Le schéma vaccinal utilisé pour les 3 premières doses de MenBvac® comprenait 2 doses à 6 semaines d'intervalle et une 3<sup>ème</sup> dose 7 à 8 mois plus tard (la 3<sup>ème</sup> dose pouvait être assimilée à une dose de rappel). Une étude d'immunogénicité a été effectuée en urgence sur des enfants de 1 à 5 ans vaccinés avec 3 doses de MenBvac®. Grâce aux résultats de cette étude et à ceux d'une analyse effectuée par l'InVS comparant l'impact épidémiologique des schémas à 3 et 4 doses, le HCSP a pu recommander un schéma réduit à 3 doses pour les 6-19 ans en mars 2008 (comme vu au III.A.3.c). Ce schéma simplifié permettait de finaliser plus précocement la vaccination des 6 à 19 ans de la zone de Dieppe, réalisant une réallocation optimale des doses de vaccin dans le contexte de disponibilité limitée. Six mois plus tard, les données du second volet de l'étude d'immunogénicité (cf. III.A.3.d) ont permis de recommander le schéma vaccinal réduit chez les 1 à 5 ans.

Cette première étude d'immunogénicité réalisée se caractérise par sa mise en place dans un contexte d'urgence (disponibilité limitée en doses de vaccin). Si elle a pu être réalisée dans ce contexte, on peut se demander si une telle étude aurait pu être anticipée, commencée au démarrage de la campagne. Ceci aurait permis d'obtenir des données sur les populations naïves (avant toute vaccination), données manquantes lors de l'étude réalisée. Cela soulève un problème éthique. Comment convaincre une population de la nécessité de se faire vacciner tout en réalisant des études sur le vaccin pouvant être perçu comme « non sûr » ?

En raison de la disponibilité limitée en MenBvac® et du ciblage des populations concernées par la vaccination en conséquence, une couverture vaccinale optimale n'a pas été obtenue dans un délai court. Ceci peut expliquer le fait que le schéma réduit à 3 doses n'ait pas eu sa pleine efficacité.

##### **b. Retour au schéma à 4 doses en 2011**

En 2011, l'obtention de données supplémentaires sur la persistance des anticorps vis-à-vis de la souche B :14 :P1.7,16 a remis en cause le schéma vaccinal simplifié. D'autant plus que si la campagne vaccinale avait permis de réduire de façon significative l'incidence des IIM B liées à la souche hyper endémique dans les zones I et II, elle n'aurait pas permis d'enrayer la circulation de la souche (une

situation d'hyper endémie perdurait notamment dans la Somme). Des cas étaient également apparus chez des individus vaccinés suite au déclin des anticorps bactéricides après la 3<sup>ème</sup> dose de vaccin.

La seconde étude d'immunogénicité (détaillée au III.A.3.h) a montré la supériorité du schéma à 4 doses par rapport à celui à 3 doses dans la persistance de la protection contre la souche B :14 :P1.7,16. Le schéma à 4 doses a alors été recommandé pour toutes les classes d'âge, en accord avec les préconisations du NIPH.

Ainsi, les premières recommandations émises sous la contrainte d'un nombre limité de doses de MenBvac<sup>®</sup> (schéma vaccinal simplifié) ont dû être revues à l'obtention de nouvelles données de persistance des anticorps protecteurs et en tenant compte de l'évolution de la situation épidémiologique. La question de l'attente de données suffisantes d'immunogénicité (et de détermination de cette « suffisance ») peut être soulevée, dans un contexte d'urgence où l'hyper endémie évolue rapidement. Ici, le choix a été de vacciner le plus grand nombre de personnes à risque dans un délai court en utilisant un schéma vaccinal simplifié sur la base notamment de résultats d'une étude d'immunogénicité faite en urgence. Rappelons également que la décision vaccinale s'est basée sur les données de tolérance, globalement satisfaisante pour le MenBvac<sup>®</sup>. Ce choix a permis de contrôler l'hyper endémie dans la zone de Dieppe dans un contexte de disponibilité limitée en MenBvac<sup>®</sup>.<sup>68</sup> La stratégie vaccinale est basée sur une surveillance épidémiologique et une pharmacovigilance renforcées ainsi que sur la réalisation d'études d'immunogénicité, poursuivies sur du long terme. Grâce à ce suivi rapproché, de nouvelles données de persistance ont pu être obtenues, en faveur d'un schéma vaccinal à 4 doses. Les autorités ont pu alors réagir en revenant à ce schéma à 4 doses initial.

Par ailleurs, la persistance de l'immunité vaccinale à plus long terme (6 semaines et 4 ans après la 4<sup>ème</sup> dose) a été évaluée. Les résultats 6 semaines après la 4<sup>ème</sup> dose étaient en faveur d'une bonne réponse de rappel, ce qui a conforté la stratégie vaccinale mise en place. Les résultats obtenus 4 ans après la 4<sup>ème</sup> dose étaient plus modestes. Ces données ont été utiles lors de la décision de l'arrêt des campagnes en juillet 2013 puis juillet 2014.

## **5. Une hyper endémie suivant une dynamique temporo-spatiale à appréhender avec des contraintes sur la disponibilité en MenBvac<sup>®</sup>**

Comme vu précédemment, suite à la priorisation mise en place et à la stratégie vaccinale menée, une efficacité satisfaisante de la campagne a été mise en évidence dans la zone I en 2009. Mais la campagne vaccinale n'a pas empêché la survenue de cas d'IIM B :14 :P1.7,16 :

- dans d'autres zones géographiques, d'où un élargissement des recommandations de la campagne vaccinale dans la zone II en octobre 2008 et dans la zone III en février 2009 (cf. III.A.3.e). Des cas sont également apparus dans la Manche en 2010 (ne donnant pas lieu à une extension de la campagne vaccinale dans ce département). Une campagne de vaccination a également été mise en place dans les Pyrénées-Atlantiques en 2013.

La circulation de la souche a perduré en Seine-Maritime et dans la Somme. En effet, une zone d'hyper endémicité (zone II/III) persistait en juillet 2013 au moment de l'arrêt de la campagne dans les autres secteurs ciblés par la vaccination. Même à l'arrêt de la campagne dans toutes les zones en juillet 2014, la souche de méningocoque B :14 :P1-7,16 était toujours présente en Seine-Maritime et dans la Somme. Toutefois, l'incidence n'atteignait pas les critères requis pour le déclenchement d'une campagne vaccinale (cf. III.A.3.k) ;

- dans d'autres classes d'âge où la vaccination avait été au départ écartée. Cela a conduit à l'extension de la campagne vaccinale :

- o aux nourrissons en septembre 2008 (cf. III.A.3.d)

A noter que les nourrissons ont été écartés des recommandations au départ en raison de l'insuffisance des données sur l'utilisation du MenBvac® dans cette tranche d'âge (le vaccin n'était d'ailleurs pas recommandé par le NIPH dans cette tranche d'âge) et du faible nombre de cas observés. L'épidémiologie ayant évolué par la suite (les moins de 1 an étant particulièrement touchés) et des données rassurantes ayant été rapportées de la campagne réalisée en Nouvelle-Zélande, les nourrissons ont alors été ciblés par la campagne vaccinale en septembre 2008. Cet exemple illustre les 3 principaux facteurs ayant conditionné la stratégie vaccinale : la disponibilité des doses conduisant à la priorisation des populations ciblées, les données sur l'utilisation du MenBvac® et la situation épidémiologique. Il montre aussi la complexité de la décision à prendre. Bien que des données issues de la campagne effectuée en Nouvelle-Zélande soient rassurantes, le vaccin utilisé n'était pas le MenBvac® (mais un vaccin proche). D'autre part, le NIPH n'avait pas émis de recommandation sur l'utilisation du MenBvac® chez les nourrissons. Le HCSP s'appuie également sur une étude d'immunogénicité de Tappero et. al. de 1999 mais cette étude comporte un faible nombre de sujets (62). D'un autre côté, la souche de méningocoque circulant avait un impact significatif sur les moins de 1 an (incidence des cas possibles et confirmés de 7,6/100 000 en Seine-Maritime et 35,5/100 000 dans la zone de Dieppe), non protégés par une vaccination pourtant disponible. On

voit ici la complexité de la détermination du bénéfice-risque nécessaire à l'élaboration de la recommandation.

- o aux jeunes adultes de 20-24 ans en octobre 2008 (cf. III.A.3.e)

Là aussi, l'analyse épidémiologique a révélé une incidence des IIM B :14 :P1.7,16 non négligeable dans cette classe d'âge. Par ailleurs, la limite d'âge de 19 ans instaurée lors des premières recommandations a posé des problèmes. Par exemple, des individus de plus de 19 ans des classes de BTS côtoyaient des élèves vaccinés dans les lycées ciblés par la campagne. La nécessité d'une protection de groupe (indirecte) a également été soulevée. Ainsi, les jeunes adultes de 20-24 ans ont été ciblés par la campagne vaccinale en octobre 2008.

Cette évolution de l'hyper endémie amène à s'interroger sur l'efficacité de la campagne vaccinale menée. L'objectif d'une telle campagne vaccinale réside-t-il dans l'éradication de la souche de méningocoque B circulante ou dans le contrôle de l'hyper endémie? La campagne menée ici a permis de contrôler l'hyper endémie dans la zone de Dieppe en premier lieu, puis dans les autres zones où la population était la plus touchée. Dans un article paru en 2011 sur la campagne réalisée entre 2006 et 2009, F. Caron et. al. évoquent l'aspect potentiellement unique et majeur de la campagne menée avec le MenBvac® dans le contrôle des hyper endémies d'IIM de sérogroupe B. En effet, le choix d'un vaccin OMV développé contre une souche génétiquement proche de la souche normande a permis son utilisation 4 ans seulement après le début de l'hyper endémie. En comparaison, en raison des nombreuses années nécessaires au développement des vaccins OMV, les campagnes au Chili, en Norvège et en Nouvelle-Zélande ont été réalisées après le pic épidémique, quand l'incidence déclinait naturellement (l'efficacité de ces campagnes a par ailleurs été démontrée). L'effet de la campagne vaccinale française sur l'incidence a ainsi été plus spectaculaire. D'autre part, l'incidence des IIM B :14 :P1.7,16 étant restée stable dans les zones normandes non couvertes par la vaccination, la population rattachée pourrait être considérée comme un contrôle. L'évolution de l'épidémiologie observée pourrait alors être attribuée à la campagne vaccinale.<sup>69</sup>

Ainsi, la campagne a été marquée par des contraintes fortes (manque de disponibilité des doses, manque de données sur le MenBvac®, souche hyper endémique particulièrement épidémiogène). Face à ces contraintes, les recommandations les plus en accord avec la situation épidémiologique et l'état des connaissances ont été émises et constamment réévaluées. Pour le permettre, une

surveillance épidémiologique, un dispositif de pharmacovigilance et la conduite d'études ont été indispensables.

## **6. Surveillance épidémiologique, évaluation de l'impact épidémiologique de la campagne vaccinale et pharmacovigilance renforcée**

### **a. Surveillance épidémiologique et évaluation de l'impact épidémiologique de la campagne vaccinale**

Comme nous l'avons vu, la surveillance épidémiologique est indispensable à l'optimisation de la stratégie vaccinale, en particulier devant la dynamique temporo-spatiale de l'hyper endémie. Elle permet également d'évaluer l'impact épidémiologique de la campagne vaccinale. La mesure de cet impact nécessite un certain recul (obtenu au moins après la réalisation du schéma vaccinal complet dans la population ciblée). Ce recul a été obtenu en 2009, 3 ans après le début de la campagne réalisée en Seine-Maritime. Comme vu au III.A.3.g, la réduction de l'incidence des IIM B dans l'ensemble des zones couvertes par la vaccination était en faveur d'une efficacité satisfaisante du MenBvac® et a motivé la poursuite de la campagne de vaccination.

### **b. Pharmacovigilance renforcée**

Le suivi proactif de pharmacovigilance mis en place dès le début de l'utilisation du MenBvac® a permis d'obtenir des données de plus en plus nombreuses sur le vaccin et un profil de sécurité d'emploi satisfaisant a été confirmé en février 2011. En effet, comme vu au III.A.3.g, l'analyse des 26 000 notifications d'effets indésirables (sur 142 000 doses administrées chez des individus de 2 mois à 24 ans) a montré des effets indésirables mineurs pour la plupart. Des fièvres et tuméfactions au site d'injection ont été rapportées chez les moins de 1 an et les 1-5 ans. Des céphalées et douleurs locales ont été observées chez les 6-24 ans. Les cas graves survenus (64 sur 26 000) ont été d'imputabilité à la vaccination discutables et d'évolution favorable.

Ainsi, la surveillance épidémiologique et la pharmacovigilance renforcée ont fourni tout au long de la campagne des données essentielles à l'élaboration des recommandations et à la poursuite des campagnes réalisées. Ce sont des points forts de la campagne de vaccination.

## **7. Un dispositif de campagne novateur, s'étant adapté à l'évolution des recommandations (cf III.A.3.e)**

Les points forts du dispositif de campagne mis en place sont :

- La coopération entre les différents partenaires et acteurs locaux ;
- Le modèle choisi au départ. Il a facilité l'adhésion de la population notamment grâce à un dispositif de prise de rendez-vous, une bonne organisation du centre avec la présence de coordonnateurs ;
- La base de données développée pour gérer les rendez-vous et tracer la complétude des schémas vaccinaux. Elaborée pour la campagne de vaccination de Seine-Maritime, elle a permis d'optimiser la couverture vaccinale et a été réutilisée dans le cadre de la campagne menée dans les Pyrénées-Atlantiques ;
- La gestion des stocks de MenBvac® par la pharmacie à usage intérieur du CH de Dieppe ;
- La formation des professionnels de santé, indispensable pour répondre aux questions des familles. Une insuffisance de formation des professionnels de santé aux actions de santé publique a été mise en évidence au début de la campagne ;
- La communication. Celle-ci a permis de fournir des informations aussi bien sur le dispositif de vaccination que sur les signes de la maladie afin de favoriser une prise en charge rapide des cas. La communication a été clé pour conserver l'adhésion de la population devant les multiples obstacles et rebondissements rencontrés au cours de la campagne (utilisation d'un vaccin sans AMM et non disponible en pharmacie, incertitude sur la totale efficacité du MenBvac®, retards de livraison, modification du schéma vaccinal etc.).

Les difficultés rencontrées sont :

- L'ajustement du modèle initial à l'évolution des recommandations (passage d'un centre de vaccination à des actions réalisées dans de plus petites structures, nombreuses situations particulières comme la vaccination des personnes handicapées) ;
- L'association probablement insuffisante des acteurs de terrain aux décisions nationales (problèmes de faisabilité sur le terrain, principalement en fin de campagne) ;
- La nécessité de réaliser des stratégies de sensibilisation variées en fonction des groupes d'âge. Ainsi, si la vaccination des 11 à 18 ans en Seine-Maritime et dans la Somme, directement au sein des établissements scolaires à l'aide d'équipes mobiles s'est avérée efficace, la sensibilisation des jeunes adultes de 20 à 24 ans a été plus compliquée. Ceci peut

être expliqué par leur implication en différé, par une perception du risque moindre et par une difficulté à les identifier (sortie du milieu scolaire ou poursuite d'études dans une zone non ciblée par la vaccination etc.).

La couverture vaccinale a chuté entre la primovaccination et la dose de rappel. Elle a également été moins élevée chez les 19-24 ans que dans les autres tranches d'âge (cf. III.A.5).

## **8. Mise en évidence des déterminants de l'absence d'adhésion à la campagne vaccinale**

Comme vu au III.A.4, une enquête de l'InVS a recherché les déterminants de l'absence d'adhésion à la campagne sur la période 2006-2011. La campagne vaccinale a alors évolué en tenant compte des informations obtenues, afin d'optimiser l'adhésion. Par ailleurs, ces informations ont pu être utilisées pour d'autres campagnes vaccinales.

L'enquête a permis :

- de définir le profil des personnes non vaccinées ;
- de souligner la nécessité de prendre en compte le contexte épidémiologique et la perception de la maladie en termes de risque pour renforcer l'adhésion des non vaccinés. En effet, il a été constaté que la perception du risque de la maladie diminuait avec l'incidence des IIM B, avec pour conséquence une diminution de l'adhésion à la vaccination;
- de mettre en évidence le rôle non négligeable des médecins généralistes dans la réalisation des vaccinations. La campagne a d'ailleurs intégré cette information en 2012 en permettant aux médecins libéraux de pratiquer la vaccination avec le MenBvac®.

## **9. Bilan**

Les campagnes vaccinales réalisées dans la Seine-Maritime, la Somme et les Pyrénées-Atlantiques sont venues en réponse à une situation inhabituelle relevant de l'urgence : une hyper endémie d'IIM B :14 :P1.7,16. Devant l'absence de vaccin disponible à l'époque, une solution novatrice a été choisie : l'utilisation du vaccin norvégien MenBvac®, sans AMM, ayant été développé pour lutter contre une souche de méningocoque B génétiquement proche de la souche normande.

L'analyse des campagnes réalisées met en évidence la tension permanente entre la rapidité de l'évolution de l'hyper endémie, la nécessité d'une protection devant la gravité de la maladie, la disponibilité limitée en vaccins, les données limitées sur le MenBvac® et le recul nécessaire pour en

obtenir de nouvelles. La complexité de la détermination du bénéfice-risque nécessaire à l'élaboration des recommandations est soulignée.

Dans ce contexte, un suivi rapproché en matière d'épidémiologie et de pharmacovigilance ainsi que la réalisation d'études d'immunogénicité ont permis d'adapter la stratégie vaccinale au fur et à mesure de la campagne. Une réactivité à tous les niveaux a été essentielle (au niveau de la surveillance et de la pharmacovigilance, de l'élaboration des recommandations, de la prise de décision, de l'application sur le terrain, de la communication notamment). La mise en place d'un dispositif de vaccination novateur s'étant adapté à l'évolution des recommandations est un autre point clé de la réussite des campagnes. Il présente des points forts comme la communication et la formation des professionnels de santé.

Les campagnes vaccinales auront perduré (8 ans au total en Seine-Maritime) mais auront été efficaces en termes de contrôle de l'hyper endémie. Le suivi de pharmacovigilance en population a permis de confirmer la tolérance satisfaisante du MenBvac<sup>®</sup>. Les études d'immunogénicité menées ont apporté des données sur la persistance de la protection contre la souche hyper endémique de méningocoque de séro groupe B. Un schéma vaccinal à 3 + 1 doses (3 premières doses à 6 semaines d'intervalle + 1 dose de rappel un an après) est préférable, apportant une persistance des anticorps sur du plus long terme qu'un schéma à 2 + 1 doses (2 premières doses à 6 semaines d'intervalle + 1 dose de rappel 6 mois après).

Ces campagnes ont montré l'intérêt de disposer le plus tôt possible d'un vaccin pour contrôler une hyper endémie d'IIM de séro groupe B. Plus largement, l'intérêt d'être prêt à intervenir le plus rapidement et efficacement possible est mis en évidence. Le retour de l'expérience menée pourra être exploité pour la réalisation de campagnes vaccinales dans des situations similaires. Le 4CMenB, désormais disponible, pourra être utilisé vis-à-vis d'environ 85% des souches de méningocoque B circulant en France. Pour les 15% de souches non couvertes par le 4CMenB, une approche « sur-mesure » telle que l'emploi d'un vaccin de type OMV pourra être envisagée.

## IV. Recommandations sur l'utilisation du vaccin 4CMenB (Bexsero®)

### A. AMM et recommandations du HCSP en France

Le 14 janvier 2013, le vaccin 4CMenB (vaccin à 4 composantes contre le méningocoque de sérotype B) a obtenu une AMM européenne pour l'« immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B ». <sup>5 78</sup> Comme cela a été le cas pour les vaccins méningococciques conjugués, les études de protection clinique n'ont pu être entreprises du fait de la faible incidence des IIM. Les AMM sont octroyées sur la base de corrélat de protection. <sup>86 87</sup> Ainsi les autorités européennes ont accordé l'AMM en se basant sur les données disponibles d'immunogénicité, de tolérance et les données théoriques de couverture des souches invasives circulantes effectuées in vitro selon une méthode développée par Novartis (*Meningococcal Antigen Testing System - MATS Elisa*). <sup>5 78</sup> Les schémas vaccinaux retenus pour l'AMM sont les suivants :

*Tableau 5* extrait du *Résumé des Caractéristiques du Produit du 4CMenB - Tableau 1 : résumé de la posologie* <sup>78</sup>

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois	Trois doses de 0,5 ml chacune, avec une première dose administrée à l'âge de 2 mois <sup>a</sup>	1 mois minimum	Oui, une dose entre 12 et 15 mois <sup>b, c</sup>
Nourrissons non vaccinés de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel <sup>c</sup>
Enfants non vaccinés de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Oui, une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre la primovaccination et la dose de rappel <sup>c</sup>
Enfants de 2 à 10 an	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Besoin non établi <sup>d</sup>
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes*	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi <sup>d</sup>

<sup>a</sup> La première dose doit être administrée à l'âge de 2 mois. La sécurité et l'efficacité de 4CMenB chez les nourrissons de moins de 8 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

<sup>b</sup> En cas de retard, la dose de rappel ne doit pas être administrée au-delà de 24 mois.

<sup>c</sup> Voir rubrique 5.1. La nécessité et le moment d'administration d'une dose de rappel n'ont pas encore été déterminés.

<sup>d</sup> Voir rubrique 5.1.

\* Il n'existe aucune donnée chez les adultes de plus de 50 ans

Dans son avis du 25 octobre 2013, le HCSP ne recommande pas l'utilisation du 4CMenB dans la population générale. En revanche, le vaccin est recommandé :

- pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM : les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque; les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (Soliris®); les personnes porteuses d'un déficit en properdine; ou les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle; les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques comme des grappes de cas, des situations épidémiques ou d'hyperendémie dont les caractéristiques sont décrites dans l'avis du 25 octobre 2013.<sup>5</sup>

## **B. Introduction du 4CMenB dans le programme national de vaccination anglais**

Au Royaume-Uni, en Mars 2014, le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) a recommandé l'inclusion du 4CMenB dans le programme national de vaccination anglais pour les nourrissons. Selon une première étude medico-économique réalisée par les autorités anglaises, le rapport coût-efficacité s'est avéré défavorable quelque soit le prix du vaccin. Une nouvelle analyse a ensuite été réalisée, révélant un rapport coût-efficacité favorable sous la condition d'un prix du vaccin inférieur à ceux proposés par le laboratoire Novartis et dans le cas de l'utilisation d'un schéma à 2+1 doses (à 2 et 4 mois + rappel à 12 mois). S'en est suivi un an de négociations entre les autorités britanniques et la firme pharmaceutique. Fin Mars 2015, 3 semaines après l'achat de ses droits sur le 4CMenB à Novartis, le laboratoire GSK a baissé le prix du vaccin et est parvenu à un accord. Le Royaume-Uni est le premier pays dans le monde à offrir un programme national de vaccination contre les IIM B. Les premiers nourrissons ont été vaccinés à partir du 1<sup>er</sup> septembre 2015.<sup>88 89</sup>

## **C. Epidémiologie des IIM B et couverture potentielle du 4CMenB vis-à-vis des souches circulant en France et au Royaume-Uni**

Pour les 2 pays, la sévérité des IIM en termes de mortalité et de séquelles est un argument en faveur d'une vaccination. Au Royaume-Uni, en 2011/2012, l'incidence des IIM est de moins de 2 cas pour 100 000 habitants, 80% des IIM sont du séro groupe B et 613 cas d'IIM B ont été confirmés en

laboratoire. En France en 2012, l'incidence des IIM est de 0,94 cas pour 100 000 habitants, 68% des IIM sont du sérotype B et 366 cas d'IIM B ont été confirmés en laboratoire. Ainsi, l'incidence des IIM B est moindre en France mais elle reste non négligeable.<sup>89 90</sup>

D'autre part, le taux de couverture potentielle du 4CMenB vis-à-vis des souches de méningocoque B ayant circulées en France dans une période définie a été estimé à 85% (méthode du MATS Elisa). Cette méthode utilisée par Novartis (le laboratoire commercialisant le 4CMenB est GSK à présent) est considérée comme sous-évaluant la couverture du vaccin vis-à-vis des souches méningococciques B circulantes. Le JCVI a évalué ce taux à 88% pour le Royaume-Uni en se basant sur l'activité SBA (*Serum Bactericidal Antibody*). Dans les 2 pays, les taux de couverture potentielle sont donc importants.<sup>5 89 91</sup>

Le 4CMenB est présent dans d'autres pays dont les Etats-Unis (la FDA a autorisé le vaccin le 23 Janvier 2015), l'Australie ou le Canada mais le Royaume-Uni reste le premier pays à inclure le 4CMenB dans une vaccination de routine.<sup>92-95</sup>

Ainsi, on peut s'interroger sur les motifs ayant conduit le Royaume-Uni à introduire le vaccin dans son programme national tandis que la France a fait le choix de le réserver aux personnes à risque élevé de contracter une IIM et aux populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques. Il ne s'agit pas toutefois de comparer directement 2 situations non extrapolables (aux niveaux épidémiologique et politique notamment) mais de confronter les différentes stratégies adoptées en tenant compte de leur contexte.

