

Contribution du Collège de la Médecine Générale suite à la recommandation de la HAS du 7 Mars 2024 [1] concernant la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques ACWY

I - Situation des infections invasives à méningocoques en France

Évolution de l'épidémiologie

Les données de surveillance [2] font état d'un pic d'incidence des infections invasives à méningocoques (IIM) durant l'hiver 2022/2023. Il est à noter que ces données concernent la période post-COVID-19 et les suites du confinement (population moins exposée aux méningocoques pendant la pandémie, retour des virus respiratoires pouvant favoriser les infections invasives bactériennes...).

En 2023, sur 560 cas déclarés [Fig1] :

- Le **sérogroupe B** reste prédominant : 240 cas (44 % des cas), avec une incidence retrouvant ses niveaux pré-pandémiques ; les IIM B restent majoritaires chez les nourrissons de moins de 1 an et les enfants de 1 à 4 ans (près de 60% des cas).
- Le **sérogroupe C** représente désormais une part très faible des cas, en lien avec l'impact de la couverture vaccinale : 5 cas (0,9 %).
- Augmentation des cas liés au **sérogroupe W** : 160 cas (29,4 %). Elle concerne toutes les tranches d'âge, mais en particulier les adultes : le nombre de cas est multiplié par 2,6 chez les 25-59 ans ; par 4 chez les 60-79 ans ; par 3,3 chez les 80 ans et plus, **ainsi que les enfants âgés de 1 à 4 ans**. L'augmentation était un peu moins importante chez les nourrissons âgés de moins d'un an (+ 25 %) et chez les 15-24 ans (+73 %).
- Augmentation aussi des cas dus au **sérogroupe Y** : 130 cas (23,9%). Elle est également plus marquée chez les personnes âgées. Chez les moins de 5 ans, les IIM Y et W représentaient toutefois une part croissante de cas (41% vs 30% en 2022).

Figure 1. Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque selon les principaux sérogroupe en France entière entre 2016 et 2023 [2]



A noter : des formes cliniques atypiques et une létalité plus forte des souches W, notamment chez les adultes.

Si le tableau clinique habituel des IIM est dominé par des signes classiques de méningite, de septicémie voire de purpura fulminans associant choc septique et purpura extensif, d'autres tableaux cliniques atypiques peuvent être observés, en particulier avec le sérogroupe W : arthrites septiques, péricardites septiques, pneumonies, atteintes digestives avec troubles gastro-intestinaux aigus (nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales) associés ou suivis de diarrhée... On notera aussi la létalité élevée des IIM W (19 %) en comparaison des autres sérogroupe (7 % pour les IIM B et 8 % pour les IIM Y).

II - Les vaccins tétravalents ACWY

Nimenrix® [3]

Primo-vaccination

- **de 6 semaines à moins de 6 mois** : deux doses de 0,5 ml à au moins 2 mois d'intervalle
- **à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes** : une dose unique de 0,5 ml

Doses de rappel

Une fois le schéma de primovaccination terminé chez les nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 12 mois, une dose de rappel doit être administrée à l'âge de 12 mois en respectant un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière vaccination.

MenQuadfi® [4] : à partir de 12 mois : une dose unique de 0,5 ml.

Menveo® [5] : à partir de l'âge de 2 ans : une dose unique de 0,5 ml.

Efficacité des vaccins tétravalents [1]

Vis-à-vis du sérotype C

La réponse immunitaire aux vaccins tétravalents est au moins équivalente à celle obtenue avec un vaccin monovalent dirigé contre le sérotype C.

Vis-à-vis des sérotypes W et Y

Les données disponibles diffèrent selon les sérotypes, la couverture et la cible vaccinale.

La réduction d'incidence des IIM W, Y dans la population éligible est estimée à **83 %** en Australie (vaccination tétravalente dès 12 mois, combinée à la vaccination adolescente).

Aux Pays-Bas, la réduction d'incidence des IIM W **chez les nourrissons de 14 mois et les adolescents de 14 à 18 ans** a été estimée à **82 % des cas**.

Concernant les enfants âgés de moins de 1 an, on ne dispose pas à ce jour de données d'efficacité directe. En effet, aucune étude issue de la population maltaise, seul pays ayant mis en place une vaccination tétravalente, n'a été identifiée.

Immunité de groupe [1] :

Les différentes études menées dans des pays qui ont mis en place la vaccination tétravalente (Royaume-Uni, Pays-Bas, Chili, Australie...), montrent un bénéfice indirect de cette vaccination dans les populations non vaccinées.

Tolérance [1,6]

La tolérance des vaccins tétravalents (ACWY) est similaire à celle des vaccins monovalents (C) et entre les vaccins tétravalents. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont passagers. Ils sont représentés par : douleur au site d'injection, irritabilité, perte d'appétit, céphalées, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), fièvre, somnolence.

