

Réseau pancanadien de santé publique

Partenaires en santé publique

Pan-Canadian Public Health Network

Partners in Public Health

Recommandations concernant l'utilisation du vaccin multicomposant contre le méningocoque de sérogroupe B (4CMenB) au Canada : Déclaration *d'orientation commune*

Préparée par : Groupe de travail sur le projet pilote lié au
vaccin contre le méningocoque de sérogroupe B
Le 26 mars 2014

Also available in English under the title:
The Recommended Use of the Multicomponent Meningococcal B (4CMenB) Vaccine in Canada: *Common Guidance Statement*

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

Date de publication : Avril 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

Cat. : HP40-103/2014F-PDF
ISBN : 978-0-660-22021-5
Pub. : 140011

Table des matières

Introduction	8
Méthodes	9
Partie 1 – Déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur l'utilisation du vaccin 4CMenB	11
Caractéristiques et fardeau de la maladie	11
Maladie.....	11
Épidémiologie	11
<i>Fardeau international</i>	19
Caractéristiques du vaccin	20
<i>Préparations dont l'utilisation est autorisée au Canada</i>	20
<i>Efficacité potentielle et efficacité réelle</i>	21
<i>Immunité collective</i>	22
<i>Immunogénicité</i>	22
<i>Meningococcal Antigen Typing System (MATS)</i>	25
<i>Effets indésirables</i>	26
<i>Placebo contenant de l'aluminium</i>	28
<i>Administration du vaccin et calendrier de vaccination</i>	29
<i>Conditions d'entreposage</i>	30
<i>Contre-indications et précautions</i>	31
<i>Autres considérations</i>	31
Partie 2 – Cadre d'analyse pour un programme d'immunisation au moyen du vaccin 4CMenB	34
Stratégies d'immunisation	34
But et objectifs d'un programme d'immunisation au moyen du vaccin 4CMenB.....	34
<i>Stratégies d'utilisation du vaccin 4CMenB</i>	35
<i>Risque de remplacement de séro groupe</i>	37
Calendrier	38
<i>Calendriers de vaccination</i>	38
<i>Introduction du vaccin conjugué avec ou sans rattrapage</i>	39
<i>Stratégie nationale, provinciale ou régionale</i>	40
Coûts et avantages sociaux et économiques	40
Incidence, coût et rapport coût/efficacité de diverses stratégies d'immunisation.....	40
<i>Caractéristiques des modèles de simulation</i>	41
<i>Incidence des diverses stratégies sur le fardeau de la maladie</i>	47
<i>Coût des diverses stratégies</i>	49
<i>Rapport coût/efficacité de diverses stratégies</i>	53
Faisabilité et acceptabilité	55
<i>Acceptabilité de la vaccination contre le méningocoque de séro groupe B</i>	55
<i>Faisabilité de la vaccination contre le méningocoque de séro groupe B</i>	56

Évaluation du programme	59
Évaluation de l'efficacité du vaccin	59
Évaluation de la sécurité des vaccins	61
Évaluation de l'acceptabilité du programme	62
Autres questions de recherche	63
Autres considérations	64
Considérations éthiques	64
Considérations d'équité	65
Considérations politiques	65
Recommandations	65
Recommandation globale	72
Qui devrait recevoir le vaccin?	72
Ce vaccin devrait-il être ajouté au calendrier d'immunisation systématique?	72
Conclusion	72
Remerciements	74
Références	75

Liste des figures

FIGURE 1 - INCIDENCE DE LA MÉNINGOCOCCIE INVASIVE POUR 100 000 CANADIENS SELON LE SÉROGROUPE ET L'ANNÉE, DE 1995 À 2011. ⁸	12
FIGURE 2 - MOYENNE DES CAS DE MÉNINGOCOCCIE INVASIVE SIGNALÉS AU CANADA PAR SÉROGROUPE ET PROVINCE OU TERRITOIRE DE 2007 À 2011. ⁸	15
FIGURE 3 - MOYENNE DES CAS DE MÉNINGOCOCCIE INVASIVE SIGNALÉS AU CANADA PAR SÉROGROUPE ET GROUPE D'ÂGE DE 2007 À 2011. ⁸	15
FIGURE 4 - RÉPARTITION SELON L'ÂGE DES CAS DE MÉNINGOCOCCIE INVASIVE SIGNALÉS CHEZ LES NOURRISSONS DE MOINS D'UN AN AU CANADA DE 2005 À 2011 PAR SÉROGROUPE ET ÂGE, EN MOIS. ⁸	18

Liste des tableaux

TABLEAU 1 - RÉSUMÉ DES PROGRAMMES ACTUELS DE VACCINATION CONTRE MÉNINGOCOQUE AU CANADA, 2011. .	13
TABLEAU 2 - RÉSUMÉ DE L'ÉPIDÉMILOGIE DE LA MÉNINGOCOCCIE INVASIVE AU CANADA PAR SÉROGROUPE EN 2011, ET ENTRE 2007-2011. ⁸	14
TABLEAU 3 - INCIDENCE ANNUELLE MOYENNE (POUR 100 000 HABITANTS) DU SÉROGROUPE B DE MÉNINGOCOCCIE INVASIVE AU CANADA PAR GROUPE D'ÂGE ET PROVINCE OU TERRITOIRE, DE 2007 À 2011. ⁸	16
TABLEAU 4 - MOYENNE ANNUELLE DU NOMBRE DE CAS DE MÉNINGOCOCCIE INVASIVE DU SÉROGROUPE B SIGNALÉS AU CANADA PAR GROUPE D'ÂGE ET PROVINCE OU TERRITOIRE, DE 2007-2011. ⁸	16
TABLEAU 5 - OBJECTIFS ET CALENDRIERS POUR UN PROGRAMME D'IMMUNISATION UTILISANT LE VACCIN MULTICOMPOSANT CONTRE LE MENINGOCOQUE DE SERO GROUPE B AU CANADA (4CMENB).....	39
TABLEAU 6 - STRUCTURE DES MODÈLES ET PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES.....	44
TABLEAU 7 - IMPACTS SANITAIRES DES SCÉNARIOS DE BASE DANS LES DIFFÉRENTS MODÈLES.....	48
TABLEAU 8 - COÛT D'ACHAT DU VACCIN MÉNINGOCOCCIQUE PROTÉINIQUE POUR L'IMMUNISATION D'UNE COHORTE DE NAISSANCES PAR PROVINCE.....	48
TABLEAU 9 - COÛT D'ACHAT DU VACCIN MÉNINGOCOCCIQUE PROTÉINIQUE POUR L'IMMUNISATION DE RATTRAPAGE DES ENFANTS ÂGÉS ENTRE 1 ET 4 ANS PAR PROVINCE (X 1 000 \$).....	51
TABLEAU 10 - COÛT D'ACHAT DU VACCIN MÉNINGOCOCCIQUE PROTÉINIQUE POUR L'IMMUNISATION D'UNE COHORTE D'ADOLESCENTS PAR PROVINCE (X 1 000 \$).....	51
TABLEAU 11 - COÛT D'ACHAT DU VACCIN MÉNINGOCOCCIQUE PROTÉINIQUE POUR L'IMMUNISATION DE RATTRAPAGE DES PERSONNES ÂGÉS ENTRE 13 ET 19 ANS PAR PROVINCE (X 1 000 \$).....	52
TABLEAU 12 - COÛT-EFFICACITÉ DES SCÉNARIOS DE BASE DANS LES DIFFÉRENTS MODÈLES .	54
TABLEAU 13 - ENJEUX DES SCÉNARIOS ENVISAGÉS POUR LA VACCINATION CONTRE LE MÉNINGOCOQUE DE SÉROGROUPE B.....	57

Liste des abréviations

4CMenB	Vaccin multicomposant contre le méningocoque du séro groupe B
ABS _h	Activité bactéricide du sérum humain
Agence	Agence de la santé publique du Canada
CCI	Comité canadien sur l'immunisation
CIQ	Comité d'immunisation du Québec
CLSC	Centre local de services communautaires (Québec)
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CIMRI	Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
CMG	Concentration moyenne géométrique
DCaT-HBV-VPI-Hib	Vaccin antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire, antipoliomyélitique inactivé, anti- <i>Haemophilus influenzae</i> de type b et antihépatitique B
DCaTP-Hib	Vaccin antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire, anti- <i>Haemophilus influenzae</i> de type b et antipoliomyélitique inactivé
ECR	Essai comparatif randomisé
EIG	Effet indésirable grave
ELISA	Essai immunoenzymatique
ET	Écart-type
fHbp	Protéine de liaison au facteur H
GNA	Antigène de <i>Neisseria</i> dérivé du génome
GTPPMB	Groupe de travail sur un projet pilote lié au vaccin contre le méningocoque de séro groupe B
IC	Intervalle de confiance
IgG	Immunoglobuline G
IM	Intramusculaire
IMPACT	Programme canadien de surveillance active de l'immunisation
LI	Limite inférieure
MATS	Meningococcal Antigen Typing System (système de typage antigénique des méningocoques)
MenACWY-CRM	Vaccin conjugué contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W-135 et Y
MGT	Moyenne géométrique des titres
MI	Méningococcie invasive
MK	Maladie de Kawasaki
MLST	Typage génomique multilocus
NadA	Adhésine A de <i>Neisseria</i>
N-CAM	Molécule d'adhérence cellulaire neuronale
NHBA	Antigène de liaison à l'héparine de <i>Neisseria</i>
<i>N. Meningitidis</i>	<i>Neisseria Meningitidis</i>
NZ	Nouvelle-Zélande

OMP	Protéines de membrane externe des méningocoques
OMV	Vésicule de membrane externe
PorA	Porine A
rMenB	Vaccin recombinant contre le méningocoque B
ROR	Vaccin antirougeoleux, antiourlien et antirubéoleux
RORV	Vaccin antirougeoleux, antiourlien, antirubéoleux et antivaricelleux
TS	Type de séquence
VCMC-Hib	Vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C et l' <i>Haemophilus influenzae</i> de type b

Introduction

La méningococcie invasive (MI) est une maladie aiguë et grave due à la bactérie *Neisseria meningitidis*. Le plus souvent, les sujets infectés sont des porteurs de la maladie, c'est-à-dire qu'ils ne présentent aucun symptôme bien que la bactérie soit présente sur la muqueuse du nez ou de la gorge. Une personne peut être porteuse de la même souche de la bactérie pendant six mois tout en demeurant en bonne santé et asymptomatique. La MI est une forme grave d'infection qui se produit lorsque la bactérie pénètre dans des sites corporels normalement stériles, tels que la circulation sanguine et le liquide céphalorachidien. Le plus souvent, la MI mène à une méningite ou à une septicémie, ou à une combinaison de ces deux affections. Cela se produit habituellement peu de temps après l'exposition initiale à l'organisme.

Au Canada, quatre sérogroupes B, C, W-135 et Y sont responsables de la majorité des cas de méningococcie, l'incidence variant en fonction du sérotype du méningocoque, de l'âge des personnes touchées, de la zone géographique et de la période de l'année. Depuis 1993, la plupart des cas d'infection sont attribuables aux sérogroupes B et C.¹ Ces quelques dernières années, l'incidence de l'infection due au sérotype C a fortement diminué, en raison de l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque de ce sérotype dans les programmes d'immunisation systématique.

La vaccination est le moyen le plus efficace pour prévenir la MI. Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommandait auparavant l'utilisation des vaccins polysaccharidiques capsulaires disponibles : trois vaccins méningococciques conjugués monovalents pour le sérotype C (Menjugate[®], Neis Vac-C[®] et Meningitec^{MC}), deux vaccins méningococciques conjugués quadrivalents pour les sérotypes A, C, Y et W-135 (Menactra[®] et Menveo^{MC}) et un vaccin méningococcique polysaccharidique quadrivalent ACYW-135 (Menomune[®]) pour la prévention de la MI de sérotypes A, C, W-135 et Y. En mars 2013, Santé Canada a publié un avis de conformité pour un nouveau vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque de sérotypes A, C, Y et W-135 (Nimenrix^{MC}).

Bexsero[®] (Novartis Vaccines) est un nouveau vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérotype B (4CMenB). Le 4CMenB est le premier vaccin à prévenir les maladies invasives dues au sérotype B. Il a été créé par l'intermédiaire d'un processus de vaccinologie inverse. Dans le cadre de ce processus, on définit et on développe les cibles potentielles du vaccin (c.-à-d. les antigènes) au moyen du séquençage du génome du méningocoque du sérotype B.²⁻⁴ Le vaccin protège donc uniquement contre les souches qui expriment des antigènes contenus dans le vaccin à des degrés suffisants. De plus, une importante proportion (mais non la totalité) de souches du sérotype B exprime les antigènes contenus dans le vaccin; ces derniers ne sont pas propres au sérotype B et

peuvent être exprimés par d'autres sérogroupes du méningocoque. Une description détaillée des antigènes du vaccin et du processus de mise au point des vaccins est présentée dans l'examen documentaire, *Revue de la littérature sur la méningococcie invasive du séro groupe B : épidémiologie, caractéristiques du vaccin multicomposant contre le méningocoque du séro groupe B et autres facteurs à prendre en considération* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php>).

Le présent document offre une mise à jour des données épidémiologiques sur la MI au Canada et fournit les données disponibles sur l'efficacité théorique et pratique, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin 4CMenB. Il passe également en revue les questions afférentes à la mise en œuvre, à l'évaluation et à la surveillance des programmes de vaccination et cerne les lacunes en matière de données probantes ainsi que les besoins en matière de recherche. Ce document d'orientation contient la totalité des recommandations du CCNI pour l'utilisation du vaccin 4CMenB ainsi que des considérations générales sur les programmes de vaccination.

Méthodes

En juin 2012, à la lumière d'un projet émanant du groupe de travail sur la Stratégie nationale d'immunisation, le Comité directeur sur les maladies transmissibles et infectieuses a approuvé la création d'un nouveau groupe de travail temporaire sur un projet pilote concernant le vaccin contre le méningocoque de séro groupe B. Ce groupe de travail était chargé d'élaborer des lignes directrices sur l'utilisation de ce vaccin en intégrant des recommandations scientifiques et techniques accompagnées de recommandations touchant les programmes et les politiques.

Le projet pilote avait pour objectifs de tester, de démontrer et d'évaluer un moyen potentiel d'améliorer le processus d'élaboration d'un document d'*orientation commune* pour les nouveaux vaccins au Canada.

Les travaux liés à l'élaboration par le CCNI de recommandations sur l'utilisation du vaccin multicomposant contre le méningocoque de séro groupe B ont été lancés par le groupe de travail sur la méningococcie invasive du CCNI. En août 2012, ce groupe de travail a été affecté au groupe de travail créé pour le projet pilote concernant ce vaccin, qui regroupait des représentants du CCNI et du Comité canadien sur l'immunisation ainsi que des experts canadiens sur la MI, afin de produire le document d'*orientation commune* définitif.

Ont été effectués une recherche et des examens documentaires exhaustifs en vue d'obtenir des données probantes au sujet du vaccin 4CMenB, notamment en matière d'innocuité, d'immunogénicité, d'utilité et d'efficacité du vaccin, de calendriers de vaccination, de populations cibles et d'autres aspects de la stratégie globale d'immunisation. En outre, le fardeau de la MI au Canada a été examiné. En prévision de l'absence de données en matière d'utilité ou d'efficacité du nouveau vaccin

4CMenB, on a mis en place un processus similaire pour le vaccin OMV NZ (MeNZB^{MC}, Novartis Vaccines, anciennement Chiron), un composant du vaccin 4CMenB pour lequel on dispose de données relatives à l'efficacité. Santé publique Ontario a réalisé la synthèse des connaissances, sous la supervision du GTPPMB. À la suite d'une évaluation critique de chacune des études, on a préparé des tableaux récapitulatifs contenant l'évaluation de la qualité des données probantes à l'aide de la hiérarchie méthodologique du CCNI. À l'issue d'un examen approfondi des données probantes et de consultations, le GTPPMB a proposé des recommandations provisoires, en attente de l'avis de conformité pour l'autorisation de mise sur le marché au Canada. La synthèse des connaissances et son examen sont disponibles dans leur intégralité et mis à jour par l'Agence de la santé publique du Canada (l'Agence).

On a utilisé le cadre d'analyse établi pour les programmes d'immunisation au Canada⁵ pour préparer et rédiger les chapitres qui suivent, terminés en décembre 2013, en se fondant sur la déclaration provisoire du CCNI, afin d'appuyer les considérations programmatiques :

- Stratégies d'immunisation
- Coûts et bénéfices sociaux et économiques
- Faisabilité et acceptabilité du programme
- Évaluation du programme et recherche
- Autres considérations
- Programme d'immunisation recommandé

Le Dr Philippe De Wals a préparé les chapitres portant sur les stratégies de l'immunisation et les coûts et avantages sociaux et économiques, alors que l'Agence s'est chargé de la section sur l'évaluation du programme et recherche.

La synthèse complète des connaissances et la revue de la littérature pour l'acceptabilité, la faisabilité et les considérations éthiques pour l'utilisation du vaccin contre le méningocoque de séro groupe B ont été rédigées par la D^{re} Eve Dubé et maintenues par l'Agence.

La déclaration du CCNI (partie 1) et les chapitres afférents aux considérations programmatiques (partie 2) ont été regroupés pour former l'*orientation commune* sur l'utilisation recommandée du vaccin multicomposant contre le méningocoque de séro groupe B (4CMenB) au Canada.

Partie 1 – Déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) sur l'utilisation du vaccin 4CMenB

Caractéristiques et fardeau de la maladie

Maladie

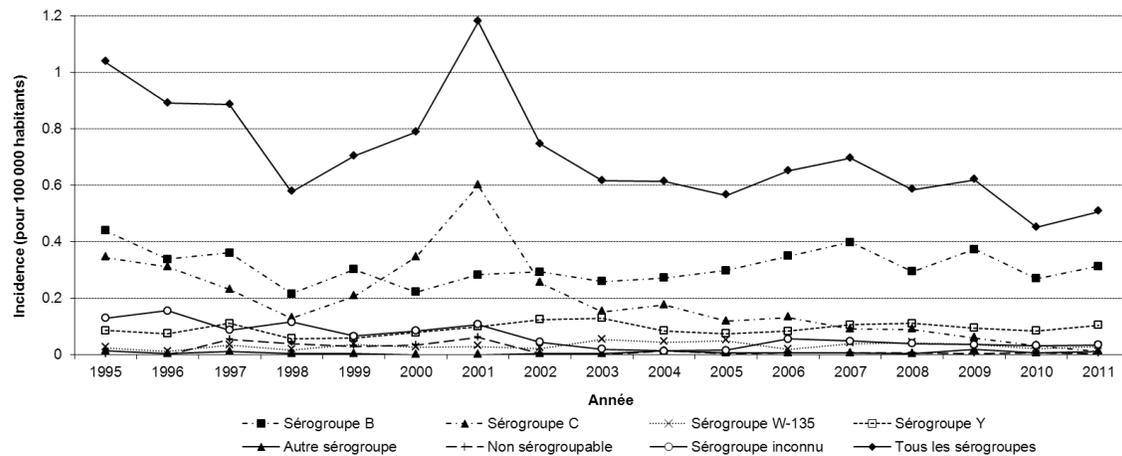
La MI est une maladie aiguë et grave due à la bactérie *Neisseria meningitidis*. Ce pathogène potentiellement grave colonise jusqu'à 10 % des personnes en santé. On peut classer les méningocoques en fonction de la réactivité immunologique au polysaccharide capsulaire dans 12 sérogroupe différents, parmi lesquels 5 (A, B, C, W-135 et Y) sont le plus souvent liés à la MI dans le monde. On peut encore les classer en sérotypes et en sous-types sérologiques en fonction de la réactivité immunologique de leurs protéines de membrane externe (OMP). On a recours à la caractérisation au moyen de méthodes axées sur la détermination des séquences nucléotidiques, comme le séquençage génétique des gènes *porA* et *porB* pour remplacer ou compléter les classifications axées sur la sérologie.

Épidémiologie

La MI se caractérise habituellement par une maladie fébrile aiguë d'apparition soudaine associée à des caractéristiques de méningite ou de septicémie (méningococcémie), ou les deux, et à une éruption cutanée sans blancheur caractéristique. Le taux de mortalité globale est d'environ 10 %, et jusqu'à un tiers des survivants conservent des séquelles durables, notamment une perte d'audition, diverses atteintes neurologiques et l'amputation de doigts ou de membres.^{6,7} Tous les cas probables et confirmés de MI sont signalés à l'Agence par l'intermédiaire de son Système national de surveillance améliorée des MI. Les laboratoires de santé publique ou d'hôpitaux à l'échelle provinciale/territoriale envoient tous les isolats de méningocoques au Laboratoire national de microbiologie de l'Agence aux fins de caractérisation des souches, notamment la confirmation du sérogroupe et l'établissement du sérotype, du sous-type sérologique et du type de séquence ou du complexe clonal.