## **D. Arguments de la stratégie française**

En France, les arguments retenus en faveur d'une vaccination de routine sont :

- la sévérité des IIM en termes de mortalité et de séquelles ;
- l'absence d'alternative vaccinale pour la prévention des IIM B (caractère innovant du vaccin 4CMenB) ;
- les données disponibles d'immunogénicité en faveur d'une efficacité pour la prévention des IIM B ;
- la couverture théorique des souches invasives B en France : 85%.<sup>5</sup>

Les arguments en défaveur d'une vaccination de routine sont :

- l'absence de données d'efficacité clinique ;

- l'absence de données démontrant un effet du vaccin sur le portage et donc à la mise en place d'une immunité de groupe ;
- l'intérêt à vacciner le jeune nourrisson (tranche d'âge la plus affectée par les IIM) en dépit d'une durée de séroprotection limitée à 6 à 12 mois après vaccination complète et d'un schéma lourd à 4 doses avec un profil de tolérance incitant à intercaler l'administration du 4CMenB avec les autres vaccins du calendrier vaccinal ;
- le rapport coût-efficacité jugé défavorable dans le contexte épidémiologique actuel (au 25 octobre 2013) du fait de l'absence de démonstration d'un effet sur le portage et de la faible durée estimée de protection ;
- les incertitudes (ou l'absence de données à la date de l'avis du HCSP) sur l'efficacité du 4CMenB sur les IIM non B (remise en cause éventuelle de la stratégie globale de prévention des IIM).<sup>5</sup>

Une évaluation médico-économique a été conduite de manière à estimer l'impact épidémiologique et le rapport coût-efficacité du 4CMenB selon différents scénarios (vaccination du nourrisson et/ou de l'adolescent, avec ou sans rattrapage). L'évaluation a utilisé les données disponibles concernant la couverture des souches, l'efficacité du vaccin et sa durée de protection. L'analyse de base a pris exclusivement en compte la protection directe des sujets vaccinés. L'analyse de sensibilité a inclus les hypothèses d'une efficacité sur le portage induisant une immunité de groupe et une efficacité dès la première dose de vaccin chez le nourrisson. De nombreuses autres variables ont été utilisées : le prix d'une dose de vaccin (prix le plus faible considéré : 20 euros), une estimation des séquelles engendrées par les IIM B, une variation de l'incidence des IIM B etc. L'analyse a utilisé les schémas vaccinaux de l'AMM du 4CMenB.<sup>5 96</sup>

Les résultats de l'étude montrent que même dans l'hypothèse où l'incidence serait 20% plus élevée que celle considérée au moment de l'analyse, aucune stratégie ne présenterait un ratio coût-efficacité inférieur à 70 000 euros / QALY gagnée, soit un ratio coût-efficacité défavorable. En effet, bien qu'il n'y ait pas de valeur de référence en France, les seuils fournis par l'OMS sont inférieurs à 3 fois le PIB par capital/DALY (*Disability-Adjusted Life Year*), de l'ordre de 80 000 euros pour la France. Les seuils fixés par le Royaume-Uni sont de 20 000 à 30 000 livres, soient de 30 000 à 45 000 euros.<sup>5</sup>

96-98

Les conclusions de l'analyse française s'appuient particulièrement sur 2 éléments : l'hypothèse de l'induction d'une immunité de groupe impossible au regard des données actuelles et la durée de protection limitée du vaccin. Il en résulte un impact épidémiologique faible et un ratio coût-efficacité extrêmement élevé. D'après l'analyse réalisée, « Seules des hypothèses très favorables, en termes de coût du vaccin, de couverture vaccinale et surtout de capacité du vaccin à induire une immunité

de groupe, si cette hypothèse était dans l'avenir confirmée, pourraient conduire à considérer que, du fait de son impact épidémiologique et de son ratio coût-efficacité, la vaccination par le vaccin 4CMenB pourrait être recommandée en routine ». <sup>5 96 99</sup>

## E. Arguments de la stratégie anglaise

Au Royaume-Uni, la stratégie s'est principalement basée sur l'analyse médico-économique réalisée. Celle-ci a été revue à plusieurs reprises de façon à obtenir le modèle le plus robuste possible. Le scénario le plus près de la réalité a été recherché, en tenant compte des incertitudes sur la durée de protection, l'efficacité du vaccin et l'impact du vaccin sur le portage. <sup>88 89</sup>

Plusieurs scénarios ont été réalisés : vaccination exclusive des nourrissons, vaccination des adolescents. La réussite d'un programme de vaccination des adolescents dépend fortement de l'impact du 4CMenB sur le portage de *N. meningitidis* de sérotype B. Ce paramètre étant incertain, le Royaume-Uni a privilégié un programme à destination des nourrissons, dont l'impact sera réalisé par une protection directe plutôt qu'une immunité collective. <sup>88 89</sup>

Le scénario de vaccination des nourrissons le plus plausible incluait les paramètres suivants : 95% d'efficacité du vaccin, 88% de couverture des souches, 30% d'efficacité sur le portage. Des scénarios à 4 et 3 doses avaient des ratios coût-efficacité satisfaisants à la condition d'un prix bas du vaccin (inférieur aux prix proposés par Novartis). Des analyses de sensibilité ont examiné les scénarios les moins favorables, avec notamment une couverture des souches de 66% et une absence d'efficacité sur le portage. Le ratio coût-efficacité s'est avéré similaire à celui obtenu avec le scénario le plus plausible aux conditions suivantes : utilisation d'un schéma à 3 doses et/ou suppression d'une dose de vaccin contre le sérotype C chez les nourrissons. Le degré d'incertitude sur les données (notamment l'efficacité, la couverture des souches et la durée de protection) a été pris en compte dans l'analyse, ces données affectant de façon non négligeable l'impact du vaccin et le ratio coût-efficacité. <sup>88 89</sup>

Ainsi, le JCVI a recommandé la vaccination des nourrissons selon un schéma à 3 doses (à 2, 4 et 12 mois), différent de celui de l'AMM, à la condition d'un prix bas du 4CMenB. Une fois le programme de vaccination avec le vaccin méningococcique B mis en place et une immunité indirecte vis-à-vis des IIM C obtenue grâce à la vaccination des adolescents et les étudiants avec un vaccin méningococcique C conjugué, la dose de vaccin contre les IIM C donnée actuellement à 3 mois sera supprimée. <sup>88 89</sup>

Devant les incertitudes sur un certain nombre de données et sur le caractère réactogénique du 4CMenB, le JCVI recommande une surveillance renforcée (épidémiologie, durée de protection du vaccin chez les nourrissons, effets indésirables post-vaccination etc.). Une étude est également prévue chez les adolescents afin d'évaluer l'impact du vaccin sur le portage (reconsidération éventuelle d'une vaccination dans ce groupe d'âge). Les recommandations émises dans l'avis du JCVI de Mars 2014 sont amenées à être réévaluées avec les nouvelles données obtenues.<sup>88 89</sup>

## F. Réflexion sur les différences de stratégie

Comme évoqué précédemment, les situations sont différentes en France et au Royaume-Uni (notamment aux niveaux épidémiologique et politique), et non extrapolables. Il s'agit ici de mener une réflexion sur les différentes approches en matière de stratégie vaccinale contre les IIM B.

Si l'on reprend les principaux arguments en défaveur d'une vaccination de routine en France pour les comparer à l'approche anglaise:

- « absence actuelle de données d'efficacité clinique »

L'efficacité à court terme du 4CMenB a été estimée à 95% au Royaume-Uni. Cette estimation se base notamment sur l'expérience néo-zélandaise, le vaccin OMV utilisé correspondant à l'un des 4 composants du 4CMenB. Les données d'immunogénicité des autres composants du vaccin ont également été utilisées. Ces éléments ont été pris en compte dans l'analyse française mais jugés insuffisants. De plus, selon le JCVI, une efficacité moindre avait un impact modeste sur le ratio coût-efficacité avec le modèle utilisé. Cependant, le nombre d'antigènes qui couvrent une souche donnée ainsi que la fréquence respective de chaque antigène n'ont pas été pris en compte. Le modèle anglais a utilisé des données limitées en SBA alors que le modèle français a utilisé les données du MATS et a considéré le nombre d'antigènes par souche.

- « absence actuelle de données démontrant un effet du 4CMenB sur le portage et donc à la mise en place d'une immunité de groupe »

Cet argument est l'un des plus importants dans l'analyse française. Au Royaume-Uni, une étude réalisée par Novartis a été prise en compte, indiquant un impact du 4CMenB sur le portage vraisemblablement inférieur à 30% mais peu probablement nul. Le degré d'incertitude élevé sur cette donnée a conduit le Royaume-Uni à écarter un programme de vaccination visant les adolescents et à privilégier un programme à destination des nourrissons, dont l'impact sera réalisé par une protection directe plutôt qu'une immunité de groupe.

- « intérêt à vacciner le jeune nourrisson (tranche d'âge la plus affectée par les IIM) en dépit d'une durée de séroprotection limitée à 6 à 12 mois après vaccination complète et d'un schéma lourd à 4 doses avec un profil de tolérance incitant à intercaler l'administration du 4CMenB avec les autres vaccins du calendrier vaccinal. »

Pour le JCVI anglais, en se basant sur des notions d'immunologie et avec l'expérience des autres vaccins, un schéma à 3 doses (2 doses à 2 et 4 mois suivies d'un rappel à l'âge de 12-13 mois), hors AMM, apporterait une protection suffisante chez les nourrissons et les enfants. Ce schéma permettrait de fournir une protection à partir de la seconde dose, avant le pic d'incidence des IIM B à l'âge de 5 mois. L'analyse médico-économique a montré qu'en termes d'efficacité et de ratio coût-efficacité, il s'agit du schéma de choix pour le Royaume-Uni. D'après l'expérience du Dr M-K Taha, membre du Comité technique des vaccinations, l'utilisation d'un schéma vaccinal hors AMM n'est pas envisageable en France.<sup>42</sup>

D'autre part, un risque de fièvre existe lors de la co-administration du vaccin méningococcique B avec d'autres vaccins. Pour le JCVI, l'éducation des parents et des professionnels de santé sur cette réactogénicité potentielle est nécessaire. Une bonne communication est essentielle. L'administration de paracétamol en prophylaxie est recommandée au moment ou juste après la vaccination, suivie de 2 doses espacées de 4 à 6 heures, afin de réduire la fièvre sans diminuer l'immunogénicité de façon significative.<sup>89</sup>

- « rapport coût-efficacité jugé défavorable dans le contexte épidémiologique actuel (au moment du rapport du HCSP en octobre 2013) du fait de l'absence de démonstration d'un effet sur le portage et de la faible durée estimée de protection »

Comme évoqué précédemment, l'absence de démonstration d'un effet du 4CMenB sur le portage a conduit le JCVI à choisir un programme de vaccination ciblant les nourrissons, avec un impact obtenu grâce à une protection directe plutôt qu'à une immunité de groupe. Malgré l'incertitude sur la durée de protection (relation entre les données d'immunogénicité disponibles et la durée d'efficacité du vaccin), les paramètres les plus plausibles ont été utilisés dans l'analyse médico-économique anglaise. De plus, d'après le JCVI, contrairement aux adolescents, une variation dans la durée de protection du vaccin utilisé chez les nourrissons (fixée à 18 mois) n'aurait qu'un impact limité sur le prix coût-efficace du 4CMenB.

Rappelons également que les situations épidémiologiques sont différentes en France et au Royaume-Uni, avec une incidence moindre des IIM B sur le territoire français.

- « incertitudes sur l'efficacité du 4CMenB sur les IIM non B (remise en cause éventuelle de la stratégie globale de prévention des IIM) »

En France, la vaccination contre les IIM C consiste en 1 dose à l'âge de 12 mois avec un rattrapage jusqu'à 24 ans en attendant l'impact optimal par la création d'une immunité de groupe. La couverture vaccinale actuelle, insuffisante, ne permet pas un effet de groupe. Le bénéfice attendu par la vaccination n'est pas obtenu. Des données supplémentaires sur l'efficacité du 4CMenB sur les souches non B permettraient de remettre en cause la stratégie globale de prévention des IIM. Un vaccin protéique à vocation « universelle » pourrait être utilisé. Une stratégie mixte pourrait aussi être envisageable.

La situation est différente au Royaume-Uni, où la couverture vaccinale est bonne et la vaccination contre les IIM C en place depuis plus de 10 ans. Le succès de la vaccination contre les IIM C devrait permettre de supprimer la dose de vaccin actuellement administrée à l'âge de 3 mois. Le Royaume-Uni intègre une prévention contre les IIM B à sa stratégie actuelle, notamment grâce à la réussite de la vaccination contre les IIM C.

En effet, au Royaume-Uni, le schéma vaccinal contre les IIM C consiste en une dose à l'âge de 3 mois (vaccin monovalent conjugué dirigé contre le séro groupe C), suivie d'un rappel à 12-13 mois (vaccin combiné Hib/MenC). Le calendrier vaccinal comprend également 1 dose de vaccin tétravalent conjugué ACWY chez les 13-18 ans et une dose à l'entrée à l'université (19-25 ans). Grâce à une bonne couverture vaccinale, le programme de vaccination réalisé chez les adolescents et les étudiants devrait permettre d'obtenir un effet de groupe protégeant les nourrissons des IIM C. Le JCVI propose, dès lors cette immunité de groupe obtenue et le programme de vaccination contre les IIM B chez les nourrissons mis en place, de supprimer la dose de vaccin contre les IIM C actuellement administrée à l'âge de 3 mois.

*Références utilisées pour cette analyse (F) :* <sup>5 42 88 89 100</sup>

## **G. Bilan**

L'Angleterre et la France, dans des contextes épidémiologiques et politiques différents, font le choix de stratégies vaccinales différentes concernant les IIM B.

Devant le manque de données (essentiellement d'efficacité et sur l'effet du 4CMenB sur le portage de *N. meningitidis* de séro groupe B), et les autres raisons évoquées ci-dessus (dont la durée de protection limitée du vaccin chez les jeunes nourrissons et le ratio coût-efficacité jugé défavorable

dans le contexte épidémiologique en octobre 2013), la France choisit de réserver l'utilisation du vaccin méningococcique B aux personnes à risque élevé de contracter une IIM et aux populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques (grappes de cas, épidémies ou hyper endémies). La France préfère attendre de disposer davantage de données fiables, notamment grâce au recul de ses voisins européens.

Le Royaume-Uni fait le choix d'une vaccination contre les IIM B en population générale. Sa stratégie vaccinale est basée sur des études médico-économiques réitérées.

Une analyse plus approfondie serait nécessaire afin de distinguer les différences dans les études médico-économiques réalisées en France et au Royaume-Uni. Au-delà de l'immunité de groupe, l'analyse de sensibilité montre que les modèles médico-économiques sont principalement sensibles aux quatre paramètres clés : le taux d'actualisation, le prix du vaccin, l'incidence de la maladie et la durée de protection. Pour le Dr M-K Taha, les coûts indirects de la maladie doivent être mieux évalués. Les taux d'actualisation sont les mêmes pour les coûts et les bénéfices en France alors qu'une actualisation différentielle est prise en considération dans les modèles anglais.<sup>42 89 96</sup>

Devant l'absence de démonstration d'un effet du 4CMenB sur le portage de *N. meningitidis* de séro groupe B, le Royaume-Uni cible les nourrissons pour établir son programme de vaccination, visant la protection directe de la tranche d'âge la plus affectée par les IIM B. Une surveillance renforcée est indispensable à la stratégie. Un prix réduit du vaccin, l'utilisation d'un schéma à 3 doses (hors AMM) et la suppression prévue de la dose du vaccin méningococcique C à 3 mois d'âge du calendrier vaccinal anglais, permettent d'obtenir un ratio coût-efficacité satisfaisant.

La stratégie n'est pas extrapolable au cas français pour lequel la situation est très différente en matière de prévention des IIM C. Par ailleurs, l'utilisation d'un schéma vaccinal hors AMM n'est pas envisageable en France. D'autres différences demeurent entre les 2 pays, notamment en termes d'épidémiologie des IIM B et de comportement des populations vis-à-vis de la vaccination. Au Royaume-Uni, on peut souligner le poids important de la pression exercée par la population sur les autorités par l'intermédiaire des associations, en faveur d'une vaccination généralisée.<sup>101</sup>

Enfin, il serait intéressant de comparer dans le futur le bilan des 2 stratégies mises en place.

Après s'être intéressé aux campagnes de vaccination réalisées dans le cadre d'hyper endémies à IIM B, puis au questionnement de la recommandation d'un vaccin méningococcique B en population générale (le 4CMenB), nous allons à présent décrire et analyser la mise en place de la vaccination généralisée contre les IIM C.

## V. Vaccination généralisée contre les IIM de séro groupe C

### A. Historique de la mise en place du programme de vaccination contre les IIM C en population générale

#### 1. 1992 à 2009 : fluctuations cycliques de l'incidence des IIM C, hyper endémies et campagnes vaccinales ciblées

##### a. Epidémiologie et campagnes vaccinales

L'incidence des IIM C évolue sous forme de fluctuations cycliques. Des pics d'incidence ont été observés en 1992 et en 2002. La fréquence des IIM C a ensuite diminué entre 2002 et 2005, s'est stabilisée en 2006 et 2007, avant de baisser légèrement en 2008. Dans un contexte d'incidence globalement faible, des situations d'hyper endémie ou de cas groupés ont été rencontrées. Pour y faire face, des campagnes de vaccination avec un vaccin méningococcique monovalent conjugué C ont été menées, en 2002 dans le Puy-de-Dôme et dans 3 départements du Sud-Ouest, en 2007 dans le département de la Haute-Vienne, et de 2006 à 2009 dans 4 villes de France. Les difficultés liées à l'urgence des situations ont été surmontées (notamment en termes de logistique, rapidité de la prise de décisions et de la mise en œuvre d'actions). Au-delà de la douleur ressentie par les familles des malades, la panique est survenue dans une partie de la population devant la gravité de la maladie. Les campagnes se sont heurtées à des difficultés d'adhésion à la vaccination, en partie dues à la crainte d'effets indésirables méconnus des vaccins. Cependant, elles se sont avérées globalement efficaces. Une bonne tolérance vis-à-vis du vaccin a également été observée.<sup>6</sup>

Dans le Puy-de-Dôme en 2002, la rapide et forte mobilisation des services de santé publique et de l'ensemble des services de santé ont été déterminants pour le succès de la campagne. Des résultats plus décevants ont été obtenus dans certains groupes cibles. Des leçons ont été tirées pour les futures campagnes :

- Le rôle des médecins traitants, premiers interlocuteurs des populations en recherche d'information, ne doit pas être négligé. Il convient de les intégrer dès le démarrage de la campagne.
- L'information sur le déroulement de la campagne et sur le vaccin utilisé doit être renforcée.
- Enfin, les populations à risque doivent être sensibilisées, en particulier les jeunes adultes non scolarisés.<sup>102</sup>

Dans le Sud-Ouest en 2002, une adhésion rapide et satisfaisante de la population a été obtenue (couverture vaccinale de 80%). La pression médiatique autour des cas survenus début 2002 a joué un rôle non négligeable : un certain nombre d'enfants étaient déjà vaccinés avant la campagne.<sup>103</sup>

Enfin, les campagnes vaccinales ont été coûteuses : 5,2 millions d'euros ont été alloués aux vaccins et 900 000 euros pour la logistique (plus de 500 000 personnes ont été vaccinées au total).<sup>6</sup>

### **b. Discussion autour de la mise en place d'une vaccination en population générale**

La question d'une vaccination généralisée s'est posée dès 2002, celle-ci étant en place dans plusieurs pays européens dont le Royaume-Uni (début du programme en 1999) et l'Espagne (démarrage en 2000). La vaccination en population générale n'a pas été recommandée en France en 2002, en raison :

- de l'incidence faible des IIM C en comparaison avec celle des pays ayant mis en place une vaccination généralisée ;
- de la variabilité de l'incidence d'une région ou d'un département à l'autre ;
- de l'incertitude sur un possible déplacement des sérogroupes sous l'effet de la vaccination (le switch capsulaire était redouté).

En revanche, la vaccination contre les IIM C a été recommandée en 2002 pour les groupes à risque : les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, les sujets contacts d'un cas d'IIM C et les sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence des IIM C est particulièrement élevée.<sup>6</sup>

## **2. 2009 : 1<sup>ères</sup> recommandations en population générale**

*En accord avec la terminologie utilisée dans les avis du 26 juin 2009 et du 19 octobre 2012 du HCSP :*

- Les termes « *petit nourrisson* » et « *jeune nourrisson* » désignent les nourrissons de moins de 1 an, à partir de l'âge de 2 mois ;
- Le terme « *grand nourrisson* » désigne les nourrissons de 12 à 24 mois

#### **a. Etat des lieux des recommandations de vaccination méningococcique C en mars 2009**

Dans le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales de mars 2009, la vaccination contre les IIM C était recommandée pour les groupes à risque cités en V.A.1.b et dans des situations exceptionnelles (hyper endémies notamment, sur décision des autorités après avis de la cellule d'aide à la décision). Des recommandations spécifiques existaient également pour les voyageurs.<sup>104</sup>

Dans ces contextes, l'utilisation d'un vaccin méningococcique conjugué C était possible pour les sujets à partir de l'âge de 2 mois (schéma à 2 + 1 doses chez les nourrissons de moins de 1 an, injection unique chez les enfants à partir de l'âge de 1 an, les adolescents et les adultes). Un vaccin polysidique A, C (une injection) pouvait également être employé pour les sujets contacts d'un cas à méningocoque C ou les sujets vivant dans des zones délimitées où l'incidence du méningocoque C était particulièrement élevée. Enfin, le vaccin polysidique tétravalent A, C, Y, W135 était recommandé pour les enfants de plus de 2 ans souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle (schéma d'une dose tous les 3 ans).<sup>104</sup>

#### **b. Décision de recommandation en population générale**

Durant les séances des 24 avril et 26 juin 2009, le HCSP a recommandé la vaccination généralisée des nourrissons âgés de 12 à 24 mois avec une dose de vaccin méningococcique monovalent conjugué C. La vaccination a été étendue jusqu'à l'âge de 24 ans révolus (schéma à 1 dose) durant la période de mise en place de la stratégie vaccinale, en attendant son impact optimal par la création d'une protection collective (immunité de groupe). En 2009, les vaccins disponibles étaient le Meningitec®, le Menjugate®/Menjugate kit® et le Neisvac®.<sup>6</sup>

Plusieurs arguments ont appuyé cette recommandation :

- En 2009, la France avait un des taux d'incidence des IIM C les plus élevés d'Europe, en raison du succès des stratégies vaccinales mises en place dans de nombreux pays voisins.
- De nouveaux phénotypes avaient émergé parmi les souches de méningocoque de séro groupe C, particulièrement pathogènes et épidémiogènes.