Les données de pharmacovigilance n'ont pas montré de signal particulier, permettant de conclure à une balance bénéfique/risque favorable des différents vaccins tétravalents (ACWY).

Co-administrations possibles validées avec les vaccins du calendrier vaccinal [3-5,7]

Nimenrix®: DTCaP/DTCaP-Hép B-Hib, dTcaP, MnB, PCV13, ROR, Hep A et B, HPV, Grippe sans adjuvant

MenQuadfi®: DTCaP/DTCaP-Hép B-Hib, dTcaP, MnB, PCV13, ROR, Hep A et B, HPV

Menveo® : DTCaP, dTcaP, MnB, Hep A et B, HPV

Interchangeabilité

Les trois vaccins tétravalents peuvent être administrés en dose de rappel pour les personnes ayant reçu une primovaccination avec vaccin méningococcique conjugué C [1].

Durée de protection [1]

La durée de protection est appréciée sur la mesure de la durée de la réponse immunitaire in vitro. L'évaluation actuelle de la durée de la persistance des anticorps montre quelques différences, selon les vaccins étudiés et selon le design des études.

Les durées de protection connues sont variables selon le recul disponible pour chaque spécialité vaccinale, l'âge de vaccination et selon les sérogroupe. Toutefois les données de persistance de la réponse immunitaire au moins 5 ans après la primovaccination et l'efficacité d'une dose de rappel pour tous les sérotypes sont confirmées par les nouvelles données retrouvées dans la littérature.

III - Nouvelle recommandation de la HAS concernant les IIM ACWY [1]

La HAS recommande que la vaccination tétravalente soit obligatoire chez tous les nourrissons, en remplacement de la vaccination méningococcique dirigée contre le sérogroupe C, avec 2 doses (6 mois et rappel à 12 mois).

« Le maintien d'une première dose avant l'âge d'un an se justifie par la nécessité d'offrir une protection directe et précoce à cette population pour laquelle l'incidence et le fardeau des IIM W sont élevés. Le changement de schéma vaccinal avec une première dose à 6 mois au lieu de 5 mois (âge actuellement en vigueur pour la première dose de vaccins dirigés contre le sérogroupe C), permet de conserver un schéma vaccinal complet réduit à 2 doses et débuté précocement dans la première année de vie. En effet, selon l'AMM du vaccin Nimenrix (seul vaccin tétravalent administrable avant l'âge de 12 mois), une primo vaccination initiée avant l'âge de 6 mois nécessite un schéma vaccinal à 3 doses : 2 doses + 1 dose de rappel à 12 mois ; tandis qu'une primovaccination initiée à partir de l'âge de 6 mois ne nécessite qu'une seule dose de primo vaccination suivie d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois ».

La HAS recommande par ailleurs une vaccination tétravalente avec une dose chez tous les adolescents entre 11 et 14 ans et un rattrapage chez les 15-24 ans indépendamment de leur statut vaccinal pour le méningocoque.

IV - La recommandation de la HAS et le calendrier vaccinal 2024

Le calendrier vaccinal 2024 a modifié le schéma vaccinal concernant les IIM, en s'appuyant sur la recommandation de la HAS : « A ce jour, la vaccination contre les IIM de sérogroupe C (une dose à 5 mois ainsi qu'une deuxième dose à 12 mois) reste obligatoire pour tous les enfants nés à compter du 1er janvier 2018 et recommandée jusqu'à 24 ans révolus pour ceux n'ayant pas reçu cette primovaccination antérieurement. Dans le même temps, la vaccination méningococcique tétravalente ACWY est désormais recommandée (mais pas encore remboursée) chez tous les adolescents âgés de 11 à 14 ans, en utilisant les vaccins tétravalents (Nimenrix® ou MenQuadfi® ou Menveo®), selon un schéma à une dose, indépendamment de leur statut vaccinal. »

La vaccination tétravalente ACWY peut être réalisée chez le nourrisson avec le vaccin Nimenrix®, selon un schéma vaccinal à deux doses (une dose à l'âge de 6 mois suivie d'une dose à l'âge de 12 mois). Tout schéma vaccinal initié avec le vaccin Nimenrix® devra être complété avec ce même vaccin.

Toutefois, le calendrier vaccinal précise que « dans l'attente de différentes étapes réglementaire, ce nouveau schéma n'est pas encore applicable car non remboursé ».