Cependant, bien que la MI soit signalée à longueur d'année, il y a une grande différence d'incidence sur les plans géographique et temporel, la majorité des cas étant déclarés entre novembre et mars. Comme l'indique la [Figure 1](#), l'incidence annuelle de la maladie au Canada s'est étendue de 0,45 à 1,18 cas pour 100 000 habitants de 1995 à 2011.⁸ Entre 2007 et 2011, 192 cas de MI ont été signalés en moyenne chaque année au Canada, soit une incidence moyenne de 0,57 cas pour 100 000 habitants par année.⁸

Figure 1 – Incidence de la méningococcie invasive pour 100 000 Canadiens selon le sérotype et l'année, de 1995 à 2011⁽⁸⁾



Au Canada, les sérotypes B, C, W-135 et Y sont responsables de la majorité des cas de MI. À la suite d'éclotions multifocales de cas imputables au sérotype C à la fin des années 1990 et au début des années 2000, on a mis en œuvre des programmes de vaccination par des vaccins conjugués contre le méningocoque du sérotype C dans l'ensemble des provinces/territoires entre 2002 et le début de l'année 2007 (Tableau 1), ce qui a entraîné une importante baisse de l'incidence des cas du sérotype C dans tous les groupes d'âge et toutes les régions.^{7,9-29} Avec la baisse de l'incidence du sérotype C, la part des cas de MI du sérotype B signalée est devenue la plus importante au Canada (62 % attribuables au sérotype B contre 2 % attribuables au sérotype C en 2011).⁸ De 2007 à 2011, l'incidence du sérotype B a légèrement fluctué, soit entre 0,27 et 0,4 cas pour 100 000 habitants par an.⁸

Tableau 1 – Résumé des programmes actuels de vaccination contre le méningocoque au Canada, 2011

Province/ territoire	Année de mise en œuvre initiale du programme systématique conjugué contre le méningocoque C	Calendrier actuel de vaccination des nourrissons au moyen du vaccin conjugué contre le méningocoque C	Calendrier actuel de vaccination des adolescents au moyen du vaccin conjugué contre le méningocoque C (C) ou du vaccin conjugué contre le méningocoque ACYW-135 (Q)*
C.-B.	2003	2, 12 mois (depuis 2005)	(C) 6 ^e année (depuis 2003)
Alb.	2002	2, 4, 12 mois (depuis 2007)	(Q) 9 ^e année (depuis 2011)
Sask.	2004	12 mois (depuis 2004)	(Q) 6 ^e année (depuis 2011)
Man.	2004	12 mois (depuis 2009)	(C) 4 ^e année (depuis 2004)
Ont.	2004	12 mois (depuis 2004)	(Q) 7 ^e année (depuis 2009)
Qc	2002	12 mois (depuis 2002)	(C) 9 ^e année (depuis 2013)
T.-N.-L.	2005	12 mois (depuis 2005)	(Q) 4 ^e année (depuis 2007)
N.-B.	2004	12 mois (depuis 2004)	(Q) 9 ^e année (depuis 2007)
N.-É.	2005	12 mois (depuis 2005)	(C) 7 ^e année (depuis 2010)
Î.-P.-É.	2003	12 mois (depuis 2003)	(Q) 9 ^e année (depuis 2006)
Yn	2005	2, 12 mois (depuis 2009)	(C) 6 ^e année (depuis 2006)
T.N.-O.	2004	2, 12 mois (depuis 2004)	(C) 9 ^e année (depuis 2008)
Nt	2007	12 mois (depuis 2007)	(C) 9 ^e année (depuis 2006)

**Seules sont présentées les dates de lancement des programmes de vaccination actuels des adolescents contre le méningocoque. La plupart des provinces/territoires offraient au départ des vaccins conjugués contre le méningocoque C aux adolescents par l'intermédiaire de programmes systématiques ou de programmes de rattrapage entre 2002 et 2005.*

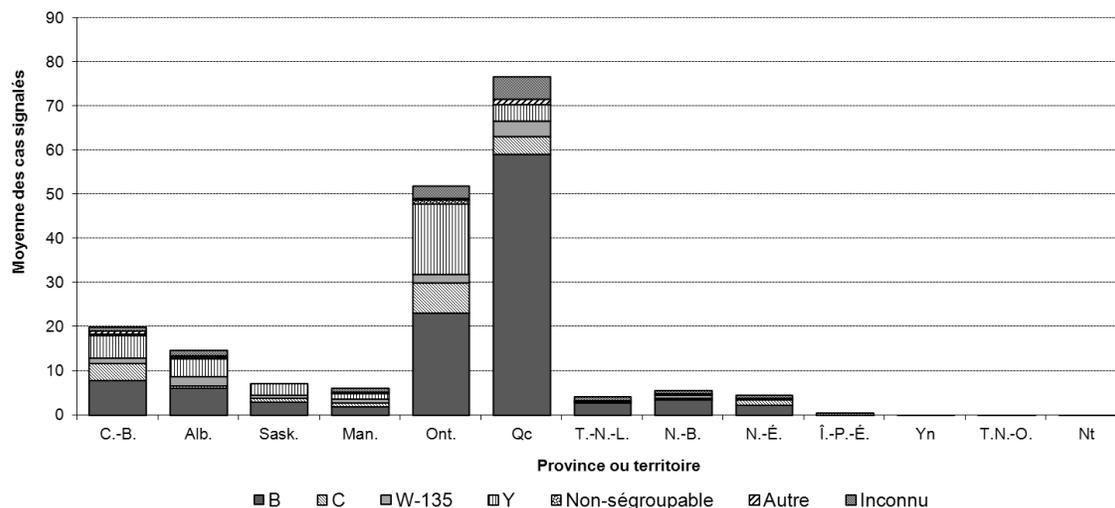
Le [Tableau 2](#) présente le nombre de cas signalés et l'incidence de la MI par sérotype en 2011, ainsi que le nombre de cas moyen entre 2007 et 2011. Il indique également l'âge médian et le rapport de létalité de la MI par sérotype de 2007 à 2011.

Tableau 2 – Résumé de l'épidémiologie de la méningococcie invasive au Canada par séro groupe en 2011 et entre 2007-2011⁽⁸⁾

Sérogroupe	2011		2007 à 2011			
	Nombre de cas	Incidence (cas pour 100 000 habitants)	Moyenne annuelle du nombre de cas (étendue)	Incidence annuelle moyenne (cas pour 100 000 habitants)	Âge médian (années)	Rapport de létalité
A	0	0	0,2 (de 0 à 1)	0	16	0 %
B	108	0,31	111 (de 92 à 131)	0,33	16	6,0 %
C	4	0,01	19 (de 4 à 30)	0,06	44,5	15,3 %
W-135	10	0,03	11,2 (de 7 à 14)	0,03	38	8,5 %
Y	36	0,10	33,8 (de 29 à 37)	0,10	47	12,1 %
Autre	4	0,01	3 (de 1 à 6)	0,01	34	0 %
Non sérogroupable	1	0	1,6 (de 1 à 2)	0	28	10,0 %
Inconnu	12	0,04	12,8 (de 11 à 16)	0,04	16,5	8,2 %
Tous les sérogroupe	175	0,51	192,4 (de 154 à 229)	0,57	20	8,2 %

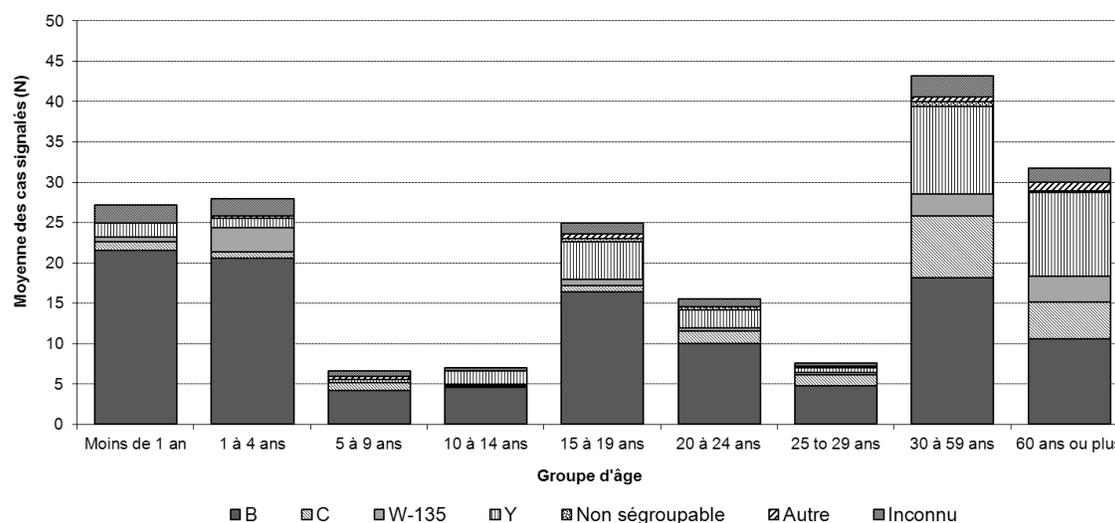
Comme l'indique la [Figure 2](#), il existe des différences géographiques en matière de répartition des sérogroupe de la MI dans l'ensemble du Canada. L'incidence de MI la plus élevée et la MI propre au séro groupe B sont visibles au Québec, où 77 % des cas en moyenne étaient attribuables au séro groupe B de 2007 à 2011.⁸ Dans les autres provinces, la répartition des sérogroupe était variable. Le séro groupe B représentait de 25 à 77 % des cas en moyenne entre 2007 et 2011, selon la région.⁸ Très peu de cas ont été signalés dans les trois territoires et à l'Île-du-Prince-Édouard (de zéro à deux cas par an) de 2007 à 2011, ce qui entraîne parfois des taux élevés qu'il faut interpréter avec précaution.⁸

Figure 2 – Moyenne des cas de méningococcie invasive signalés au Canada par sérotype et province/territoire de 2007 à 2011⁽⁸⁾



La répartition des sérotypes de MC varie également en fonction de l'âge. Les cas du sérotype Y possédaient l'âge médian le plus élevé, de 2007 à 2011 (47 ans), suivis du sérotype C (44,5 ans) et du sérotype W-135 (38 ans). Comme l'indique la [Figure 3](#), la part de cas attribuables au sérotype B baisse avec l'âge alors qu'à l'inverse, la part de cas attribuables aux sérotypes C et Y a tendance à augmenter avec l'âge.

Figure 3 – Moyenne des cas de méningococcie invasive signalés au Canada par sérotype et groupe d'âge de 2007 à 2011⁽⁸⁾



L'incidence du sérotype B demeure faible et la plus élevée chez les nourrissons de moins d'un an, avec un taux d'incidence propre à l'âge de 5,8 cas pour 100 000 habitants en 2011, suivi des enfants âgés de 1 à 4 ans (1,4 cas pour

100 000 habitants) et des adolescents âgés de 15 à 19 ans (0,7 cas pour 100 000 habitants).⁸ Dans le [Tableau 3](#), on peut voir que même si les taux d'incidence du séro groupe B suivent des tendances similaires dans les provinces/territoires, l'incidence du séro groupe B chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans était particulièrement élevée au Québec par rapport à d'autres régions (2,6 cas pour 100 000 habitants en 2011).⁸

Tableau 3 - Incidence annuelle moyenne (pour 100 000 habitants) du séro groupe B de méningococcie invasive au Canada par groupe d'âge et province/territoire, de 2007 à 2011⁽⁸⁾

P/T	Moins de 1 an	1 à 4 ans	5 à 9 ans	10 à 14 ans	15 à 19 ans	20 à 24 ans	25 à 29 ans	30 à 59 ans	60 ans ou plus	Tous les âges
C.-B.	5,02	0,35	0,18	0	0,21	0,33	0,13	0,10	0,09	0,18
Alb.	3,61	0,65	0,10	0,09	0,08	0,28	0,06	0,10	0	0,17
Sask.	10,37	1,19	0,94	0	0	0	0	0,05	0,10	0,29
Man.	0	1,34	0	0	0,22	0,22	0,48	0,08	0	0,16
Ont.	3,02	0,78	0,06	0,10	0,23	0,29	0,09	0,10	0,10	0,18
Qc	11,95	3,05	0,57	0,71	2,57	1,01	0,53	0,20	0,36	0,76
T.-N.-L.	16,38	6,28	0	0	0,60	0	0,70	0,09	0,17	0,55
N.-B.	5,38	4,16	0,53	0,50	0,42	0,43	0	0,24	0,24	0,48
N.-É.	2,3	0,58	0,42	0,76	0,34	0,30	0	0,15	0,19	0,26
Î.-P.-É.	0	0	0	0	0	0	0	0	0,65	0,14
Yn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T.N.-O.	0	7,51	0	0	0	0	0	0	0	0,45
Nt	24,66	0	0	0	0	0	0	0	0	0,60
Canada	5,78	1,40	0,23	0,23	0,73	0,43	0,21	0,12	0,16	0,33

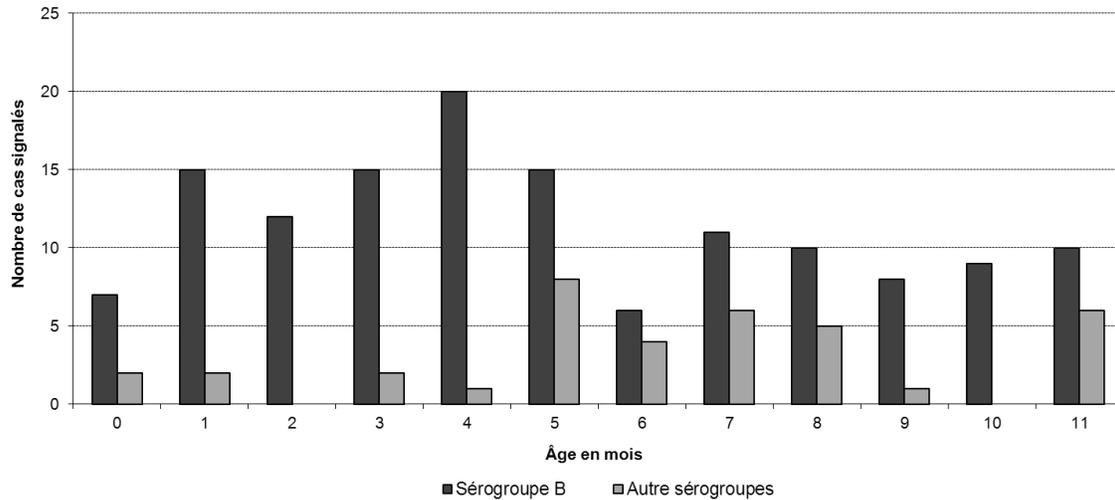
Entre 2007 et 2011, 111 cas de MI du séro groupe B ont été signalés en moyenne chaque année au Canada. Comme l'indique le [Tableau 4](#), au cours de cette période, le plus grand nombre de cas a été signalé au Québec et chez les enfants âgés de moins de cinq ans.⁸

Tableau 4 – Moyenne annuelle du nombre de cas de méningococcie invasive du sérotype B signalés au Canada par groupe d'âge et province/territoire, de 2007 à 2011⁽⁸⁾

P/T	Moins de 1 an	1 à 4 ans	5 à 9 ans	10 à 14 ans	15 à 19 ans	20 à 24 ans	25 à 29 ans	30 à 59 ans	60 ans ou plus	Tous les âges
C.-B.	2,2	0,6	0,4	0	0,6	1	0,4	2	0,8	8
Alb.	1,8	1,2	0,2	0,2	0,2	0,8	0,2	1,6	0	6,2
Sask.	1,4	0,6	0,6	0	0	0	0	0,2	0,2	3
Man.	0	0,8	0	0	0,2	0,2	0,4	0,4	0	2
Ont.	4,2	4,4	0,4	0,8	2	2,6	0,8	5,6	2,4	23,2
Qc	10,4	10,2	2,2	3	12,8	5	2,8	6,8	6	59,2
T.-N.-L.	0,8	1,2	0	0	0,2	0	0,2	0,2	0,2	2,8
N.-B.	0,4	1	0,2	0	0,2	0,2	0	0,8	0,4	3,6
N.-É.	0,2	0,2	0,2	0,4	0,2	0	0	0,6	0,4	2,4
Î.-P.-É.	0	0	0	0	0	0	0	0	0,2	0,2
Yn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T.N.-O.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,2
Nt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,2
Canada	21,6	20,6	4,2	4,6	16,4	10	4,8	18,2	10,6	111

Comme l'indique la [Figure 4](#), de 2005 à 2011, 61 % des cas de MI du sérotype B chez les enfants âgés de moins d'un an survenaient au cours des 6 premiers mois de leur vie.⁸

Figure 4 – Répartition selon l'âge des cas de méningococcie invasive signalés chez les nourrissons de moins d'un an au Canada de 2005 à 2011 par sérotype et âge en mois⁸



Caractérisation antigénique et génétique de la méningococcie invasive du sérotype B par les méthodes systématiques actuelles

De 2007 à 2011, parmi les cas confirmés par culture ou par réaction de polymérisation en chaîne, 85 % étaient confirmés par culture, 10 % par réaction de polymérisation en chaîne et 5 % par les deux (méthode de confirmation non établie dans 3 % des cas). Au Canada, on caractérise les isolats de méningocoque de sérotype B au moyen du sérotypage et du sous-typage sérologique à l'aide d'anticorps monoclonaux³⁰ de détermination du génotype de l'antigène PorA;^{31,32} et de classification du typage génomique multilocus (MLST) en type de séquence et en complexes clonaux, conformément aux méthodes élaborées sur le site Web de typage génomique multilocus de *Neisseria meningitidis* (<http://neisseria.org/>).

L'analyse des isolats du sérotype B de 2001 à 2011 a révélé une importante hétérogénéité des caractéristiques antigéniques et génétiques des souches en circulation dans l'ensemble du pays, à l'exception du Québec et du Nouveau-Brunswick.^{33,34} Au Nouveau-Brunswick, une augmentation de la MI de 2008 à 2011 était attribuable à un clone de la souche ST-154 de méningocoque de sérotype B, caractérisé comme le virus B:4:P1.4, génotype de l'antigène PorA P1.7-2,4,37 (membre du complexe clonal ST-41/44). À l'extérieur du Nouveau-Brunswick, ce clone n'était pas courant : en Ontario, il représentait seulement 5 % de l'ensemble des isolats de méningocoque invasif de sérotype B, entre 2001 et 2010.³³ Au Québec, la majorité (76 %) des isolats du sérotype B appartenait à une souche très homogène du complexe clonal ST-269, dont 92 % étaient de la souche ST-269 et 86 % exprimaient le génotype de l'antigène PorA P1.19-1, 15-11, 36.^{24,34} À l'inverse, en Ontario, des 20 isolats qui appartenait au complexe clonal ST-269 recueillis entre 2001 et 2010, on a recensé 7 types de séquences différentes et 11 génotypes de l'antigène PorA différents.³³

Comparativement à l'antigène PorA de type P1.4 contenu dans le vaccin 4CMenB, parmi les cas du sérotype B déclarés de 2007 à 2011, 8,5 % étaient attribuables aux souches qui exprimaient cet antigène. On a observé des différences entre les provinces/territoires. Le type P1.4 était le plus souvent signalé dans les Provinces Maritimes (de 33 à 83 % des cas selon la province), mais rarement dans d'autres provinces comme au Québec (1 %), et jamais au Manitoba et dans les territoires. On a également remarqué des différences au sein des groupes d'âge, le type P1.4 ayant été plus souvent signalé chez les enfants âgés de 1 à 4 ans (14 % des cas du sérotype B) et moins souvent chez les adolescents âgés de 15 à 19 ans (4 % des cas du sérotype B).

Résultats concernant la méningococcie invasive du sérotype B

Entre 2007 et 2011, 8,2 % des cas signalés à l'échelle nationale ont été mortels. Le taux de mortalité variait en fonction du sérotype, le sérotype C affichant le taux le plus élevé, soit 15,3 %, et le sérotype B le taux le plus faible, soit 6 % ([Tableau 2](#)).

Quelques études se sont penchées tout particulièrement sur le pronostic des infections par le méningocoque de sérotype B. Une étude dirigée dans le cadre du Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) a démontré que 413 cas du sérotype B confirmés en laboratoire avaient été hospitalisés au Canada entre 2002 et 2011.⁶ La durée moyenne des séjours à l'hôpital relevée dans cette étude était de 11,2 jours, et 60,5 % des cas ont dû être soignés en unité de soins intensifs (USI). Parmi les cas admis en USI, 45 % ont dû avoir recours à la ventilation assistée et 36 % à une aide liée à la tension artérielle sous forme d'inotropes. Sur 391 survivants, 19 % ont souffert d'au moins une séquelle attribuable à leur infection au moment de leur sortie ou peu après, 23 % desquels ont dû avoir recours à des mesures de réadaptation pour patients hospitalisés. Parmi les séquelles signalées le plus couramment, citons la surdité (7,2 %), des lésions cutanées cicatricielles (6,4 %), l'amputation (3,8 %), des séquelles neurologiques (3,6 %), des convulsions (2,6 %) et un dysfonctionnement des glandes surrénales (2 %). Cette étude ne comprenait aucun résultat à long terme. Toutefois, une étude cas-témoins réalisée sur 245 survivants de méningococcie du sérotype B, au Royaume-Uni, a fait état de déficiences majeures entraînant une incapacité dans un dixième des cas, et d'au moins une déficience des fonctions physiques, cognitives et psychologiques, outre le fardeau que représentent les déficiences de la mémoire et les problèmes de fonction exécutive chez environ un tiers des survivants.^{6,9}

Fardeau international

Tout comme au Canada, la MI est endémique dans de nombreux pays du monde³⁵, la répartition des sérotypes variant toutefois selon la région. En Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande, le sérotype le plus fréquemment signalé est le sérotype B, suivi du C, bien que de récentes augmentations du sérotype Y aient été signalées dans certaines régions d'Europe.³⁵ Aux États-Unis, les sérotypes B et C sont signalés le plus souvent, suivis de près par le sérotype Y. La répartition des

sérogroupe varie en Amérique du Sud; et même si le sérogroupe B, suivi du C, prédomine dans de nombreux pays, les sérogroupe W-135 et Y comptent pour une importante part dans d'autres.³⁵ On dispose de peu de données concernant l'épidémiologie endémique en Asie.³⁵ La région la plus touchée d'Afrique, une zone de l'Afrique subsaharienne appelée la « ceinture de méningite » qui s'étend du Sénégal à l'Éthiopie, est touchée par d'importantes éclosions du sérogroupe A chaque année, bien que le sérogroupe W-135 prédomine également depuis quelques années.^{35,36,37} En 2011, plusieurs pays situés dans la ceinture de méningite ont signalé, comme dans le passé, un taux faible de cas confirmés de MI par suite de l'introduction de programmes nationaux de vaccins conjugués de type sérogroupe A.^{35,38}

Au cours des quelques dernières décennies, des éclosions du sérogroupe B ont été signalées dans le monde, notamment aux États-Unis (Oregon), en Nouvelle-Zélande, en Norvège, au Chili, à Cuba, en France, en Uruguay, en Espagne, au Japon et au Brésil.^{16,35,39-48} Pour répondre à des éclosions précises, plusieurs vaccins contre le méningocoque du sérogroupe B comprenant des vésicules de membrane externe (OMV) ont été produits sur mesure et utilisés dans le cadre de diverses éclosions du sérogroupe B, et ont été efficaces, notamment VA-MENGO-BC[®], utilisé à Cuba pendant les années 1980 et en Uruguay en 2001; MenBvac[®], utilisé en Norvège pendant les années 1970 et 1980 et en France de 2006 à 2009; et MeNZB^{MD}, utilisé en Nouvelle-Zélande de 2004 à 2008. En raison de l'épidémiologie de la MI, et de ses niveaux de morbidité et de mortalité, l'Organisation mondiale de la santé a conseillé une surveillance améliorée et appropriée en temps opportun de la MI afin de prévenir les éclosions de cette maladie et les souches émergentes de la *Neisseria meningitidis*.³⁵⁻⁴³

Caractéristiques du vaccin

Préparations dont l'utilisation est autorisée au Canada

Le polysaccharide capsulaire constituait la base des vaccins antiméningococciques contre les sérogroupe A, C, W-135 et Y approuvés auparavant. Cependant, le polysaccharide capsulaire utilisé contre le sérogroupe B ressemble beaucoup à la molécule d'adhérence cellulaire neuronale (N-CAM) humaine et ne peut être utilisé dans le cadre de la mise au point de vaccins, principalement en raison de la possibilité de créer des auto-anticorps. C'est pourquoi, dans le cadre de la mise au point d'un vaccin contre le méningocoque du sérogroupe B, on s'est concentré sur les OMV et d'autres antigènes de protéines exposés en surface. Des vaccins contre le méningocoque du sérogroupe B comprenant des OMV et contenant un seul antigène ont été utilisés en situation d'éclosion de méningococcie attribuable au sérogroupe B et semblent être sécuritaires et efficaces.⁴⁴⁻⁴⁸

Le vaccin multicomposant contre le méningocoque (4CMenB) Bexsero® (Novartis Vaccines) dont l'utilisation est autorisée depuis le 6 décembre 2013 est le premier vaccin développé spécialement contre le méningocoque du sérotype B offert au Canada. Le vaccin contient 25 µg d'OMV détoxifiées contenant de la PorA P1.4 provenant du vaccin néo-zélandais MeNZB^{MD}, plus trois antigènes de *Neisseria meningitidis* du sérotype B purifiés reconnus au moyen de la vaccinologie inverse : 50 µg de protéine de liaison au facteur H (fHbp, sous-variante 1.1) fusionnés à l'antigène de *Neisseria* dérivé du génome 2091 (GNA2091), 50 µg d'antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria* (NHBA peptide 2) fusionnés à l'antigène de *Neisseria* dérivé du génome 1030 (GNA1030) et 50 µg d'adhésine A de *Neisseria* unique (NadA, sous-variante 3.1).^{29,49} Des antigènes contenus dans le vaccin sont absorbés sur 1,5 mg d'hydroxyde d'aluminium qui correspond à 0,5 mg d'aluminium élémentaire par dose. L'utilisation du vaccin 4CMenB a été autorisée chez les personnes de 2 mois à 17 ans. Un examen détaillé de composants du vaccin 4CMenB est accessible dans la *Revue de la littérature sur la méningococcie invasive du sérotype B : épidémiologie, caractéristiques du vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérotype B et autres facteurs à prendre en considération* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php>).