Le phénotype/génotype C:2a :P1.7,1/complexe clonal ST-11, caractérisé par une mortalité élevée, une implication fréquente dans les cas groupés et un décalage dans les tranches d'âge les plus élevées, s'était implanté en France. Cette souche pouvait remplacer le phénotype/génotype majoritaire en

2009 (C :2a :P1.5,2/ST-11), avec pour conséquence une augmentation d'incidence et de sévérité des IIM C. D'autre part, l'émergence d'un nouveau clone (C :2a :P1.7,1) pouvait expliquer la baisse modérée de l'incidence des IIM C entre 2003-2008, alors qu'une franche diminution était attendue après le pic de 2002 (fluctuations cycliques).<sup>6</sup>

L'émergence de variants antigéniques du méningocoque (commutation du séro groupe capsulaire C vers le séro groupe B), sous la pression de sélection immunologique exercée par la vaccination massive, représentait une préoccupation. Si ce phénomène est techniquement possible, il n'avait pas été observé dans les pays où une vaccination généralisée était en place en 2009. La surveillance épidémiologique demeurait essentielle.<sup>6 105</sup>

- D'autres pays, comme le Royaume-Uni, l'Espagne, le Canada (Québec) et les Pays-Bas avaient mis en place une vaccination universelle contre les IIM C, avec des résultats satisfaisants.

Les 4 pays utilisaient des vaccins méningococciques conjugués de séro groupe C. Le Royaume-Uni, l'Espagne et le Québec ciblaient le jeune nourrisson avec un schéma à 3 doses (2-3-4 mois ou 2-4-6 mois), tandis que les Pays-Bas avaient choisi de vacciner les grands nourrissons entre 1 et 2 ans selon un schéma à 1 dose. Dans les 4 pays, un rattrapage étendu était effectué (souvent jusqu'à 19 ans) de façon à instaurer une immunité de groupe.<sup>6 7 106-108</sup>

L'impact des stratégies mises en place avait été rapide et important dans tous les pays (réduction de l'incidence des IIM C supérieure à 90%). Cette réussite était particulièrement liée à l'obtention immédiate d'un fort taux de couverture vaccinale (en général au-delà de 90%) chez les nourrissons et dans les populations concernées par le rattrapage (en général au-delà de 85%), notamment chez les adolescents qui représentent un foyer important de portage et de transmission du méningocoque de séro groupe C. Au-delà d'un effet direct, le haut taux de couverture obtenu avait permis un effet indirect (protection collective) dès la première année de surveillance. L'immunité de groupe avait notamment permis de limiter le nombre d'échecs vaccinaux dus à une mémoire immunitaire limitée dans le temps, en particulier chez les jeunes nourrissons.<sup>6 106-109</sup>

D'autre part, une tolérance satisfaisante du vaccin avait été observée lors de ces expériences.

- Selon une étude médico-économique, la vaccination généralisée contre les IIM C ciblant le grand nourrisson (schéma à 1 dose) avec un rattrapage jusqu'à 24 ans révolus durant les 5 premières années de la stratégie vaccinale apparaissait comme l'option la plus coût-efficace.

Les stratégies évaluées étaient :

- La vaccination du petit nourrisson selon un schéma à 3 doses (3-5-12 ou 18 mois) avec une couverture vaccinale à 65% ;
- La vaccination du grand nourrisson selon un schéma à 1 dose (à 12 ou 18 mois) avec une couverture vaccinale à 80%. La possibilité pour certains enfants d'être vaccinés dans la première année de vie selon le schéma à 3 doses a été prise en compte (couverture entre 0 et 30%) ;
- Un rattrapage jusqu'à 19 ou 24 ans révolus avec une couverture vaccinale à 30%, 50% ou 80%.<sup>6</sup>

En termes d'efficacité, l'impact des 2 stratégies (ciblant le petit ou le grand nourrisson) était très proche. L'écart entre les 2 stratégies était de plus en plus faible au cours du temps (installation de l'immunité collective). Au niveau du coût, pour un prix de 15 euros la dose, en actualisant les conséquences de santé à 2% et les coûts à 4%, les stratégies ciblant le grand nourrisson étaient les seules à présenter un ratio coût-efficacité acceptable en raison du moins grand nombre de doses nécessaire (1 dose versus 3 doses pour les stratégies ciblant le petit nourrisson).<sup>6</sup>

Dans le scénario le plus coût-efficace, la couverture vaccinale du grand nourrisson était de 80%. L'élargissement de la population visée par le rattrapage aux 20-25 ans était une option coût/efficace quand le taux de couverture avant 20 ans restait inférieur à 50%.<sup>6,7</sup>

Le rattrapage jusqu'à 24 ans révolus était essentiel à la mise en place de l'immunité de groupe. Celle-ci permettait de faire passer le taux de réduction de l'incidence de 28% à 61% à la fin des 5 premières années de stratégie vaccinale. Sur du long terme, le nombre de cas évités par rapport à celui des cas évités chez les seuls sujets protégés par la vaccination était doublé grâce à l'immunité de groupe. Le taux de couverture vaccinale du rattrapage et son délai d'obtention étaient des paramètres cruciaux dans le modèle choisi.<sup>6,7</sup>

- Un autre élément en faveur d'une stratégie ciblant les grands nourrissons était le nombre de doses administrées : 1 dose versus 3 doses pour les petits nourrissons, dans un contexte de calendrier vaccinal chargé dans la 1<sup>ère</sup> année de vie.<sup>110</sup>
- Une bonne tolérance des vaccins méningococciques monovalents conjugués C était observée (résultat de l'analyse des données disponibles de suivi de pharmacovigilance par l'ANSM).<sup>6</sup>

- La pandémie grippale en perspective (grippe H1N1) faisait craindre une augmentation de l'incidence des IIM. La vaccination contre les IIM C avant que la pandémie ne s'installe était justifiée dans ce contexte. L'association spatiotemporelle entre les IIM et la grippe a en effet été démontrée. Les épidémies de grippe sont suivies d'une hausse de l'incidence des IIM avec une augmentation du pourcentage de *purpura fulminans* et de la létalité.<sup>7 111</sup>

Ainsi, la réussite du programme de vaccination en population générale choisi en 2009 repose sur l'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée, indispensable à la mise en place d'une immunité de groupe protégeant les personnes non ciblées par la vaccination, en particulier les nourrissons, les plus affectés par les IIM. Une couverture vaccinale rapide et importante est nécessaire chez les adolescents (rattrapage) qui constituent le principal foyer de portage et de transmission des méningocoques de sérogroupe C.

Afin d'obtenir cette couverture vaccinale élevée, le HCSP a recommandé un certain nombre de mesures dans son avis de 2009 :

- Des actions de communication institutionnelle (stratégie vaccinale à composante de protection individuelle mais aussi collective, efficacité conditionnée par l'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée, protection contre les IIM C mais pas contre les IIM des autres sérogroupe) ;
- Une surveillance renforcée de l'incidence des IIM C avec détermination de l'impact de la vaccination, de la durée de protection et de la nécessité d'une dose de rappel (InVs et CNR) ;
- L'évaluation de la couverture vaccinale par l'InVS.<sup>6</sup>

### **3. 2012 : émergence d'une nouvelle souche clonale hypervirulente dans le Finistère**

#### **a. Impact de la stratégie vaccinale**

La diminution de l'incidence des IIM C, observée dès 2008, s'est poursuivie entre 2009 et 2010 de façon plus marquée (baisse du nombre d'IIM de 18%). La baisse a débuté avant les recommandations vaccinales et a notamment concerné les classes d'âges non ciblées par la vaccination. Il est donc difficile d'évaluer le rôle de la vaccination dans cette diminution.<sup>112</sup> Alors qu'une poursuite de la baisse d'incidence était attendue avec l'implémentation du programme de vaccination, une

augmentation a été observée entre 2010 et 2012 et s'est prolongée jusqu'en 2013. Elle a concerné les nourrissons de moins de 1 an et les adultes de plus de 24 ans, non ciblés par la vaccination. En revanche, dans la tranche d'âge des 1-14 ans (ciblée par la vaccination), l'incidence a diminué, certainement grâce à la vaccination.<sup>9 90 113</sup>

Ainsi, l'effet direct de la vaccination n'est pas remis en cause. Cependant, une couverture vaccinale insuffisante n'a pas permis l'instauration d'une immunité de groupe protégeant les populations non vaccinées. Une augmentation de l'incidence des IIM C a donc été observée dans ces populations, en lien avec l'évolution cyclique de ces infections.<sup>9 90 113</sup>

Si on s'intéresse de plus près au taux de couverture vaccinale, il est médiocre 1 an après le démarrage du programme de vaccination comparativement aux taux obtenus par d'autres pays ayant implémenté une vaccination de routine contre le méningococque C (cf. V.A.2). Le taux est estimé à moins de 20% chez l'adolescent et l'adulte jeune et à 51,5% pour les enfants nés en 2009. La couverture vaccinale reste insuffisante en 2013. Elle l'est d'autant plus chez les adolescents et les jeunes adultes, principaux porteurs de *N. meningitidis*, pour lesquels la couverture vaccinale devrait au contraire être suffisamment élevée pour permettre une immunité collective.<sup>9 110 114</sup>

Ainsi, 3 ans après la mise en place de la vaccination généralisée, l'impact de la stratégie vaccinale était limité.<sup>9</sup>

#### **b. Conséquences de la couverture vaccinale insuffisante**

Une souche clonale hyper virulente (C:P1.5,2:F3-3:cc-11) est apparue dans le Finistère. Le vaccin méningococcique conjugué C était efficace contre cette souche mais la protection indirecte n'étant pas en place, un important excès de cas a été observé dans la population non vaccinée des moins de 1 an et à un moindre degré chez les plus de 24 ans. 11 cas d'IIM C sont survenus de janvier à septembre 2012, dont 8 appartenant au complexe clonal ST-11. Le taux d'incidence glissante sur 12 mois était de 1,23 pour 100 000 habitants en septembre 2012, soit 7,4 fois supérieur à la moyenne nationale corrigée par la sous-notification. 3 cas sur 11 concernaient les moins de 1 an, le risque de survenue d'une IIM C dans ce groupe d'âge étant 30 fois supérieur à celui attendu (référence nationale).<sup>110</sup>

La situation était d'autant plus préoccupante que l'hiver approchait. Une augmentation de l'incidence des IIM C avec les épidémies hivernales d'infections respiratoires virales (dont la grippe) était crainte. Une couverture vaccinale élevée grâce à une campagne organisée ne pouvait pas être obtenue en quelques semaines.<sup>110</sup>

Ainsi, dans son avis du 19 octobre 2012, le HCSP a recommandé la vaccination transitoire dans le Finistère des jeunes nourrissons âgés de 2 à 11 mois avec un vaccin méningococcique monovalent conjugué C selon un schéma comportant 2 doses espacées de 2 mois (+ rappel la seconde année dans le cadre des recommandations habituelles). Le HCSP a recommandé une réévaluation de la situation épidémiologique et de l'efficacité des mesures prises en juin 2013. Etaient également recommandés : une mise à jour de la vaccination contre le méningocoque C dans le Finistère, une surveillance microbiologique et épidémiologique renforcée des IIM C dans le Finistère et un suivi épidémiologique du clone au niveau national.<sup>110</sup>

D'autre part, le HCSP rappelait que « La population des nourrissons âgés de moins de 1 an, qui est la plus touchée, aurait dû être protégée de façon indirecte si une couverture vaccinale suffisante avait été obtenue dans la population ciblée par les recommandations », « Tant qu'une couverture vaccinale suffisante contre les IIM C n'est pas obtenue dans la population, l'implantation locale d'un clone hyper virulent, phénomène redouté mais imprévisible dans sa date de survenue, ne peut être évitée ».<sup>110</sup>

### **c. Campagne de promotion de la vaccination**

L'obtention d'une mauvaise couverture vaccinale est attribuée en partie à l'absence de réalisation de campagnes d'information ou de promotion par les autorités sanitaires françaises dans les premières années suivant les recommandations, alors que cela avait été recommandé par le HCSP. Ces campagnes auraient permis aux professionnels de santé de mieux s'approprier et mettre en œuvre la stratégie vaccinale.<sup>110</sup>

Ainsi, dans son avis du 19 octobre 2012, le HCSP a recommandé un renforcement de la vaccination sur le territoire national et la réalisation d'une campagne de promotion de la vaccination méningococcique C.<sup>110</sup>

Une campagne de promotion de la vaccination des nourrissons âgés de 2-11 mois et des personnes âgées de 1-24 ans a été réalisée dans le Finistère à partir de fin octobre 2012. La campagne de communication, pilotée par l'ARS Bretagne, incluait la sensibilisation des professionnels de santé et l'information large du grand public. Les actions effectuées comprenaient : l'envoi de courriers et de messages à toutes les familles d'enfants scolarisés et à toutes les mairies, la transmission d'un courrier de l'ARS Bretagne vers 10 000 familles par l'intermédiaire de la caisse d'allocation familiale du Finistère, la diffusion d'affiches à toutes les mairies (en [Figure 15](#)).<sup>110 115</sup>

Figure 15 : Affiche distribuée à l'occasion de la campagne de vaccination méningococcique C dans le Finistère. Agence Régionale de Santé Bretagne. Octobre 2012 <sup>116</sup>

**INFECTIONS À MÉNINGOCOQUE C**

**RISQUE PLUS ÉLEVÉ DANS LE FINISTÈRE**

**POUR VOUS PROTÉGER,  
FAITES-VOUS VACCINER**

**DE 1 À 24 ANS, LE VACCIN EST REMBOURSÉ. UNE SEULE DOSE SUFFIT.**

**PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN TRAITANT.  
DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE PHARMACIEN.**

Vaccinations gratuites dans 2 sites publics :  
Centre hospitalier de Brest - site de La Cavale Blanche : 02 98 14 50 39  
Centre hospitalier de Quimper : 02 98 52 65 16

ars  
Agence Régionale de Santé  
Bretagne

L'adhésion à la vaccination a été forte dès le début de la campagne de promotion (nombre de doses distribuées multiplié par 9 en semaine 50), mais a diminué progressivement (fin mars 2013, nombre de doses distribuées multiplié par 2,5 par rapport à l'année précédente).<sup>114</sup>

Cette campagne a permis une augmentation très significative de la couverture vaccinale dans le Finistère (passage de 22% fin 2011 à 42% fin mars 2013 chez les 1-24 ans) et dans une moindre mesure dans les autres départements bretons. La couverture vaccinale des 1-4 ans était de 71% en 2013. En revanche, bien que celle des adolescents de 15-19 ans avait doublé, la classe d'âge où le portage est le plus élevé restait peu vaccinée (couverture vaccinale de 27% chez les 15-19 ans). La tranche d'âge des 15-19 ans était la plus touchée par les IIM C en 2013, suivie par les adultes de plus de 24 ans.<sup>114</sup>

#### **4. 2013 : nouveaux cas dans le Finistère et dans d'autres départements bretons**

De façon générale dans le Finistère, la couverture vaccinale restait insuffisante en 2013, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes, ne permettant toujours pas la mise en place de l'immunité collective nécessaire à la protection des non vaccinés (notamment les adultes de plus de 24 ans).<sup>114</sup>

Ainsi, malgré la campagne menée, 9 nouveaux cas d'IIM C ont été identifiés dans le Finistère entre le 1<sup>er</sup> octobre 2012 et le 31 mai 2013. Dix autres cas sont survenus dans d'autres départements bretons. Au 30 juin 2013, l'incidence des IIM C sur les 52 dernières semaines était de 1,6 cas/100 000 habitants dans le Finistère, soit 7 fois supérieure à celle du reste de la France. L'incidence sur l'ensemble de la Bretagne était près de 4 fois supérieure à l'incidence de la France hors Bretagne.<sup>114</sup>

Dans son avis du 20 septembre 2013, le HCSP s'insurge : « Les résultats préoccupants constatés en Bretagne dénoncent une fois de plus les errements d'une politique passive qui semble définitivement résignée à une augmentation de l'incidence des IIM C en France ». Le HCSP rappelle que pendant que la France peine à appliquer son programme vaccinal et voit l'incidence des IIM C augmenter, des pays voisins comme le Royaume-Uni et les Pays-Bas ont réduit massivement cette incidence en appliquant correctement de leur programme. Le HCSP insiste sur l'intérêt de la réalisation d'une campagne de promotion de la vaccination méningococcique C.<sup>114</sup>

Par ailleurs, en septembre 2013, le HCSP décide d'interrompre la vaccination des moins de 1 an dans le Finistère à la vue de la situation épidémiologique. La campagne active de promotion de la vaccination des 1-24 ans est maintenue dans le Finistère et étendue aux autres départements bretons.<sup>114</sup>

#### **5. 2013 : introduction d'une souche particulière dans le milieu des HSH (hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes)**

##### **a. Premières recommandations en juillet 2013**

En Juin 2013, 3 cas d'IIM C sont survenus chez des HSH résidant en Ile-de-France. Les 3 souches identifiées (toutes du complexe clonal ST-11) avaient les mêmes marqueurs que les souches isolées aux Etats-Unis et en Allemagne dans le milieu des HSH.<sup>117</sup>

Chez les HSH, la transmission des IIM C est favorisée par la fréquentation de lieux de convivialité ou de rencontres gays et par les grands rassemblements de la communauté HSH. Un taux de portage naso-pharyngé plus important chez les HSH que chez les hommes hétérosexuels, et la possibilité de colonisation uréthrale et anale expliquent également la transmission importante observée dans cette communauté.<sup>117</sup>

La couverture vaccinale insuffisante n'ayant pas permis l'instauration d'une immunité de groupe protégeant les non vaccinés (notamment les plus de 24 ans), l'introduction d'une souche particulière (dérivée du ET-15) dans le milieu des HSH n'a pu être prévenue. Dans le contexte d'un prochain rassemblement européen de la communauté HSH à Marseille (Europride) et d'autres rassemblements de ce type durant l'été 2013, le HCSP a recommandé en urgence la vaccination des HSH vivant en Ile-de-France et allant fréquenter dans les 3 mois les lieux de convivialité ou de rencontre gays parisiens. Les HSH résidant en France et souhaitant se rendre à un ou plusieurs rassemblements gays français ou européens dans les 3 mois à venir étaient aussi concernés par la vaccination. Celle-ci ciblait les 1-24 ans mais aussi les plus de 24 ans (schéma à une dose). Le HCSP recommandait également une communication à destination des HSH (information urgente sur le risque d'IIM et les modalités de contamination, rappel des manifestations cliniques par l'intermédiaire des professionnels de santé).<sup>117 118</sup>

#### **b. Elargissement des recommandations en novembre 2014**

La situation ne s'améliore pas en 2014. En Ile-de-France, le risque de contracter une IIM C était 11.5 fois plus important chez les HSH que dans la population générale des hommes en France (période de juillet 2013 à juin 2014). Des cas d'IIM C liés au « variant HSH » sont également survenus hors Ile-de-France. D'autre part, bien que de nombreuses actions de promotion de la santé envers la communauté gaie aient été menées au cours de l'été 2013 en France, aucune campagne de vaccination n'a été officiellement réalisée.<sup>118 119</sup>

Dans ce contexte, dans son avis du 7 novembre 2014, le HCSP a maintenu la recommandation d'une vaccination chez les HSH. Cette recommandation a été étendue à toute personne âgée de 25 ans et plus fréquentant les lieux de convivialité ou de rencontre gays ou souhaitant se rendre à un ou des rassemblements gays, résidant en Ile-de-France ou dans n'importe quel autre département français. Elle était valable pour une période d'un an. Devant la pénurie de vaccins méningococciques monovalents conjugués C, l'utilisation de vaccins tétravalents conjugués ACWY était recommandée (schéma à une dose).<sup>118</sup>

Une fois de plus, le HCSP déplorait la survenue d'une telle situation : la « stratégie vaccinale, si elle était appliquée, induirait une immunité de groupe permettant de protéger les catégories de population non ciblées par la vaccination. Il [le HCSP] déplore que la faible couverture vaccinale particulièrement chez les adolescents et les adultes jeunes permette l'émergence de telles situations ». <sup>118</sup>

## **6. 2014 : adaptation de la stratégie vaccinale en situation de pénurie de vaccins**

### **a. Rappel des lots de Meningitec®**

Le 25 septembre 2014, l'ANSM a demandé le rappel de l'ensemble des lots sur le marché du vaccin Meningitec®, en raison de la détection de particules dans un certain nombre de seringues (défaut de qualité). Le laboratoire CSP (exploitant de la spécialité en France), précisait que ce rappel était réalisé à titre de précaution. La présence des particules n'affecterait pas la stérilité des vaccins et ne compromettrait pas l'efficacité vaccinale. Des réactions locales (rougeurs ou gonflement au site d'injection) ou des effets généraux (fièvre) pouvaient avoir lieu. Ces effets indésirables surviendraient dans les premières heures ou jours après la vaccination. <sup>120 121</sup>

### **b. Recommandations en réponse à la pénurie prévisible en Meningitec®**

Dès le retrait de lots annoncé, le HCSP a émis des recommandations de façon à pallier la pénurie en Meningitec®. Dans son avis du 07 novembre 2014, le HCSP a recommandé l'utilisation d'un vaccin tétravalent conjugué ACWY (Nimenrix® ou Menveo®) chez les 15-24 ans, potentiellement voyageurs. Pour les autres classes d'âge, les recommandations existantes étaient maintenues. Les stocks des vaccins méningococciques monovalents conjugués C Neisvac® et Menjugate-Kit® garantissaient la couverture des besoins jusqu'en janvier 2015. <sup>118</sup>

Puis, dans son avis du 22 octobre 2014 / 18 décembre 2014, le HCSP a priorisé davantage l'utilisation des vaccins méningococciques monovalents conjugués C. Ceux-ci étaient réservés aux enfants âgés de 12 mois à 4 ans, cette catégorie de population faisant partie des plus touchés par les IIM C et une meilleure immunogénicité étant présumée dans cette tranche d'âge (en comparaison avec un vaccin tétravalent conjugué ACWY). L'emploi de vaccins tétravalents conjugués ACWY était recommandé pour les autres classes d'âge. <sup>118 122 123</sup>

Les vaccins tétravalents conjugués ACWY n'étaient pas remboursés à ce moment-là. Afin de limiter l'impact négatif que cela pouvait produire sur la couverture vaccinale, la Direction Générale de la Santé, dans son instruction du 16 janvier 2015 à destination des ARS, a préconisé la mise à disposition des vaccins tétravalents conjugués ACWY par la voie de la rétrocession hospitalière. Les pharmaciens d'officine devaient informer les populations de la disponibilité des vaccins dans les pharmacies à usage intérieur. D'autre part, ces vaccins étaient rendus disponibles gratuitement dans les centres de vaccination et les services de protection maternelle infantile.<sup>124</sup>

L'expert M-K Taha souligne la réactivité des autorités de santé pour pallier cette pénurie de Meningitec®. Il ajoute que les recommandations ont devancé la réponse des industriels (commercialisant le Neisvac® et le Menjugate-Kit®), qui ont finalement garanti être en mesure d'approvisionner le marché français à hauteur des besoins.<sup>42</sup>

L'ANSM a donc levé les recommandations du HCSP en avril 2015. La vaccination contre les IIM C a été reprise, en conformité avec le calendrier vaccinal.<sup>125</sup>

### **c. Cas de nourrissons vaccinés avec un lot défectueux, conséquence sur la confiance de la population envers la vaccination**

La problématique des lots défectueux retirés de Meningitec® est présente dans les médias. Ceux-ci rapportent des cas de nourrissons qui auraient été vaccinés avec ces lots, certains avant l'alerte de l'ANSM et d'autres jusqu'à 2 mois après le retrait de lot. Les nourrissons vaccinés auraient eu des effets secondaires tels que des éruptions cutanées, des fièvres ou des troubles digestifs. Des témoignages de parents révélant ne plus vouloir vacciner leur enfant de façon générale sont rapportés. Plusieurs plaintes auraient été émises auprès du laboratoire CSP, une première audience étant prévue en septembre 2015.<sup>126-128</sup>

Bien qu'il conviendrait de vérifier la véracité de ces informations (sources non officielles) et l'imputabilité des effets secondaires observés (données de pharmacovigilance), on constate la présence des médias sur ce sujet et l'impact négatif que cette situation peut avoir sur la confiance du public envers la vaccination. Ce cas met également en évidence la réactivité indispensable des laboratoires pharmaceutiques et des autorités sanitaires en cas de problème concernant la sécurité d'un vaccin.