⇒ Commentaires et questions du CMG

Le Collège de la Médecine Générale est favorable au remplacement de la vaccination contre le méningocoque C par une vaccination tétravalente à 12 mois. Cette stratégie est justifiée par l'évolution de l'épidémiologie, les données de réponse immunitaire des vaccins tétravalents sur le sérogroupe C au moins équivalente à celle obtenue avec des vaccins monovalents méningococcique C et par les données de tolérance.

Le CMG approuve également la recommandation de la vaccination tétravalente chez tous les adolescents entre 11 et 14 ans, ainsi qu'un rattrapage vaccinal chez les 15-24 ans compte tenu de l'épidémiologie des sérotypes W et Y dans ces tranches d'âge.

Toutefois le CMG s'interroge sur la pertinence d'introduire une vaccination obligatoire par le tétravalent à 6 mois :

- Cette vaccination à 6 mois ne semble plus totalement justifiée pour le sérotype C dont l'incidence est actuellement très faible (5 cas de d'IIM C tout âge confondu en 2023). D'ailleurs la recommandation vaccinale d'une injection de vaccin contre les méningocoques C à 5 mois mise en place en 2016 devait être transitoire et réévaluée chaque année [8].

- Pour les sérotypes W et Y : On constate 16 cas d'IMM W et 7 cas d'IMM Y chez les moins de 1 an en 2023, un certain nombre de ces cas survenant avant l'âge de 6 mois.
- La mise en place efficace d'une vaccination par un tétravalent à l'âge de 12 mois (vaccination obligatoire), chez les 11-14 ans et en rattrapage jusqu'à 24 ans devrait permettre la mise en place rapide d'une immunité de groupe et une protection des plus jeunes.
- Un rendez-vous vaccinal supplémentaire à 6 mois dans un calendrier bien chargé représente une contrainte pour les parents et les soignants.
- L'ajout d'une dose vaccinale obligatoire à 6 mois nécessite de prévoir une cotation spécifique COD avec prise en charge à 100%.
- Le coût d'une dose de Nimenrix® à 6 mois correspondrait à environ **33 millions d'euros/an** (41,23 € * 800 000).

- ⇒ **Décider de cette vaccination obligatoire à 6 mois implique que le rapport bénéfice risque et le rapport coût efficacité soient décisifs pour prioriser cette stratégie par rapport à d'autres choix de santé publique.** Le CMG rappelle d'ailleurs que si cette décision était prise, la France serait le seul pays d'Europe, en dehors de Malte, à recommander 2 doses de vaccins tétravalents dans la première année de vie. Il est aussi à noter qu'aux USA la vaccination par ce vaccin n'est proposée qu'en 2 doses 11/12 ans et 16 ans, sans primo vaccination avant [9].
- ⇒ **Le CMG regrette que le rapport de la HAS ne contienne pas d'étude médico-économique réalisée en France.** Il s'étonne aussi qu'aucune concertation sur le sujet n'ait été prévue.
- ⇒ Le calendrier vaccinal 2024 n'introduit pas encore l'obligation de vaccination tétravalente ACWY à 6 mois. **Il reste possible d'ouvrir une concertation pour 2025.**

Document élaboré par le Groupe de travail sur la vaccination du CMG
Coordination des travaux : Pr Serge Gilberg

Références

[1] HAS. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques : révision de la stratégie contre les sérogroupes ACWY Et B.7 mars 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3502598/fr/recommandation-vaccinale-intitulee-strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-revision-de-la-strategie-contre-les-serogroupes-acwy-et-b

[2] - Santé publique France. Infections invasives à méningocoque : recrudescence de cas en France en 2023. [En ligne]. 2024 [cité le 16 avril 2024]. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2024/infections-invasives-a-meningocoque-recrudescence-de-cas-en-france-en-2023>

[3] - Base de données publique des médicaments. NIMENRIX. Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. 2012 [cité le 16 avril 2024]. Disponible : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h_direct_anx.htm#767_fr

[4] - Base de données publique des médicaments. MENQUADFI. Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. 2020 [cité le 16 avril 2024]. Disponible : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h_direct_anx.htm#1483_fr

[5] - Base de données publique des médicaments. MENVEO. Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. 2010 [cité le 16 avril 2024]. Disponible : <https://base-donne-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=68046787#>

[6] - Vaccination info service. "Méningites et septicémies à méningocoques". [En ligne]. 2024 [cité le 21 avril 2024]. Disponible sur : <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Meningites-et-septicemies-a-meningocoques>.

[7] - Base de données publique des médicaments. BEXSERO. Résumé des caractéristiques du produit. [En ligne]. 2013 [cité le 16 avril 2024]. Disponible : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h_direct_anx.htm#812_fr

[8] Haut Conseil de la santé Publique. Avis relatif à la vaccination antiméningococcique C. .9 décembre 2016

[9] <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-schedule-notes.html#note-mening>