Efficacité potentielle et efficacité réelle

La recherche documentaire effectuée n'a permis de trouver aucune étude publiée portant sur l'efficacité potentielle ou réelle du vaccin 4CMenB. À noter qu'en dehors des régions épidémiques, on ne juge pas les études sur l'efficacité pré-homologation des vaccins contre le méningocoque réalisables en raison de l'importance des défis liés à leur réalisation (c.-à-d. la relative rareté de MI endémique), et du fait que d'autres vaccins méningococciques conjugués ont été homologués en fonction de l'immunogénicité.

On a estimé que le vaccin monovalent OMV NZ a une efficacité de 33 à 84 %, selon la cohorte d'âges, le nombre de doses, les méthodes de modélisation et le temps passé depuis la vaccination (c.-à-d. affaiblissement de l'immunité). Aucune étude ne décrit de manière explicite les effets collectifs de ce vaccin, mais dans le cadre d'une éclipse en baisse, on a observé une réduction des taux de MI liée à son introduction. On ne sait pas si la réduction des cas de MI du sérotype B en Nouvelle-Zélande a été attribuable à des tendances séculaires, au programme d'immunisation, aux deux, ou à d'autres facteurs.^{43-45,50-52} On n'a pas encore établi si la combinaison du composant du vaccin OMV NZ et d'autres antigènes dans le vaccin 4CMenB assurera la même protection que le vaccin monovalent. D'un autre côté, les résultats des essais de phase II comparant l'immunogénicité du vaccin 4CMenB à celle du vaccin expérimental sans OMV NZ semblent indiquer qu'en plus d'induire la production d'anticorps précis dans l'antigène PorA P1.4, le composant du vaccin OMV NZ peut jouer un rôle d'adjuvant sur l'immunogénicité d'autres composants du vaccin 4CMenB.^{49,53,54}

Immunité collective

Étant donné que le vaccin 4CMenB n'a pas encore été utilisé à l'échelle de la population, on ne sait pas s'il conférera une immunité collective. Les données préliminaires tirées d'une présentation effectuée dans le cadre de la 31^e Réunion annuelle de la Société européenne des maladies infectieuses pédiatriques n'indiquent, selon les premières analyses, aucune réduction de portage nasopharyngé à la suite de l'administration à 932 étudiants universitaires de deux doses de vaccin 4CMenB. D'autres vaccins qui éliminent le portage, notamment le vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C, ont conféré une immunité collective. Par exemple, si l'on compare une année (de juillet 1998 à juin 1999) antérieure à l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C au calendrier de vaccination systématique des enfants au Royaume-Uni à une année (de juillet 2001 à juin 2002) postérieure à la mise en place du programme, on observe une baisse de 35 % (IC [intervalle de confiance] de 95 % : 20 %, 49 %) de l'incidence de la MI du sérotype C chez les adultes de plus de 25 ans. Dans ce groupe inhabile à se faire vacciner, le taux de MI du sérotype C est passé de 0,53/100 000 à 0,34/100 000.⁵⁴ Des études qui n'ont pas été publiées examinant l'effet du vaccin 4CMenB sur le portage nasopharyngé des méningocoques devraient donner des renseignements supplémentaires concernant ses répercussions possibles sur l'immunité collective et conférer des bénéfices à l'échelle de la population.

Immunogénicité

Les résultats en matière d'immunogénicité les plus souvent utilisés et approuvés par des organismes de réglementation afin d'établir la possibilité d'immunité à court terme à la MI sont les niveaux d'activité bactéricide du sérum humain complémentaire (ABSh) et les dosages immuno-enzymatiques (ELISA). Dans le cadre d'essais antérieurs sur les vaccins préparés à partir de vésicules de membranes externes (OMV), une corrélation a été établie entre la proportion de personnes vaccinées pour laquelle le titre d'ABSh a été multiplié par 4 et plus après la vaccination ou présentant un titre d'ABSh $\geq 1:4$ et l'efficacité clinique du vaccin.⁵⁵

On a mesuré l'immunogénicité du vaccin 4CMenB dans le cadre de 10 essais comprenant environ 5 800 participants en santé, parmi lesquels 4 000 étaient des enfants âgés de 2 à 24 mois, 84 étaient des enfants âgés de 40 à 43 mois et 1 738 étaient des adolescents ou des adultes âgés de 11 à 55 ans. Des rapports ont été présentés à ce sujet. Ces essais évaluaient la réponse immunitaire post-vaccination de chaque antigène de vaccin indépendamment, à l'aide d'un mélange de titres d'ABSh (rapport $\geq 1:4$ ou $\geq 1:5$) par rapport à des souches de référence sélectionnées H44/76 (fHbp de Novartis, sous-variante 1.1), 5/99 (NadA, sous-variante 2.2) et NZ98/254 (PorA P1.7-2,4). Les études réalisées avant l'identification d'une souche de référence qui exprime principalement le peptide d'antigène 10 (M10713) du vaccin NHBA mesuraient la quantité d'anticorps IgG propres à l'antigène. Seulement

une publication, Vesikari *et al.*, 2013, compare le pourcentage de participants possédant des titres d'ABSh par rapport à la souche de référence M10713 chez les nourrissons âgés de 12 mois et moins.^{56,57,76}

Chez les nourrissons âgés de 12 mois et moins, on a remarqué que le vaccin 4CMenB était immunogène après au moins deux doses. On a également noté une réponse anamnesticque à une dose de rappel, administrée à l'âge de 12 mois. Les calendriers de vaccination des nourrissons visés par l'évaluation comprenaient : trois doses administrées à 2, 3 et 4 mois, trois doses administrées à 2, 4 et 6 mois avec ou sans dose de rappel à 12 mois et trois doses administrées entre 6 et 8 mois, 60 jours plus tard et à 12 mois. Au sein du groupe qui a reçu une dose de rappel à 12 mois, les titres d'ABSh ont diminué avant l'administration de cette dose : entre 34 et 89 % des nourrissons seulement atteignaient le seuil d'anticorps visé selon l'antigène donné.⁴⁹ De plus, 12 mois après l'administration de la dose de rappel, à 24 mois, les titres d'ABSh étaient faibles, en particulier par rapport à la souche NZ98/254.⁵⁸ On a également prouvé la non-infériorité lorsque le vaccin 4CMenB était administré en concomitance avec d'autres vaccins (Infanrix-hexa[®] et Prevenar[®]) par rapport à son administration seule; la souche NZ98/254 faisait exception, avec une part supérieure de nourrissons ayant obtenu des titres d'ABSh $\geq 1:5$ lorsque ces vaccins étaient administrés à différentes occasions, ce qui laisse supposer que le composant du vaccin OMV NZ pourrait être touché par le calendrier.⁵⁹ Dans le cadre d'un autre essai, une part similaire de nourrissons a atteint le seuil d'ABSh après l'administration d'une dose de rappel avec ou sans administration du vaccin Priorix-Tetra^{MD} en concomitance.^{57,76}

Chez les enfants âgés de 12 à 24 mois, on a constaté que le vaccin 4CMenB était immunogène contre les souches H44/76, 5/99 et NZ98/254 après l'administration de deux doses (à 12 et 14 ou à 13 et 15 mois),⁶⁰ mais pas après l'administration d'une dose unique à 12 mois.⁴⁹ Les moyennes géométriques des titres (MGT) étaient comprises entre 32 et 627 un mois après l'administration de la deuxième dose de vaccin 4CMenB, plutôt qu'entre 1 et 1,2 au départ. Cependant, les titres d'ABSh diminuaient au bout de 9 ou 10 mois (lorsque la mesure était prise à l'âge de 24 mois) et étaient les plus faibles contre la souche NZ98/254.⁵⁸ L'administration d'une troisième dose du vaccin 4CMenB à 24 mois a stimulé les titres d'ABSh de $\geq 1:5$ contre les souches H44/76, 5/99 et NZ98/254 chez tous les participants.

De 70 à 100 % des 84 enfants qui ont reçu deux doses du vaccin 4CMenB à l'âge de 40 et de 42 mois ont atteint une séroprotection un mois après l'administration de la deuxième dose pour chacune des souches de référence, selon la souche de référence. La part de titres d'anticorps protecteurs était la plus faible contre la souche M10713, qui mesure la réaction à l'antigène NHBA.⁶¹⁻⁶⁴

On a constaté que, chez les adolescents et les adultes, le vaccin 4CMenB était immunogène contre les souches H44/76, 5/99 et NZ98/254 après l'administration d'au moins une dose, même si des moyennes géométriques des titres (MGT) plus élevées ont été observées après l'administration de deux doses du vaccin

(comparativement à une dose); six mois plus tard, au moins 91 % des adolescents avaient des titres d'ABS_h supérieurs ou égaux à 1:4 pour chacune des trois souches de référence après l'administration de deux ou trois doses, contre de 73 à 76 % après l'administration d'une dose.⁶⁵ Quatre mois après l'administration de la deuxième dose, de 96 % et 100 % des adultes avaient des titres d'ABS_h supérieurs ou égaux à 1:4 contre les souches H44/76 et 5/99, respectivement, tandis que 67 % des adultes avaient des titres d'ABS_h supérieurs ou égaux à 1:4 contre la souche NZ98/254.⁶⁶

Dans l'ensemble, par comparaison aux autres souches de référence sélectionnées, les réponses immunitaires les plus faibles étaient généralement observées contre la souche NZ98/254, qui exprime plusieurs antigènes présents dans le vaccin 4CMenB, notamment les mêmes antigènes PorA P1.4 et NHBA (peptide 2), ainsi que la variante 1 de l'antigène fHbp qui montre une réactivité croisée.⁶⁷ Il a été avancé que la faible réponse du sérum sanguin de sujets vaccinés exposés à cette souche pouvait être en partie attribuable au faible niveau d'expression de ces antigènes par la souche NZ98/254.⁴⁹

Les résultats des essais de phase II comparant l'immunogénicité du vaccin 4CMenB à celle d'un vaccin expérimental recombinant sans OMV contre le méningocoque B (rMenB) semblent indiquer que l'OMV joue un rôle d'adjuvant.^{49,53} Des études portant sur l'immunogénicité du vaccin OMV NZ administré à des nourrissons et à des enfants en Nouvelle-Zélande ont mis en évidence les effets bénéfiques de l'administration d'une troisième dose.⁶⁸ Cependant, comme c'est le cas avec le vaccin 4CMenB, on a observé après l'administration de trois doses une diminution assez rapide du nombre d'anticorps bactéricides.⁶⁹ L'administration d'une quatrième dose du vaccin OMV NZ à l'âge de 10 mois (5 mois après l'administration de la troisième dose) a produit une réponse anamnétique, ce qui a entraîné une augmentation du pourcentage de nourrissons, qui est passé d'un seuil d'ABS_h de 48 % après la troisième dose à un seuil de 69 % après la quatrième dose.⁶⁹ Selon des études réalisées après l'homologation du vaccin OMV NZ, l'efficacité du vaccin se situerait entre 53,3 % et 84 %.

Jusqu'à présent, la plus longue période sur laquelle ont porté les études mesurant l'immunogénicité du vaccin 4CMenB s'étend jusqu'à l'âge de 40 mois, soit 28 mois après l'achèvement du calendrier dit 3 + 1 concernant les nourrissons.⁵⁸ Chez les tout-petits, l'immunogénicité a été mesurée 12 mois après l'administration de la dernière dose d'une série de deux doses;⁵⁸ chez les adolescents, elle a été mesurée 24 mois après l'administration de la dernière dose selon un calendrier prévoyant l'administration d'une à trois doses;⁶⁵ et chez les adultes un mois après l'administration de la troisième dose.⁶⁶ Les données préliminaires indiquent un affaiblissement de l'immunité à l'antigène PorA. Étant donné que, en dehors de ces brèves périodes d'études, il n'existe aucune donnée concernant les concentrations d'anticorps circulants, la durée de la protection devra être traitée dans des études

futures, surtout en raison du fait qu'il semble que des titres élevés d'anticorps antiméningococciques circulants sont nécessaires pour prévenir la maladie après une exposition.⁷⁰

On trouvera un examen détaillé de l'immunogénicité du vaccin 4CMenB dans la *Revue de la littérature sur la méningococcie invasive du sérotype B : épidémiologie, caractéristiques du vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérotype B et autres facteurs à prendre en considération* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php>).

Meningococcal Antigen Typing System (MATS)

L'essai biologique du système MATS, mis au point par Novartis, repose sur l'utilisation du test ELISA, qui porte précisément sur les antigènes, pour mesurer la réactivité croisée immunologique et la quantité des antigènes NHBA, NadA et fHbp dans un isolat de méningocoque, ce qui permet de prévoir le niveau de protection offert par le vaccin contre une souche spécifique. Outre l'essai biologique réalisé dans le cadre du système MATS, les renseignements sur le génotypage de l'antigène PorA, obtenus à partir des souches de méningocoques soumises à des tests, sont utilisés pour prévoir la réponse immunitaire. Le système MATS permet la prévision *in vitro* de l'efficacité de la protection qu'offrira le vaccin 4CMenB contre les souches de méningocoques du sérotype B circulant actuellement. Au moment de l'examen de la documentation, cette prévision repose sur la corrélation entre le système MATS et l'ABSh, qui n'a été signalée que dans une seule étude publiée.^{71,72} Dans le cadre de l'utilisation d'un pool de sérum sanguin de sujets âgés de 13 mois auxquels le vaccin 4CMenB avait été administré selon un calendrier dit 3 + 1, 89 % des souches soumises à des tests qui présentaient un niveau de bactéricidie supérieur au seuil positif pour l'un ou plusieurs des antigènes ont été « tuées » par l'ABSh. Par ailleurs, 77 % des souches soumises à des tests qui présentaient un niveau de bactéricidie inférieur au seuil positif n'ont « pas été tuées » par l'ABSh. Cela signifie que 11 % de ces souches ont donné des résultats faussement positifs dans le système MATS (on prévoyait qu'elles seraient tuées, mais cela n'a pas été le cas) et que 23 % des souches ont donné des résultats faussement négatifs (on prévoyait qu'elles ne seraient pas tuées, mais elles l'ont été). Parmi les raisons qui pourraient expliquer l'éventuelle sous-estimation de l'efficacité, citons l'immunogénicité contre les autres antigènes qui sont présents dans l'OMV mais qui ne sont pas pris en compte par le système MATS; le fait que l'essai biologique ne permette pas de tenir compte de l'action synergique des anticorps sur les différents antigènes; et la répression de l'expression de l'antigène NadA *in vitro*. L'une des raisons qui pourraient expliquer la surestimation de l'efficacité est la sur-expression des antigènes cibles *in vitro*.

Les chercheurs du programme IMPACT ont utilisé l'essai biologique du système MATS pour rechercher la présence de protéines de surface d'antigènes de vaccins sur des souches canadiennes obtenues dans le cadre du programme IMPACT.^{73,74} La sensibilité a été évaluée sur 157 souches de méningocoques du sérotype B recueillies dans 12 villes du Canada, dans le cadre de la surveillance, au sein d'une

circonscription hospitalière représentative de la population, de plus de 17 millions d'adultes et d'enfants (soit un peu plus de la moitié de la population du Canada), de 2006 à 2009. Dans l'ensemble, la couverture des diverses souches par le vaccin 4CMenB, prévue au moyen du système MATS, était de 66 % (IC à 95 % : 46 %, 78 %), avec 26 % des souches couvertes par un antigène, 29 % couvertes par deux antigènes et 11 % couvertes par trois antigènes du vaccin. La couverture par les antigènes se présentait comme suit : 51 % par l'antigène NHBA (IC à 95 % : 21 %, 71 %), 1 % par l'antigène NadA (IC à 95 % : 0,6 %, 3 %), 52 % par l'antigène fHbp (IC à 95 % : 40 %, 59 %) et 13 % par l'antigène PorA (IC à 95 % : 8 %, 18 %). Selon les prévisions, sur les 6 isolats provenant de cas mortels, 4 (soit 67 %) auraient dû être couverts, tout comme 23 des 34 (soit 68 %) isolats provenant de cas ayant entraîné des séquelles. Les auteurs ont estimé que le vaccin 4CMenB protège contre une souche si cette souche présente l'antigène PorA P1.4 ou a une puissance bactéricide relative supérieure au seuil positif pour les antigènes fHbp, NHBA ou NadA. Sur l'ensemble des isolats provenant d'enfants de moins d'un an, 49 % (IC à 95 % : 29 %, 71 %) étaient couverts par le vaccin, tandis que ce taux de couverture s'élevait à 74 % (IC à 95 % : 61 %, 90 %) pour les isolats provenant d'enfants âgés de 1 à 4 ans, et à 81 % (IC à 95 % : 59 %, 84 %) pour les isolats provenant de sujets âgés de 5 à 19 ans. Sur l'ensemble des isolats provenant d'adultes de 20 ans et plus, 65 % (IC à 95 % : 39 %, 72 %) étaient couverts par le vaccin. Selon les prévisions, la couverture par province offerte par le 4CMenB devrait être comprise entre 43 % et 100 %, et être révélatrice des souches circulant dans chaque région et du niveau d'expression d'antigènes dans chaque isolat. Le vaccin correspondait à une très grande partie (95 %) des 37 isolats de la souche ST-269. Le complexe clonal ST-269 était le plus fréquent au Québec.^{74,75}

Effets indésirables

À l'occasion de neuf essais étudiés des rapports sur l'innocuité réalisés sur le vaccin 4CMenB, les résultats ont fait l'objet d'évaluations et de rapports portant sur environ 4 800 nourrissons de moins de 12 mois, 1 600 enfants âgés de 12 à 24 mois, 84 enfants âgés de 40 à 43 mois et 1 738 adolescents ou adultes âgés de 11 à 55 ans. Dans le cadre de ces essais, les réactions locales et générales sollicitées ont été consignées sur une période de sept jours suivant la vaccination, et les effets graves et autres effets indésirables ont été signalés jusqu'à six mois après l'administration de la dernière dose de vaccin 4CMenB. La recherche documentaire n'a permis de trouver aucune étude portant sur l'innocuité et la réactogénicité du vaccin 4CMenB chez les enfants âgés de 4 à 10 ans ou chez les adultes de plus de 55 ans.

Chez les nourrissons et les enfants de moins de 12 mois, les effets indésirables locaux et généraux les plus souvent signalés après une vaccination avec le 4CMenB étaient notamment l'érythème, l'induration, la fièvre et la somnolence ou l'irritabilité. Chez les nourrissons, que le vaccin 4CMenB et les vaccins systématiques pour les nourrissons aient été administrés en même temps ou séparément, des réactions locales au niveau du site d'injection du 4CMenB ont été observées dans des proportions semblables, sauf en ce qui concerne la douleur, qui

était plus forte en cas d'administration concomitante.⁵⁹ On a observé une proportion plus élevée de nourrissons présentant des réactions générales sollicitées, notamment de la fièvre, dans les cas où le vaccin 4CMenB avait été administré en concomitance avec les vaccins Infanrix hexa® et Prevenar®. En cas d'administration concomitante, une température supérieure ou égale à 38 °C a été signalée chez un maximum de 61 % des enfants, proportion qui tombe à 38 % dans les cas où le vaccin 4CMenB a été administré seul, et à 33 % lorsque seuls des vaccins systématiques ont été administrés. Les cas de fièvre étaient plus courants après l'administration de la première ou de la deuxième dose du vaccin 4CMenB qu'après la troisième dose, et survenaient généralement dans les six heures suivant l'administration du vaccin, peu de fièvres persistant au-delà de deux jours après la vaccination.^{59,76,77} Dans le cadre de la seule étude portant sur des nourrissons auxquels Pediacel® avait été administré comme vaccin DCaT-VPI-Hib en concomitance avec l'administration du vaccin 4CMenB, la proportion de cas de fièvre était comparativement plus faible (9,2 % après administration de toutes les doses, 18 % après administration de la première dose). Cependant, cette étude ne prenait en compte que 46 sujets vaccinés avec le vaccin 4CMenB, et est trop limitée pour permettre de tirer des conclusions quant à l'impact des différences de préparation des vaccins systématiques pour nourrissons sur l'apparition de la fièvre, après administration simultanée du vaccin 4CMenB.⁴⁹

Chez les enfants de 12 à 24 mois, les réactions locales et générales sollicitées étaient courantes; il s'agissait notamment de sensibilité, d'induration, la fièvre, de somnolence ou d'irritabilité. Les réactions générales étaient la plupart du temps plus fortes chez les enfants auxquels le vaccin 4CMenB avait été administré en concomitance avec le vaccin Priorix-Tetra^{MC}. La proportion d'enfants dont la température était supérieure ou égale à 38 °C était plus grande lorsque le vaccin 4CMenB avait été administré en concomitance avec le vaccin Priorix-Tetra^{MC}. Cette situation est essentiellement attribuable au fait qu'il existe deux périodes à risque pour la fièvre, à savoir 1 à 4 jours après la vaccination (effets du vaccin 4CMenB) et 5 à 28 jours après la vaccination (effets du vaccin Priorix-Tetra^{MC}). Chez les enfants auxquels le vaccin 4CMenB avait déjà été administré à l'âge de deux, quatre et six mois, l'administration d'une dose de rappel du vaccin 4CMenB avait pour effet d'accroître le taux de cas de fièvre signalés en cas d'administration en concomitance avec le vaccin Priorix-Tetra^{MC} (48 %), par comparaison au nombre de cas signalés lorsque les vaccins avaient été administrés séparément (40 %).^{57,60,76}

Le vaccin 4CMenB n'a été administré qu'à 84 enfants âgés de 40 à 42 mois. Parmi ces enfants, 18 % ont eu de la fièvre, et 7 participants ont souffert de graves arthralgies transitoires, 2 d'entre eux ont déclaré l'arthralgie après la première et deuxième vaccination. Les réactions locales signalées dans ce groupe étaient très courantes; il s'agissait notamment de douleurs (jusqu'à 92 %), d'érythème (jusqu'à 98 %), d'induration (jusqu'à 50 %) et d'œdème (jusqu'à 70 %).^{61,78}

Chez les adolescents, les proportions de réactions locales après administration du vaccin 4CMenB étaient plus ou moins semblables après chaque dose, les pourcentages diminuant légèrement après l'administration de la deuxième et de la troisième dose, par rapport aux pourcentages enregistrés après l'administration de la première dose. La proportion de réactions locales sollicitées signalées allait de 39 % (œdème) à 86 % (douleur) chez les sujets vaccinés avec le vaccin 4CMenB, tandis que la proportion de réactions générales signalées allait de 4 % (fièvre supérieure ou égale à 38 °C) à 51 % (malaise) après administration des doses du vaccin 4CMenB (toutes doses confondues).⁶⁵ La fièvre était nettement plus forte après administration du vaccin 4CMenB, par comparaison aux résultats d'un contrôle après administration d'un vaccin contenant du sulfate d'aluminium (4 % contre 2 %, $p < 0,01$), tout comme l'était la proportion de sujets vaccinés avec le vaccin 4CMenB ayant signalé qu'ils utilisaient des médicaments antipyrétiques (4 % contre 2 %, $p < 0,02$). Dans le cadre de deux études réalisées sur des adultes, la proportion de réactions locales sollicitées signalées allait de 47 % (érythème) à 98 % (douleur) après administration du vaccin 4CMenB, tandis que la proportion de réactions générales sollicitées signalées allait de 2,6 % (fièvre) à 38,1 % (malaise) [toutes doses confondues]. En tout, 12 % d'adolescents et 9 % d'adultes ont signalé qu'ils avaient dû rester à la maison après avoir été vaccinés avec le vaccin 4CMenB.