De façon générale, toutes les mesures ont été prises pour pallier le problème de sécurité observé et ses conséquences : rôle de l'ANSM en termes de sécurité, adaptation des recommandations du HCSP en situation de pénurie de vaccin, décision d'un remboursement à titre exceptionnel des vaccins

tétravalents conjugués ACWY par la DGS. La survenue de telles situations entrave cependant la confiance du public envers la vaccination.

## 7. Données de couverture vaccinale

*Tableau 6 : Vaccination méningococcique C : taux de couverture vaccinale par groupe d'âge et par an de 2011 à 2014. Adapté de : InVs. Méningocoque C. Données de remboursements par groupe d'âge<sup>8</sup>*

Proportion de personnes vaccinées depuis janvier 2010 (source : EGB)					
Age	24 mois	3-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	20-25 ans
Au 31/12/2011	48,0%	29,2%	14,9%	8,6%	1,7%
Au 31/12/2012	54,1%	36,8%	20,6%	13,3%	2,8%
Au 31/12/2013	56,4%	46,2%	24,8%	17,0%	4,0%
Au 31/12/2014	64,0%	53,6%	28,7%	20,5%	5,4%

Les taux de couverture vaccinale au 31 décembre 2014 sont de 64% chez les 24 mois et 53,6% chez les 3-9 ans, soit une augmentation de presque 8% par rapport aux taux de couverture au 31/12/2013 dans ces classes d'âge (respectivement 56,4% et 46,2%). La couverture vaccinale est en progression constante dans ces groupes depuis 2010. La progression est moins importante chez les 10-14 ans. La couverture vaccinale est particulièrement faible chez les adolescents et les jeunes adultes (chez les 15-19 ans : moins de 20% jusqu'au 31/12/2013 et à peine plus de 20% (20,5%) au 31/12/2014 ; chez les jeunes adultes : de 1,7 % au 31/12/2011 à 5,4% au 31/12/2014). Aucune accélération notable n'est observée dans cette dernière classe d'âge depuis 2010.<sup>8</sup>

## B. Analyse

### 1. Une stratégie basée sur une couverture vaccinale élevée, non obtenue

Comme nous l'avons décrit au V.A.2, la stratégie vaccinale adoptée en 2009 cible les grands nourrissons. Une couverture vaccinale élevée dans un délai court est indispensable à la mise en place d'une immunité de groupe protégeant les individus non vaccinés dont les moins de 1 an, particulièrement touchés par les IIM, et les plus de 24 ans. Une bonne couverture vaccinale est essentielle chez les adolescents et les jeunes adultes, principaux transmetteurs.

Or, cette couverture vaccinale a été dès le départ (et c'est le cas encore aujourd'hui en 2015) insuffisante, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes. La couverture vaccinale chez les

20-25 ans est d'autant plus problématique qu'aucune accélération notable n'est observée depuis 2010.

Pour ces raisons essentiellement, la stratégie vaccinale n'a pas le bénéfice attendu.

## **2. Discussion du choix de la stratégie vaccinale**

Le choix d'une stratégie basée en grande partie sur l'obtention d'une couverture vaccinale élevée dans un délai réduit peut être discuté. En effet, la couverture vaccinale est problématique pour un certain nombre de vaccins en France (comme ceux contre la rougeole, l'hépatite B ou le papillomavirus humain).<sup>129</sup> D'autre part, une stratégie ciblant directement les petits nourrissons était possible et a fait ses preuves au Royaume-Uni, en Espagne et au Québec.

Cependant, la stratégie ciblant les grands nourrissons a elle-aussi montré son efficacité aux Pays-Bas (avec une couverture vaccinale de 94%), et le choix de cette stratégie pour le cas français a été motivé par les raisons évoquées précédemment. (cf. V.A.2) Une étude médico-économique a notamment déterminé la stratégie la plus coût-efficace. Le Dr M-K Taha, en sa qualité de membre du CTV, précise qu'il s'agit d'une innovation : c'est probablement la première fois qu'une étude médico-économique est réalisée en France dans le cadre de l'élaboration d'une stratégie vaccinale.<sup>42</sup>

## **3. Conséquences de l'absence d'immunité collective due à la couverture vaccinale insuffisante**

En absence d'immunité collective, l'incidence des IIM C a augmenté dans les groupes d'âge non ciblés par la vaccination (en cohérence avec le caractère cyclique de l'incidence de ces infections). Les individus non vaccinés n'ont pu être protégés vis-à-vis de nouvelles souches de méningocoque C (couvertes par le vaccin):

- Une souche clonale hypervirulente s'est implantée dans le Finistère et des cas ont été observés dans d'autres départements bretons. Les moins de 1 an ont été particulièrement atteints, les plus de 24 ans dans une moindre mesure.
- Une souche particulière est apparue chez les HSH de plus de 24 ans.

Des campagnes de vaccinations ont dû être entreprises en urgence, sur des classes d'âge préalablement non ciblées par la stratégie vaccinale. Ainsi, les moins de 1 an (à partir de 2 mois) ont été vaccinés de façon temporaire dans le Finistère (selon un schéma à 2 doses espacées de 2 mois avec un rappel lors de la 2<sup>ème</sup> année). Des sujets âgés de 25 ans et plus ont été vaccinés dans le cadre de l'augmentation d'incidence observée chez les HSH.

A présent, comment peut-on expliquer les taux insuffisants de couverture vaccinale ?

#### **4. Causes d'une couverture vaccinale insuffisante**

##### **a. Rôle de la communication – campagnes d'information et de promotion de la vaccination**

- ◆ Absence de réalisation de campagnes de promotion de la vaccination contre les IIM C lors du lancement de la campagne vaccinale généralisée

Une des raisons de l'insuffisance de couverture vaccinale est l'absence de réalisation de campagnes de promotion de la vaccination contre les IIM C au lancement de la campagne vaccinale généralisée.

En effet, dans son avis du 19 octobre 2012, le HCSP « considère que cette situation épidémiologique [observée dans le Finistère] aurait sans doute pu être évitée si des campagnes d'information ou de promotion de la vaccination méningococcique C conjuguée avaient été réalisées par les autorités sanitaires françaises, permettant aux professionnels de santé de mieux s'approprier et mettre en œuvre la stratégie de vaccination contre les IIM C inscrite dans le calendrier vaccinal ». <sup>110</sup> Le manque de communication au moment du lancement du programme vaccinal a pu nuire à sa crédibilité, avec pour conséquence un impact potentiellement négatif sur l'adhésion de la population et des professionnels de santé.

Le HCSP insiste à plusieurs reprises sur la nécessité de réaliser de telles campagnes de communication afin d'optimiser la couverture vaccinale. On retrouve cette recommandation dans les avis du 24 avril et 26 juin 2009, 19 octobre 2012 et 20 septembre 2013.

Une communication a cependant été mise en place par l'INPES (cf. en Annexe 1 le dépliant de mars 2011 et en Annexe 2 la brochure de juillet 2013). Un site internet [www.info-meningocoque.fr](http://www.info-meningocoque.fr) d'information sur les IIM a été développé à l'initiative de l'INPES et du Ministère de la Santé.

Les modalités de la campagne de communication et des données sur les actions effectivement réalisées seraient à approfondir.

On peut se demander pourquoi les campagnes de promotion de la vaccination contre les IIM C n'ont pas été réalisées au début de la campagne (comme le soutient le HCSP), ou de manière insuffisante. Les recommandations du CTV sont entérinées par le HCSP. Leur mise en application est ensuite réalisée par la Direction Générale de la Santé (DGS). La campagne de vaccination contre les IIM C a débuté dans le contexte de l'épidémie de grippe H1N1 et de la campagne vaccinale associée. La lutte contre les IIM a pu apparaître comme un problème mineur ou de moindre importance dans ce contexte (si on se réfère à l'incidence relativement faible des IIM C). D'autre part, les répercussions négatives dans l'opinion publique de la campagne contre la grippe H1N1 (commande d'un nombre important de doses de vaccin pour prévenir une situation épidémiologique qui s'est révélé finalement moins grave que prévue) a pu desservir la campagne vaccinale méningococcique.<sup>42</sup>

#### ◆ Campagne de promotion de la vaccination dans le Finistère

Comme nous l'avons vu au V.A.3., une campagne de promotion de la vaccination a été réalisée dans le Finistère suite à l'implantation d'une souche clonale hyper virulente dans ce département. La campagne a permis une augmentation très significative de la couverture vaccinale dans le Finistère (passage de 22% fin 2011 à 42% fin mars 2013 chez les 1-24 ans) et dans une moindre mesure dans les autres départements bretons. Cependant, malgré la campagne, la couverture vaccinale est restée insuffisante, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes (cf. V.A.4). On peut ainsi se poser la question de l'efficacité des campagnes de promotion dans ces tranches d'âge. Les modalités de réalisation seraient à investiguer. D'autre part, au-delà des campagnes de promotion de la vaccination, nous pouvons nous interroger sur les facteurs responsables de la faible couverture vaccinale chez les adolescents et les jeunes adultes. Nous les étudierons plus loin.

#### ◆ Importance de la communication autour des cas

L'impact non négligeable de la communication autour des cas est mis en évidence lors de l'hyper endémie rencontrée dans le Sud-Ouest en 2002. En effet, un certain nombre de parents ont vacciné leurs enfants avant la campagne, suite à la pression médiatique autour des cas. Ainsi, si la surveillance épidémiologique est indispensable, sa communication auprès du public (évolution du nombre de cas) est aussi importante.<sup>103</sup>

Ainsi, l'absence ou l'« insuffisance » de réalisation de campagnes d'information et de promotion de la vaccination contre les IIM C explique en partie la mauvaise couverture vaccinale obtenue. Un manque d'adhésion de la population et d'une partie des professionnels de santé est également en cause.

#### **b. Manque d'adhésion de la population (en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes)**

Le manque d'adhésion de la population à la vaccination constitue l'une des raisons des mauvais taux de couverture vaccinale.

Plusieurs études ont exploré les freins à la vaccination dans la population générale. Les principaux freins retrouvés dans la littérature sont recensés dans le dossier "Freins et leviers à la vaccination: quelles stratégies pour la Bourgogne?", réalisé en 2012 par l'instance régionale d'éducation et de promotion de la santé de Bourgogne. L'analyse avait pour objectif de proposer des axes d'intervention afin de promouvoir efficacement la vaccination. Les principaux freins identifiés étaient:

- les facteurs liés à la vaccination (doutes sur l'efficacité et la sécurité des vaccins, peur des effets secondaires à court ou long terme, surcharge immunitaire, multiplicité des vaccins et méconnaissance du calendrier vaccinal, intérêt des firmes pharmaceutiques,);
- les facteurs liés au système de santé (méfiance vis-à-vis du gouvernement et des recommandations, freins liés à l'accessibilité (horaires, temps d'attente) chez les adultes actifs, relation médecin-patient autoritaire et directive, ne prenant pas en compte le point de vue des parents);
- les facteurs liés aux pathologies (risque perçu comme faible, ou conviction de pouvoir contrôler les agents pathogènes);
- le manque de connaissances et/ou d'information sur les vaccins;
- le contexte social et parental (réticence à vacciner au bénéfice de la population, manque de temps pour engager des recherches personnelles sur le sujet, positions morales ou religieuses);
- les aspects pratiques (manque de temps pour se rendre en consultation, phobies des parents, remords par anticipation, freins financiers).<sup>130</sup>

D'autre part, le rapport d'information du Sénat relatif à la politique vaccinale de la France de 2013 précise que pour l'instant, il n'existe pas de stratégie de réponse aux discours anti-vaccinaux.<sup>129</sup>

Concernant la vaccination contre les IIM C, comme nous l'avons vu au V.A.7, alors que la couverture vaccinale des 24 mois et des 3-9 ans est en constante augmentation depuis 2010, celle des adolescents et des jeunes adultes est faible et sans accélération notable dans cette dernière classe d'âge. Le manque d'adhésion des jeunes adultes est évoqué dans le dossier "Freins et leviers à la vaccination: quelles stratégies pour la Bourgogne?". Il s'agit de la tranche d'âge la plus sensible aux aspects pratiques de la vaccination.<sup>130</sup> D'autre part, la vaccination des adolescents et des jeunes adultes a fait l'objet de la semaine européenne de la vaccination en 2012. Un manque d'attention porté à son statut vaccinal était souligné dans cette classe d'âge.<sup>131</sup>

Les faibles taux de couverture vaccinale observés chez les adolescents et les jeunes adultes peuvent également être expliqués par la difficulté à atteindre ces classes d'âge par rapport aux enfants (notamment en raison d'une sortie possible du système scolaire).

### **c. Manque d'adhésion d'une partie des médecins généralistes**

Face au scepticisme ambiant, le médecin généraliste joue un rôle essentiel en matière de prévention et d'information. Une étude réalisée par P. Verger, L. Fressard, F. Collange et. al. entre avril et juillet 2014 sur 1500 médecins généralistes français analyse les facteurs de réticence ou de confiance des médecins envers certains vaccins. Si 96% des médecins sont confiants dans leur capacité à expliquer l'utilité des vaccins à leurs patients, le chiffre tombe à 43% lorsqu'il s'agit de parler du rôle des adjuvants et de justifier leur utilisation. D'autre part, si 83% des médecins recommandent souvent voire automatiquement le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) aux adolescents et jeunes adultes, ils ne sont que 57% à conseiller le vaccin contre les IIM C aux enfants et aux jeunes âgés de 2 à 24 ans. D'après les auteurs : "Leur hésitation à vacciner pourrait ainsi renforcer celle des patients, et contribuer à l'insuffisance des couvertures vaccinales, en particulier celles des vaccins controversés." D'autre part, certains médecins expriment des incertitudes face aux risques et à l'utilité de certains vaccins, même lorsque des études scientifiques infirment ces doutes. Plus d'un quart d'entre eux considère que certains vaccins recommandés sont inutiles et 20% estiment que les enfants sont vaccinés contre trop de maladies. Les hésitations des médecins sont directement associées à des recommandations moins régulières à l'égard de leurs patients. L'étude montre que si la plupart de ces doutes concernent les vaccins ayant fait l'objet de controverses en France, des hésitations subsistent pour d'autres vaccins dont le vaccin contre les IIM C.

L'étude montre aussi que les médecins font confiance aux autorités pour leur fournir des informations fiables sur les bénéfices et les risques des vaccins. Elle souligne leur besoin de formations et d'outils pour les aider à répondre aux patients hésitant à se vacciner.<sup>132</sup> Ces formations

sont particulièrement nécessaires dans le cadre de la vaccination méningococcique, les IIM étant des maladies rares auxquelles sont peu confrontés les médecins généralistes.

#### **d. Autres facteurs ayant un impact négatif sur la couverture vaccinale**

Comme évoqué au V.A.4.a, la question de l'implication des décideurs peut être soulevée. On peut s'intéresser à la coordination entre recommandation (élaborée par le CTV et entérinée par le HCSP), décision et application de la stratégie sur le terrain.

La recommandation, élaborée par des experts, est indépendante de la décision et de la mise en application. D'où un délai existant entre la publication des recommandations et leur mise en application.<sup>42</sup>

Comme vu précédemment, le HCSP :

- considère, dans son avis du 19 octobre 2012, que la situation épidémiologique observée dans le Finistère « aurait sans doute pu être évitée si des campagnes d'information ou de promotion de la vaccination méningococcique C conjuguée avaient été réalisées par les autorités sanitaires françaises » ;<sup>110</sup>
- s'insurge dans son avis du 20 septembre 2013 au regard des nouveaux cas d'IIM C apparus dans le Finistère et dans d'autres départements bretons. « Les résultats préoccupants constatés en Bretagne dénoncent une fois de plus les errements d'une politique passive qui semble définitivement résignée à une augmentation de l'incidence des IIM C en France » ;<sup>114</sup>

Par ailleurs, L. Aubert, M K Taha, N Boo et. al. expliquent que si de nombreuses actions de promotion de la santé envers la communauté gaie ont été menées au cours de l'été 2013 en France, aucune campagne de vaccination n'a été officiellement réalisée (malgré les recommandations du HCSP de juillet 2013).<sup>119</sup>

Ces propos et faits semblent témoigner d'une incohérence entre des recommandations élaborées mais non suivies de mises en application.

Nous ne rentrerons pas ici dans la complexité de la décision politique (intervenant en 2009 dans le contexte de l'épidémie de grippe H1N1). On peut cependant se poser la question de l'impact sur la couverture vaccinale de l'absence de promotion de la politique vaccinale (ou du délai existant entre recommandation et décision/application). Ce manque de coordination peut nuire à la crédibilité de la campagne, avec de possibles effets délétères sur l'adhésion de la population (et *in fine* sur la couverture vaccinale).

D'autre part, on peut s'interroger sur l'impact du retrait de lots du Meningitec® sur la couverture vaccinale. En effet, dès le retrait de lots de Meningitec®, des mesures ont été prises de façon à limiter au maximum l'impact sur la couverture vaccinale (recommandation d'un vaccin méningococcique tétravalent conjugué ACWY dans certaines catégories de population, mise en place de son remboursement). Ces recommandations n'ont finalement pas eu à être appliquées puisque les industriels commercialisant le Neisvac® et le Menjugate-Kit® ont pu fournir des doses à la hauteur des besoins. On remarque ici l'avantage de disposer de plusieurs vaccins du même type pour pallier des situations comme le retrait de lot d'un vaccin.

Le relai par les médias d'effets secondaires qui seraient survenus chez des nourrissons vaccinés avec le lot défectueux peut entraver la confiance du public envers la vaccination méningococcique. Le rôle de communication des autorités est capital dans ces contextes pour ne pas mettre à mal la couverture vaccinale.

## **5. Stratégie vaccinale et place de la prévention**

On constate que la France met en place son programme de vaccination méningococcique C en population générale en 2009, soit près de 10 ans après le Royaume-Uni et l'Espagne. Comme nous l'avons vu au V.A.1.b, l'incidence des IIM C en France était bien inférieure à celle du Royaume-Uni et de l'Espagne en 2002, ne justifiant pas selon les experts la mise en œuvre d'une vaccination généralisée. L'incertitude sur la possibilité d'un déplacement des sérogroupes sous l'effet de la vaccination (switch capsulaire) constituait un autre élément important dans le choix de ne pas vacciner en population générale.

Le programme de vaccination a été mis en place lorsque le taux d'incidence des IIM C était l'un des plus élevés d'Europe et que de nouveaux phénotypes particulièrement virulents avaient émergé. Il a fait suite à plusieurs campagnes de vaccination psychologiquement éprouvantes pour la population et coûteuses. Si la France a privilégié le recul des autres pays devant l'insuffisance des données disponibles en 2002, elle a réalisé pour la première fois une étude médico-économique pour appuyer ses recommandations en 2009.

Les campagnes de vaccination pour répondre à des situations épidémiologiques relevant de l'urgence ont été réalisées de façon rapide et globalement efficace (cf. V.A.1.a, campagnes de 2002 à 2009 dans le Puy-de-Dôme et le Sud-Ouest notamment). En revanche, la vaccination généralisée n'a pas le bénéfice attendu en raison d'une couverture vaccinale insuffisante. Ce manque de couverture

vaccinale dès le départ a conduit à la mise en place de nouvelles campagnes ciblées et relevant de l'urgence dans le Finistère en 2012 (suite à l'émergence d'une souche hypervirulente), et plus tard dans la communauté des HSH. Comme vu précédemment (cf. V.A.3.b et V.A.5), la stratégie vaccinale a été revue pour ces campagnes ciblées (vaccination transitoire des 2 à 11 mois dans le Finistère et des plus de 25 ans chez les HSH). Une bonne réactivité des autorités peut être soulignée dans ces situations (notamment grâce au dispositif de surveillance).

Ce constat peut amener à s'interroger sur la place de la prévention dans la protection vaccinale contre le méningocoque C. La décision de vacciner repose notamment sur la détermination du bénéfice/risque de la vaccination, difficile à évaluer du fait d'un grand nombre de facteurs (données disponibles, épidémiologie etc.). A partir de quelle situation, en termes d'épidémiologie et de données disponibles notamment, peut/doit-on initier une vaccination ? Doit-on privilégier la vaccination « en urgence » ou prévenir en amont ? On constate que la France a mené avec succès les campagnes vaccinales élaborées dans des contextes d'urgence. Disposons-nous aujourd'hui de tous les éléments (dispositifs etc.) pour prévenir les IIM C avec la vaccination généralisée ? Autant de problématiques auxquelles sont confrontés les experts et décideurs.

Cette prévention semble d'autant plus importante quand on connaît la difficulté du diagnostic rapide de cette maladie rare et imprévisible, la nécessité de prise en charge rapide et la gravité (comme vu en I : premiers symptômes généralement non spécifiques, premiers signes caractéristiques entre 12 et 15h, pouvant être suivis de la mort dans les 15 à 24h en moyenne).

## **6. Rôles de la surveillance épidémiologique et de la pharmacovigilance**

### **a. Surveillance épidémiologique**

Le rôle majeur de la surveillance épidémiologique est à souligner. Celle-ci est indispensable à l'identification de situations d'alerte et donc à la mise en œuvre rapide de la prise en charge et de la prophylaxie. Elle est également essentielle à l'élaboration de la stratégie vaccinale. Elle permet aussi d'évaluer l'impact de la stratégie et de faire les adaptations nécessaires.

### **b. Pharmacovigilance**

Le niveau d'exigence en matière de tolérance est très élevé pour les vaccins par rapport aux autres médicaments. Le dispositif de pharmacovigilance est essentiel.

Dans le cadre de la vaccination méningococcique, la pharmacovigilance a notamment permis d'obtenir des données de tolérance en se basant sur les expériences des pays ayant mis en place une vaccination généralisée avant la France. En 2009, l'ANSM (Afssaps à l'époque) a confirmé la bonne tolérance des vaccins méningococciques monovalents conjugués C, ne justifiant pas un suivi de pharmacovigilance proactif.<sup>6</sup>

## 7. Bilan

Ainsi, la France dispose d'un système de pharmacovigilance et d'une surveillance épidémiologique efficaces, des atouts indispensables dans le cadre de la vaccination. L'analyse a montré la complexité de la détermination du bénéfice/risque et de l'élaboration des recommandations (tenant compte de la situation épidémiologique et des données disponibles). La difficulté de la prise de décision a également été mise en évidence. Malgré ces difficultés, un programme de vaccination méningococcique C en population générale est en place en France et les campagnes effectuées dans des contextes d'urgence ont été réalisées avec succès. Des cas d'IIM C ont pu être prévenus et une bonne tolérance du vaccin a été observée.

L'impact de la vaccination méningococcique C généralisée est limité en raison d'une couverture vaccinale insuffisante. Celle-ci serait due à l'absence de réalisation d'une campagne de promotion de la vaccination au lancement de la campagne, ainsi qu'à d'autres facteurs comme le manque d'adhésion de la population (notamment chez les adolescents et les jeunes adultes) et d'une partie des professionnels de santé. L'analyse a mis en évidence l'importance de la synchronisation des activités au moment du lancement de la campagne vaccinale. Aspects réglementaires, disponibilité des doses de vaccins, recommandations, décisions politiques, dispositifs de surveillance, de pharmacovigilance, de réalisation de la campagne sur le terrain et campagnes de communication doivent être prêts avant le démarrage de la campagne. La prise en charge du vaccin (taux de remboursement) doit également être établie en amont. Dans le cas du Meningitec<sup>®</sup>, l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (remboursement à 65%) a été recommandée par la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé le 21 octobre 2009.<sup>133</sup> Le remboursement n'a été effectif que le 05 janvier 2010 (date de parution au Journal officiel de la République française), ce qui a pu avoir un impact sur l'adhésion d'une partie de la population en début de campagne. La synchronisation est importante et joue sur la crédibilité de la campagne vaccinale, ayant un impact non négligeable sur l'adhésion de la population.

## VI. Discussion

Les IIM sont des maladies rares, graves, à l'épidémiologie imprévisible. Leur diagnostic est souvent difficile pendant la phase précoce de la maladie mais la prise en charge doit être la plus rapide possible. Malgré une prise en charge adéquate, le taux de létalité des IIM reste élevé. Devant ces caractéristiques, l'intérêt de la prévention par une protection vaccinale est à considérer. La France a mis en place des campagnes de vaccination pour lutter contre des situations d'urgence (telle que l'hyper endémie d'IIM B :14 :P1.7,16 ayant sévi en Seine-Maritime et dans la Somme de 2003 à 2014). La France a également discuté la vaccination généralisée avec le nouveau vaccin recombinant contre le méningocoque B (4CMenB) et un programme de vaccination en population générale a été mis en œuvre pour lutter contre les IIM de séro groupe C à partir de 2009. L'analyse réalisée a permis de dégager les points forts et les difficultés rencontrées ces 9 dernières années dans l'implémentation d'une protection vaccinale contre les IIM B et C. Il s'agit à présent de discuter les principaux points à la lumière des plans et rapports récents sur la politique vaccinale de la France. Certaines expériences d'autres pays ainsi que les avis des 2 experts consultés : le Dr Taha, en sa qualité de membre du Comité technique des vaccinations et responsable du Centre national de référence des méningocoques et le Dr Leroy, en sa qualité de coordinateur médical de la campagne vaccinale contre l'hyper endémie d'IIM B :14 :P1.7,16 ayant sévi en Seine-Maritime, seront aussi pris en compte. Le but est de tenter de dégager les implications des situations analysées pour le futur.

### A. Gestion des hyper endémies d'IIM de séro groupe B

Plusieurs « leçons » peuvent être tirées des campagnes vaccinales menées contre l'hyper endémie d'IIM B :14 :P1.7,16 de 2006 à 2014. D'une part, la stratégie novatrice utilisée (emploi du MenBvac<sup>®</sup>, vaccin de type OMV développé contre une souche norvégienne génétiquement proche de la souche normande) a permis une intervention rapide par rapport aux pays ayant développé un vaccin OMV (Nouvelle-Zélande, Norvège ou Chili).<sup>69</sup> La stratégie mise en place ainsi qu'une mobilisation à tous les niveaux ont permis de contrôler l'hyper endémie dans la zone de Dieppe à partir de 2010 puis dans les autres zones concernées par la vaccination. D'autre part, une telle situation d'urgence (hyper endémie en l'absence de vaccin ayant une AMM en France) et les difficultés rencontrées (problème de production des doses de vaccins, dispositif vaccinal devant être développé en urgence notamment) montrent l'intérêt d'anticiper au mieux ce genre de situations. Il s'agit de disposer de tous les outils (surveillance épidémiologique, vaccin, dispositif vaccinal) et mesures réglementaires afin d'être prêt à intervenir le plus rapidement et efficacement possible. Le Programme national

d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017 comprend une action dans ce sens. Il s'agit de l'action 5 consistant à « mettre en place les outils pratiques et juridiques qui permettront d'organiser des campagnes de vaccinations spécifiques en s'appuyant sur les dispositifs usuels de vaccination, associant notamment les médecins libéraux ». L'expérience des campagnes réalisées en Seine-Maritime et dans la Somme pourra être utilisée dans ce but.<sup>134</sup> D'autre part, en cas de future hyper endémie d'IIM B, le vaccin 4CMenB pourra désormais être employé contre environ 85% des souches de méningocoque B circulant en France. Pour les 15% restant, une approche « sur-mesure » telle que l'utilisation d'un vaccin de type OMV pourra être envisagée.

## **B. Mise en place d'un programme de vaccination en population générale**

Après l'obtention de l'AMM d'un vaccin, le CTV émet des recommandations, entérinées par le HCSP. L'analyse a étudié la discussion et –dans le cas de la vaccination contre les IIM C– la mise en place d'un programme de vaccination généralisée. Que ce soit en 2013 avec le 4CMenB ou en 2002 avec le vaccin méningococcique monovalent conjugué C, la France a d'abord privilégié une vaccination ciblée dans l'attente de données fiables sur les vaccins considérés (notamment grâce au recul de pays ayant expérimenté la vaccination généralisée).

Concernant le 4CMenB, des données d'efficacité clinique et d'efficacité sur le portage de *N. meningitidis* de sérotype B étaient souhaitées. La durée de protection limitée du vaccin chez les jeunes nourrissons constituait un autre motif de non recommandation d'une vaccination généralisée. Le Ministère de la santé anglais, sur la base des nouvelles recommandations du Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI), a opté pour une stratégie différente. Une vaccination de routine avec le 4CMenB a débuté le 1<sup>er</sup> septembre 2015. Dans le futur, le recul de l'expérience anglaise apportera des données supplémentaires pour une éventuelle adaptation de la stratégie française.

D'autre part, en 2002, une vaccination généralisée méningococcique C n'a pas été recommandée, notamment en raison d'une épidémiologie différente de celle des pays ayant recommandé cette vaccination et de l'incertitude sur une possible expansion des souches non C issues de commutation des sérotypes et sélectionnées par la réponse induite par la vaccination. La vaccination généralisée a été recommandée 7 ans plus tard, en 2009, lorsque le taux d'incidence des IIM C était un des plus élevés d'Europe et des phénotypes particulièrement virulents avaient émergé.

Ces 2 exemples montrent la complexité de l'élaboration d'une recommandation d'une vaccination de routine, basée sur le rapport bénéfice/risque, particulièrement difficile à déterminer dans le cas de la vaccination.

La vaccination généralisée méningococcique C concerne les grands nourrissons de 12 à 24 mois avec une extension jusqu'à l'âge de 24 ans révolus en attendant un impact optimal par la création d'une immunité de groupe (schéma à 1 dose). Une couverture vaccinale optimale dans un délai court, base de la stratégie vaccinale, n'a pas été obtenue. L'immunité de groupe n'ayant pas été créée, des cas sont apparus chez les individus non vaccinés et la stratégie vaccinale n'a toujours pas le bénéfice attendu.

### **C. Complexité de la détermination du rapport bénéfice/risque nécessaire à l'élaboration des recommandations**

La complexité de l'évaluation du bénéfice/risque pour l'élaboration des recommandations a été évoquée à plusieurs reprises. Dans la situation d'urgence rencontrée en Seine-Maritime et dans la Somme (hyper endémie d'IIM B), la décision de vacciner au départ a dû prendre en compte la gravité de la situation, la nécessité d'une protection et les données disponibles sur le MenBvac® (tolérance, immunogénicité, efficacité). En particulier, l'efficacité du vaccin sur la souche normande reposait sur une démonstration in vitro basée sur la corrélation entre les titres en SBA et la protection contre les IIM.

Par ailleurs, tout au long de la campagne réalisée en Seine-Maritime et dans la Somme, la stratégie vaccinale a été revue en fonction de l'évolution de l'épidémiologie, de la disponibilité limitée en vaccins et des données disponibles (tolérance et immunogénicité essentiellement). La coopération entre l'InVs, l'ANSM, le CNR et les équipes locales a été capitale.

D'autre part, comme vu au III.A.3.g, l'hypothèse d'une baisse d'incidence liée à l'évolution naturelle de l'épidémie doit être prise en compte dans l'évaluation de l'impact épidémiologique d'une campagne vaccinale. Une campagne devrait-elle être arrêtée (ou même non recommandée dès le départ) en raison d'une possible diminution naturelle de l'incidence des IIM ? Qui veut prendre cette responsabilité ? Comment l'expliquer aux parents d'un enfant ayant contracté la maladie après une telle décision ?

La complexité de la décision d'élaboration d'une vaccination généralisée a été évoquée au VI.B. Elle tient compte de la situation épidémiologique et des données disponibles sur le vaccin en question.

## D. Une couverture vaccinale à optimiser

La couverture vaccinale relative à la campagne contre l'hyper endémie d'IIM B en Seine-Maritime et dans la Somme a été dès le départ satisfaisante. Elle est cependant moins élevée concernant l'injection de rappel et chez les 19 – 24 ans par rapport aux autres classes d'âge. Comme évoqué lors de l'analyse, certains facteurs ont pu jouer en défaveur d'une couverture vaccinale optimale :

- le délai important entre la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> dose (pouvant atteindre plusieurs années en raison de la revue du schéma vaccinal) ;
- le début de la campagne en milieu d'année scolaire pour les enfants scolarisés, impliquant une administration de la dose de rappel l'année suivante, dans un établissement pouvant être différent ou dans un centre de vaccination pour les enfants plus scolarisés ;
- l'invitation groupée à la dose de rappel ayant pu exclure les enfants n'ayant pas été vaccinés en même temps que les autres lors de la primo-vaccination.

Concernant la vaccination généralisée contre les IIM C, la couverture vaccinale est insuffisante, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes (données au 31/12/2014 : 20,5% chez les 15-19 ans, 5,4% chez les 20-25 ans<sup>8</sup>). De plus, aucune accélération notable n'a été enregistrée depuis 2010 chez les 20-25 ans. Ce problème est à l'origine de l'impact modéré de ce programme de vaccination. Parmi les explications possibles à ces taux bas de couverture vaccinale, on peut citer l'absence de réalisation de campagne de promotion de la vaccination méningococcique C au lancement de la campagne ou le manque d'adhésion de la population.

### ✓ Cas particulier des adolescents et des jeunes adultes

La couverture vaccinale insuffisante observée chez les adolescents et les jeunes adultes peut être expliquée par un manque d'attention portée à son statut vaccinal et une perception moindre du risque dans cette tranche d'âge. Celle-ci est également plus sensible aux aspects pratiques de la vaccination. D'autre part, le Dr Leroy, coordinateur médical de la campagne vaccinale réalisée en Seine-Maritime, ajoute que les jeunes adultes sont plus difficiles à identifier que les plus jeunes. Le suivi de la vaccination chez les 20-24 ans a été difficile lors de la campagne en raison de leur sortie du milieu scolaire ou de leur poursuite d'étude dans une zone non ciblée par la vaccination. Par ailleurs, le Dr Leroy précise que l'inclusion en différé des 20-24 ans a contribué à leur manque d'adhésion. En comparaison, la vaccination des 11-18 ans directement au sein des établissements scolaires à l'aide d'équipes mobiles (sans prise de rendez-vous) a facilité la vaccination de cette tranche d'âge.<sup>44</sup>

Chez les adolescents et les jeunes adultes vaccinés avec le 4CMenB, la douleur au site d'injection est la réaction la plus rapportée. Ce constat émane de données de pharmacovigilance relatives au

4CMenB, extraites d'études cliniques et de campagnes vaccinales réalisées dans 2 universités américaines.<sup>135</sup> Cet effet indésirable pourrait contribuer à l'adhésion insuffisante de cette catégorie de population. Les données de pharmacovigilance françaises chez les adolescents et les jeunes adultes pourraient être comparées à ce constat.

Diverses pistes ont été émises par les autorités afin d'optimiser la couverture vaccinale dans cette catégorie de population. Ainsi, d'après un rapport du Sénat de 2013 sur la politique vaccinale de la France, la généralisation des vaccinations en milieu scolaire constituerait « le seul moyen de toucher la masse des populations adolescentes ». <sup>129</sup> D'autre part, l'état des vaccinations pourrait être vérifié à l'occasion de la journée défense et citoyenneté. <sup>129</sup> Ce dernier point est notamment expérimenté en région Aquitaine. En effet, une étude transversale proposant la création d'un Carnet de Vaccination Electronique (CVE) a été réalisée auprès des jeunes citoyens d'Aquitaine participant à la Journée défense et citoyenneté. Les adolescents ont adhéré à la création de leur CVE de façon très encourageante. Cela va dans le sens d'une gestion dématérialisée des données de santé et des perspectives de pilotage des vaccinations en temps réel. <sup>136</sup>

- ✓ Axes visant à améliorer la couverture vaccinale de façon générale en France

Le problème d'une couverture vaccinale insuffisante concerne d'autres vaccins en France (principalement ceux contre la rougeole, l'hépatite B et le papillomavirus humain) et a récemment alerté les autorités. Le programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017 comprend divers axes stratégiques et actions associées visant à améliorer la couverture vaccinale de façon générale en France. Parmi elles, un carnet de vaccination partagé intégré à un dossier médical informatisé permettrait le suivi du statut vaccinal par les personnes et leur médecin traitant. Il s'agirait aussi d' « optimiser la vaccination en allant vers les lieux de vie » (action 3) et de « simplifier le parcours vaccinal en médecine libérale » (action 4).

L'action 6 consiste à « promouvoir l'accès aux connaissances sur la prévention vaccinale pour les professionnels de santé ». <sup>134</sup> Plusieurs constats lors de l'analyse ont montré le rôle non négligeable des professionnels de santé, en particulier des médecins généralistes, dans la prévention vaccinale. Lors de la campagne vaccinale en Seine-Maritime et dans la Somme entre 2006 et 2011, les personnes non vaccinées ont plus souvent déclaré préférer que le médecin généraliste puisse les vacciner par le MenBvac®. Le dispositif de vaccination a d'ailleurs évolué en 2012 pour permettre aux médecins libéraux de vacciner avec le MenBvac®. D'autre part, la formation des professionnels de santé a été un des points forts du dispositif vaccinal mis en place en Seine-Maritime. Par ailleurs, d'après une enquête réalisée par P. Verger et. al. entre avril et juillet 2014 sur 1500 généralistes

français, si 83% des médecins recommandent souvent voire automatiquement le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) aux adolescents et jeunes adultes, ils ne sont que 57% à conseiller le vaccin contre les IIM C aux enfants et aux jeunes âgés de 2 à 24 ans. Certains médecins expriment des incertitudes face aux risques et à l'utilité de certains vaccins, même lorsque des études scientifiques infirment ces doutes. L'étude souligne aussi leur besoin de formations et d'outils pour les aider à répondre aux patients hésitant à se faire vacciner.<sup>132</sup> Ainsi, la formation des professionnels de santé et des médecins généralistes en particulier apparaît comme un point clé. Ils représentent une des premières sources d'information des familles et l'impact de leurs conseils et recommandations sur la couverture vaccinale est important. Ces formations sont particulièrement nécessaires dans le cadre de la vaccination méningococcique, les IIM étant des maladies rares auxquelles sont peu confrontés les médecins traitants.

D'autre part, un dispositif de communication adapté permettrait de favoriser l'adhésion des populations (nous y reviendrons).<sup>134</sup>

#### ✓ Evaluation de la couverture vaccinale

Une amélioration de l'évaluation des couvertures vaccinales est également prévue (action 10 du programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017). Une étude de L. Fonteneau et. al. parue en 2015 a montré la pertinence et la faisabilité d'utiliser les données de remboursements de vaccins (échantillon généraliste des bénéficiaires) afin d'estimer la couverture vaccinale de façon fiable et réactive.<sup>137</sup> Cela conforte l'emploi de cette méthode, déjà utilisée pour la détermination des couvertures vaccinales avec le vaccin méningococcique conjugué C (cf. Tableau 6 au V.A.7).

L'ensemble des mesures générales évoquées ci-dessus, une fois appliquées, pourraient bénéficier à la vaccination méningococcique.

## **E. Articulation entre recommandation et décision politique – Question de la responsabilité de la décision**

Les campagnes réalisées dans des situations d'urgence, que ce soit contre les IIM B ou C ont généralement bénéficié d'un engagement politique important (les recommandations ont été suivies de décision et des budgets spécifiques ont été allotés). En revanche, le lancement de la campagne

vaccinale généralisée méningococcique C n'a pas bénéficié de campagnes de promotion alors que cela avait été recommandé par le HCSP. Celui-ci s'insurge à plusieurs reprises, dénonçant « les errements d'une politique passive résignée à une augmentation de l'incidence des IIM C en France ». <sup>114</sup> Comme nous l'avons évoqué dans l'analyse, l'incohérence constatée entre des recommandations non suivies de décisions peut nuire à la crédibilité de la campagne, ayant un impact négatif sur l'adhésion de la population et des professionnels de santé. Le rapport du Sénat de 2013 relatif à la politique vaccinale de la France évoque la nécessité d'études plus poussées en matière de sociologie vaccinale. Celles-ci permettraient de « mieux orienter les politiques de santé publique pour éviter toute politisation excessive des enjeux, comme cela fut le cas lors de la campagne de vaccination contre la grippe H1N1 ». <sup>129</sup> Bien que l'engagement politique initial envers la vaccination généralisée contre les IIM C serait à investiguer plus en détail, le contexte de la campagne contre la grippe H1N1 a pu desservir la vaccination méningococcique. On voit là le décalage de perception et d'enjeu entre experts et politiques. En effet, l'approche de la pandémie grippale constituait un des arguments de mise en place de la vaccination généralisée contre les IIM C (il existe une association spatio-temporelle entre grippe et IIM <sup>111</sup>). Ce décalage soulève la complexité de la procédure de prise de décision, entre enjeux politiques des décideurs et possibles conflits d'intérêt des experts. Pour l'expert M-K Taha, une des pistes envisageables serait une décision prise au nom de l'Etat, en consensus avec des spécialistes. Les éléments économiques, scientifiques et politiques (notamment) pourraient être gradués et la prise de décision pourrait être protocolisée, permettant une harmonisation et favorisant la transparence. <sup>42</sup>

Par ailleurs, le processus global de prise de décisions fait intervenir plusieurs structures visant à : l'obtention de l'AMM en fonction du rapport du bénéfice/risque, l'élaboration des recommandations, l'admission au remboursement et la fixation du prix du vaccin. Ces différents éléments pourraient être étudiés concernant la mise en place de la vaccination généralisée contre les IIM C. La Cour des Comptes insiste sur la grande complexité de ce processus et émet des propositions afin de le simplifier (celles-ci restent à débattre). <sup>129</sup>

Enfin, la pression exercée par la population par l'intermédiaire des associations a un impact non négligeable sur la décision politique dans certains pays, comme nous l'avons vu avec le 4CMenB au Royaume-Uni. En France, l'association Audrey contre la méningite a moins d'impact pour le moment même si d'après le Président de l'association, sa stratégie tend à se rapprocher du modèle anglais. <sup>138</sup>

## F. Importance de la communication

La communication a été un point fort de la campagne méningococcique B réalisée en Seine-Maritime et dans la Somme. Elle a porté à la fois sur le dispositif, les signes de la maladie et le vaccin. De part son expérience en tant que coordinateur médical de la campagne de Seine-Maritime, le Dr Leroy précise que la bonne communication déployée a permis de conserver l'adhésion de la population devant les obstacles rencontrés au cours de la campagne (utilisation du MenBvac® sans AMM, incertitude sur la totale efficacité du vaccin, retards de livraison, modification du schéma vaccinal entre autres).<sup>44</sup>

D'autre part, nous avons évoqué précédemment l'impact non négligeable de l'absence de réalisation de campagne de promotion de la vaccination méningococcique C au début de la campagne dédiée. Une stratégie de communication a ensuite été développée, par l'INPES notamment. Un site internet d'information sur les IIM ([www.info-meningocoque.fr](http://www.info-meningocoque.fr)) à destination du public et des professionnels de santé a été élaboré par le Ministère de la Santé et l'INPES. L'impact de ces initiatives sur la couverture vaccinale serait à rechercher. Par ailleurs, l'impact positif des campagnes de promotion de la vaccination sur la couverture vaccinale a été vérifié lors de la campagne spécifique contre les IIM C réalisée à partir de 2012 dans le Finistère. La campagne de promotion avait permis une augmentation très significative de la couverture vaccinale dans ce département.

L'ensemble de ces expériences montre l'importance de la communication lors de la réalisation d'une campagne vaccinale.

D'autre part, la communication était un élément clé de la campagne vaccinale effectuée en Nouvelle-Zélande avec un vaccin de type OMV proche du MenBvac® (le MenZB). La stratégie était basée sur une communication proactive et responsable pour éviter le sensationnalisme.<sup>77</sup> A titre d'exemple, les experts avaient sollicité les médias afin d'éviter l'anxiété de la population générée par la communication d'incidents à visée « sensationnelle ». <sup>77</sup> On peut se demander si ce modèle pourrait être utilisé pour le cas français.

De plus, d'après le Dr M-K Taha, contrairement au Royaume-Uni ou aux USA, les experts nationaux ne sont pas toujours sollicités pour communiquer directement avec la population en France. Cette intervention pourrait donner plus de crédibilité aux campagnes vaccinales et renforcer l'adhésion de la population et des professionnels de santé.<sup>42</sup>

Dans le débat sur la politique vaccinale du 23 avril 2013, le sénateur Alain Milon revient sur le manque de réactivité de la communication gouvernementale lors de la campagne vaccinale de 2009 contre la grippe H1N1, en particulier pour lutter contre les rumeurs véhiculées sur internet. Il évoque

la nécessité de définir une politique de communication de crise.<sup>139</sup> D'autre part, le programme d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017 met l'accent sur la nécessité d'une communication auprès du grand public sur la prévention par la vaccination de façon générale. Afin de mieux adapter la communication relative aux campagnes d'information, le programme prévoit la réalisation d'études permettant de caractériser les attitudes et perceptions de la population vis-à-vis de la vaccination.<sup>134</sup> Les autorités évoquent également la nécessité de la présence d'un discours public favorable aux vaccinations sur internet et le besoin d'une stratégie pour répondre aux anti-vaccins.<sup>129</sup> Ainsi, une prise de conscience de l'importance de la communication de la vaccination existe et des actions sont prévues dans ce but. Il sera intéressant de suivre leur mise en place et leur impact sur la couverture vaccinale en général et relative aux vaccins contre les IIM en particulier.