Selon les auteurs, aucune augmentation des convulsions fébriles n'a été mentionnée dans les premiers rapports relatifs aux essais du vaccin 4CMenB.⁷⁹⁻⁸¹ Selon l'étude de Vesikari *et al* (2013), 4 cas de convulsions (tous étaient accompagnés de fièvre, mais 2 ont été signalés comme des cas de convulsions fébriles) se sont produits sur un total de 2 478 nourrissons de moins de 12 mois, dans les 24 heures suivant l'administration du vaccin 4CMenB et des vaccins systématiques.⁷⁶ Chez les enfants de 40 et 42 mois ayant reçu une série primaire de vaccin 4CMenB, un seul cas de convulsions fébriles sur 84 a été rapporté huit heures après avoir reçu la deuxième dose.^{61,63,78}

En outre, sept cas soupçonnés de maladie de Kawasaki ont été signalés au cours de la deuxième et de la troisième phase des études cliniques (six cas ont été constatés chez des sujets vaccinés, et un chez un sujet témoin). Il s'agit d'un chiffre relativement élevé compte tenu de la très faible incidence de base de cette maladie. Aucune relation de cause à effet n'a été établie avec certitude par les auteurs de l'étude.⁷⁶

Placebo contenant de l'aluminium

Le seul essai contrôlé par placebo portant sur le vaccin 4CMenB, réalisé par Santolaya *et al* (2012), a mis en évidence une réactogénicité comparable entre ce vaccin et un vaccin témoin contenant de l'hydroxyde d'aluminium.⁶⁵ Plutôt que d'utiliser un placebo inerte, non réactif, les auteurs ont utilisé comme témoin un placebo contenant un adjuvant, l'aluminium, car le vaccin 4CMenB contient également 1,5 mg d'hydroxyde d'aluminium. Lorsque l'on interprète les données

d'innocuité de cet essai, il faut prendre en considération la possibilité d'une accentuation du profil d'effets indésirables du placebo réactinogénique et d'une augmentation artificielle conséquente du profil d'immunité du vaccin étudié.

Un examen détaillé des études portant sur l'innocuité du vaccin 4CMenB est disponible dans la *Revue de la littérature sur la méningococcie invasive du sérotype B : épidémiologie, caractéristiques du vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérotype B et autres facteurs à prendre en considération* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php>).

Administration du vaccin et calendrier de vaccination

Le vaccin 4CMenB est fourni en seringues de 0,5 mL, préremplies en paquet de un ou dix avec ou sans aiguilles. Aucune reconstitution ni dilution n'est requise avant l'administration. Le capuchon de pointe de la seringue peut contenir du latex en caoutchouc naturel. Le vaccin doit être agité avant utilisation, afin d'assurer l'homogénéité de la suspension. Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire dans le muscle deltoïde ou dans la partie antérolatérale de la cuisse, selon l'âge du sujet.

Le calendrier de vaccination varie selon l'âge du sujet au moment de l'administration. Dans le cas de nourrissons chez qui la primovaccination au moyen du vaccin 4CMenB commence entre deux et cinq mois, le fabricant recommande l'administration de trois doses, à des intervalles d'au moins un mois. Ces trois doses devront être suivies d'une quatrième dose de rappel, administrée aux enfants entre leur 12^e et leur 23^e mois. Le fabricant conseille de respecter un calendrier avec trois doses pour les nourrissons qui commencent les séries de vaccins lorsqu'ils sont âgés de 6 à 11 mois. Les deux premières doses devraient être administrées à deux mois d'intervalle (plutôt qu'à un mois d'intervalle, solution accélérée privilégiée à l'égard des très jeunes nourrissons), et il est recommandé d'administrer la troisième dose aux sujets lorsqu'ils sont âgés de 12 à 23 mois, au plus tôt 2 mois après l'administration de la deuxième dose.

Lorsque l'enfant est âgé de 12 mois à 10 ans au moment de la primovaccination, le fabricant conseille d'administrer deux doses du vaccin 4CMenB, en respectant un intervalle de 2 mois entre chaque dose.

Pour les personnes de 11 ans à 17 ans, le fabricant recommande l'administration de deux doses, à au moins un mois d'intervalle.

Même si le fabricant ne fournit pas présentement un calendrier pour adultes, dans des essais cliniques comprenant des personnes de 18 à 55 ans, deux doses administrées à un intervalle d'au moins un mois se sont avérées immunogènes et sécuritaires. On ne connaît pas la durée de la protection qu'offre une primovaccination au moyen du vaccin 4CMenB. Par conséquent, la nécessité de procéder à l'administration d'une dose de rappel, après avoir rempli l'un des calendriers de vaccination recommandés, reste à établir.

Conditions d'entreposage

Le vaccin 4CMenB doit être conservé dans son emballage d'origine, qui le protège de la lumière. Il doit être conservé dans un réfrigérateur à une température de + 2 °C à + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Administration simultanée d'autres vaccins

Le vaccin 4CMenB a été administré en même temps qu'un vaccin hexavalent destiné aux nourrissons et contenant les composants contre le tétanos et la diphtérie, un vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque (PCV7), un vaccin contre le sérotype C du méningocoque et un vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. La seule étude ayant comparé l'administration simultanée du vaccin 4CMenB et d'autres vaccins à une administration séquentielle était un essai multicentrique de phase IIB, réalisé à 60 endroits dans 6 pays européens et portant sur 1 571 nourrissons. Dans le cadre de cette étude, les titres contre certaines des souches d'épreuve utilisées pour étudier le vaccin 4CMenB étaient plus faibles lorsque le vaccin était administré en même temps que les vaccins Prevenar® et Infanrix hexa®, mais les critères de non-infériorité statistique étaient remplis dans tous les cas, sauf en cas de comparaison entre un calendrier de vaccination séquentielle et un calendrier de deux, quatre ou six mois de vaccination concomitante contre la souche NZ98/254, ce qui donne à penser que l'administration concomitante avec le DCaT-VPI-Hib-HB et le PCV7 ne modifie pas sensiblement l'immunogénicité du vaccin 4CMenB.⁵⁹ Toutefois, comme il est indiqué dans la section concernant l'innocuité, les taux de fièvre observés étaient plus élevés lorsque le vaccin 4CMenB et les vaccins systématiques pour nourrissons (DCaT-VPI-Hib-HB et PCV7) avaient été administrés simultanément que lorsque ces vaccins avaient été administrés séparément. Ces données doivent être examinées dans le contexte canadien, car certaines régions utilisent tous ces vaccins dans le cadre de leurs programmes actuels financés par les deniers publics.

En ce qui concerne l'incidence du vaccin 4CMenB sur l'immunogénicité d'autres vaccins, selon les résultats d'un essai réalisé par Gossger *et al* (2010) comparant l'immunogénicité de trois calendriers différents d'administration du vaccin 4CMenB, les critères préétablis de non-infériorité des réactions aux vaccins systématiques étaient remplis pour tous les antigènes des vaccins – sauf pour la pertactine de la coqueluche et le pneumocoque de sérotype 6B – lorsque le vaccin 4CMenB avait été administré à l'âge de deux, trois et quatre mois en même temps que les vaccins Infanrix hexa® et Prevenar®, par comparaison aux cas dans lesquels les vaccins systématiques avaient été administrés seuls.⁵⁹ La portée clinique de ces constatations est inconnue.

Selon les résultats de l'essai réalisé par Vesikari *et al* (2010) comparant différents lots de vaccin 4CMenB administrés en même temps que les vaccins Infanrix-hexa® et Prevenar® à l'âge de deux, quatre et six mois, les critères préétablis de non-infériorité des réactions aux vaccins systématiques étaient remplis pour tous les antigènes des vaccins – sauf pour la polio 2 – lorsque le vaccin 4CMenB avait été

administré en même temps que les vaccins Infanrix hexa® et Prevenar®, par comparaison aux cas dans lesquels Infanrix-hexa® et Prevenar® avaient été administrés seuls.^{56,76}

Dans le cadre de l'étude de prolongation réalisée par Vesikari *et al* (2011), presque tous les participants (97 à 100 %) ont présenté des réponses immunitaires aux quatre composants du vaccin Priorix-Tetra^{MC}; que le vaccin Priorix-Tetra^{MC} ait été administré seul ou en concomitance avec le vaccin 4CMenB, ces réponses immunitaires ne présentaient pas de différences notables.^{57,76}

Un examen détaillé des données concernant l'utilisation du vaccin 4CMenB en concomitance avec d'autres vaccins est disponible dans la *Revue de la littérature sur la méningococcie invasive du sérotype B : épidémiologie, caractéristiques du vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérotype B et autres facteurs à prendre en considération* (<http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/index-fra.php>).

Contre-indications et précautions

Le vaccin 4CMenB est contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une allergie grave à tout composant du vaccin ou ayant présenté une réaction allergique grave à une dose antérieure. Aucune étude du vaccin 4CMenB n'a été réalisée sur des femmes enceintes ou qui allaitent, ou sur des personnes de moins de 2 mois et de plus de 55 ans.

Les études réalisées jusqu'à présent concernant l'immunogénicité et l'innocuité n'ont pas pris en compte les personnes ayant des problèmes de santé chroniques, notamment les personnes présentant un risque accru de MI, par exemple en raison d'un déficit en facteurs du complexe d'attaque des membranes du complément. Par conséquent, on ne sait pas s'il existe des contre-indications ou des précautions à prendre en cas d'utilisation du vaccin 4CMenB au sein de ces groupes.

Certaines études du vaccin 4CMenB ont exclu des personnes ayant déjà contracté une MI du sérotype B, tandis que d'autres études ont exclu des personnes ayant déjà contracté une MI, quel qu'en soit le sérotype.^{49,53,59} On ne sait donc pas s'il existe des contre-indications ou des précautions à prendre en cas d'utilisation du vaccin 4CMenB chez des personnes ayant déjà contracté une méningococcie.

Autres considérations

Répercussions de l'acétaminophène

Prymula *et al.* (2011) ont évalué l'effet de l'acétaminophène prophylactique sur l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins systématiques (Infanrix-hexa® et Prevenar®) administrés en même temps que le vaccin 4CMenB à l'âge de deux, trois et quatre mois.⁸² Aucune différence significative n'a été observée dans l'immunogénicité du vaccin 4CMenB par rapport aux souches de référence H44/76-SL, 5/99 et NZ98/254 lorsque le vaccin a été administré en même temps que des vaccins systématiques avec ou sans acétaminophène prophylactique. Il n'est pas clairement indiqué si l'administration d'acétaminophène par les parents,

indépendamment de l'étude, était incluse dans les soins habituels dans le groupe sans acétaminophène, ou si ce groupe avait reçu la consigne de ne pas prendre d'acétaminophène. Il a été déterminé que l'acétaminophène prophylactique réduit les épisodes fébriles après la vaccination. La proportion de nouveau-nés présentant une température $\geq 38,5$ °C était inférieure de près de 50 % chez les nouveau-nés ayant reçu de l'acétaminophène par rapport à ceux n'en ayant pas reçu (51 % p/r à 25 %). Même si les températures $\geq 39,5$ °C étaient rares dans les deux groupes, une plus faible proportion de nouveau-nés ont eu de la fièvre ($\geq 39,5$ °C) parmi ceux ayant reçu de l'acétaminophène (1 % p/r à 5 %). En outre, la proportion de nouveau-nés présentant une fièvre ($\geq 38,5$ °C et $\geq 39,5$ °C) a diminué avec chaque dose successive du vaccin 4CMenB. L'administration d'acétaminophène n'a pas eu d'effet sur l'immunogénicité du vaccin 4CMenB.

Il est intéressant de noter que, lorsque les parents du sous-groupe avec étiquetage en clair ont été informés du risque d'épisodes fébriles après la vaccination dans une étude de phase III en cours⁷⁶, la probabilité de fièvre traitée médicalement chez les nouveau-nés ayant reçu le vaccin 4CMenB en même temps que les vaccins systématiques (Infanrix hexa[®] et Prevenar[®]) était moins élevée dans le sous-groupe avec étiquetage en clair que dans le sous-groupe à l'insu de l'observateur où les parents n'étaient pas informés du risque de fièvre (1,42 % p/r à 5,27 %). Bien que 93 % des parents aient déclaré avoir utilisé des analgésiques ou des antipyrétiques après l'une des doses administrées à deux, quatre ou six mois, il n'est pas clairement indiqué s'il leur avait été conseillé ou non d'administrer ces médicaments de façon prophylactique.

Les résultats de Prymula *et al.* (2011) laissent à penser que l'administration systématique d'acétaminophène en prophylaxie peut être une stratégie appropriée pour contrer les taux élevés de fièvre chez les nouveau-nés recevant le vaccin 4CMenB.⁸² Une telle pratique s'écarterait de la pratique actuelle. Même si le *Guide canadien d'immunisation* ne contient pas de recommandation au sujet de l'administration prophylactique d'antipyrétiques au moment de l'immunisation, l'administration par les parents de médicaments antipyrétiques, tels que l'acétaminophène ou l'ibuprofène, est généralement recommandée par les prestataires de soins de santé pour le traitement de la fièvre spontanément résolutive qui se manifeste après la vaccination. Il n'y a pas de pratique courante parmi les prestataires de soins de santé concernant l'administration prophylactique d'antipyrétiques pour *prévenir* la fièvre associée au vaccin; certains peuvent la recommander, et d'autres non. De même, il n'existe pas de données relatives à l'innocuité d'une pratique d'administration systématique d'antipyrétiques avec chaque dose d'un vaccin donné, comme l'étude de Prymula semble le suggérer.⁸²

Réactivité croisée avec d'autres sérogroupes de la méningococcie

Les protéines sous-capsulaires présentes dans le vaccin 4CMenB peuvent être exprimées dans tous les sérogroupes de la méningococcie, et il existe des données indiquant que le vaccin 4CMenB pourrait conférer une protection contre d'autres souches à l'origine de la MI.⁸³⁻⁸⁵ La prévalence et la diversité génétique des

antigènes contenus dans le vaccin 4CMenB dans des souches autres que du sérotype B devront faire l'objet d'autres études au Canada, pour que l'on puisse déterminer leur sensibilité et leurs répercussions potentielles sur les programmes de vaccination existants.

Partie 2 – Cadre d'analyse pour un programme d'immunisation au moyen du vaccin 4CMenB

Stratégies d'immunisation

But et objectifs d'un programme d'immunisation au moyen du vaccin 4CMenB

En 2005, une Conférence nationale de concertation sur les maladies évitables par la vaccination a été organisée dans le cadre de la Stratégie nationale d'immunisation afin de définir de manière consensuelle les objectifs des programmes d'immunisation mis en œuvre dans les provinces/territoires du Canada.⁸⁷ Le but fixé était de réduire la morbidité et la mortalité attribuables aux infections invasives dues au méningocoque (*Neisseria meningitidis*) de sérotype C. À l'époque, les seuls vaccins disponibles pour les jeunes enfants étaient les vaccins conjugués monovalents de sérotype C. Les objectifs visés pour atteindre ce but étaient de prévenir les éclosons pouvant être causées par des souches virulentes de sérotype C et de réduire durablement l'incidence de la maladie. Pour atteindre ces objectifs, il a été recommandé de maintenir une couverture vaccinale adaptée à l'âge, au moyen du vaccin méningococcique conjugué de sérotype C, qui assure la vaccination de 97 % des enfants avant leur 2^e anniversaire et de 90 % des adolescents avant leur 17^e anniversaire. Aujourd'hui, les programmes mis en œuvre dans l'ensemble des provinces/territoires prévoient l'immunisation des jeunes enfants avec une, deux ou trois doses du vaccin méningococcique conjugué de sérotype C et une seule dose de rappel avec ce vaccin ou le vaccin quadrivalent ACYW pour les adolescents.⁸⁸ La mise en œuvre progressive de ces programmes a permis d'atteindre, dans une grande mesure, les objectifs fixés lors de la Conférence nationale de concertation sur les maladies évitables par la vaccination.¹⁰

Les caractéristiques épidémiologiques des infections à méningocoque diffèrent d'un sérotype à l'autre et d'une région géographique à l'autre, et évoluent au fil du temps.^{89,90} Par conséquent, les objectifs d'un éventuel programme d'immunisation utilisant un nouveau vaccin méningococcique doivent être adaptés à la situation épidémiologique actuelle, et cadrer avec la stratégie de vaccination.

Compte tenu de la situation épidémiologique actuelle du Canada, le principal objectif d'un programme d'immunisation au moyen du vaccin 4CMenB serait de réduire, dans la mesure du possible, le fardeau des infections invasives dues aux souches de sérotype B en ce qui concerne le nombre de cas, de décès et de survivants souffrant de séquelles.

Un autre objectif est de prévenir les éclosons ou les épidémies occasionnées par des clones de méningocoques virulents que les vaccins conjugués actuels ne couvrent pas. Il existe toutefois des clones virulents de sérotypes A, B, W135, Y et X, et des

éclosions ou des épidémies dues à des clones appartenant à ces groupes ont été recensées dans d'autres pays; tous ne sont cependant pas présents à l'état endémique au Canada.⁸⁹

Un troisième objectif est de prévenir les cas sporadiques de l'infection à méningocoque, qui peuvent survenir chez les personnes à risque élevé, notamment ceux en contact étroit avec des malades, le personnel de laboratoires et les personnes présentant certains déficits immunitaires.⁹²

Réduire l'anxiété que suscite parmi la population canadienne cette maladie imprévisible, qui touche essentiellement les enfants et les adolescents en santé, se développe rapidement, présente un risque élevé de décès ou de séquelles et peut se propager ou déclencher des éclosions, peut être considéré comme l'un des bénéfices d'un programme d'immunisation qui parviendrait à diminuer de façon substantielle la prévalence des infections invasives à méningocoque. Par contre, réduire l'utilisation et le coût des services de santé ne peut être considéré comme le principal objectif d'un programme ciblant une maladie grave caractérisée par une faible incidence et l'absence de forme clinique relativement bénigne, comme c'est le cas pour l'infection à pneumocoque.⁹³ Cette constatation met en perspective l'importance de la prise en compte du rapport coût/efficacité de l'utilisation de ce vaccin du point de vue du système de santé dans le processus de prise de décision.

Le [Tableau 5](#) regroupe les objectifs éventuels d'un programme d'immunisation utilisant le vaccin multicomposant contre le méningocoque de séro groupe B (*voir Calendriers de vaccination*).

Stratégies d'utilisation du vaccin 4CMenB

L'incidence de la MI due au méningocoque de séro groupe B culmine chez les enfants de moins de 1 an, en particulier chez les nourrissons de moins de 6 mois, un deuxième pic moins important survenant à l'adolescence.⁶

Si l'on veut maximiser la protection directe offerte par un vaccin, il est impératif de commencer la vaccination le plus tôt possible, soit à l'âge de 2 mois. Commencer la vaccination plus tard, soit à l'âge de 6 mois ou de 1 an, permettrait de réaliser des économies relativement au nombre de doses, mais cela présenterait l'inconvénient de ne pas couvrir le groupe d'âge le plus à risque. Cette stratégie pourrait toutefois être envisagée si un programme parvenait à induire une immunité collective qui assurerait indirectement la protection des nourrissons. Pour assurer la protection directe des adolescents, il conviendrait de commencer la vaccination entre 12 et 14 ans. Ces deux approches (nouveau-nés et adolescents) pourraient être combinées, comme c'est le cas actuellement pour la prévention des infections invasives de séro groupe C au Canada.