## **G. Dispositif de pharmacovigilance**

Le niveau d'exigence en matière de tolérance est très élevé pour les vaccins par rapport aux autres médicaments. Les effets indésirables les plus rares sont généralement découverts lors de l'utilisation du vaccin en population générale, grâce au suivi de pharmacovigilance. Pour H. Nokelby, un système d'enregistrement des effets indésirables, une évaluation de l'imputabilité, une bonne communication et un système de compensation adapté sont des éléments clés permettant une pharmacovigilance efficace.<sup>140</sup>

Comme nous l'avons vu dans l'analyse, la campagne vaccinale généralisée contre les IIM C a bénéficié d'un suivi de pharmacovigilance « classique », l'ANSM (Afssaps de 1999 à 2012) ayant confirmé la bonne tolérance des vaccins méningococciques monovalents conjugués C en 2009. En revanche, devant le manque de données de tolérance du MenBvac® concernant le jeune enfant et le nourrisson, un suivi de pharmacovigilance proactif spécifique a été mis en place lors de la campagne vaccinale réalisée en Seine-Maritime et dans la Somme. D'après le Dr Leroy, l'implication des professionnels de santé et des parents dans ce suivi et la communication autour du dispositif de pharmacovigilance ont renforcé l'adhésion à la campagne vaccinale. Un point régulier sur la pharmacovigilance a par ailleurs été réalisé à l'occasion des réunions périodiques du Comité de pilotage pluridisciplinaire de la campagne.<sup>44</sup> Cette expérience pourra être réutilisée dans des situations comparables.

Dans le programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017, les autorités abordent la nécessité d'une meilleure transparence sur la balance bénéfique/risques et le profil de sécurité d'utilisation des vaccins vis-à-vis des professionnels de santé et du public. Cela va dans le

sens des conclusions observées lors de la campagne méningococcique B en Seine-Maritime et dans la Somme. Une communication déployée dans cette optique devrait avoir un impact positif sur la couverture vaccinale.<sup>134</sup>

Par ailleurs, l'expérience néo-zélandaise de vaccination avec le MeNZB® a montré l'impact positif d'un comité indépendant de pharmacovigilance « Independent Safety Monitoring Board » (ISMB) mis en place pour la campagne.<sup>77</sup> Le comité, formé de membres néo-zélandais et internationaux, supervisait le programme de pharmacovigilance et examinait les conclusions rapportées.<sup>77</sup> Le caractère indépendant du ISMB était l'un de ses points forts (notamment dans la lutte contre les anti-vaccins). Interface entre le gouvernement et les acteurs de terrain, le comité a permis d'encadrer la pharmacovigilance dans un contexte d'utilisation locale du vaccin (et d'urgence). Son président était disponible pour répondre aux questions des médias sur le profil de sécurité du vaccin et sur le dispositif de pharmacovigilance mis en place.<sup>77</sup> Le ISMB a renforcé la confiance de la population dans la sécurité du MeNZB® et a favorisé l'adhésion de la population.<sup>77</sup> Si un tel système a fait ses preuves en Nouvelle-Zélande, son utilisation devrait-elle être envisageable en France, en particulier dans des situations d'urgence localisées comme l'hyper endémie d'IIM B rencontrée en Seine-Maritime et dans la Somme ?

## **H. Dispositif de vaccination**

Un dispositif de vaccination novateur a été mis en place lors de la campagne de vaccination contre les IIM B en Seine-Maritime. Le modèle a bénéficié de la coopération des différents partenaires. La logistique élaborée, la communication autour du dispositif, la formation des professionnels de santé et l'implication des médecins généralistes ont été des points forts.

La base de donnée développée afin de gérer les rendez-vous et de tracer la complétude du schéma vaccinal de la population cible a permis d'optimiser la couverture vaccinale. Cependant, le Dr Leroy précise que développer une base de données pour une campagne ciblée, à partir des fichiers d'une vingtaine de caisses d'assurance maladie, a été long et complexe. Le fait de ne pas avoir de numéro d'identification national de santé, ou de numéro index permettant d'affirmer qu'une personne est unique, a posé des difficultés d'identification (à titre d'exemple, la plupart des enfants sont enregistrés avec leur mère). Pour le Dr Leroy, disposer d'un registre national des vaccinations, comportant une information sécurisée, partagée et accessible via les logiciels médicaux des professionnels de santé concernés permettrait de mettre en place plus rapidement les campagnes vaccinales et de gagner en efficacité.<sup>44</sup>

D'autre part, le Dr Leroy ajoute qu'il a fallu définir le modèle à utiliser pour la situation spécifique rencontrée en Seine-Maritime. Il a fallu trouver un dispositif permettant de toucher l'ensemble de la population cible, tout en évitant une désorganisation économique et en maintenant une cohésion sociale. Des difficultés d'ajustement du modèle en fonction de l'évolution des recommandations ont été rencontrées, un changement radical de modèle étant impossible. A titre d'exemple, le modèle utilisé, au départ en adéquation avec la réalisation d'une campagne vaccinale dans un centre, a évolué pour s'adapter à de plus petites structures.<sup>44</sup>

Cette expérience montre une nouvelle fois la nécessité d'anticiper ce genre de situation d'urgence. Elle pourra servir d'exemple pour les dispositifs vaccinaux mis en place dans des situations comparables.

D'autre part, d'après le Dr Leroy, davantage de pragmatisme faciliterait la mise en place des décisions sur le terrain et optimiserait l'efficacité du dispositif vaccinal. Bien qu'une implication nationale forte ait été constatée au début de la campagne en Seine-Maritime (déplacement de plusieurs élus nationaux et du président du Comité Technique des Vaccinations Daniel Floret à plusieurs reprises à Dieppe), davantage de pragmatisme aurait facilité la mise en œuvre en fin de campagne. Une des difficultés réside dans la communication entre les différents acteurs (au niveau national et sur le terrain). Notamment, un correspondant n'était pas clairement désigné au niveau de l'ARS. Pour le Dr Leroy, un cahier des charges plus précis au niveau national (avec notamment des informations sur les délais, la population ciblée, les informations et la formation à destination des professionnels de santé, les outils, les modèles à utiliser) faciliterait la mise en place sur le terrain. Celle-ci passe également par l'allocation de moyens budgétaires, destinés à l'achat des doses de vaccins mais également à l'information, la communication et la formation (notamment). Tout cela éviterait l'écart possible entre la présentation de la campagne au niveau national et la présentation à la population sur le terrain.<sup>44</sup> Cet écart peut nuire à la crédibilité de la campagne avec un impact négatif sur l'adhésion de la population et des professionnels de santé. D'autre part, disposer des outils et modèles de dispositifs vaccinaux en amont, sans repartir de zéro à chaque nouvelle campagne, permettrait d'agir plus vite, de manière plus efficace, en économisant les finances.

Le rapport du Sénat de 2011 rapporte le manque de pragmatisme évoqué ainsi que les difficultés de coordination dans la mise en place et le suivi des stratégies vaccinales.<sup>141</sup>

D'autre part, si l'on s'intéresse au dispositif public de vaccination de façon générale, le HCSP considère dans son avis des 13 mars 2013 et 06 mars 2014 qu'il est illisible (offre publique peu connue du public), complexe (multiplicité des structures) et inégalitaire (variation de la gratuité des vaccins d'un département à l'autre, d'un vaccin à un autre et d'une population à une autre). Le HCSP

recommande une réorganisation de l'offre publique de vaccination sur la base de la gratuité, de la cohérence de la politique et de la maîtrise des coûts. La promotion des centres publics de vaccination par une campagne d'information est aussi recommandée.<sup>142</sup> L'application de ces recommandations ainsi que leur impact sur la couverture vaccinale seraient à investiguer.

## **I. Problématiques de production des vaccins contre les IIM B ou C**

La production des vaccins, produits d'origine biologique, requiert un procédé de fabrication et des exigences réglementaires complexes. Jusqu'à 70% du temps de fabrication peut être consacré au contrôle de la qualité.<sup>143</sup>

Les contraintes liées à la production des vaccins sont au cœur de la campagne vaccinale méningococcique B réalisée en Seine Maritime et dans la Somme. Comme nous l'avons vu, la disponibilité des doses en MenBvac<sup>®</sup> produit par l'Institut national de santé publique norvégien (NIPH) a conditionné et rythmé la stratégie vaccinale.

Une des difficultés de départ résidait dans le fait que le vaccin MenBvac<sup>®</sup> était la propriété du laboratoire Chiron (venant de racheter les droits sur le vaccin), l'Institut norvégien de santé publique (NIPH) ne possédant des droits exclusifs que sur le territoire norvégien.<sup>144</sup> Cette particularité de collaboration public-privé a dû être prise en compte afin de pouvoir utiliser le MenBvac<sup>®</sup> en France. Bien qu'étant habilité à fabriquer des vaccins, le NIPH ne possédait pas l'expertise industrielle en matière de production vaccinale. Des difficultés ont été rencontrées en matière de contrôle qualité et d'approvisionnement. Une incertitude sur la fiabilité des méthodes utilisées pour contrôler l'activité du premier lot de vaccin a notamment retardé le calendrier de livraison initial. L'accompagnement des agences de sécurité du médicament française (ANSM) et norvégienne (NoMA) auprès du NIPH, tout au long du processus de production, a alors été un point fort.

L'intérêt de l'expertise industrielle en matière de production de vaccins peut être relevé à travers cet exemple. Celui-ci montre aussi la complexité de situations comme la collaboration public-privé évoquée. Pour F. Caron et al., les autorités de santé publique devraient fournir aux partenaires industriels les cadres financier et juridique nécessaires à la production de tels vaccins.<sup>69</sup>

Par ailleurs, le retrait de lot du Meningitec<sup>®</sup> suite à un défaut de qualité entre dans cette problématique de production. Comme nous l'avons vu, cet exemple montre l'avantage de disposer de plusieurs vaccins du même type pour pallier un retrait de lot de vaccin (les industriels commercialisant les vaccins méningococciques conjugués C Neisvac<sup>®</sup> et Menjugate-Kit<sup>®</sup> avaient pu

fournir des doses à la hauteur des besoins). Le Royaume-Uni dispose du même type d'approche (3 vaccins de 3 laboratoires différents disponibles pour la campagne de vaccination contre les IIM C<sup>145</sup>), tandis que la Nouvelle-Zélande dispose d'un seul vaccin méningococcique conjugué C mais avec des contraintes strictes de livraison comportant des pénalités financières.<sup>146</sup>

## **J. Importance de la synchronisation des activités au moment du lancement des campagnes vaccinales**

L'analyse a mis en évidence l'importance d'une synchronisation des activités au moment du lancement d'une campagne vaccinale. Aspects réglementaires, disponibilité des doses de vaccins, recommandations, décisions politiques, dispositifs de surveillance, de pharmacovigilance, de réalisation de la campagne sur le terrain et campagnes de communication (liste non exhaustive) doivent être prêts avant le démarrage de la campagne. Sa crédibilité est en jeu, avec un impact non négligeable sur l'adhésion de la population et des professionnels de santé. Cela confirme aussi l'intérêt de se préparer au maximum à des situations d'urgence comme l'hyper endémie d'IIM B rencontrée en Seine-Maritime et dans la Somme.

## **K. Limites de cette analyse**

La méthodologie utilisée s'est appuyée sur l'ensemble des avis et rapports du HCSP disponibles sur la vaccination méningococcique B et C en France de 2006 à 2015 ainsi que diverses autres sources d'information citées en II. La consultation de 2 experts, l'un participant à l'élaboration de la stratégie vaccinale méningococcique (point de vue central), l'autre ayant coordonné la campagne vaccinale contre les IIM B en Seine-Maritime d'un point de vue opérationnel, a permis de recueillir des informations non retrouvées dans la littérature. Ce travail pourrait être agrémenté de l'avis d'autres intervenants, que ce soit dans l'élaboration de la stratégie vaccinale méningococcique, dans la réalisation des campagnes sur le terrain ou dans le processus de décision. Au-delà des documents disponibles au public, les ARS étant intervenues lors des campagnes analysées pourraient être consultées. Le travail réalisé a cependant recherché la multiplicité et la fiabilité des sources disponibles. Il s'est attaché à conserver une représentativité (pas de mise en avant d'une source, d'un avis d'expert, au détriment d'une/un autre).

D'autre part, l'exploitation de l'analyse réalisée devra prendre en compte le contexte (politique et économique notamment). Celui-ci a évolué de 2006 à 2015 et les conclusions ou observations faites à un moment donné sont à mettre en relation avec leur contexte.

Enfin, la discussion réalisée tâche de dégager les implications des situations analysées pour le futur. Si elle reprend les principaux points issus de l'analyse, certains éléments spécifiques aux campagnes ou stratégies vaccinales contre les IIM B ou C ne sont pas évoqués. Ils figurent cependant dans les parties dédiées (III, IV, V) qui peuvent être consultées séparément.

Comme vu dans cette partie, l'expérience des campagnes vaccinales menées contre les IIM B et la stratégie vaccinale contre les IIM C peuvent être mises en relation avec les discussions récentes sur la politique vaccinale de la France. La France présente des atouts, évoqués dans cette discussion, bien que celle-ci ne soit pas exhaustive. En effet, on peut ajouter comme points forts les réseaux de surveillance épidémiologique, structurés et actifs, servant de modèle européen.<sup>141</sup> Rappelons aussi la capacité de résolution rapide de la France dans des situations de crises locales de santé comme l'hyper endémie d'IIM B ayant sévi en Seine-Maritime et dans la Somme, ou celle des Pyrénées-Atlantiques.<sup>141</sup> La transparence des écrits, concernant l'élaboration des recommandations effectuées, les retours d'expériences, les programmes ou rapports politiques, constitue un autre atout non négligeable.

Comme évoqué dans cette discussion, au-delà des perspectives d'amélioration ou leçons dégagées des situations analysées, certaines difficultés observées dans les campagnes étudiées trouvent leurs réponses dans les programmes et rapports récents sur la politique vaccinale de la France. Il conviendrait de suivre la mise en place de tels programmes et propositions en termes d'actions et d'impact sur la couverture vaccinale et sur l'efficacité des campagnes de vaccination. Ce suivi nécessite des ressources, humaines et financières. La revue périodique des programmes d'immunisation, l'évaluation continue de leur efficacité et la mise en place de groupes de travail dans un objectif d'amélioration sont indispensables.

Concernant la vaccination contre les IIM B, le recul de l'expérience anglaise avec le 4CMenB fournira des données supplémentaires. Celles-ci pourront être prises en compte pour la stratégie vaccinale française.

## Conclusion

L'analyse des stratégies et campagnes vaccinales réalisées contre les IIM B et C en France de 2006 à 2015 a mis en évidence des points forts et des points d'amélioration. Le dispositif vaccinal novateur utilisé lors de la campagne contre l'hyper endémie d'IIM B en Seine-Maritime et dans la Somme, la pharmacovigilance proactive mise en place, la base de données développée, destinée au tracé de la complétude du schéma vaccinal et les propositions pour l'améliorer, sont autant d'expériences qui peuvent être utilisées pour préparer au mieux la survenue de telles situations d'urgence. D'autre part, l'impact épidémiologique positif de la campagne réalisée en Seine-Maritime et dans la Somme ainsi que la tolérance satisfaisante du MenBvac® confirment la possibilité d'utiliser une approche « sur mesure » comme l'utilisation d'un vaccin de type OMV, si disponible, dans les 15% de cas où la souche de méningocoque B n'est pas couverte par le vaccin 4CMenB. Cela confirme aussi l'intérêt d'une protection vaccinale dans la lutte contre les IIM B.

Alors que des programmes de vaccination généralisée méningococcique C ont fait leur preuve dans plusieurs pays voisins, la stratégie vaccinale contre les IIM C n'a pas le bénéfice attendu en France en raison d'une couverture vaccinale insuffisante. Une approche globale a permis d'identifier diverses explications possibles. D'une part, un manque d'adhésion de la population et des professionnels de santé peut être relevé. D'autre part, l'absence de réalisation des campagnes de promotion au lancement de la campagne vaccinale a pu nuire à sa crédibilité. La complexité de la procédure de prise de décision, entre enjeux politiques des décideurs et possibles conflits d'intérêt des experts a émané de ce dernier point.

La France dispose de nombreux atouts et dispositifs déjà en place. Parmi eux, les réseaux actifs de surveillance épidémiologique et la pharmacovigilance sont indispensables. Des mesures réglementaires existent pour pouvoir agir dans des situations exceptionnelles. La France présente aussi une capacité de résolution rapide dans des situations de crises locales de santé. Maintenir ces atouts (liste évoquée non exhaustive), tout en mettant en place les améliorations identifiées lors des expériences passées, permet d'optimiser l'efficacité de futures campagnes.

L'analyse a souligné l'importance d'un certain nombre de points dans la réussite des campagnes vaccinales méningococciques. L'implication des professionnels de santé et leur formation, une communication à tous les niveaux (communication officielle sur la campagne vaccinale, le dispositif de pharmacovigilance, la surveillance etc.), la transparence des informations notamment en matière de pharmacovigilance et la coordination des différents intervenants sont essentiels. La synchronisation des activités au lancement de la campagne favorise sa crédibilité. Aspects

réglementaires, disponibilité des doses de vaccins, recommandations, décisions, dispositifs de pharmacovigilance, de surveillance, de mise en œuvre sur le terrain, campagnes de communication (notamment) doivent être prêts au démarrage de la campagne. Le pragmatisme, notamment dans le degré de précision du cahier des charges fourni par les autorités aux acteurs de terrain, permet une mise en œuvre efficace de la stratégie vaccinale sur le terrain. Une cohérence entre le niveau national et local est également en jeu. D'autre part, les problématiques auxquelles sont confrontés les experts lors de l'élaboration des recommandations et les situations rencontrées à leur suite sont à considérer pour le futur.

Les différentes situations et difficultés rencontrées (lors des campagnes vaccinales méningococciques B en Seine-Maritime, dans la Somme et dans les Pyrénées-Atlantiques notamment) montrent la nécessité d'anticiper au mieux la survenue d'une situation d'urgence ou l'arrivée d'un nouveau vaccin. Avoir des modèles vaccinaux disponibles, des outils (pour identifier rapidement les personnes cibles par exemple), des dispositifs de pharmacovigilance, de surveillance, des mesures réglementaires adaptées à diverses situations, une organisation dans la mise en œuvre de la communication (liste non exhaustive) permet d'agir plus vite, de manière plus efficace et en économisant les finances. Ces éléments entrent en jeu dans le rapport coût-efficacité des vaccins. Cela passe aussi par une distribution des rôles et responsabilités de chacun ainsi qu'une bonne coordination. Cette anticipation est celle d'une activité de façon globale et l'allocation de moyens budgétaires dédiés est indispensable.

Les principaux points d'amélioration identifiés lors de l'analyse sont connus des autorités. Des axes d'amélioration sont présents dans les programmes et rapports récents sur la politique vaccinale de la France. La députée Sandrine Hurel doit par ailleurs remettre fin 2015 un rapport visant à « faire des propositions concrètes pour améliorer le taux d'adhésion des Français et des professionnels de santé à la vaccination ».<sup>147</sup> L'objectif est aussi de « formuler des recommandations afin de faire évoluer le principe de l'obligation vaccinale et lever les obstacles financiers à la vaccination, sur la base de l'avis du Haut Conseil de la Santé Publique, publié en septembre 2014 ».<sup>147</sup> Il conviendra de suivre les mesures prises et leur impact sur la couverture vaccinale contre le méningocoque C. Par ailleurs, l'expérience anglaise de vaccination généralisée contre les IIM B (programme démarré en septembre 2015 avec le vaccin 4CMenB) fournira des données supplémentaires à considérer.

Dans la lutte contre les IIM, la vaccination constitue un moyen de prévention ayant fait ses preuves. Optimiser la vaccination généralisée contre les IIM C, se préparer en amont pour favoriser l'efficacité des campagnes vaccinales constituent des enjeux de santé publique. Cela permet d'avoir tous les

moyens en place pour faire face à la survenue de situations comme l'augmentation importante et inattendue de cas d'IIM W observée au Royaume-Uni entre juillet 2014 et juin 2015.<sup>148</sup>

## Bibliographie

---

1. Direction Générale de la Santé - Comité Technique des Vaccinations. Guide des vaccinations. Edition 2012. 2012. *Disponible à partir de :* [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide\\_des\\_vaccinations\\_edition\\_2012.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf). (consulté le 20/10/2015)
2. Direction générale de la santé. INSTRUCTION N° DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. 2014.
3. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 10 juillet 2014 relatif à la nécessité de poursuivre les campagnes de vaccination contre le clone B :14 :P1.7,16 en Seine-Maritime, dans la Somme et les Pyrénées-Atlantiques. 2014.
4. Ministère de la santé et des solidarités - Direction générale de la santé - Département des situations d'urgence sanitaire. Retour d'expérience - Hyper-endémie d'infections invasives à méningocoque B en Seine-Maritime - 4 avril 2007. 4 avril 2007. *Disponible à partir de :* [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/retour\\_experience76.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/retour_experience76.pdf). (consulté le 20/10/2015)
5. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 25 octobre 2013 relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero® (Novartis Vaccines and Diagnostics). 2013.
6. Haut Conseil de la santé publique. Séances des 24 avril et 26 juin 2009. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C. 2009.
7. Haut Conseil de la santé publique. Commission spécifique "Maladies transmissibles". Comité technique des vaccinations. Rapport du groupe de travail. Vaccination par le vaccin conjugué contre le méningococque de sérogroupe C. Présentation à la séance du CTV du 9 avril et aux séances de la CsMT du 24 avril et du 26 juin 2009 2009.
8. Institut de veille sanitaire. Méningocoque C. Données de remboursements par groupe d'âge. Proportion de personnes vaccinées depuis janvier 2010 (source:EGB). 2015. *Disponible à partir de :* <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Meningocoque-C> (consulté le 20/10/2015)
9. Parent du Châtelet I, M-K. Taha, D. Fonteneau, D. Lévy-Bruhl. Introduction de la vaccination contre le méningocoque C en France : conséquence d'une couverture vaccinale insuffisante. Poster - Juin 2013, 14e Journées nationales d'infectiologie (JNI) - Clermont Ferrand 2013.
10. Institut de Veille Sanitaire (INVS). Infections Invasives à Méningocoques. Dernière mise à jour 23/01/2013. *Disponible à partir de :* <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Aide-memoire>. (consulté le 20/10/2015)
11. Raymond J. Bactériologie de Neisseria meningitidis. Arch Ped 2012;19:S55-S60.
12. Châtelet IPd. Epidémiologie des infections invasives à méningocoque en France. mars- avril 2010;13(2).
13. Memish ZA, Goubeaud A, Broker M, et al. Invasive meningococcal disease and travel. Journal of infection and public health 2010;3(4):143-51.
14. Institut Pasteur. Numéro 75. Décembre 2011. Les méningites La lettre de l'Institut Pasteur 2011.
15. CNR des Méningocoques - responsable scientifique M-K Taha. Centre National de Référence des Méningocoques. Rapport d'activité 2012. Unité des Infections Bactériennes Invasives. Institut Pasteur.
16. Fouad Madhi DQ, Isabelle Hau, . Prise en charge des infections invasives à méningocoque : diagnostic, traitement et mesures préventives. Médecine thérapeutique / Pédiatrie mars-avril 2010;13(2).

17. Matthew J Thompson NN, Rafael Perera, Richard Mayon-White, Claire Phillips, Linda Bailey, Anthony Harnden, Prof David Mant, Michael Levin, . Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *The Lancet* 2006;**367**(9508):397-403.
18. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 2013;**11**(1):1478-7954.
19. European Center for Disease prevention and Control. Annual epidemiological report. Vaccine-preventable diseases - invasive bacterial diseases. 2014.
20. Institut de veille sanitaire. Infections Invasives à Méningocoques. Données épidémiologiques. Analyse détaillée. Dernière mise à jour 12/05/2015. *Disponible à partir de :* <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Infections-invasives-a-meningocoques/Donnees-epidemiologiques>. (consulté le 20/10/2015)
21. Inc PC. Product Monograph. Neisvac-C® Vaccine. Meningococcal Group C-TT Conjugate Vaccine, Adsorbed, Suspension for Injection, Active Immunizing Agent. 2015. *Disponible à partir de :* [http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201505/NeisVac-C\\_PM\\_182023\\_31Mar2015\\_EN.pdf](http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201505/NeisVac-C_PM_182023_31Mar2015_EN.pdf). (consulté le 20/10/2015)
22. Diagnostics NVa. Product Monograph. Menjugate®. Meningococcal Group C-CRM197 Conjugate Vaccine. House Standard. Powder for Suspension. Active Immunizing Agent. 2013. *Disponible à partir de :* [http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAAahUKEwir8v70lvfIAhWDjiwKHWGdA00&url=http%3A%2F%2Fwww.novartis.ca%2Fasknovartispharma%2Fdownload.htm%3Fres%3Dmenjugate\\_scrip\\_e.pdf%26resTitleId%3D688&usg=AFQjCNHYGulff0S9rRPsBCBOSkSzCkbhXQ&sig2=paD5qD6TH7JI\\_A5XIG4rvw&bvm=bv.106379543,bs.1,d.bGg](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAAahUKEwir8v70lvfIAhWDjiwKHWGdA00&url=http%3A%2F%2Fwww.novartis.ca%2Fasknovartispharma%2Fdownload.htm%3Fres%3Dmenjugate_scrip_e.pdf%26resTitleId%3D688&usg=AFQjCNHYGulff0S9rRPsBCBOSkSzCkbhXQ&sig2=paD5qD6TH7JI_A5XIG4rvw&bvm=bv.106379543,bs.1,d.bGg). (consulté le 20/10/2015)
23. GlaxoSmithKline. Regulatory update on three-part transaction with Novartis. 2015. *Disponible à partir de :* <http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2015/regulatory-update-on-three-part-transaction-with-novartis/>.(consulté le 20/10/2015)
24. Nuron. Résumé des caractéristiques du produit. Meningitec suspension injectable en seringue préremplie. . 2013. *Disponible à partir de :* [http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=6&ved=0CEcQFjAFahUKEwiUk4XZmvfIAhWEjywKHWfyAGI&url=http%3A%2F%2Fbijsluiters.fagg-afmps.be%2FDownloadLeafletServlet%3Fid%3D136417&usg=AFQjCNE-FyLCXexBgTxIW5vd\\_sfModwKCg&sig2=mJmHmUnE2ODATz4HYsIlmQ&bvm=bv.106379543,d.bGg](http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=6&ved=0CEcQFjAFahUKEwiUk4XZmvfIAhWEjywKHWfyAGI&url=http%3A%2F%2Fbijsluiters.fagg-afmps.be%2FDownloadLeafletServlet%3Fid%3D136417&usg=AFQjCNE-FyLCXexBgTxIW5vd_sfModwKCg&sig2=mJmHmUnE2ODATz4HYsIlmQ&bvm=bv.106379543,d.bGg). (consulté le 20/10/2015)
25. GlaxoSmithKline. Annexe I. Résumé des caractéristiques du produit. Nimenrix poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie. 2015. *Disponible à partir de :* [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002226/WC500127663.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002226/WC500127663.pdf). (consulté le 20/10/2015)
26. GlaxoSmithKline. Regulatory update on divestment of Nimenrix® and Mencevax®. 2015. *Disponible à partir de :* <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2015/regulatory-update-on-divestment-of-nimenrix-and-mencevax/>.(consulté le 20/10/2015)
27. GlaxoSmithKline. Annexe I. Résumé des caractéristiques du produit. Menveo, poudre et solution pour solution injectable. 2015. *Disponible à partir de :* [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001095/WC500090147.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001095/WC500090147.pdf). (consulté le 20/10/2015)
28. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 12 juillet 2012 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX® et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. 2012
29. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 10 juillet 2014 - Actualisation de l'avis relatif à l'antibioprophylaxie et la vaccination méningococcique des personnes traitées par éculizumab (Soliris® 300mg solution à diluer pour perfusion). 2014.

30. MSD SP. Vaccin méningococcique A+C polysidique, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie - Notice patient 2009. *Disponible à partir de :* <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61920725&typedoc=N>. (consulté le 20/10/2015)
31. GlaxoSmithKline. Mencevax® ACWY Product Information. Serogroups A,C,W-135 and Y polysaccharide meningococcal vaccine. 2014. *Disponible à partir de :* [http://au.gsk.com/media/217216/mencevax\\_pi\\_07\\_clean.pdf](http://au.gsk.com/media/217216/mencevax_pi_07_clean.pdf). (consulté le 20/10/2015)
32. Pasteur S. Menactra®. Highlights of prescribing information. 2014. *Disponible à partir de :* <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM131170.pdf>. (consulté le 20/10/2015)
33. Pasteur S. Menomune®. Highlights of prescribing information. 2013. *Disponible à partir de :* <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM308370.pdf>. (consulté le 20/10/2015)
34. Pfizer. Trumenba™ (Meningococcal Group B Vaccine). Highlights of prescribing information. 2014. *Disponible à partir de :* <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM421139.pdf>. (consulté le 20/10/2015)
35. Organization WH. Immunization standards. Meningococcal A conjugate 10 dose presentation. MenAfriVac. *Disponible à partir de :* 2015. [http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/PQ\\_197\\_MenAconjugate\\_10\\_dose\\_SII/en/](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_197_MenAconjugate_10_dose_SII/en/). (consulté le 20/10/2015)
36. GlaxoSmithKline. Menhibrix. Highlights of prescribing information. 2012. *Disponible à partir de :* <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM308577.pdf>. (consulté le 20/10/2015)
37. GlaxoSmithKline. Menitorix®. Package leaflet : Information for the user. 2014. *Disponible à partir de :* <https://www.medicines.org.uk/emc/PIL.17230.latest.pdf>. (consulté le 20/10/2015)
38. Daniel Floret. Président du Comité technique des vaccinations. Les déterminants de la politique vaccinale. Procédures aboutissant à une recommandation vaccinale : rôle des différentes institutions, de l'AMM aux remboursements,. Actualité et dossier en santé publique, n°71, 2010.
39. Haut Conseil de la santé publique. CTV Comité technique des vaccinations. 2015. *Disponible à partir de :* <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/Groupe?clef=64>. (consulté le 20/10/2015)
40. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. La vaccination. Quelles sont les autorités qui encadrent la vaccination en France en 2014 ? 2015. *Disponible à partir de :* <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/index.asp - solliciter>. (consulté le 20/10/2015)
41. Haut Conseil de la santé publique. Muhamed-Kheir Taha. Biographie,. Secondary Muhamed-Kheir Taha. Biographie, *Disponible à partir de :* <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/Personne?clef=2375>. (consulté le 20/10/2015)
42. Interview du Dr M-K. Taha (présentation détaillée partie Méthodologie de l'analyse). Août et novembre 2015.
43. Agence Régionale de Santé Haute-Normandie. Prochainement : évolution de la campagne de vaccination MenBvac® en Seine-Maritime. 2013. *Disponible à partir de :* [http://www.ars.haute-normandie.sante.fr/fileadmin/HAUTE-NORMANDIE/services/presse/09\\_09\\_2013\\_meningite/communiqu\\_e\\_point\\_presse\\_09\\_09\\_2013\\_meningite.pdf](http://www.ars.haute-normandie.sante.fr/fileadmin/HAUTE-NORMANDIE/services/presse/09_09_2013_meningite/communiqu_e_point_presse_09_09_2013_meningite.pdf). (consulté le 20/10/2015)
44. Interview du Dr J-P. Leroy (présentation détaillée partie Méthodologie de l'analyse). Août et novembre 2015.
45. Haut Conseil de la santé publique. Avis validé le 19 mars 2008, Version rectifiée sans modification de fond le 20 juin 2008 relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B : 14 : P1.7, 16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime, dans la zone de Dieppe. 2008.

46. Comité Technique des Vaccinations. Circulaire NDGS/DÉSUS no 2006-248 du 8 juin 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque B :14 :P1-7,16 - Annexe II. - Avis du comité technique des vaccinations du 9 mars 2006 relatif à l'utilisation du vaccin antiméningococcique B :15 :P1-7,16. 2006.
47. Rouaud P PA, Taha MK, Sesboué C, Forgues AM, Parent du Châtelet I, Lévy-Bruhl D.,. Prolonged outbreak of B meningococcal disease in the Seine-Maritime department, France, January 2003 to June 2005. *Eurosurveillance*;11(7).
48. Shehab S, Keller N, Barkay A, et al. Failure of mass antibiotic prophylaxis to control a prolonged outbreak of meningococcal disease in an Israeli village. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(11):749-53.
49. InVS A, EPRUS, INPES. Epidémie de méningite en Seine-Maritime. 2008. *Disponible à partir de : <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/meningite.pdf>. (consulté le 20/10/2015)*
50. Taha MK, Zarantonelli ML, Alonso JM, et al. *Use of available outer membrane vesicle vaccines to control serogroup B meningococcal outbreaks: Vaccine*. 2007 Mar 30;25(14):2537-8. Epub 2006 Jan 20.
51. M-K. Taha MLZ, J-M. Alonso et al.,. Letter to the Editor. Use of available outer membrane vesicle vaccines to control serogroup B meningococcal outbreaks. *Vaccine* 2007;25(14):2537-38.
52. Aavitsland P, Bjune G, Aasen S, et al. Adverse events following vaccine or placebo injection in an efficacy trial of an outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norwegian secondary schools 1988-1991. *NIPH Ann* 1991;14(2):133-4.
53. Nokleby H, Aavitsland P, O'Hallahan J, et al. Safety review: two outer membrane vesicle (OMV) vaccines against systemic *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Vaccine* 2007;25(16):3080-4.
54. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport d'évaluation. Spécialité concernée : MENBVAC, suspension injectable, Vaccin méningococcique du groupe B (adsorbé). 2007. *Disponible à partir de : [https://www.mesvaccins.net/textes/rappe\\_menbvac.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/rappe_menbvac.pdf). (consulté le 20/10/2015)*
55. Direction générale de la santé. Avis du CTV relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoques B : 14 : P 1-7,16 avec le vaccin norvégien anti méningococcique B : 15 : P1-7,16 (MenBvac®) (séance du 9 mars 2006). 2006.
56. Sabine Henry CL, Jean-Philippe Leroy,. Organisation d'une campagne de vaccination locale : l'exemple de Dieppe. *Actualité et dossier en santé publique*, n°71, 2010.
57. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 9 septembre 2011 relatif au schéma vaccinal recommandé pour l'administration du vaccin MenBvac®. 2011.
58. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 5 septembre 2008 relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B : 14 : P1.7, 16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime, dans la zone de Dieppe. 2008.
59. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 17 octobre 2008 relatif à la vaccination en Seine-Maritime contre les infections invasives à méningocoque B : 14 : P1.7, 16 avec le vaccin MenBvac® et contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe C. 2008.
60. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 13 février 2009 relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B:14:P1.7,16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime (zone II de la campagne de vaccination) et à l'élargissement dans la Somme (zone ouest d'Abbeville). 2009.
61. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 23 octobre 2009 - Recommandations concernant l'articulation entre la campagne de vaccination avec le vaccin MenBvac® et celle avec le vaccin pandémique en Seine-Maritime et dans la Somme 2009.
62. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 26 mars 2010 relatif à la poursuite des campagnes de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime et dans les départements limitrophes. 2010.

63. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 11 février 2011 relatif à la poursuite de la campagne de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime, dans la Somme et les départementaux limitrophes 2011.
64. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 7 février 2013 relatif à l'introduction du vaccin Bexsero® dans la campagne de vaccination contre le méningocoque B:14:P1.7,16 dans les départements de Seine-Maritime et de la Somme. 2013.
65. Houlme EPAd. Prévention des méningites et septicémies. Courrier de la DRASS. 2006. *Disponible à partir de : <http://aragon.lehoulme.free.fr/spip.php?article515>. (consulté le 20/10/2015)*
66. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 11 juillet 2013 relatif à la poursuite de la campagne de vaccination contre le méningocoque B :14 :P1.7,16 dans les départements de la Seine-Maritime et de la Somme. 2013.
67. Parent du Chatelet I, Taha MK, Sesboue C, et al. [Increased incidence of invasive meningococcal disease in Seine-Maritime. The evolving epidemiology due to the B:14:P1.7,16 strain]. Arch Pediatr 2007;**14**(6):537-40.
68. Caron F, Delbos V, Houivet E, et al. Evolution of immune response against Neisseria meningitidis B:14:P1.7,16 before and after the outer membrane vesicle vaccine MenBvac. Vaccine 2012;**30**(34):5059-62.
69. Caron F, du Chatelet IP, Leroy JP, et al. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. Lancet Infect Dis 2011;**11**(6):455-63.
70. Haut Conseil de la santé publique CsMt, Comité technique des vaccinations,. Schéma vaccinal recommandé pour l'administration du vaccin MenBvac® - Rapport du groupe de travail - 9 septembre 2011. 2011.
71. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Circulaire NDGS/DÉSUS no 2006-248 du 8 juin 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque B :14 :P1-7,16 - Annexe III. - Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 24 mars 2006 relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque B :14 :P :1-7,16 avec le vaccin méningococcique B :15 :P1-7,16. 2006.
72. Oster P, O'Hallahan J, Aaberge I, et al. Immunogenicity and safety of a strain-specific MenB OMV vaccine delivered to under 5-year olds in New Zealand. Vaccine 2007;**25**(16):3075-9.
73. McNicholas A, Galloway Y, Stehr-Green P, et al. Post-marketing safety monitoring of a new group B meningococcal vaccine in New Zealand, 2004-2006. Hum Vaccin 2007;**3**(5):196-204.
74. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 23 avril 2010 relatif aux modalités d'application de la campagne de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime et dans les départements limitrophes pour le reste de l'année 2010. 2010.
75. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 22 février 2013 relatif à la vaccination ciblée contre les infections invasives à méningocoque liées au clone B14:P1.7,16 du complexe clonal ST- 32 avec les vaccins MenBvac® et Bexsero® dans le département des Pyrénées-Atlantiques. 2013.
76. Agence Régionale de Santé Aquitaine. Vaccination contre la méningite B14 sur les cantons de Lagor et de Navarrenx, Pyrénées-Atlantiques. *Disponible à partir de : <http://www.ars.aquitaine.sante.fr/Vaccination-contre-la-meningit.160528.0.html>. (consulté le 20/10/2015)*
77. Holst J, Oster P, Arnold R, et al. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. Hum Vaccin Immunother 2013;**9**(6):1241-53.
78. Novartis Vaccines and Diagnostics. Bexsero® - Résumé des Caractéristiques du Produit. European Medicines Agency 2013.
79. European Medicines Agency. Bexsero® - Authorisation details. 2015. *Disponible à partir de : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human\\_med\\_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). (consulté le 20/10/2015)*
80. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 22 janvier 2014 relatif au schéma vaccinal par le vaccin MenBvac® et à une éventuelle revaccination par Bexsero®. 2014.

81. Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé Ddti, des produits issus du corps humain et des vaccins,. Surveillance expérimentale d'un vaccin contre la méningite (Bexsero®). 2014. *Disponible à partir de :* [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/e38dd07f4dfdfd108321fa4b46bd32ab.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e38dd07f4dfdfd108321fa4b46bd32ab.pdf). (consulté le 20/10/2015)
82. Institut de veille sanitaire. Recherche des déterminants de l'absence d'adhésion à une campagne de vaccination en population générale - Enquête sur la campagne de vaccination MenBvac® en Seine-Maritime entre 2006 et 2011. 2011. *Disponible à partir de :* <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Recherche-des-determinants-de-l-absence-d-adhesion-a-une-campagne-de-vaccination-en-population-generale> (consulté le 20/10/2015)
83. Institut de veille sanitaire. Évaluation de la couverture vaccinale par le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime et dans la Somme en 2013. 2013. *Disponible à partir de :* <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2014/Evaluation-de-la-couverture-vaccinale-par-le-vaccin-MenBvac-R-en-Seine-Maritime-et-dans-la-Somme-en-2013> (consulté le 20/10/2015)
84. Citoyenne I. L'étrange campagne de vaccination contre la méningite B14. 2 juillet 2013. *Disponible à partir de :* <http://www.initiativecitoyenne.be/article-b14-vacciner-plusieurs-milliers-de-personnes-pour-seulement-6-cas-tout-a-pour-a-118856535.html>. (consulté le 20/10/2015)
85. Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, et al. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Vaccine* 2003;**21**(7-8):734-7.
86. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969;**129**(6):1307-26.
87. Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection--serum bactericidal antibody activity. *Vaccine* 2005;**23**(17-18):2222-7.
88. Public Health England. MenB vaccination: introduction from September 2015. 22 juin 2015 2015. *Disponible à partir de :* <https://www.gov.uk/government/publications/menb-vaccination-introduction-from-1-september-2015>. (consulté le 20/10/2015)
89. Joint Committee on Vaccination and Immunisation - Department of Health - Public Health England. JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK - March 2014. 21 mars 2014 2014. *Disponible à partir de :* [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/294245/JCVI\\_Statement\\_on\\_MenB.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf). (consulté le 20/10/2015)
90. Barret A-S, A-E. Deghmane , A. Lepoutre et. al. Les infections invasives à méningocoques en France en 2012 : principales caractéristiques épidémiologiques. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* n°1-2 2014.
91. Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, 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.
92. U.S. Food and Drug Administration. FDA News Release. FDA approves a second vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. 23 janvier 2015 2015. *Disponible à partir de :* <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm431370.htm>. (consulté le 20/10/2015)
93. Novartis Vaccines and Diagnostics. Bexsero® Highlights of Prescribing Information. 2015. *Disponible à partir de :* <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM431447.pdf>. (consulté le 20/10/2015)
94. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) Statement - Advice for immunisation providers regarding the use of Bexsero®. Mise à jour 20 Avril 2015. *Disponible à partir de :*

- <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/atagi-advice-bexsero>. (consulté le 20/10/2015)
95. Public Health Agency of Canada. The Recommended Use of the Multicomponent Meningococcal B (4CMenB) Vaccine in Canada. 26 mars 2014. *Disponible à partir de* : <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/mening-4cmenb-exec-resum-eng.php>. (consulté le 20/10/2015)
  96. Héloïse Lecocq IPdC, Muhamed-Kheir Taha, Daniel Lévy-Bruhl, Benoît Dervaux. 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 sérogroupe B (IIM B). 2013.
  97. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics* 2008;**26**(9):733-44.
  98. Haute Autorité de Santé. Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé - Revue de la littérature. Décembre 2014. *Disponible à partir de* : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/valeurs\\_de\\_reference\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/valeurs_de_reference_vf.pdf). (consulté le 20/10/2015)
  99. H. Lecocq IPdC, M.-K Taha, D. Lévy-Bruhl, B. Dervaux,. Epidemiological impact and cost-effectiveness of vaccination with Bexsero® against serogroup B meningococcal disease in France. September 2015 - 13th congress EMGM (European Meningococcal Disease Society) - Amsterdam, Netherlands 2015.
  100. NHS Choices. National Health Service. England. The NHS vaccination schedule. 2014. *Disponible à partir de* : <http://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/pages/vaccination-schedule-age-checklist.aspx>. (consulté le 20/10/2015)
  101. Meningitis now. Beat it now - Campaign timeline. 2015. *Disponible à partir de* : <https://www.meningitisnow.org/how-we-help/campaigns/beat-it-now/campaign-timeline/>.(consulté le 20/10/2015)
  102. Institut de veille sanitaire, Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille,. Etude de la couverture vaccinale lors de la campagne de vaccination préventive contre le méningocoque C, Puy-de-Dôme, 2002. 2002. *Disponible à partir de* : [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=5597](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5597). (consulté le 20/10/2015)
  103. Institut de veille sanitaire, Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille,. Étude de la couverture vaccinale suite à la campagne de vaccination contre le méningocoque C dans les Landes, les Pyrénées Atlantiques et les Hautes Pyrénées en 2002. 2002. *Disponible à partir de* : [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=5758](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5758). (consulté le 20/10/2015)
  104. Institut de veille sanitaire. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)* 20 avril 2009;**n°16-17**.
  105. Trotter CL, Ramsay ME, Gray S, et al. *No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales*: *Lancet Infect Dis.* 2006 Oct;**6**(10):616-7; author reply 617-8.
  106. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;**364**(9431):365-7.
  107. Larrauri A, Cano R, Garcia M, et al. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005;**23**(32):4097-100.
  108. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, et al. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006;**25**(1):79-80.
  109. De Wals P. Meningococcal C vaccines: the Canadian experience. *Pediatr Infect Dis J* 2004;**23**(12 Suppl):S280-4.
  110. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 19 octobre 2012 relatif à la vaccination contre le méningocoque du sérogroupe C au vu de la situation épidémiologique du Finistère. 2012.

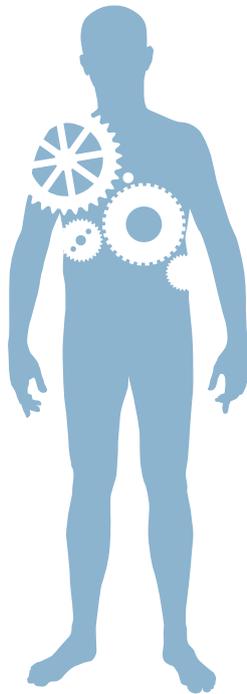
111. Rameix-Welti MA, Zarantonelli ML, Giorgini D, et al. Influenza A virus neuraminidase enhances meningococcal adhesion to epithelial cells through interaction with sialic acid-containing meningococcal capsules. *Infect Immun* 2009;**77**(9):3588-95.
112. I. Parent du Châtelet M-KT, A. Lepoutre et. al. Les infections invasives à méningocoques en France en 2010. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* n°45-46 2011.
113. Parent du Châtelet I, A.-E. Deghmane, L. Fonteneau et. al. Recent trends in the epidemiology of invasive meningococcal disease in France. Poster - September 2013, European Meningococcal Disease Society (EMGM), Bad Loipersdorf, Austria 2013.
114. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 20 septembre 2013 relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe C (IIM C) dans le Finistère. 2013.
115. Agence Régionale de Santé Bretagne. Communiqué de presse. Jeudi 25 octobre 2012. Infections à méningococque C : risque plus élevé dans le Finistère, les acteurs se mobilisent pour la vaccination. 2012. *Disponible à partir de :* [http://www.ars.bretagne.sante.fr/uploads/media/cp\\_meningocoque\\_01.pdf](http://www.ars.bretagne.sante.fr/uploads/media/cp_meningocoque_01.pdf). (consulté le 20/10/2015)
116. Agence Régionale de Santé Bretagne. Meningocoque C : faites-vous vacciner ! 2012. *Disponible à partir de :* <http://www.ars.bretagne.sante.fr/Meningocoque-C-faites-vous-v.146498.0.html>. (consulté le 20/10/2015)
117. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 1er juillet 2013 relatif aux recommandations de vaccination contre le méningocoque C au-delà de 24 ans, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). 2013.
118. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 7 novembre 2014 relatif aux recommandations de vaccination contre les infections invasives à méningocoque C au-delà de 24 ans, notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH). 2014.
119. Aubert L, M-K. Taha, N. Boo et. al. Serogroup C invasive meningococcal disease among men who have sex with men and in gay-oriented social venues in the Paris region: July 2013 to December 2014. *Eurosurveillance* 2015;**20**(3).
120. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Meningitec, suspension injectable en seringue préremplie - Laboratoire CSP - Rappel de lots. 25/09/2014. *Disponible à partir de :* <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Meningitec-suspension-injectable-en-seringue-preremplie-Laboratoire-CSP-Rappel-de-lots>. (consulté le 20/10/2015)
121. Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé. Meningitec, suspension injectable en seringue préremplie : retrait de lots à titre de précaution - Point d'information. 26/09/2014. *Disponible à partir de :* <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Meningitec-suspension-injectable-en-seringue-preremplie-retrait-de-lots-a-titre-de-precaution-Point-d-information>. (consulté le 20/10/2015)
122. Haut Conseil de la santé publique. Avis des 22 octobre 2014 / 18 décembre 2014 relatif à l'adaptation de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe C en situation de pénurie de vaccins. 2014.
123. Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe C : recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique en situation de pénurie de vaccins - Point d'information. 2015. *Disponible à partir de :* <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-de-serogroupe-C-recommandations-du-Haut-Conseil-de-la-Sante-Publique-en-situation-de-penurie-de-vaccins-Point-d-information>. (consulté le 20/10/2015)
124. Direction générale de la santé. Instruction DGS/RI1 no 2015-15 du 16 janvier 2015 relative à la tension en approvisionnement de vaccins méningococciques monovalents et à l'utilisation de vaccins méningococciques tétravalents pour les populations âgées de 5 ans à 24 ans. 2015.

125. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccins contre les infections invasives à méningocoques de sérotype C : fin de la période de tension d'approvisionnement - Point d'Information. 27/04/2015. *Disponible à partir de :* <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vaccins-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-de-serogroupe-C-fin-de-la-periode-de-tension-d-approvisionnement-Point-d-Information>. (consulté le 20/10/2015)
126. Proust C. Méningite : 32 familles portent plainte pour des vaccins défectueux. 31 juillet 2015. *Disponible à partir de :* <http://www.leparisien.fr/societe/meningite-32-familles-portent-plainte-pour-des-vaccins-defectueux-31-07-2015-4981759.php>. (consulté le 20/10/2015)
127. Rédaction BFMTV. Méningite: 40 familles attaquent en justice un laboratoire français. 30 juillet 2015. *Disponible à partir de :* <http://www.bfmtv.com/societe/meningite-40-familles-attaquent-en-justice-un-laboratoire-francais-904752.html>. (consulté le 20/10/2015)
128. Initiative Citoyenne. Meningitec: les vaccins trop dangereux même non défectueux! 30 juillet 2015. *Disponible à partir de :* <http://www.initiativecitoyenne.be/2015/07/meningitec-les-vaccins-trop-dangereux-meme-non-defectueux.html>. (consulté le 20/10/2015)
129. Sénateur Georges Labazée. Sénat. Session ordinaire de 2012-2013. Enregistré à la Présidence du Sénat le 13 février 2013. N°351. Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales sur l'étude de la Cour des comptes relative à la politique vaccinale de la France, . 2013.
130. Sandon A. Instance Régionale d'Education et de Promotion de la Santé Bourgogne. Freins et leviers à la vaccination, quelles stratégies pour la Bourgogne?. Juin 2012. *Disponible à partir de :* <http://episante-bourgogne.org/documents/documents-de-synthese/dossiers-techniques/freins-et-leviers-la-vaccination-quelles> (consulté le 20/10/2015)
131. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé,. Du 21 au 27 avril 2012 - Semaine européenne de la vaccination - Adolescents, jeunes adultes : Penser à vérifier que les vaccins sont à jour - Dossier de presse. 2012. *Disponible à partir de :* <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/12/dp120416.pdf>. (consulté le 20/10/2015)
132. Verger P, L. Fressard, F. Collange, A. Gautier, C. Jestin, O. Launay, J. Raude, C. Pulcini, P. Peretti-Watel. Vaccine Hesitancy Among General Practitioners and Its Determinants During Controversies: A National Cross-sectional Survey in France. *EBioMedicine* 2015;**2**(8):891-97.
133. Haute Autorité de Santé - Commission de la Transparence. Avis du 21 octobre 2009 - Meningitec®. 2009. *Disponible à partir de :* [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/meningitec\\_-\\_ct-7079.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/meningitec_-_ct-7079.pdf). (consulté le 20/10/2015)
134. Ministère du travail de l'emploi et de la santé - Direction générale de la santé. Programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017. 2012. *Disponible à partir de :* [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme\\_national\\_damelioration\\_de\\_la\\_politique\\_vaccinale.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme_national_damelioration_de_la_politique_vaccinale.pdf). (consulté le 20/10/2015)
135. Nolan T, O'Ryan M, Wassil J, et al. Vaccination with a multicomponent meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults. *Vaccine* 2015;**33**(36):4437-45.
136. Institut de veille sanitaire. Cellule de l'InVs en région (Cire) Aquitaine. Bulletin de veille sanitaire - Numéro thématique - La couverture vaccinale en Aquitaine. Bulletin de veille sanitaire Juin 2014;**N°17**.
137. Fonteneau L, Ragot M, Guthmann JP, et al. Use of health care reimbursement data to estimate vaccination coverage in France: Example of hepatitis B, meningitis C, and human papillomavirus vaccination. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2015;**63**(5):293-8.
138. Interview du Président de l'Association Audrey : Mr Jimmy Voisine. Septembre 2015.
139. Milon SA. Débat sur la politique vaccinale de la France - Intervention de Monsieur le Sénateur Alain Milon - Réunion du 23 avril 2013 à 14h30. 2013. *Disponible à partir de :*

- [http://www.nossenateurs.fr/seance/9275 - inter\\_9f1b0eb3c0105d3d29de3c3c6ea9f33e](http://www.nossenateurs.fr/seance/9275 - inter_9f1b0eb3c0105d3d29de3c3c6ea9f33e).  
(consulté le 20/10/2015)
140. Nokleby H. Neurological adverse events of immunization: experience with an aluminum adjuvanted meningococcal B outer membrane vesicle vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2007;**6**(5):863-9.
141. Marianne Morini AdV, Marc Letellier. Rapport - Etude de la politique vaccinale de la France - Bilan et enjeux. 2011. *Disponible à partir de* : <http://www.senat.fr/rap/r06-476/r06-47617.html>. (consulté le 20/10/2015)
142. Haut Conseil de la santé publique. Avis des 13 mars 2013 et 6 mars 2014 relatif à la politique vaccinale et à l'obligation vaccinale en population générale (hors milieu professionnel et règlement sanitaire international) et à la levée des obstacles financiers à la vaccination. 2014.
143. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations. Le cheminement complexe d'un vaccin. Chaîne de production, exigences réglementaires et accès aux vaccins. 2014. *Disponible à partir de* : [http://www.ifpma.org/fileadmin/content/GlobalHealth/Vaccines/IFPMA\\_Le\\_cheminement\\_complexe\\_d\\_un\\_vaccin\\_2014.pdf](http://www.ifpma.org/fileadmin/content/GlobalHealth/Vaccines/IFPMA_Le_cheminement_complexe_d_un_vaccin_2014.pdf). (consulté le 20/10/2015)
144. Chiron corporation. Chiron Corporation and The National Institute of Public Health of Norway Signing Ceremony Initiates Meningitis Vaccine Development Agreement. 2000. *Disponible à partir de* : <http://www.prnewswire.com/news-releases/chiron-corporation-and-the-national-institute-of-public-health-of-norway-signing-ceremony-initiates-meningitis-vaccine-development-agreement-73319092.html>. (consulté le 20/10/2015)
145. Kingdom. NHSNCU. Vaccinations. Men C vaccine. 2015. *Disponible à partir de* : <http://www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/Pages/men-c-vaccine.aspx>. (consulté le 20/10/2015)
146. Agency PPM. 6 November 2013. Proposal to amend listings in the National Immunisation Schedule. 2013. *Disponible à partir de* : <http://www.pharmac.health.nz/assets/consultation-2013-11-06-immunisation-schedule-changes.pdf>. (consulté le 20/10/2015)
147. Ministère des Affaires sociales dISedDdf. Communiqué - Le gouvernement confie une mission à Sandrine Hurel sur la politique vaccinale en France. 28 février 2015. *Disponible à partir de* : <http://www.social-sante.gouv.fr/actualite-presse,42/communiqués,2322/le-gouvernement-confie-une-mission,17697.html>. (consulté le 20/10/2015)
148. Koeck J-L. Augmentation importante des cas de méningite dus au méningocoque W au Royaume-Uni. 2015. *Disponible à partir de* : <https://www.mesvaccins.net/web/news/7694-augmentation-importante-des-cas-de-meningite-dus-au-meningocoque-w-au-royaume-uni>. (consulté le 20/10/2015)
149. Institut National de prévention et d'éducation pour la santé. Vaccination méningites et septicémies à méningocoque C. Enfants, jeunes adultes : la vaccination, un moyen efficace de vous protéger. Mars 2011. *Disponible à partir de* : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1339.pdf>. (consulté le 20/10/2015)
150. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Méningite. Les 5 bonnes raisons de se faire vacciner contre les infections à méningocoque C. Juillet 2013. *Disponible à partir de* : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1468.pdf>. (consulté le 20/10/2015)

# Annexes

Annexe 1 : Dépliant promotionnel. Vaccination méningites et septicémies à méningocoque C. Institut National de Promotion et d'Éducation pour la Santé (INPES). Mars 2011 <sup>149</sup>



### POUR EN SAVOIR PLUS

<http://www.sante.gouv.fr/meningite-accueil.html>  
<http://info-meningocoque.fr/>

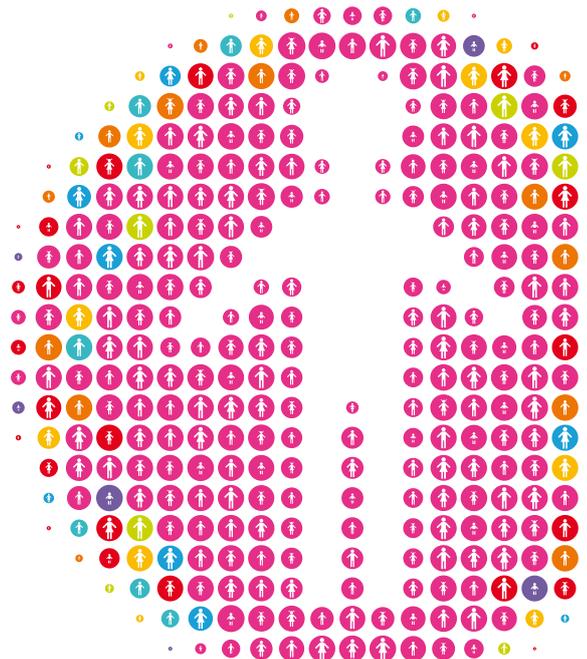


11880311-02 - Mis à jour en mars 2011

## VACCINATION MÉNINGITES ET SEPTICÉMIES À MENINGOCOQUE C

ENFANTS, JEUNES ET ADULTES :

LA VACCINATION, UN MOYEN EFFICACE DE VOUS PROTÉGER



Les infections à méningocoque sont dues à des bactéries, les méningocoques, qui peuvent être présentes dans le fond de la gorge, sans pour autant rendre malade.

Ces bactéries sont très fragiles et ne peuvent se transmettre que par des contacts prolongés et rapprochés, notamment en face à face, par les sécrétions salivaires et respiratoires. Dans certains cas, les méningocoques peuvent provoquer des infections graves, comme la méningite et la septicémie.

Il existe plusieurs types de méningocoques responsables de ces infections graves. En France, les plus fréquents sont les méningocoques B et C.

#### DES MALADIES QUI PEUVENT ÊTRE TRÈS GRAVES: LES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE

Le méningocoque peut provoquer des infections dont les formes les plus graves sont :

- **LA MÉNINGITE À MÉNINGOCOQUE**

Le méningocoque infecte le liquide et les membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière. La méningite à méningocoque survient chez les jeunes enfants (surtout jusqu'à 4 ans) et chez les adolescents et adultes jeunes.

- **LA SEPTICÉMIE À MÉNINGOCOQUE**

Le méningocoque diffuse dans tout l'organisme et provoque une infection généralisée du sang et de différents organes. L'état de santé se dégrade très rapidement et des taches rouges ou violacées peuvent apparaître.

La prise en charge des infections graves à méningocoque doit être très rapide et conduire à appeler en urgence le 15 ou votre médecin traitant.

Pour en savoir plus sur les symptômes, les modes de transmission et les traitements : [www.info-meningocoque.fr](http://www.info-meningocoque.fr)



#### LE VACCIN CONTRE LE MÉNINGOCOQUE C : CE QU'IL FAUT SAVOIR

La vaccination est le moyen le plus efficace pour se protéger des infections à méningocoque C. Le vaccin contre le méningocoque C protège uniquement contre les infections dues au méningocoque C et leurs complications. À ce jour, il n'existe pas de vaccin contre le méningocoque B.

#### QUI DOIT ÊTRE VACCINÉ ? (Source : Calendrier vaccinal)

Le vaccin contre le méningocoque C est recommandé en France pour tous les enfants, les adolescents et jeunes adultes de l'âge de 1 an à 24 ans inclus, depuis 2010 :

- une seule dose de 1 à 24 ans ;
- trois doses chez le nourrisson entre 2 et 12 mois.

En dehors des rares cas d'allergie à un des composants du vaccin, il n'existe pas de contre-indication connue à la vaccination, y compris la grossesse. Demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

#### LE VACCIN EST-IL REMBOURSÉ ?

Le vaccin est remboursé à 65 % par la Sécurité sociale de 1 à 24 ans inclus.

#### OÙ SE FAIRE VACCINER ?

Avant l'âge de 6 ans, adressez-vous au médecin de votre choix : votre médecin traitant, le pédiatre de votre enfant ou un médecin d'un centre de Protection maternelle et infantile (PMI).

Après l'âge de 6 ans, adressez-vous à votre médecin traitant ou à un centre de vaccination public.

#### QUELS SONT LES EFFETS SECONDAIRES ?

Ces vaccins sont efficaces et bien tolérés.

Aucun effet secondaire n'est observé après la vaccination dans la majorité des cas.

Une douleur ou une rougeur peut apparaître à l'endroit de la piqûre.

Une fièvre passagère, des maux de tête ou des malaises peuvent être constatés.

Annexe 2 : Brochure promotionnelle. Méningite. Les 5 bonnes raisons de se faire vacciner contre les infections à méningocoque C. Institut National de Promotion et d'Education pour la Santé (INPES). Juillet 2013. <sup>150</sup>



**Méningite**  
Les 5 bonnes raisons de se faire vacciner  
contre les infections à méningocoque C

 **PROTÉGEONS-NOUS,  
VACCINONS-NOUS.**

  
Liberté • Égalité • Fraternité  
REPUBLIQUE FRANÇAISE  
MINISTÈRE CHARGÉ  
DE LA SANTÉ

  
[www.inpes.sante.fr](http://www.inpes.sante.fr)  
Institut national  
de prévention et  
d'éducation pour  
la santé



## Contre les méningites et septicémies à méningocoques, il existe un vaccin efficace.

—  
**Les infections graves**  
à méningocoques surviennent surtout chez les jeunes enfants, les adolescents et les jeunes adultes.

### Qu'est-ce que les infections à méningocoque C ?

Ces infections sont dues à des microbes/bactéries (méningocoques) qui peuvent être présents dans la gorge, sans pour autant rendre malade. Elles se transmettent par la toux, les postillons et la salive. Dans certains cas, ces bactéries peuvent provoquer une infection grave qui peut être mortelle ou laisser des séquelles si elle n'est pas soignée très vite.

Les formes les plus graves des infections à méningocoque C sont :

- les méningites : infections du liquide et des membranes (méninges) qui enveloppent le cerveau;
- les septicémies : infections généralisées; des taches violacées peuvent apparaître sur la peau (purpura) et l'état de santé s'aggrave très vite.

### Qui doit être vacciné ?

Le vaccin contre le méningocoque C est recommandé :

- **pour tous les nourrissons** dès l'âge de 12 mois;
- **pour tous les enfants non vaccinés**, les adolescents et jeunes adultes jusqu'à 24 ans inclus;
- **dans les situations de contact avec** une personne présentant une **méningite** à méningocoque en complément d'un traitement médical.



Il peut être réalisé le même jour que le vaccin contre la rougeole-oreillons-rubéole. Il n'y a pas de contre-indication, en dehors d'allergies connues aux composants du vaccin (très rares).

### **Quels sont les effets secondaires ?**

Dans la majorité des cas, il n'y a pas d'effet secondaire après la vaccination contre le méningocoque C. On peut observer, dans de rares cas, une douleur ou une rougeur au point de la piqûre, une fièvre passagère, des maux de tête.

### **Le vaccin est-il remboursé ?**

L'Assurance Maladie rembourse à 65 % le vaccin contre les infections à méningocoque C, sur ordonnance du médecin.

### **Qui peut vacciner ?**

Les médecins, les sages-femmes (pour leurs patientes), les infirmières sur prescription médicale.

### **Où se faire vacciner ?**

Chez un médecin, à l'hôpital, dans un centre de protection maternelle et infantile (PMI, jusqu'à 6 ans), dans un centre de vaccination (après l'âge de 6 ans).

De 1 an à 24 ans, une seule injection suffit pour être protégé contre le méningocoque C.

—  
**Une question,  
un conseil ?  
Parlez-en  
à votre médecin  
ou votre  
pharmacien.**

—  
**Un vaccin efficace**

La vaccination protège contre les méningites et les septicémies à méningocoque C.

**Un vaccin nécessaire**

À l'âge de 12 mois et jusqu'à 24 ans inclus.

**Un vaccin simple**

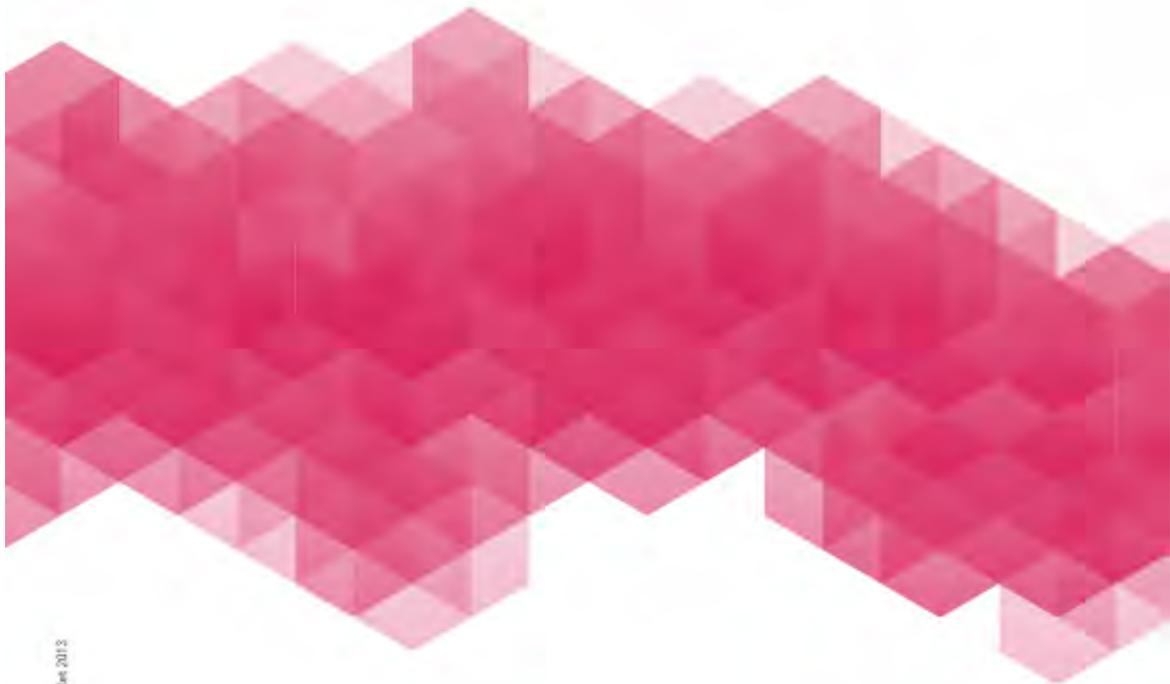
1 seule injection suffit. Il n'y a pas besoin de rappel.

**Un vaccin sans danger**

Les réactions sont peu fréquentes et non graves.

**Un vaccin remboursé**

L'Assurance Maladie rembourse le vaccin à 65 %.



## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :*

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## Analyse des stratégies et campagnes vaccinales contre les infections invasives à méningocoques de sérogroupes B et C en France de 2006 à 2015 et implications pour le futur

**Résumé :** De 2006 à 2015, des stratégies et campagnes vaccinales ont été mises en place pour lutter contre les infections invasives à méningocoques (IIM) de sérogroupes B et C en France : campagnes entreprises en urgence pour contrôler une hyper endémie d'IIM B en Seine-Maritime, dans la Somme puis les Pyrénées-Atlantiques de 2006 à 2014, recommandations ciblées du vaccin 4CMenB en 2013, implémentation d'un programme de vaccination généralisée contre les IIM C à partir de 2009. Ce travail consiste à analyser les stratégies vaccinales élaborées et leur mise en application. L'objectif est de dégager les points forts et les difficultés rencontrées afin de mettre en évidence les implications pour le futur. L'analyse s'appuie notamment sur l'ensemble des avis et rapports du Haut Conseil de la Santé Publique disponibles sur la vaccination méningococcique B et C de 2006 à 2015, une recherche bibliographique ciblée et la consultation de 2 experts dans le domaine. L'expérience de la campagne vaccinale en Seine-Maritime et dans la Somme pourra être utilisée pour anticiper la survenue de telles situations d'urgence. Les raisons et pistes d'amélioration d'une couverture vaccinale insuffisante contre les IIM C sont évoquées. Des éléments importants dans la réussite d'une campagne vaccinale sont identifiés tels que l'implication des professionnels de santé et leur formation, une communication à tous les niveaux, la transparence des informations notamment en matière de pharmacovigilance. La synchronisation de ces activités au lancement peut favoriser la crédibilité et le succès d'une campagne. Les difficultés rencontrées au cours des campagnes étudiées montrent la nécessité d'anticiper au mieux l'arrivée d'un nouveau vaccin ou la survenue d'une situation d'urgence afin d'agir le plus rapidement et efficacement possible.

---

## Analysis of vaccine strategies and campaigns against serogroups B and C invasive meningococcal diseases in France from 2006 to 2015 and implications for the future

**Abstract:** Vaccine strategies and campaigns against serogroups B and C invasive meningococcal diseases (IMD) were implemented from 2006 to 2015 in France: emergency campaigns to control hyperendemic outbreaks of serogroup B IMD in Seine-Maritime, Somme and Pyrénées-Atlantiques from 2006 to 2014, recommendations regarding 4CMenB vaccine in 2013, implementation of routine immunization program against serogroup C IMD in 2009. By analyzing the vaccine strategies and their implementations, the objective is to highlight the strengths and weaknesses in order to determine the implications for the future. Different sources were used, including all available reports and advice of French High Council on Public Health (Haut Conseil de la Santé Publique) regarding meningococcal B and C vaccination from 2006 to 2015, a targeted literature search and the consultation of 2 experts in the field. The experience of the meningococcal B vaccination campaign in Seine-Maritime and Somme could be used to strengthen future immunization programs. The reasons for insufficient vaccination coverage against serogroup C IMD are described. Some important elements for the success of an immunization campaign have been identified such as early integration and training of health professionals, communication, transparency of information in particular regarding pharmacovigilance. The synchronization of such activities at launch may increase the credibility and possibility of success. The difficulties encountered during these recent campaigns underline the need to better anticipate the introduction of new vaccines and the occurrence of emergency situations in order to act as quickly and efficiently as possible.

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie

---

**MOTS-CLES :** vaccination, vaccin, stratégie, campagne, vaccinale, infection invasive, méningocoque, séro groupe, B, C, méningite, hyper endémie, France, Seine-Maritime, Dieppe, Somme, Pyrénées-Atlantiques, MenBvac , Outer Membrane Vesicles, 4CMenB, analyse, protection, prévention, 2006, 2015, santé publique

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Sanofi Pasteur (Siège mondial), 2 avenue du Pont Pasteur, 69367 Lyon cedex07

**Directeur de thèse :** Philipp Oster