Les données d'immunogénicité disponibles pour le vaccin 4CMenB (publiées et non publiées) indiquent que les titres d'anticorps diminuent avec le temps tant chez les enfants que chez les adolescents.⁹⁵ Cela signifie vraisemblablement que la

protection clinique directe conférée par ce vaccin diminue au fil du temps. Ce phénomène de diminution de l'immunité a été observé avec les vaccins polysaccharides conjugués contre le séro groupe C; la durée de protection assurée par le vaccin 4CMenB est toutefois inconnue et difficile à prédire d'après les études menées sur les vaccins conjugués, étant donné que ces vaccins sont si différents les uns des autres. Cette baisse de l'immunité est cependant plus progressive chez les adolescents et les jeunes enfants que chez les nourrissons.^{9,96}

Un programme de vaccination au moyen d'un vaccin conjugué n'assurant qu'une production directe de courte durée n'aurait qu'une incidence limitée sur le fardeau de la MI. Si le vaccin parvenait à réduire la prévalence du portage de *Neisseria meningitidis* et, ainsi, à diminuer la transmission des bactéries pathogènes parmi la population générale et à protéger indirectement les personnes vulnérables grâce à l'immunité collective conférée, ce fardeau pourrait être considérablement allégé. Une telle stratégie ne semble envisageable que si les adolescents sont vaccinés, puisque la prévalence du portage culmine dans le groupe d'âge des 15 à 24 ans.⁹⁷ Une analyse rigoureuse de la propagation du clone ST269 réalisée au Québec au cours des dix dernières années révèle que les adolescents et les jeunes adultes ont été les premiers touchés, le clone s'étant ensuite propagé aux jeunes enfants et aux adultes plus âgés.⁹⁴ Atteindre et maintenir une couverture vaccinale élevée chez les adolescents semble la stratégie à privilégier pour espérer assurer une protection indirecte qui permette, à long terme, d'interrompre la circulation des clones bactériens couverts par le vaccin et de fournir à l'ensemble de la population une protection de longue durée.

La capacité du vaccin conjugué de séro groupe C à réduire efficacement la prévalence de portage après une campagne de vaccination de masse a été démontrée.⁹⁸ Les données non publiées d'un essai randomisé mené auprès d'étudiants au Royaume-Uni avec le vaccin 4CMenB donnent à penser qu'il aurait un effet sur l'acquisition (probablement pas sur la durée) du portage des souches sensibles de tous les séro groupes.⁹⁵ Cet effet pourrait toutefois être de moindre ampleur que celui observé avec le vaccin conjugué de séro groupe C. Au Royaume-Uni et au Québec, une immunité collective importante et de longue durée (plus de 10 ans) a été induite après la mise en œuvre d'une campagne de vaccination de masse avec les vaccins MenC touchant près de 80 % des jeunes, suivie par la vaccination systématique des enfants avec un vaccin conjugué.^{9,96} On sait que le méningocoque n'est pas une bactérie hautement transmissible. Pour l'ensemble des souches de séro groupe C, le taux de reproduction de base (nombre moyen de personnes susceptibles d'être infectées par un sujet porteur dans une population non immune) a été estimé à 1,4.⁹⁹ Il est probable que le taux de reproduction de base soit plus bas pour le séro groupe B que pour le séro groupe C.¹⁰⁰ Dans ce cas, même un effet modeste du vaccin sur la propagation de la méningococcie au sein de la population pourrait se traduire à long terme par une réduction considérable du portage, voire l'élimination, des clones couverts par le vaccin. Deux modèles de simulation dynamique prédisent ce type de scénario.^{95,101}

Un programme d'immunisation ciblant uniquement les adolescents pourrait être plus rentable à long terme qu'un programme ciblant à la fois les enfants et les adolescents. Cette hypothèse est appuyée par les résultats de modèles de simulation dynamique.^{95,101} Un programme ciblant uniquement les adolescents présente l'inconvénient majeur de reposer entièrement sur l'obtention potentielle d'une immunité collective, dont la pleine réalisation pourrait prendre plusieurs années. Un programme d'immunisation ciblant à la fois les enfants et les adolescents semble une option raisonnable et plus séduisante pour assurer une réduction rapide du fardeau de cette maladie chez les jeunes enfants, même si cela est plus coûteux et potentiellement moins rentable.

Des vaccins méningococciques conjugués préparés à partir de vésicules de membranes externes (OMV) ont été utilisés avec plus ou moins de succès pour contrôler des éclosions provoquées par certains clones appartenant au sérotype B¹⁰². La rapidité de mise en œuvre du programme d'immunisation, les taux de couverture atteints et la similitude entre la souche vaccinale et le clone épidémique sont les facteurs qui déterminent l'efficacité de telles interventions. L'un des défis majeurs concernant le contrôle des éclosions provoquées par une souche virulente de méningocoque est de définir la population touchée (zone géographique ou communauté résidant au sein d'un même établissement) et de déterminer le seuil d'intervention. L'épidémiologie des infections à méningocoque est très imprévisible, et les porteurs sains sont beaucoup plus courants que les cas d'infection invasive. Au Québec, au début des années 1990, un clone virulent de sérotype C a provoqué de nombreuses éclosions que la vaccination ciblée n'a pas permis d'enrayer. Il a fallu ultérieurement avoir recours à une immunisation de masse pour maîtriser la situation.¹⁴

La vaccination systématique des personnes très à risque de contracter l'infection avec des vaccins méningococciques conjugués est recommandée au Canada, et les groupes cibles sont définis dans la toute dernière déclaration du CCNI.⁹² Le vaccin 4CMenB pourrait être offert aux mêmes groupes et dans les mêmes circonstances, dans le respect du calendrier d'immunisation établi pour ce vaccin.

Risque de remplacement de sérotype

Au Royaume-Uni, après la mise en œuvre par étapes, entre 1999 et 2000, d'un programme d'immunisation de masse des nourrissons, des tout-petits et des jeunes avec un vaccin méningococcique conjugué de sérotype C, on a observé une réduction de 0,5 à 0,2 % de la prévalence de portage des souches de sérotype C, sans réduction de la prévalence globale de portage de *Neisseria meningitidis*, et certains experts ont évoqué la possibilité d'un remplacement de sérotype.¹⁰⁴ Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ce remplacement : la simple occupation d'une niche écologique vide par des souches non couvertes par le vaccin ou l'apparition de nouveaux clones provoquée par la modification des gènes contrôlant la composition chimique du polysaccharide capsulaire (remplacement de la capsule). Au Québec, après une campagne d'immunisation de masse au moyen d'un vaccin méningococcique conjugué de sérotype C, on a observé l'émergence d'une

souche de MenB de phénotype B:17:P1.19 ST-269, responsable de la plupart des cas de MI signalés dans la province.¹⁰⁵ Dans le cas du sérotype C, le phénomène de remplacement n'a pas eu de conséquences épidémiologiques marquées en raison du faible pourcentage de porteurs de ce sérotype parmi la population générale.¹⁰⁴ L'utilisation du vaccin 4CMenB, susceptible de réduire considérablement le pourcentage de porteurs de toutes les souches de *Neisseria meningitidis* parmi les adolescents et les jeunes adultes qui constituent le réservoir de transmission, pourrait avoir de toutes autres conséquences.⁹⁷ Pour cette raison, il sera important de surveiller l'incidence des infections invasives provoquées par toutes les bactéries encapsulées après la mise en œuvre d'un programme d'immunisation au moyen d'un vaccin MenB ainsi que de réaliser, si possible, des études destinées à évaluer l'incidence du programme sur le portage nasopharyngien des bactéries.

Calendrier

Calendriers de vaccination

Le programme d'immunisation utilisant le vaccin 4CMenB doit être mis en œuvre conformément aux calendriers approuvés. Il n'existe actuellement aucune donnée permettant de justifier une réduction du nombre de doses recommandées par le fabricant. Il est toutefois envisageable de réduire le nombre de doses chez les adolescents (de deux à une) lorsque les cohortes vaccinées en bas âge atteignent l'âge de la dose de rappel à l'adolescence. Cet argument repose sur l'expérience acquise sur l'ensemble des vaccins conjugués figurant dans les calendriers de vaccination. Dans le même ordre d'idée, on pourrait envisager de repousser la primovaccination chez les enfants, si les infections invasives par le méningocoque de sérotype B parvenaient à être maîtrisées pendant une période prolongée dans l'ensemble de la population grâce à une immunité collective. Une telle stratégie a été mise en œuvre avec succès au Québec avec le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C, l'âge de la primovaccination ayant été repoussé à 12 mois après la réalisation d'une campagne d'immunisation de masse.⁹

Le [Tableau 5](#) regroupe les calendriers envisageables au Canada. Il est à noter qu'en raison de l'absence de renseignements sur l'efficacité clinique directe et indirecte du vaccin, il est difficile de quantifier les objectifs de réduction du fardeau de la maladie.

Tableau 5 – Objectifs et calendriers pour un programme d’immunisation utilisant le vaccin multicomposant contre le méningocoque de séro groupe B au Canada (4CMenB)

Objectifs sanitaires et sociétaux
<ol style="list-style-type: none"> 1. Réduire le fardeau des infections invasives à méningocoque de séro groupe B relativement au nombre de cas, de décès et de survivants avec séquelles. 2. Prévenir les éclosions causées par un clone virulent couvert par le 4CMenB. 3. Prévenir un maximum de cas d’infection invasives à méningocoque causées par un clone virulent couvert par le 4CMenB chez les personnes qui présentent un risque élevé de maladie du fait d’une exposition particulière ou d’une affection médicale.
Calendriers
<ol style="list-style-type: none"> 1. Primovaccination des jeunes enfants <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Vaccination précoce : 4 doses de vaccin offertes, respectivement, à 2, 4, 6, et 12-18 mois (intervalle d’au moins un mois entre chaque dose). 1.2. Vaccination tardive : 3 doses de vaccin, les deux premières offertes entre 6 et 12 mois et une dose de rappel durant la deuxième année (intervalle d’au moins 2 mois entre chaque dose).
<ol style="list-style-type: none"> 2. Vaccination des adolescents <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Primovaccination : 2 doses de vaccin offertes entre 12 et 14 ans (intervalle d’au moins 2 mois entre les doses). 2.2. Vaccination de rappel : 1 dose de vaccin offerte entre 12 et 14 ans (à confirmer par des études ultérieures).
Objectifs de couverture de la vaccination
<ol style="list-style-type: none"> 1. Couverture selon l’âge chez 90 % des enfants avant leur 2^e anniversaire. 2. Couverture selon l’âge chez 80 % des adolescents avant leur 17^e anniversaire.

Introduction du vaccin conjugué avec ou sans rattrapage

Il est possible que l’administration du vaccin 4CMenB dans le cadre d’un programme de vaccination systématique des adolescents avec ou sans rattrapage induise une immunité collective, mais cela reste à démontrer. Selon les modèles de simulation dynamique, l’immunité collective serait atteinte plus rapidement si une vaccination de rattrapage était administrée à tous les adolescents.^{95,101} Toutefois, les

avantages d'une campagne de rattrapage, en ce qui concerne la réduction de l'incidence de la maladie, sont éphémères. Le coût d'une telle campagne pose problème également, puisque ces vaccins devront être administrés dans le cadre de consultations séparées. La campagne augmenterait la charge de travail des vaccinateurs et des services de prévention primaire. Lors d'une réunion du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), des représentants de pédiatres, de médecins de famille, d'infirmières et d'établissements de santé ont émis des réserves à l'égard d'un tel scénario. Enfin, soulignons également que la couverture potentielle d'une campagne de rattrapage chez les enfants d'âge préscolaire et les jeunes âgés de 15 à 20 ans demeure largement incertaine dans un contexte caractérisé par la présence d'une maladie endémique qui capte peu l'attention des médias.

Stratégie nationale, provinciale ou régionale

Les données épidémiologiques produites par l'Agence soulignent l'importante variabilité de l'incidence des cas d'infection à *Neisseria meningitidis* de séro groupe B d'une province à l'autre.⁸ Les différences observées pourraient être imputées à divers facteurs : de réelles différences épidémiologiques, la qualité du système de surveillance, la date et la méthode de mise en œuvre des programmes d'immunisation au moyen du vaccin conjugué et d'autres variations aléatoires. Ces variations sont suffisamment importantes pour entraîner des différences de près de 100 dans le rapport coût/efficacité d'un programme reposant sur l'utilisation d'un vaccin 4CMenB. Il est donc probable que les priorités ne seront pas les mêmes d'une province à l'autre lors de la mise en œuvre d'un tel programme.

En général, au Canada, les programmes d'immunisation varient considérablement d'une province à l'autre sur le plan de la date de mise en œuvre, du calendrier et des types de vaccins utilisés, même lorsque les maladies ciblées sont les mêmes. Il existe en revanche une grande homogénéité au sein des provinces, à quelques exceptions près, notamment au sein des populations majoritairement autochtones des régions du nord. La mise en place d'un programme régional, plutôt que provincial, pourrait être justifiée pour l'administration du vaccin 4CMenB si une situation épidémiologique exceptionnelle et potentiellement durable devait se présenter au sein d'une province ou d'un territoire.

Coûts et avantages sociaux et économiques

Incidence, coût et rapport coût/efficacité de diverses stratégies d'immunisation

En l'absence de données empiriques sur les coûts et les bénéfices réels d'un programme d'immunisation reposant sur l'utilisation du vaccin 4CMenB, il est nécessaire de créer des modèles mathématiques et de procéder à des simulations afin d'étudier les conséquences de divers scénarios. Quatre modèles de simulation connus, de sources internationales et nationales, ont été examinés; deux étaient disponibles sous forme de publications (Pouwels *et al.*; Christensen *et al.*) et deux ont été communiqués de manière confidentielle au GTPPMB, dont l'un par le fabricant (Tu *et al.*; Novartis) du vaccin 4CMenB.^{95,101,106,107} Par précaution, nous avons effectué une recherche dans trois bases de données (PubMed, Embase et

Cochrane) le 1^{er} septembre 2013 en utilisant des mots-clés non précis (p. ex. « meningo »* ou « meningitidis », « economics », « model » et « simulation »). Aucune autre référence pertinente n'a été trouvée en dehors de celles que nous connaissions déjà. Il est à noter que les modèles créés précisément pour le contexte canadien sont les deux modèles non (encore) publiés mentionnés ci-dessus.

Caractéristiques des modèles de simulation

Les principales caractéristiques des quatre modèles analysés sont énoncées au [Tableau 6](#). La principale caractéristique d'un modèle est son type. Dans un modèle de cohorte de type Markov, la population de nouveau-nés va vieillir et, à chaque âge, il existe une probabilité de contracter une MI avec son cortège de conséquences : décès ou survie avec ou sans séquelles. L'horizon est généralement une vie entière (environ 100 ans). Le modèle est étalonné pour recalculer l'espérance de vie de la population de référence à chaque âge et l'incidence de la maladie en fonction de l'âge. L'immunisation entraînera une réduction du risque de contracter la maladie. Le principal avantage des modèles de ce type est leur simplicité, qui les rend transparents et compréhensibles pour la plupart des décideurs. Ils sont utiles pour prédire l'incidence des vaccins qui ne produisent pas d'immunité collective et pour les maladies endémiques. On peut poser l'hypothèse que les infections invasives à méningocoque de séro groupe B ont un profil de maladie endémique ou hyperendémique, mais ne provoquent pas d'épidémies majeures. Le vaccin 4CMenB pourrait toutefois procurer une immunité collective. Les résultats de l'étude sur le portage réalisée en Grande-Bretagne avec le vaccin 4CMenB, bien que provisoires pour l'instant, semblent évoquer l'existence d'un effet d'immunité collective qui ne serait pas limité au séro groupe B, bien qu'il soit impossible d'en prédire avec précision l'ampleur et la rapidité d'installation.⁹⁵ Une étude récente menée en France avec un autre vaccin préparé à partir d'OMV évoque l'existence d'un effet de très grande ampleur sur le portage de toutes les souches de méningocoque.¹⁰⁸ Pour pouvoir faire des prédictions dans ce contexte, le recours à un modèle dynamique s'impose. Dans un modèle dynamique, la probabilité d'apparition d'une infection chez une personne (probabilité qu'une personne non immune rencontre un porteur, soit infectée et devienne un porteur) varie au fil du temps en fonction de la prévalence de portage chez les personnes en contact avec cette personne.¹⁰⁹

Les modèles dynamiques présentent plusieurs avantages sur les modèles de cohorte statiques, mais aussi des défis et des limitations. L'application d'un modèle dynamique à toute une population permet de représenter l'évolution dans le temps de l'introduction d'un vaccin jusqu'à l'atteinte d'un état d'équilibre, ce qui peut prendre plusieurs dizaines d'années. Ce type de modèle mène à la production de rapports coût/efficacité beaucoup plus réalistes que ceux générés par un modèle statique, qui se contente de reproduire l'état d'équilibre. Dans un modèle dynamique qui regroupe plusieurs états, notamment personnes sensibles, personnes immunes, porteurs et non porteurs, la simulation de l'effet d'une d'immunité collective repose sur des données empiriques issues d'études sur le portage et, potentiellement sur les données d'études sérologiques. Inversement, dans un modèle statique, l'effet indirect recherché doit être l'objet d'une hypothèse

théorique (p. ex. l'effet indirect d'un vaccin sur l'incidence des infections invasives est égal à son effet sur la prévalence de portage). En général, les modèles dynamiques sont difficiles à comprendre pour les non-initiés, et la détermination des paramètres (estimation de la valeur des paramètres que la simulation doit approximer) est souvent obscure et difficile à reproduire en l'absence du modèle et des connaissances mathématiques requises. Comme plusieurs paramètres doivent être estimés simultanément par la résolution de systèmes d'équation et l'ajustement des résultats en fonction des données empiriques concernant la prévalence du portage et l'incidence de la maladie selon l'âge au sein de la population, il peut arriver que plusieurs solutions aboutissent à des résultats acceptables alors qu'un seul ensemble de paramètres est finalement retenu.

Un autre problème concerne l'adéquation du modèle compartimental, qui est obligatoirement réducteur, à la complexité biologique des infections à méningocoque. Dans les deux modèles dynamiques analysés, tous les clones couverts par le vaccin ont été regroupés, puisque l'effet du vaccin pouvait varier en fonction du génotype et du phénotype de chaque clone. L'immunité induite par le portage asymptomatique n'est pas prise en compte et l'immunité induite par le vaccin est dichotomique (présente ou absente), alors qu'elle pourrait varier graduellement. Un grand doute existe quant à la durée moyenne du portage des méningocoques. Les études disponibles tendent à surestimer cette durée en raison du manque de sensibilité des méthodes d'identification et des longs délais entre les prélèvements. Enfin, les deux modèles dynamiques ne prennent pas en compte le portage simultané possible de différentes souches, l'interaction entre les différentes souches ou l'existence éventuelle d'un phénomène de remplacement, autant de facteurs qui, s'ils étaient pris en compte, pourraient aider à évaluer les bénéfices d'un programme.¹¹⁰

L'un des principes de base de la conduite d'analyses économiques est d'inclure tous les scénarios plausibles d'utilisation d'un vaccin.¹¹¹ Dans le cas présent, il faudrait inclure un scénario où le vaccin n'est pas utilisé, un programme d'immunisation des nourrissons avec ou sans rattrapage, un programme d'immunisation des adolescents avec ou sans rattrapage, ou un programme ciblant simultanément les nourrissons et les adolescents avec ou sans rattrapage. Ces types de scénarios figurent dans les deux modèles dynamiques analysés (Christensen *et al.*; Novartis), mais pas dans les deux modèles statiques (Pouwels *et al.*; Tu *et al.*).^{95,101,106,107}

Théoriquement, une évaluation économique devrait adopter un point de vue social et inclure les conséquences de l'instauration du programme pour le système de santé, les familles et la société.^{111,112} Dans tous les modèles analysés, les principaux coûts directs de la maladie sont pris en compte, hormis le coût de la prise en charge des éclosions qui peuvent se produire occasionnellement au sein de milieux fermés ou de petites communautés. Il est logique de prendre en compte la perte de qualité de vie des aidants naturels de patients souffrant de séquelles graves et permanentes. En revanche, la prise en compte de la perte de productivité liée à un décès précoce et à l'existence de séquelles est jugée discutable par certains.¹¹¹⁻¹¹³ La

perte de qualité de vie pour un individu (dénominateur d'un rapport coût/efficacité) peut être considérée comme un élément distinct de la perte de productivité pour une société (numérateur d'un rapport coût/efficacité). Un argument opposé est le principe selon lequel un même élément ne doit pas être inclus à la fois dans le numérateur et dans le dénominateur.

Parmi les paramètres les plus importants qui déterminent la valeur des rapports coût/efficacité figurent l'incidence de la maladie, le taux de létalité et la prévalence de séquelles permanentes chez les survivants. Il existe toutefois relativement peu d'incertitude quant à la valeur de ces paramètres.

L'un des facteurs dont l'influence sur le rapport coût/efficacité d'un programme d'immunisation est importante est le taux d'actualisation, qui détermine la valeur actuelle des coûts et bénéfices futurs.¹¹⁵ Étant donné que la plus grande partie des coûts d'un programme surviennent lors de la vaccination d'un nourrisson ou d'un adolescent et que la plupart des bénéfices (prolongation de l'espérance de vie et réduction de l'utilisation des services de santé) se matérialisent sur plusieurs décennies, l'Organisation mondiale de la Santé préconise l'application d'un taux relativement faible pour tous les éléments (p. ex. 3 %), soit un taux dégressif au fil du temps.¹¹² Une autre méthode de plus en plus populaire est d'adopter de taux d'actualisation différents pour les éléments financiers et les éléments afférents à la santé (p. ex. 1,5 % et 3,5 %).¹¹⁵ L'utilisation de taux plus élevés (p. ex. 5 %) est proposée par certains organismes spécialisés essentiellement dans l'analyse de techniques diagnostiques et de traitements médicaux ou chirurgicaux dont les bénéfices se matérialisent rapidement après l'intervention.¹¹⁶ Ce type de méthode mettrait fin à la plupart des programmes d'immunisation contre les maladies qui se manifestent à un âge précoce et sont mortelles ou invalidantes.¹¹⁷

L'incidence de la MI, le prix des vaccins et les coûts des services de santé diffèrent considérablement d'un pays à l'autre. De ce fait, l'extrapolation au Canada de résultats d'études économiques faites dans un contexte européen est hasardeuse. La variabilité du prix des vaccins et des coûts des services de santé est moins importante au sein du Canada. Par contre, il peut y avoir des différences importantes sur le plan de l'incidence de la maladie et du coût de l'administration des vaccins, selon que les services de vaccination sont offerts principalement par le système de santé publique ou par des cabinets de fournisseurs individuels de soins de santé.

Tableau 6 – Structure des modèles et principales caractéristiques

Caractéristiques	Modèle néerlandais (Pouwels et coll. 2013)	Modèle ontarien (Tu et coll., non publié)	Modèle britannique (Christensen et coll., 2103)	Modèle Novartis (Novartis, non publié)
Nature du modèle	Markov, populationnel, déterministe et statique.	Markov, populationnel, déterministe et statique.	Compartimental transitionnel, populationnel, probabiliste et statique ou dynamique.	Compartimental transitionnel, populationnel, probabiliste, dynamique.
Contexte	Pays-Bas	Ontario	Royaume-Uni	Canada, Ontario, Québec, incidence élevée au Québec
Population	Cohorte de 185 000 naissances avec mortalité spécifique par âge.	Cohorte de 150 000 naissances avec mortalité spécifique par âge.	Cohorte de 708 000 naissances en Angleterre et au Pays de Galles et structure d'âge de la population en 2008.	Population stationnaire représentant celle au Canada (34 880 500), en Ontario (13 515 900) et au Québec (8 054 800) en 2012.
Horizon	99 ans	Toute une vie (≈100 an)	100 ans	100 ans
Catégories d'âge	Tranches d'un mois jusqu'à 23 mois et un an par la suite.	Tranches d'un an.	Tranches d'un mois dans le modèle de cohorte. Cycles d'un jour dans le modèle dynamique.	Cycles d'un centième de mois dans le modèle dynamique et compartiments d'un mois (100 cycles).
Modèle étiologique	Sain/malade/décès ou séquelle ou indemne.	Sain/malade/décès ou séquelle ou indemne.	Sain/malade/décès ou séquelle ou indemne dans modèle de cohorte. 9 états dans modèle dynamique : susceptible non porteur, porteur d'une souche vaccinale, porteur d'une autre souche, chacune de ces 3 catégories pouvant passer à un état d'immun suite à une vaccination et perdre la protection vaccinale. Un vacciné et immun a une probabilité moindre de devenir	9 états dans modèle dynamique : susceptible non porteur vacciné ou non; porteur d'une souche vaccinale vacciné ou non; porteur d'une autre souche vacciné ou non; vacciné protégé non porteur; vacciné protégé porteur d'une souche vaccinale; vacciné protégé porteur d'une autre souche; malade par souche non vaccinale; malade par souche non vaccinale, décédé. Un vacciné et

Caractéristiques	Modèle néerlandais (Pouwels et coll. 2013)	Modèle ontarien (Tu et coll., non publié)	Modèle britannique (Christensen et coll., 2103)	Modèle Novartis (Novartis, non publié)
Modèle étiologique			porteur et malade avec une souche vaccinale.	immun a une probabilité moindre de devenir porteur et malade avec une souche vaccinale.
Paramétrisation du modèle	Reproduire l'incidence par âge de de la maladie sans vaccination.	Reproduire l'incidence par âge de de la maladie sans vaccination.	Reproduire la prévalence du portage et l'incidence par âge de la maladie sans vaccination avec matrice de contacts interpersonnels.	Reproduire la prévalence du portage et l'incidence par âge de la maladie sans vaccination avec matrice de contacts interpersonnels.
Perspective	Coût/utilité sociétale (système de santé et familles).	Coût/utilité pour le payeur de taxe (système de santé).	Coût/utilité pour le payeur de taxe (système de santé).	Coût/utilité sociétale (système de santé, familles et société).
Programmes considérés	Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses (+éventuel rappel à 12 ans).	Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses.	7 scénarios de vaccination des nouveau-nés (4 ou 3 doses) et/ou des adolescents (3 doses) avec ou sans rattrapage.	Vaccination des nouveau-nés (4 doses) et vaccination des nouveau-nés (4 doses) avec vaccination des adolescents (2 doses pour les naïfs et 1 seule dose pour ceux déjà vaccinés).
Couverture vaccinale population cible	95 %	97 %	91 %	85 % chez enfants et 80 % chez les adolescents.
Fardeau de la maladie	Infections invasives par méningocoque de séro groupe B confirmées par laboratoire.	Infections invasives par méningocoque de séro groupe B confirmées par laboratoire.	Infections invasives par méningocoque de tous séro groupes confirmées par laboratoire.	Infections invasives par méningocoque de tout séro groupe confirmées par laboratoire couvertes et non couvertes par le vaccin.
Incidence de base	Tous âges : 1,10/100 000 personnes-années.	Tous âges : 0,19/100 000 personnes-années.	Tous âges : 3,17/100 000 personnes-années.	Tous âges/100 000 personnes-années Canada : 0,76 Ontario : 0,58 Québec : 1,16 Québec élevée : 2,32
Taux de létalité	5,4 %	10,7 %	4,0 %	Canada : 8,1 % Ontario : 13,4 % Québec : 5,3 %

Caractéristiques	Modèle néerlandais (Pouwels et coll. 2013)	Modèle ontarien (Tu et coll., non publié)	Modèle britannique (Christensen et coll., 2103)	Modèle Novartis (Novartis, non publié)
Ajustement pour sous-notification	Oui : 15 %	Non	Non	Oui : 25 %
Coûts directs pour maladie	Traitement épisode et séquelles. Éducation spécialisée et institutionnalisation des survivants avec séquelles.	Traitement épisode et séquelles. Prophylaxie des contacts.	Traitement épisode et séquelles. Éducation spécialisée et institutionnalisation des survivants avec séquelles. Prophylaxie des contacts.	Traitement épisode et séquelles. Éducation spécialisée et institutionnalisation des survivants avec séquelles.
Perte de qualité de vie	Des patients avec séquelles.	Des patients avec séquelles et des aidants naturels.	Des patients avec séquelles.	Des patients avec séquelles et des aidants naturels.
Coûts indirects pour maladie	Absentéisme des parents et des malades par la méthode du coût de friction. Pertes de productivité associées aux décès et séquelles non prises en compte.	Non pris en compte.	Non pris en compte.	Pertes de productivité par la méthode du capital humain associées aux décès et séquelles prises en compte, incluant celles associées à une diminution du QI de 6,4 points chez 81,1% des survivants.
Types de coûts pour programme	Achat et administration des vaccins. Traitement effets indésirables.	Achat et administration des vaccins. Traitement effets indésirables.	Achat et administration des vaccins. Traitement effets indésirables.	Achat et administration des vaccins. Traitement effets indésirables.
Efficacité directe vaccin	Maximum 75 % contre les méningocoques de sérogroupe B avec perte progressive au fil du temps.	Maximum 59 % (90 % efficacité x 66 % couverture MATS des souches) contre les méningocoques de sérogroupe B sur 10 ans.	Maximum 75 % chez les enfants et 80 % chez les adolescents contre tous les méningocoques avec durée moyenne de protection comprise entre 18 et 48 mois chez les enfants et de 120 mois chez les adolescents.	Canada : Maximum de 59 % (98 %-99 % efficacité x 60 % couverture MATS des souches) 4 doses infantiles et 2 doses chez les adolescents avec diminution de 1/60 par mois chez les enfants et 1/120 mois chez les adolescents.
Efficacité indirecte vaccin	Non pris en compte.	Non pris en compte.	Protection contre l'acquisition du portage : 60 %.	Protection contre l'acquisition du portage : 30 % et 60 %.

Caractéristiques	Modèle néerlandais (Pouwels et coll. 2013)	Modèle ontarien (Tu et coll., non publié)	Modèle britannique (Christensen et coll., 2103)	Modèle Novartis (Novartis, non publié)
Unité monétaire	EUR 2009	\$CAN 2012	GBP 2008	\$CAN 2012
Prix du vaccin (base)	EUR 40,00 (56,00 \$CAN)	90,00 \$CAN	40,00 GBP (65,00 \$CAN)	60,00 \$CAN
Coût d'administration par dose	EUR 8,81 (9,50 \$CAN)	4,50 \$CAN	5,00 GBP (8,10 \$CAN)	9,00 \$CAN
Indice coût/efficacité	EUR/QALY incrémental (coût net de la stratégie divisé par QALY gagnée).	\$CAN/QALY incrémental (coût net de la stratégie divisé par QALY gagnée).	GBP/QALY incrémental (coût net de la stratégie divisé par QALY gagnée).	\$CAN/QALY incrémental (coût net de la stratégie divisé par QALY gagnée).
Actualisation	Éléments financiers=4,0 % Éléments sanitaires=1,5 %	Éléments financiers=5,0 % Éléments sanitaires=5,0 %	Éléments financiers et sanitaires : 3,5 % durant les années 0-30; 3,0 % durant les années 31-75; 2,5 % par la suite.	Éléments financiers=3,0 % et 3,5 % Éléments sanitaires=3,0 % et 1,5 %.
Analyses de sensibilité	Univariées, bivariées et multivariées (Monte Carlo).	Univariées et bivariées.	Univariées, bivariées et multivariées (Monte Carlo).	Univariées
Seuils coût/efficacité	Très favorable : EUR ≤20 000/QALY. Acceptable : EUR ≤50 000/QALY.	Non spécifié	Acceptable : ≤30 000 GBP/QALY (49 000 \$CAN).	Non spécifié
Validation externe du modèle	Non	Non	Non	Oui, par référence au modèle britannique.

Incidence des diverses stratégies sur le fardeau de la maladie

Comme prévu, les deux modèles statiques qui n'incorporent pas d'effet d'immunité collective ne prédisent qu'une faible réduction de l'incidence de la MI sur l'ensemble de la population (entre 14 et 18 %) [Tableau 7]. Le nombre total de cas prévenus est plus élevé dans le modèle néerlandais que dans celui de l'Ontario, parce qu'il tient compte de l'effet du vaccin sur l'ensemble des infections à méningocoque et que le taux d'incidence de la maladie est plus élevé en Europe.^{106,107} Dans le modèle ontarien, la simulation de l'immunité collective repose sur l'hypothèse que la protection vaccinale durera toute la vie.¹⁰⁷ Cette hypothèse ne concorde pas avec l'effet réel de l'immunité collective, qui s'applique à l'ensemble de la population et non pas uniquement aux personnes vaccinées. Il est toutefois peu vraisemblable que

l'immunisation des jeunes enfants entraîne le développement d'une immunité collective importante, comme le montrent les simulations des modèles dynamiques.^{95,101}

Tableau 7 – Impacts sanitaires des scénarios de base dans les différents modèles

Modèle	Effet du programme en ce qui concerne la réduction du fardeau de la maladie.
Modèle néerlandais (Pouwels et coll. 2013)	Modèle de base : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : Réduction du nombre de cas de séro groupe B dans cohorte de 14 % (39/276).
	Modèle de base : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : Réduction du nombre de cas de séro groupe B dans cohorte de 18 % (51/276).
Modèle ontarien (Tu et coll., non publié)	Modèle de base : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : Réduction du nombre de cas de séro groupe B dans cohorte de 16 % (3,68/23,04). En fonction des scénarios : 16 à 78 %.
Modèle britannique (Christensen et coll., 2103)	Modèle de base cohorte : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : Réduction du nombre de cas de séro groupe B dans cohorte de 27 % (484/1799). En fonction des scénarios : 19 % à 28 %.
	Modèle de base dynamique : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : Réduction du nombre de cas de tous séro groupes dans cohorte de 44 %, 5 à 10 ans après l'instauration du programme. Un rattrapage des cohortes comprises entre 5 et 17 ans maximise la réduction du fardeau.
	Modèle de base dynamique : Vaccination des nouveau-nés avec 3 doses : Réduction du nombre de cas de tous séro groupes dans cohorte de 94 %, 90 ans après l'instauration du programme.
Modèle Novartis (Novartis, non publié)	Modèle de base dynamique pour le Canada : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : Réduction du nombre de cas de tous séro groupes dans population de 20 %, 30 ans après l'instauration du programme. En fonction des scénarios : 20 % à 38 %.
	Modèle de base dynamique pour le Canada : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : Réduction du nombre de cas de tous séro groupes dans la population de 50 à 60 %, 40 ans après l'instauration du programme.

Le modèle britannique mis au point pour le vaccin 4CMenB était issu directement de celui mis au point pour les vaccins polysaccharides conjugués de séro groupe C, dont la capacité de prédiction a été éprouvée avec succès.^{96,99,101,118} Dans ce modèle, l'immunisation systématique des jeunes enfants a abouti à une diminution globale de 40 % de l'incidence de la MI. Il faut de 5 à 40 ans, généralement, pour atteindre cet état d'équilibre selon les scénarios de modélisation. Un programme de rattrapage incluant les jeunes enfants jusqu'à l'âge de 5 ans permet de réduire rapidement l'incidence de la maladie chez les plus jeunes, mais le bénéfice d'un tel programme et de l'immunité collective qu'il procure est éphémère. Inversement, un programme ciblant uniquement les adolescents n'a pas un effet aussi rapide, mais aboutit à très long terme à la quasi-élimination des souches couvertes par le vaccin en raison de la réduction du nombre de porteurs de la bactérie.

Le modèle dynamique mis au point par Novartis repose sur les mêmes principes que le modèle britannique, bien que sa structure compartimentale soit légèrement différente.^{95,101} Les prédictions des deux modèles ont été comparées au moyen des mêmes paramètres épidémiologiques.⁹⁵ La comparaison a permis de conclure que la réduction de l'incidence des souches couvertes a été plus rapide et plus importante dans le premier modèle (réduction finale de 94 % dans le modèle britannique et de 83 % dans le modèle de Novartis). Il semble que cette différence soit attribuable essentiellement à l'utilisation de matrices de contacts différentes : celle de Mossong, utilisée par Novartis, ayant produit une immunité collective moins importante que la matrice utilisée dans le modèle britannique.¹¹⁹ Dans le modèle de Novartis, les prédictions reposent sur une diminution de 33 % (et non pas de 66 %) de la probabilité d'infection nasopharyngienne associée à l'immunité dérivée du vaccin. Pour cette raison, les prédictions concernant l'incidence du vaccin sont plus prudentes que celles du modèle britannique, d'après le début des résultats de l'étude de portage menée avec le vaccin 4CMenB.⁹⁵ Dans le modèle de Novartis, les résultats des divers scénarios en ce qui concerne le nombre absolu de cas prévenus est proportionnel à l'incidence initiale des infections à méningocoque dans la population et à la proportion des souches potentiellement couvertes par le vaccin, ce qui peut varier d'une province à l'autre ([Tableau 7](#)).

Coût des diverses stratégies

Le coût d'un programme d'immunisation comprend quatre volets : le coût du vaccin, le coût de l'administration du vaccin, le coût de la gestion du programme et, pour finir, le coût de sa mise en œuvre. Seuls les deux premiers volets ont été pris en compte dans les analyses économiques de l'utilisation du vaccin 4CMenB.

Il est difficile de prédire le prix auquel le nouveau vaccin sera offert aux régions désireuses d'établir un contrat de gré à gré ou dans le cadre du processus d'approvisionnement fédéral/provincial/territorial. Dans l'étude économique menée pour l'Ontario, un prix de référence de 90 \$CAN a été sélectionné en fonction du prix d'autres vaccins nouvellement intégrés aux programmes d'immunisation canadiens.¹⁰⁷ Dans l'étude économique menée au Royaume-Uni, le prix de référence était de 40 GBP, soit 65 \$CAN.¹⁰¹ Dans l'étude néerlandaise, le prix de référence était de 40 EUR, soit 56 \$CAN.¹⁰⁶ Dans l'analyse de Novartis, le prix d'achat a été traité comme une variable discrète avec limites définies, ce qui est acceptable dans un contexte d'incertitude. Toutefois, un prix de référence de 60 \$CAN par dose a été choisi dans les scénarios de base. Les [Tableaux 8 à 11](#) présentent le coût d'achat total potentiel pour chaque province/territoire pour la vaccination systématique annuelle des nourrissons (quatre doses) et la vaccination de rattrapage des jeunes âgés de 12 à 19 ans (deux doses, à l'exclusion d'une cohorte vaccinée dans le cadre du programme de vaccination systématique). Un taux hypothétique de couverture de 90 % et 80 % pour les jeunes enfants et les adolescents, respectivement, a été sélectionné d'après le rendement des programmes d'immunisation au Québec.^{120,121} L'investissement initial total pour un programme complet au Canada se situerait entre 375 millions \$CAN (40 \$CAN par dose) et 750 millions \$CAN (80 \$CAN par dose), des sommes sans précédent pour un programme d'immunisation.

Tableau 8 – Coût d’achat du vaccin conjugué contre les méningocoques pour l’immunisation d’une cohorte de naissances par province (x 1 000 \$)

Provinces et territoires	Naissances ¥	Nombre de doses *	40 \$ / dose	60 \$ / dose	80 \$ / dose
Terre-Neuve-et-Labrador	4 823	17 363	695 \$	1 042 \$	1 389 \$
Île-du-Prince-Édouard	1 420	5 112	204 \$	307 \$	409 \$
Nouvelle-Écosse	8 848	31 853	1 274 \$	1 911 \$	2 548 \$
Nouveau-Brunswick	7 313	26 327	1 053 \$	1 580 \$	2 106 \$
Québec	88 500	318 600	12 744 \$	19 116 \$	25 488 \$
Ontario	141 799	510 476	20 419 \$	30 629 \$	40 838 \$
Manitoba	16 250	58 500	2 340 \$	3 510 \$	4 680 \$
Saskatchewan	14 801	53 284	2 131 \$	3 197 \$	4 263 \$
Alberta	52 243	188 075	7 523 \$	11 284 \$	15 046 \$
Colombie-Britannique	43 677	157 237	6 289 \$	9 434 \$	12 579 \$
Yukon	383	1 379	55 \$	83 \$	110 \$
Territoires du Nord-Ouest	706	2 542	102 \$	152 \$	203 \$
Nunavut	835	3 006	120 \$	180 \$	240 \$
Canada	381 598	1 373 754	54 949\$	82 425 \$	109 899 \$

¥ estimation 2012; * 4 doses par personne et 90 % de couverture vaccinale

Tableau 9 – Coût d’achat du vaccin conjugué contre les méningocoques pour l’immunisation de rattrapage des enfants âgés de 1 à 4 ans par province (x 1 000 \$)

Provinces et territoires	Population 1-4 ans ¥	Nombre de doses*	40 \$ / dose	60 \$ / dose	80 \$ / dose
Terre-Neuve-et-Labrador	19 954	35 917	1 437 \$	2 155 \$	2 873 \$
Île-du-Prince-Édouard	5 748	10 346	413 \$	621 \$	828 \$
Nouvelle-Écosse	36 856	66 341	2 654 \$	3 980 \$	5 307 \$
Nouveau-Brunswick	29 846	53 723	2 148 \$	3 223 \$	4 298 \$
Québec	358 531	645 356	25 814 \$	38 721 \$	51 628 \$
Ontario	574 242	1 033 636	41 345 \$	62 018 \$	82 691 \$
Manitoba	64 612	116 302	4 652 \$	6 978 \$	9 304 \$
Saskatchewan	58 541	105 374	4 215 \$	6 322 \$	8 430 \$
Alberta	206 838	372 308	14 892 \$	22 339 \$	29 785 \$
Colombie-Britannique	180 875	325 575	13 023 \$	19 535 \$	26 046 \$
Yukon	1 599	2 878	115 \$	173 \$	230 \$
Territoires du Nord-Ouest	2 472	4 450	178 \$	267 \$	356 \$
Nunavut	3 097	5 575	223 \$	334 \$	446 \$
Canada	1 543 211	2 777 781	111 109 \$	166 666 \$	222 222 \$

¥ estimation 2012; * 2 doses par personne et 90 % de couverture vaccinale

Tableau 10 – Coût d’achat du vaccin conjugué contre les méningocoques pour l’immunisation d’une cohorte d’adolescents par province (x 1 000 \$)

Provinces et territoires	Population 12 ans ¥	Nombre de doses*	40 \$ / dose	60 \$ / dose	80 \$ / dose
Terre-Neuve-et-Labrador	5 300	8 480	339 \$	509 \$	678 \$
Île-du-Prince-Édouard	1 659	2 654	106 \$	159 \$	212 \$
Nouvelle-Écosse	9 214	14 742	589 \$	885 \$	1 179 \$
Nouveau-Brunswick	7 854	12 566	502 \$	754 \$	1 005 \$
Québec	79 877	127 803	5 112 \$	7 668 \$	10 224 \$
Ontario	149 940	239 904	9 596 \$	14 394 \$	19 192 \$
Manitoba	15 934	25 494	1 019 \$	1 530 \$	2 040 \$
Saskatchewan	13 294	21 270	850 \$	1 276 \$	1 702 \$
Alberta	43 772	70 035	2 801 \$	4 202 \$	5 603 \$
Colombie-Britannique	46 605	74 568	2 982 \$	4 474 \$	5 965 \$
Yukon	406	650	26 \$	39 \$	52 \$
Territoires du Nord-Ouest	618	989	39 \$	59 \$	79 \$
Nunavut	685	1 096	43 \$	66 \$	88 \$
Canada	375 158	600 251	24 004 \$	36 015 \$	48 019 \$

¥ estimation 2012; * 2 doses par personne et 80 % de couverture vaccinale

Tableau 11 – Coût d'achat du vaccin méningococcique conjugué pour l'immunisation de rattrapage des personnes âgées de 13 à 19 ans par province (x 1 000 \$)

Provinces et territoires	Population 13-19 ans ¥	Nombre de doses *	40 \$ / dose	60 \$ / dose	80 \$ / dose
Terre-Neuve-et-Labrador	39 404	63 046	2 522 \$	3 783 \$	5 044 \$
Île-du-Prince-Édouard	13 228	21 165	529 \$	1 270 \$	1 693 \$
Nouvelle-Écosse	64 498	103 197	2 580 \$	6 192 \$	8 256 \$
Nouveau-Brunswick	60 269	96 430	2 411 \$	5 786 \$	7 714 \$
Québec	635 194	1 016 310	25 408 \$	60 979 \$	81 305 \$
Ontario	1 162 119	1 859 390	46 485 \$	111 563 \$	148 751 \$
Manitoba	119 756	191 610	4 790 \$	11 497 \$	15 329 \$
Saskatchewan	98 512	157 619	3 940 \$	9 457 \$	12 610 \$
Alberta	326 262	522 019	13 050 \$	31 321 \$	41 762 \$
Colombie-Britannique	371 369	594 190	14 855 \$	35 651 \$	47 535 \$
Yukon	2 906	4 650	116 \$	279 \$	372 \$
Territoires du Nord-Ouest	4 326	6 922	173 \$	415 \$	554 \$
Nunavut	4 571	7 314	293 \$	439 \$	585 \$
Canada	2 902 414	4 643 862	117 152 \$	278 632 \$	371 510 \$

¥ estimation 2012; * 2 doses par personne et 80 % de couverture vaccinale

Il est relativement difficile d'estimer les coûts de l'administration des vaccins dans le cadre d'un programme d'immunisation régulier pour les jeunes enfants et les adolescents, avec ou sans rattrapage au Canada. L'organisation des services et les méthodes de financement varient énormément d'une province à l'autre, et il faut tenir compte des consultations additionnelles que pourrait exiger l'ajout d'un nouveau vaccin, qui entraînerait une augmentation considérable des coûts. Informer les parents sur l'utilisation d'acétaminophène pour prévenir les réactions fébriles prolongera sûrement la durée des visites. Quelques pistes sont envisageables. Le coût pour le système de santé de l'administration d'un vaccin supplémentaire dans le cadre d'une consultation régulière a été estimé à 4,50 \$CAN en Ontario, à 8,50 \$CAN au Québec et à 9 \$CAN dans l'étude économique de Novartis.^{95,107,122} En se fondant sur le temps nécessaire à l'administration d'un vaccin au cours d'une visite lors de laquelle une infirmière administre plusieurs vaccins, on arrive à un coût situé entre 14,77 \$CAN et 21,12 \$CAN.¹²³ Le coût d'une consultation supplémentaire pour le système de santé du Québec est estimé à 12 \$CAN dans un centre de soins de santé (CLSC) et à 11,50 \$CAN en milieu scolaire.¹²⁴ Les frais en jeu pourraient s'alourdir si les vaccins sont administrés dans des cliniques médicales qui imposent des frais de visite.

La mise en œuvre de tout nouveau programme d'immunisation entraîne des frais initiaux liés à la formation des vaccinateurs et à la préparation du matériel destiné à l'information des parents. Nous ne disposons pas de données publiées sur ce sujet. La mise en œuvre d'un programme de vaccination reposant sur l'utilisation d'un

vaccin dont nous savons peu de choses sur les effets secondaires rares et sur l'efficacité clinique devra obligatoirement comprendre un composant qui englobe recherche, évaluation et surveillance, dont le coût pourrait atteindre plusieurs millions de dollars, d'après de récentes expériences réalisées au Québec.

Rapport coût/efficacité de diverses stratégies

Les deux seules analyses économiques s'appliquant au contexte canadien sont celles qui ont été menées pour l'Ontario et dans le cadre des quatre études contextuelles de Novartis, deux analyses non publiées. Les rapports coût/efficacité les plus défavorables sont ceux issus de l'analyse effectuée pour l'Ontario.¹⁰⁷ Dans le modèle de base, le coût marginal du programme par année de vie ajustée en fonction de la qualité (QALY) est estimé à 55,6 millions \$CAN pour une cohorte ([Tableau 12](#)). Cela s'explique par la conjonction de plusieurs des paramètres du modèle : faible incidence de la maladie, modèle statique dont le scénario de base ne tient pas compte de l'existence d'une immunité collective, point de vue émanant du système de santé, vaccin coûteux actif uniquement contre la méningococcie de sérotype B et taux d'actualisation de 5 % par an. Les trois facteurs qui influent le plus sur ces résultats sont le coût du vaccin, l'incidence des infections invasives de sérotype B et le taux d'actualisation. Pour amener le rapport coût/efficacité à une valeur inférieure à 40 000 ou 50 000 \$ par QALY, il faudrait que l'incidence des infections à méningocoque soit dix fois plus élevée; ou, pour que le programme soit rentable, il faudrait que le coût du vaccin soit pratiquement nul.^{107,125} L'immunité collective, qui correspond à une réduction de l'incidence de la maladie dans l'ensemble de la population (vaccinée et non vaccinée), est rapidement atteinte après la mise en œuvre d'un programme une fois qu'une large proportion des adolescents du réservoir sont vaccinés. Par conséquent, on ne peut pas appliquer le taux d'actualisation aux bénéfices indirects réalisés sur la durée totale d'une vie en les réduisant à leur valeur attendue au cours de la première année de vie. Seul un modèle dynamique, appliqué à une population plutôt qu'à une cohorte, permet d'évaluer avec précision les conséquences économiques de ce type de vaccin.

Bien que non publié et financé par le fabricant, le modèle mis au point par Novartis est très proche de celui d'une équipe indépendante au Royaume-Uni, dont la version de base (améliorée mais non disponible) a servi de point de départ au processus décisionnel de ce pays.¹⁰¹ Le problème posé par le modèle de Novartis est qu'il incorpore tous les éléments du fardeau de la maladie favorables à l'adoption du vaccin. Le plus litigieux de ces éléments est la comptabilisation de la perte de productivité associée aux décès et aux séquelles, en particulier la potentielle légère baisse du QI chez une proportion importante des survivants. Malgré cela, les rapports coût/efficacité générés au moyen d'un taux d'actualisation de 3 % ne sont pas particulièrement favorables pour une plage réaliste de prix de vente du vaccin ([Tableau 13](#)).

Du point de vue du système social canadien, le prix devrait être égal ou inférieur à 20 \$CAN par dose pour générer un rapport coût/efficacité égal ou inférieur à 100 000 \$CAN/QALY. Même au Québec, la province où l'incidence des infections invasives est la plus élevée, le prix de vente devrait être de l'ordre de 35 \$CAN au maximum pour satisfaire à ce critère pouvant être facilement rempli et d'environ 25 \$CAN pour générer un rapport coût/efficacité de 50 000 \$CAN/QALY. L'instauration d'un programme ciblant à la fois les enfants et les adolescents ne serait économiquement rentable ($\leq 50\,000$ \$CAN/QALY) avec un coût raisonnable par vaccin (≤ 60 \$CAN/dose) que dans les régions présentant une forte incidence de la maladie, par exemple certaines régions du Québec.²⁴ Il est probable toutefois que la situation épidémiologique qui existe actuellement dans l'est du Québec ne se prolongera pas pendant un siècle, ce qui est l'une des hypothèses du modèle.

Tableau 12 – Coût/efficacité des scénarios de base dans les différents modèles

Modèle	Effet du programme en ce qui concerne la réduction du fardeau de la maladie.
Modèle néerlandais (Pouwels et coll. 2013)	Modèle de base : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : 244 000 €/QALY. Minimum de : 25 000 €/QALY avec vaccin gratuit et efficace à 100 %.
	Modèle de base : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses + rappel à 12 ans : 247 000 €/QALY.
Modèle ontarien (Tu et coll., communication écrite)	Modèle de base : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : 5 589 000 \$CAN/QALY. Minimum de : 542 000 \$CAN/QALY avec incidence de la maladie dix fois plus élevée.
Modèle britannique (Christensen et coll., 2103)	Modèle de base cohorte : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : 162 000 GBP/QALY. Analyses de sensibilité : entre 0 et 250 000 \$CAN/QALY
	Modèle de base dynamique : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : 96 000 GBP/QALY.
	Modèle de base dynamique : Vaccination des adolescents avec 3 doses : 40 000 GBP/QALY.
Modèle Novartis (Novartis, communication écrite)	Modèle de base dynamique pour le Canada : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses : 730 000 \$CAN/QALY (système santé) et 730 000 \$CAN/QALY (sociétal).
	Modèle de base dynamique pour le Canada : Vaccination des nouveau-nés avec 4 doses et des adolescents avec 2 doses et ensuite une seule : 416 000 \$CAN/QALY (système santé) et 311 000 \$CAN/QALY (sociétal). Le coût du vaccin doit être < 20 \$CAN par dose pour générer des indices sociétaux inférieurs à 100 000 \$CAN/QALY.

Les nombreuses incertitudes qui entourent l'efficacité clinique du vaccin 4CMenB et son coût, ainsi que l'évolution future de l'incidence de la maladie, les modèles de simulation qui ne tiennent pas compte de la complexité de la patho-étiologie de la

MI et l'absence de consensus sur le cadre méthodologique des analyses économiques, rendent ce type d'exercice extrêmement ardu. Des différences d'un facteur de plus de 100 entre les résultats n'auraient donc rien de surprenant.

Pour le Canada, les résultats les moins favorables sont présentés dans une analyse menée du point de vue du système de santé de l'Ontario selon un cadre méthodologique relativement défavorable au vaccin, alors que les résultats les plus favorables sont ceux dérivés du modèle mis au point par la compagnie pharmaceutique qui produit le vaccin, dont les paramètres, quoique crédibles, sont systématiquement alignés afin de réduire au minimum la valeur des rapports coût/efficacité marginaux. Dans un tel contexte d'incertitude, l'obtention de données concluantes sur l'efficacité du vaccin et les conséquences indirectes d'un programme de vaccination ainsi que la création de nouveaux modèles sur des bases plus solides s'imposent. Deux éditoriaux récents contestent l'importance, la pertinence, voire même le caractère éthique, des analyses économiques menées pour de nouveaux vaccins dont la mise au point est complexe et qui ciblent des maladies rares et graves.^{126,127} Si la réalisation d'une analyse économique est indispensable dans le cadre d'un processus décisionnel dont les enjeux financiers sont considérables, il est impératif de disposer de modèles de sources objectives et indépendantes pour évaluer le rapport coût/efficacité du vaccin 4CMenB pour le Canada.

Faisabilité et acceptabilité

Acceptabilité de la vaccination contre le méningocoque de séro groupe B

À l'exception d'un vaccin mis au point spécifiquement pour la vaccination en cas d'épidémie (utilisé en Nouvelle-Zélande et en France), il n'existe actuellement aucun vaccin contre l'ensemble des souches de méningocoques de séro groupe B. Bien que la population canadienne soit généralement en faveur de la vaccination, plusieurs études révèlent un manque de connaissance parmi les parents et une augmentation des attitudes négatives sur la question.¹²⁸⁻¹³¹ En réalité, l'acceptabilité d'un nouveau vaccin contre les méningocoques de séro groupe B ne doit pas être tenue pour acquise. Toutefois, les résultats des études canadiennes menées au début des années 2000 indiquent que la méningite figurait parmi les maladies qui inquiétaient le plus les parents.^{132,133} Les estimations de la couverture vaccinale du méningocoque de séro groupe C indiquent en outre que cette vaccination est bien acceptée par la population.¹³⁴

Seul un petit nombre d'études sur l'acceptabilité de la vaccination contre le méningocoque de séro groupe B parmi la population et les professionnels de la santé ont été recensées.¹³⁵⁻¹⁴² La plupart de ces études ont été menées auprès de groupes de population qui ignorent ou connaissent très peu les caractéristiques des vaccins méningococciques protéiniques, notamment leurs effets secondaires (p. ex. fièvre),

ou conduites dans des pays où les infections méningococciques sont hyperendémiques depuis plusieurs années (p. ex. Nouvelle-Zélande). Leurs résultats ne sont donc pas applicables au contexte canadien.

Malgré ces limitations, ces études montrent que la vaccination contre le méningocoque est bien acceptée parmi la population et les professionnels de la santé. Le sentiment d'être à risque de contracter une infection à méningocoques, le fait de recevoir une recommandation en faveur de la vaccination par un professionnel de la santé et la perception que le vaccin est sécuritaire et efficace ont pesé sur la décision de se faire vacciner contre le méningocoque parmi la population. Les perceptions liées à la gravité de la maladie ainsi que l'innocuité et l'efficacité du vaccin contre le méningocoque sont autant de facteurs qui ont influencé l'intention des professionnels de la santé de recommander le vaccin. Les études sur l'acceptabilité de la vaccination contre le méningocoque ont également souligné les préoccupations des parents et des professionnels de la santé concernant l'innocuité du vaccin ainsi que l'influence négative que ces préoccupations pourraient avoir sur leur décision de se faire vacciner ou non (p. ex. peur des effets secondaires et des injections à répétition).^{135-137,139,142,143}

Faisabilité de la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B

Étant donné que le vaccin contre le méningocoque de sérogroupe B peut être administré aux nourrissons à partir de 2 mois, et aux adolescents, divers scénarios sont envisageables pour la mise en œuvre future d'un programme de vaccination.¹⁴⁴ Au nombre des stratégies potentielles figurent l'introduction du vaccin dans un programme universel, avec ou sans vaccination de rattrapage, ou le recours à une approche plus opportuniste qui consisterait à lancer une campagne vaccinale de masse ou un programme de vaccination ciblant les groupes de population les plus vulnérables (en fonction du groupe d'âge et de la région) uniquement en présence d'une épidémie dont les seuils auraient été prédéterminés. Étant donné que la durée de protection assurée par une primovaccination contre le méningocoque de sérogroupe B est inconnue, le besoin de doses de rappel doit également être établi.

Tableau 13 – Enjeux des scénarios envisagés pour la vaccination contre le méningocoque de séro groupe B

	Scénario 1 : Vaccination des nourrissons à 2, 4, 6 et 12 mois	Scénario 2 : Vaccination des nourrissons à 3, 5, 7, et 11 mois	Scénario 3 : Vaccination des enfants ou des adolescents en milieu scolaire	Scénario 4 : Vaccination des groupes à risque (en réponse à une écllosion ou stratégie attentiste)
Acceptabilité par les parents	↑ du risque d'effets secondaires ↑ du nombre d'injections à la même visite Pas de hausse du nombre de visites vaccinales	Visites supplémentaires requises ↓ du risque d'effets secondaires par rapport au scénario 1	↑ du risque d'effets secondaires par rapport au scénario sans vaccination ↑ du nombre d'injections Pas de hausse du nombre de visites vaccinales	Enjeux d'acceptabilité si vaccin n'est pas offert gratuitement à tous
Acceptabilité par les professionnels de la santé / vaccinateurs	↑ du nombre d'injections à la même visite	↑ de la charge de travail des vaccinateurs	↑ du nombre d'injections à la même visite	Enjeux d'acceptabilité si vaccin n'est pas offert gratuitement à tous
Opérationnalisation	Relativement facile à réaliser ↑ tâche des vaccinateurs	Enjeux majeurs, ↑ ressources humaines et financières, fardeau important sur le système de santé	Relativement facile à réaliser ↑ tâche des vaccinateurs	Opérationnalisation plus complexe, car décentralisée
Coûts	↑ par rapport au scénario sans vaccination	↑ des coûts par rapport au scénario sans vaccination et au scénario 1	↑ par rapport au scénario sans vaccination	↑ par rapport aux autres scénarios
Impact	Couvertures vaccinales similaires à celles des autres vaccins attendues	Diminution possible des couvertures vaccinales s'appliquant à d'autres antigènes	Couvertures vaccinales similaires à celles des autres vaccins attendues	Stratégie démontrée moins efficace qu'une stratégie de vaccination systématique
Équité	Peu d'enjeux d'équité	Peu d'enjeux d'équité	Peu d'enjeux d'équité	Enjeux importants d'équité

L'introduction d'un nouveau programme systématique à l'occasion de visites vaccinales déjà prévues (par exemple dans le cadre des visites de primovaccination ou par l'intermédiaire des programmes en milieu scolaire) ne devrait pas poser d'enjeux majeurs en ce qui a trait à la faisabilité. Il convient toutefois de noter que cela impliquerait l'administration de plusieurs injections au cours d'une même visite de vaccination et risquerait d'augmenter certains effets secondaires après la vaccination. Une revue de littérature systématique a été réalisée par Hyde *et al.* afin d'évaluer l'incidence de l'introduction des nouveaux vaccins sur la vaccination et l'ensemble du système de santé. Au total, 130 articles publiés jusqu'au 29 septembre 2010 ont été analysés et rapportaient principalement l'expérience de pays développés. Les auteurs ont observé que l'introduction de nouveaux vaccins était plus efficace lorsque ces vaccins étaient introduits à l'intérieur d'une stratégie de vaccination existante et administrés en combinaison avec les vaccins déjà prévus au calendrier de vaccination (vaccins combinés). L'importance de la communication et de l'enseignement a été citée afin d'assurer le succès de l'introduction des nouveaux vaccins. Enfin, les auteurs ont mentionné que l'introduction des nouveaux vaccins n'avait généralement pas ou peu d'incidence sur les couvertures vaccinales des vaccins déjà au calendrier habituel des enfants et était associée à une réduction des coûts en soins de santé dans les pays développés.

L'administration des vaccins dans le cadre d'une visite distincte (à 3, 5, 7 et 11 ou 17 mois) pourrait être considérée comme une stratégie possible de vaccination. Ce scénario aurait l'avantage de diminuer le risque de survenue d'effets secondaires après la vaccination. Par contre, il y a plusieurs contraintes liées à l'ajout de visites supplémentaires aux programmes de vaccination des enfants. Ces contraintes concernent surtout les aspects opérationnels et les coûts (ressources humaines, physiques et financières). Ce scénario ajouterait un fardeau aux vaccinateurs et pourrait ne pas atteindre les objectifs du programme dans le groupe d'âge présentant les taux d'incidence les plus élevés en raison d'un retard occasionné par le début de la série vaccinale après l'âge de 2 mois.

Les approches de vaccination attentistes, telles que des campagnes d'immunisation de masse en réponse à des éclosons, sont difficiles à mettre en œuvre et se sont révélées moins efficaces et économiques qu'une stratégie de vaccination systématique.^{133,145} Par ailleurs, il est plus difficile d'atteindre des taux de vaccination élevés lors d'une campagne de masse que dans un programme systématique chez les jeunes enfants. Enfin, les campagnes d'immunisation de masse entraînent une lourde charge de travail pour les professionnels au détriment des autres activités de prévention.¹³³ Toutefois, cette approche pourrait avoir des avantages, par exemple en réponse à une écloson ou à une situation hyperendémique pour ce qui est de perturber la transmission de la maladie advenant le cas où la durée de la protection conférée par le vaccin serait très courte.

Évaluation du programme

Les deux plus importantes inconnues concernant le vaccin 4CMenB sont l'efficacité de ce vaccin dans la prévention des maladies invasives dues au sérotype B, mais aussi aux autres souches de *N. meningitidis*, ainsi que l'innocuité du vaccin. L'évaluation de ces éléments inconnus dans le contexte canadien demeure un défi. Jusqu'ici, les études ont établi de nouveaux corrélats immunitaires de protection et se sont basées sur des méthodes d'essai qui sont également nouvelles et peu accessibles. La rareté de la maladie nécessite une approche intergouvernementale coordonnée afin que les études évaluatives soient assez puissantes pour produire des résultats significatifs. D'ici à ce que le vaccin soit utilisé auprès d'une population, il sera difficile d'évaluer pleinement sa contribution à la réduction de l'incidence de la MI, voire à son élimination.

Il faut établir un protocole global financé qui aborde la surveillance, l'évaluation des programmes et les recherches préalablement à l'utilisation du vaccin dans l'ensemble d'une population, et ce, partout au Canada. Les facteurs à considérer pour l'évaluation de l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité du vaccin sont décrits dans le présent chapitre, y compris les domaines de recherche visant à combler les lacunes actuelles dans les données probantes.

Évaluation de l'efficacité du vaccin

Le calcul de l'efficacité du vaccin peut être déterminé par des études épidémiologiques, notamment des études de cohorte, de cas-témoins et de sélection. L'efficacité du vaccin peut aussi être déterminée indirectement par des études sérologiques. Les études épidémiologiques sur l'efficacité du vaccin doivent être en mesure de recenser les cas et d'établir le statut vaccinal d'une personne ou des estimations de la couverture vaccinale d'une population. Les études sérologiques doivent être en mesure de vérifier l'immunogénicité et d'établir le statut vaccinal d'une personne. Voici les facteurs à prendre en considération pour les études sur l'efficacité du vaccin liées au vaccin 4CMenB.

Constatation des cas

La MI est à déclaration obligatoire à l'échelle nationale au Canada depuis 1924, et le système national de surveillance améliorée a été introduit en 1992. La surveillance améliorée a été établie afin de recueillir des renseignements bactériologiques sur les cas de MI dans le but de décrire les tendances annuelles, plus particulièrement les tendances des sérotypes. La surveillance de la MI se fonde sur un système passif pour laboratoire. Au Canada, la MI est à déclaration obligatoire, et les cas qui correspondent à la définition de cas provinciale sont déclarés aux autorités sanitaires provinciales/territoriales.²² La surveillance en laboratoire identifiant *Neisseria meningitidis* est menée dans des laboratoires hospitaliers ou des laboratoires provinciaux de santé publique, et tous les isolats sont envoyés au Laboratoire national de microbiologie (LNM) de Winnipeg aux fins de caractérisation plus avancée. L'Agence exige des dossiers de cas non nominatifs et présentés par ligne de la part des provinces/territoires sur une base annuelle dans

le cadre du système de surveillance améliorée de la MI. Souvent, les données de laboratoire et les données épidémiologiques ne sont pas liées, et il faut effectuer l'appariement probabiliste de façon rétrospective afin de fournir des données complètes pour la base de données du système de surveillance améliorée de la MI. Le CCNI recommande que les résultats de l'étude de biologie moléculaire sur les isolats de méningocoque envoyés au LNM soient inclus dans les rapports de surveillance de la MI. Il est question plus précisément des recherches microbiologiques décrivant les changements dans le sérotype, des complexes clonaux et des caractéristiques des protéines de surface avant et après la mise en œuvre du vaccin.

La capacité d'examiner les caractéristiques microbiologiques traditionnelles des méningocoques ainsi que de déterminer l'expression des antigènes NHBA, de NadA et fHbp de tous les isolats de méningocoques afin d'examiner la couverture de la souche utilisée comme vaccin serait avantageuse pour le Canada.^{71,148} Le Meningococcal Antigen Typing System (système de typage antigénique des méningocoques) est le seul test existant qui permette d'obtenir ces renseignements, et il n'est actuellement pas accessible au Canada, car la technologie n'a pas été transférée au LNM.

Outre le programme national de surveillance décrit ci-dessus, une surveillance active basée sur l'identification des cas pour les admissions hospitalières liées à une infection invasive par *N. meningitidis* confirmée en laboratoire a été menée dans 12 centres pédiatriques de soins tertiaires et hôpitaux environnants participant au Programme de canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) depuis 2002. Chaque centre IMPACT a une circonscription hospitalière définie pour laquelle il recense tous les cas chez les adultes et enfants admis à l'hôpital afin de calculer le taux d'incidence annuel de MI chez les enfants et adultes au Canada. La MI ne fait actuellement pas partie des maladies cibles évitables par la vaccination financée par l'Agence; les données recueillies à l'aide de ce système ne sont donc pas diffusées au niveau national.

À l'échelle individuelle, tous les cas de méningocoque de sérotype B chez des enfants vaccinés ne sont pas nécessairement des échecs vaccinaux. C'est-à-dire que si la souche spécifique n'a pas exprimé les antigènes ciblés par le vaccin, aucune attente de protection n'est légitime. Inversement, si une personne recevant un vaccin développe un méningocoque attribuable à un autre sérotype, et que cette souche exprime les antigènes cibles, il peut effectivement s'agir là d'un échec vaccinal. Il serait prudent de définir l'échec du vaccin 4CMenB afin d'évaluer adéquatement l'efficacité du vaccin, tant au niveau individuel qu'au niveau de la population.¹⁴⁹

Détermination du statut de vaccination

Pour les études épidémiologiques comme pour les études sérologiques, il est important de connaître le statut de vaccination des cas. Cette information peut être obtenue à l'aide du système de déclaration des maladies transmissibles (une composante du formulaire de déclaration des cas, recueillie avec d'autres détails sur les cas) ou liée à un dossier de vaccination électronique.

Détermination de la couverture vaccinale de la population

Les registres d'immunisation constituent la meilleure façon de saisir des données exactes et opportunes sur la couverture vaccinale. Les registres fournissent un moyen d'évaluer la prise du vaccin, son acceptabilité et son efficacité. La mesure de l'efficacité du vaccin par la méthode de sélection nécessiterait un programme à grande échelle basé sur une population. Le CCNI recommande des registres d'immunisation universels dans toutes les provinces aux fins de surveillance de la couverture vaccinale.

À l'échelle nationale, l'Agence surveille systématiquement la couverture vaccinale au moyen de l'Enquête sur la couverture vaccinale nationale des enfants (ECVNE). L'ECVNE est effectuée environ tous les deux ans pour estimer la couverture vaccinale nationale de tous les vaccins habituels pour enfants dont l'utilisation est recommandée au Canada. Des questions supplémentaires sur les connaissances, les attitudes et les comportements parentaux par rapport à l'immunisation y figurent également afin d'évaluer les facteurs qui influent sur la couverture vaccinale, les pratiques liées à l'immunisation et les occasions de vaccination manquées. L'ECVNE évalue la couverture vaccinale selon quatre groupes d'âge différents : 2 ans, 7 ans, de 12 à 14 ans et 17 ans.

Le travail sur le terrain pour le cycle 2013 de l'ECVNE commencera en septembre 2013. Pour ce cycle, la taille de l'échantillon sera accrue en vue d'inclure 43 000 répondants de sorte qu'il soit possible d'estimer la couverture vaccinale à l'échelle provinciale/territoriale pour chaque groupe d'âge. Les données de l'ECVNE 2013 devraient être disponibles à la mi-2015. Auparavant, en raison de la petite taille de l'échantillon, seules des estimations nationales pouvaient être obtenues au moyen de l'ECVNE. Grâce à l'élargissement de l'Enquête, il est prévu que l'édition de 2013 fournira des renseignements à l'échelon provincial. L'ECVNE sert généralement à évaluer la couverture des programmes financés par l'État offerts au Canada. Si aucun programme ainsi financé n'existe pour le vaccin contre le méningocoque du groupe B, il peut être difficile d'évaluer la couverture de la population en fonction des résultats de cette enquête. Les données sur les doses distribuées sont parfois disponibles auprès du fabricant.

Évaluation de la sécurité des vaccins

Le Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation (SCSESSI) recueille des données au niveau national sur les effets indésirables et les effets indésirables soupçonnés suivant l'immunisation, basées sur la soumission

volontaire de rapports par l'ensemble des provinces/territoires. Au sein de ces régions, la déclaration aux autorités de santé publique se fait également sur une base volontaire, sauf en Ontario, en Saskatchewan, en Nouvelle-Écosse, au Québec, au Manitoba, au Nouveau-Brunswick et dans les Territoires du Nord-Ouest, qui appliquent des exigences obligatoires en matière de production de rapports.

La Stratégie nationale d'immunisation (2003) recommande que tous les programmes d'immunisation fédéraux, provinciaux et territoriaux (FPT) soient sous-tendus par une approche globale, uniforme et compatible à l'égard de l'innocuité des vaccins, qui englobe la surveillance, la recherche, les communications et la gestion des crises.¹⁵⁰ Pour l'introduction de tout nouveau vaccin, il faut élaborer un plan de surveillance de la sécurité vaccinale, comprenant des améliorations potentielles, telles que le suivi des effets ciblés prévus suivant l'immunisation pour des cohortes particulières. Le CCNI recommande la surveillance améliorée des effets indésirables, comme dans le cas du « programme de surveillance intensive de la vaccination » de la Nouvelle-Zélande, qui a servi à contrôler la sécurité du vaccin OMV NZ.¹⁵¹ La capacité des provinces/territoires à mettre en œuvre un programme intensif, de même que la faisabilité de celui-ci, devra être considérée.

S'assurer de la disponibilité des données de base sur les effets indésirables à prévoir facilitera la compréhension des taux attendus d'effets indésirables suivant l'immunisation et d'une augmentation de ces effets imputable au vaccin. Deux des problèmes à prévoir selon les études préalables à l'approbation sont des fièvres dans les heures ou la journée qui suivent avec un risque de convulsions fébriles chez les enfants âgés de moins de 2 ans, ainsi que le syndrome de Kawasaki.

Pour ce qui est du syndrome de Kawasaki en particulier, il sera important, au moins à l'échelle nationale, sinon internationale, d'établir une définition mutuellement convenue afin de déterminer les taux d'incidence de référence de ce syndrome. Il pourrait être nécessaire d'examiner plus en profondeur la faisabilité de l'établissement d'une définition de Brighton dans le but d'orienter l'évaluation de la causalité relativement aux cas rapportés de syndrome de Kawasaki comme effet indésirable suivant l'immunisation. Le réseau d'évaluation de la sécurité vaccinale du Réseau de recherche sur l'influenza de l'Agence et des Instituts de recherche en santé du Canada (PCIRN) a été récemment mis sur pied à divers endroits au Canada. Ce réseau pourrait fournir de l'aide pour l'investigation des signes et l'évaluation de la causalité.

Évaluation de l'acceptabilité du programme

L'évaluation du programme d'immunisation tient compte de l'acceptabilité pour les professionnels de la santé responsables d'administrer le vaccin et pour le public auquel le vaccin est destiné. L'évaluation de l'acceptabilité de l'introduction d'un nouveau vaccin peut comprendre des sondages sur les connaissances, les attitudes et les croyances avant la mise en œuvre du programme pour veiller à ce que les programmes d'enseignement et de formation sur l'utilisation du vaccin répondent

aux besoins du public cible. Les études après mise en œuvre peuvent inclure le suivi des répercussions de l'introduction d'un nouveau vaccin dans d'autres immunisations systématiques. Pour ce qui est du vaccin 4CMenB en particulier, des recherches sont requises afin d'explorer la tolérance des prestataires et des destinataires du vaccin au risque associé au profil d'effets indésirables de ce vaccin. De même, il faut surveiller le respect des recommandations, y compris l'utilisation d'antipyrétiques avant la vaccination pour réduire la fièvre.

Autres questions de recherche

Effets indirects ou collectifs du vaccin

Il sera important d'étudier les répercussions de l'immunisation au moyen du vaccin 4CMenB sur l'incidence de la maladie dans des cohortes de personnes non vaccinées et vaccinées. L'expérience avec d'autres vaccins pour prévenir des maladies bactériennes, tels que les vaccins pneumococciques et méningococciques à base de protéines, a démontré des effets indirects comme une réduction du portage nasopharyngé et une réduction de l'incidence de la maladie dans les cohortes qui ne sont pas directement protégées par le vaccin. Des études sur le portage nasopharyngé des méningocoques avant et après la mise en œuvre du vaccin devraient être envisagées par tout territoire de compétence qui prévoit mettre en œuvre un programme basé sur une population, à l'échelle régionale ou provinciale. Les études de portage devraient aussi se pencher sur le remplacement du sérotype comme résultat possible des programmes d'immunisation qui réduisent efficacement le portage d'un sérotype, ce qui crée une niche pour d'autres.

En plus des études de portage, il faudrait envisager la réalisation d'études séro-épidémiologiques chez des personnes vaccinées et non vaccinées. Puisque les données probantes sur la durée de l'immunité que procure le vaccin 4CMenB sont limitées, les études portant sur les personnes qui ont reçu le vaccin devraient inclure une enquête sur l'affaiblissement de l'immunité.

Études impliquant des groupes à haut risque

L'utilisation recommandée du vaccin 4CMenB devrait être envisagée pour les groupes à haut risque de MI; toutefois, les données probantes sur le risque d'exposition au sérotype B dans ces groupes et le niveau de protection que peut procurer ce vaccin sont limitées. Des études sont requises afin d'examiner l'immunogénicité des personnes à haut risque.

Une surveillance accrue des échecs vaccinaux dans les groupes à haut risque aurait des effets extrêmement bénéfiques pour ce qui est de comprendre le risque et la durée de la protection, et d'éclairer les recommandations futures en matière de vaccins pour les groupes à haut risque.

Conséquences imprévues

L'introduction d'un nouveau vaccin peut entraîner des résultats non intentionnels ou imprévus : la prudence est donc de mise. Les données administratives peuvent être utilisées pour surveiller les conséquences imprévues de l'utilisation du vaccin 4CMenB, notamment un fardeau accru pour le système de soins de santé se traduisant par des visites plus nombreuses à l'urgence ou aux médecins liées à des cas de fièvre ou par des visites de vaccination supplémentaires.

Modélisation et économie de la santé

L'analyse économique préalable à la mise en œuvre s'est basée sur un certain nombre d'hypothèses pour appuyer les modèles, dont l'efficacité du vaccin, qui repose sur des analyses *in vitro* à l'aide du système de typage antigénique des méningocoques, ainsi que le coût du vaccin. S'il y a utilisation programmatique du vaccin, une évaluation après mise en œuvre sera requise afin de déterminer jusqu'à quel point les modèles ont éclairé l'analyse sociale et l'analyse coûts/bénéfices du vaccin 4CMenB.

Surveillance

Comme il a été mentionné précédemment, le Canada dispose d'un système passif de déclaration pour la surveillance de la MI et d'un système sentinelle qu'est le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT). Puisque des données plus détaillées et opportunes sont communiquées par l'intermédiaire d'IMPACT, il sera important de consigner la représentativité des données fournies par IMPACT dans l'estimation du fardeau lié à la méningococcie au Canada. Du reste, il est recommandé que soit mené un examen plus approfondi des données recueillies à l'aide de ce système, de leur représentativité et de leur contribution aux déclarations à l'échelle provinciale, territoriale et nationale.

Autres considérations

Considérations éthiques

Les enjeux éthiques entourant un programme de vaccination contre le méningocoque de sérotype B devront être évalués à la lumière de la stratégie de vaccination retenue puisque les enjeux varieront en conséquence. Si un vaccin était homologué et qu'aucun programme n'était mis en place, seules les personnes qui ont les moyens de se le procurer pourraient le recevoir, ce qui signifie que le vaccin ne serait pas accessible aux moins nantis. Un problème éthique se poserait également dans la mesure où, en présence d'un vaccin sécuritaire et efficace et en l'absence d'un programme, la récurrence persistante de cas évitables d'infections à méningocoque serait à prévoir. Par ailleurs, si l'on opte pour une stratégie de vaccination des groupes à risque seulement, des enjeux d'équité seraient également soulevés.

Il convient de souligner que la confiance du public est essentielle au succès des programmes de vaccination et qu'elle doit être protégée avec soin.^{146,147} Il est alors crucial de bien informer les parents des avantages et des risques associés à la vaccination de sorte qu'ils puissent prendre une décision éclairée.¹⁴⁶ Dans le cadre de la vaccination contre le méningocoque de sérotype B, cela est d'autant plus important que ces infections sont fortement craintes par une majorité de parents. Pour respecter le principe du bien commun, il faut aussi prendre des mesures appropriées pour que les effets secondaires liés au vaccin contre le méningocoque de sérotype B soient réduits au minimum, surtout en évitant la co-administration avec d'autres vaccins réactogènes ou en recommandant l'utilisation d'antipyrétiques. Enfin, un programme de vaccination contre le méningocoque de sérotype B financé par l'État risque de soulever des enjeux en ce qui a trait au respect du principe de l'utilité (coût/avantage). Pour conclure, il est important de maintenir des normes élevées pour l'efficacité et l'innocuité des vaccins, de faire preuve de transparence en ce qui a trait aux motifs ayant justifié l'introduction d'un nouveau programme de vaccination et de reconnaître les implications éthiques de ces décisions.

Considérations d'équité

Au moment de prendre des décisions relatives à la priorisation des nouveaux programmes d'immunisation, les provinces/territoires peuvent devoir faire face à des restrictions financières. Dans de tels cas, ces administrations doivent soigneusement évaluer les coûts et les avantages de chacun et, au besoin, envisager d'autres options pour rendre accessible le vaccin s'il n'est pas financé par l'État.

Considérations politiques

L'autorité responsable de l'affectation des ressources pour les vaccins peut relever de divers paliers de gouvernement, donc échapper au contrôle des décideurs des programmes d'immunisation provinciaux/territoriaux.

Recommandations

Pour élaborer ces recommandations, le CCNI et le GTPPMB ont pris en considération le fardeau de la MI, l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin 4CMenB récemment autorisé, ainsi que d'autres aspects des stratégies globales d'immunisation. Le GTPPMB a également pris en considération les coûts/avantages sociaux et économiques, l'acceptabilité, la faisabilité, l'équité, ainsi que les considérations éthiques et politiques.

Les recommandations du CCNI et du GTPPMB visant l'utilisation du vaccin multicomposant (4CMenB) contre le méningocoque B au Canada sont limitées en raison du manque de données probantes et du degré d'incertitude des hypothèses sous-jacentes (en particulier celles concernant la couverture vaccinale de souches

en circulation, l'immunité collective, l'efficacité et les effets indésirables potentiels de la vaccination à l'échelle de la population). Ces recommandations seront mises à jour lorsque de nouvelles données seront disponibles.

Recommandation 1 :

L'administration du vaccin multicomposant contre le méningocoque du séro groupe B (4CMenB) peut être envisagée au cas par cas, pour les personnes âgées de deux mois ou plus, afin de les protéger contre la méningococcie invasive causée par des souches pertinentes de *Neisseria meningitidis* du séro groupe B. (Recommandation du CCNI de catégorie B)

Pour la personne, il y a des données probantes préliminaires suffisantes montrant que le vaccin 4CMenB est immunogène et peut offrir une protection contre les souches exprimant les antigènes et couvertes par le vaccin, lorsqu'il est administré conformément aux calendriers utilisés pendant les essais cliniques. Le vaccin présente un profil d'innocuité acceptable avec des taux variables d'effets indésirables, décrits plus haut.

Au Canada, le vaccin 4CMenB a été autorisé pour personnes âgées de deux mois à 17 ans. Cependant, les données rapportées suite aux essais cliniques ont démontré que le vaccin 4CMenB est immunogène et sécuritaire quand il est administré aux adultes âgés de 55 ans et plus en deux doses espacées d'un intervalle de deux mois. Pour prodiguer des conseils sur l'immunisation par le vaccin 4CMenB, il convient de prendre en considération les préférences individuelles, l'incidence régionale de la MI du séro groupe B et la sensibilité des souches selon l'essai du système MATS. Dans les circonstances où les bienfaits potentiels du vaccin 4CMenB semblent l'emporter sur les risques d'effets indésirables à la suite de l'immunisation, l'administration de ce vaccin devrait être envisagée. Lors de l'administration du vaccin, les sujets vaccinés ou leurs parents ou personnes soignantes devraient être informés des réactions locales et générales à prévoir et recevoir des instructions pour les gérer de façon optimale. Les effets indésirables les plus fréquents sont la douleur et la fièvre.

Recommandation 2 :

Il existe une quantité insuffisante de données probantes à l'appui de l'utilisation du vaccin multicomposant contre le méningocoque du séro groupe B (4CMenB) dans les programmes d'immunisation systématique des nouveau-nés, des enfants, des adolescents et des adultes au Canada. (Recommandation du CCNI de catégorie I)

Le séro groupe B est la souche à l'origine de la MI la plus courante au Canada. Entre 2007 et 2011, il y a eu en moyenne 22 cas de MI causée par le méningocoque du séro groupe B signalés au Canada chez des enfants de moins d'un an et 21 cas chez des enfants de un à quatre ans. La majorité des cas causés par le méningocoque du séro groupe B se sont manifestés dans une province chez des enfants de moins de quatre ans.

Il n'existe aucune étude disponible sur l'efficacité de ce vaccin à l'échelle de la population, et la seule évaluation de la sensibilité des souches (c.-à-d. de la caractérisation des souches) au Canada provient d'une seule étude IMPACT qui a utilisé l'essai biologique du système MATS, dont la validité sur le terrain n'a pas encore été évaluée. D'après l'essai biologique du système MATS, 66 % de la proportion globale des souches de méningocoque du sérogroupe B au Canada devraient être sensibles au vaccin 4CMenB. Compte tenu de cette information et du fait que des cas se produisent trop tôt dans la vie pour permettre la prévention par un vaccin, une vaccination des nouveau-nés au Canada qui serait efficace à 100 %, couvrirait 100 % de la population et protégerait les sujets jusqu'à l'âge de quatre ans permettrait en théorie de prévenir jusqu'à 11 cas chez les nouveau-nés de moins d'un an et jusqu'à 16 cas chez les enfants de un à quatre ans par année. La vaccination permettrait d'éviter au total jusqu'à deux décès par année dans ces groupes d'âge.

Les risques liés à l'introduction du vaccin dans l'ensemble de la population canadienne demeurent inconnus. Des préoccupations subsistent quant aux taux élevés de fièvre signalés lors des essais cliniques (en particulier lors de l'administration du vaccin aux nouveau-nés en même temps que d'autres vaccins recommandés) et aux autres effets indésirables observés (convulsions fébriles, arthralgie, maladie de Kawasaki) qui pourraient se traduire par des fréquences élevées d'effets indésirables si ce vaccin était utilisé dans l'ensemble de la population.

À l'échelle de la population, il n'existe pas suffisamment de données probantes à l'appui de l'utilisation du vaccin 4CMenB dans les programmes d'immunisation systématique au Canada compte tenu des renseignements actuellement disponibles sur le fardeau de la maladie, le niveau prévisible de sensibilité des souches et l'innocuité du vaccin, ainsi que de l'incertitude concernant la durée de la protection, du manque de données relatives aux effets du vaccin 4CMenB sur le portage des méningocoques et aux bienfaits potentiels conférés par l'immunité collective. Néanmoins, dans les situations où les bienfaits potentiels du vaccin 4CMenB peuvent l'emporter sur l'incertitude liée à l'utilisation du vaccin 4CMenB au niveau de la population, l'incidence régionale de la MI du sérogroupe B et la sensibilité des souches d'après l'essai biologique du système MATS devraient être prises en considération au sein du processus décisionnel.

Toutes les considérations décrites sont abordées en détail dans la section [*Caractéristiques du vaccin*](#) de ce document.

Recommandation 3 :

Le vaccin multicomposant contre le méningocoque du séro groupe B (4CMenB) devrait être envisagé pour l'immunisation active des sujets âgés de deux mois ou plus présentant un risque élevé de méningococcie afin de prévenir la méningococcie invasive causée par le *Neisseria meningitidis* du séro groupe B. (Recommandation du CCNI de catégorie I)

Le CCNI reconnaît les groupes suivants comme présentant un risque de méningococcie supérieur à celui de l'ensemble de la population :

1. Personnes atteintes d'états pathologiques sous-jacents particuliers :
 - les personnes qui souffrent d'asplénie anatomique ou fonctionnelle (y compris la drépanocytose);
 - les personnes qui présentent un déficit congénital en complément ou en anticorps primaires, ou encore une carence congénitale en properdine ou en facteur D;
 - les personnes qui présentent un déficit acquis en complément (p. ex. personnes recevant de l'éculizumab).

Le CCNI avait déclaré précédemment que les vaccins contre le méningocoque devraient être envisagés pour les personnes atteintes du VIH.⁸⁶

2. Personnes présentant un risque continu d'exposition :
 - les employés de laboratoires de recherche, de laboratoires industriels et de laboratoires cliniques exposés de façon régulière à *N. meningitidis*;
 - le personnel militaire pendant les formations de recrutement (les membres du personnel militaire peuvent présenter un risque accru d'infection lorsqu'ils doivent vivre dans des espaces restreints);
 - Pour ce qui est des voyageurs, voir la [recommandation 8](#) ci-dessous.

Cette recommandation est conforme aux recommandations du CCNI pour les autres vaccins contre le méningocoque et se fonde sur l'opinion d'experts. Le CCNI n'a pas été en mesure de formuler une recommandation plus ferme du fait de l'insuffisance des données probantes relatives à l'innocuité et à l'immunogénicité du vaccin 4CMenB chez les personnes présentant un risque accru de MI. Le vaccin 4CMenB n'a été étudié que chez un petit nombre d'employés de laboratoires, mais dans aucun des autres groupes à haut risque mentionnés ci-dessus.

Recommandation 4 :

Le vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérotype B (4CMenB) devrait être envisagé, en plus de la chimioprophylaxie, pour la protection des sujets âgés de deux mois ou plus en contact étroit avec un cas de méningococcie invasive attribuée à *Neisseria meningitidis* du sérotype B. (Recommandation du CCNI de catégorie I)

Les personnes en contact étroit avec des sujets infectés par le méningocoque courent un risque accru de contracter la MI et devraient recevoir une vaccination (immunoprophylaxie) en plus de la chimioprophylaxie. Ce risque est plus élevé pour les contacts familiaux et peut persister jusqu'à un an après la maladie du cas index. La vaccination des personnes en contact étroit avec un cas de MI du sérotype B devrait être effectuée indépendamment du résultat de l'essai biologique du système MATS ou d'autres essais sur la sensibilité des souches au vaccin afin d'assurer la prise en charge des contacts sans délai. L'immunoprophylaxie devrait être envisagée pour les personnes suivantes :

- les contacts familiaux d'un cas de MI;
- les personnes qui partagent la même chambre que le cas;
- les personnes dont le nez et la bouche sont directement contaminés par les sécrétions nasales ou buccales d'un sujet atteint (p. ex. baiser sur la bouche, partage de cigarettes ou de bouteilles);
- les enfants et le personnel de garderies ou de maternelles en contact avec un cas de MI.

Cette recommandation est conforme aux recommandations du CCNI pour les autres vaccins contre le méningocoque et se fonde sur l'opinion d'experts. Le CCNI n'a pas été en mesure de formuler une recommandation plus ferme en raison de l'insuffisance des données probantes relatives à l'efficacité du vaccin 4CMenB.

Recommandation 5 :

L'immunisation par le vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérotype B (4CMenB) est recommandée pour les sujets âgés de deux mois ou plus pendant les éclosions de méningococcie invasive attribuée à *Neisseria meningitidis* du sérotype B ou en cas d'émergence de souches de *Neisseria meningitidis* hyperendémiques ou hypervirulentes qui devraient être sensibles au vaccin selon l'essai du système MATS. (Recommandation du CCNI de catégorie I)

Il a été démontré que l'utilisation précédemment répandue de vaccins contenant des OMV des sérotypes B et C contre les souches hyperendémiques ou hypervirulentes émergentes exprimant des antigènes homologues à ceux présents dans un vaccin était une stratégie de santé publique efficace pour gérer les éclosions de MI attribuable à des souches clonales. Cette recommandation est conforme à

l'approche de gestion de la santé publique adoptée pour les méningocoques des autres sérogroupes, au Canada et à l'échelle internationale, et se fonde sur l'opinion d'experts.

Il est nécessaire de consulter les responsables de la santé publique ou des experts dans le domaine des maladies transmissibles pour gérer de façon optimale les éclosions de méningococcie.

Recommandation 6 :

Il est possible d'envisager l'administration systématique d'acétaminophène à des fins prophylactiques et/ou l'administration du vaccin 4CMenB en dehors du calendrier de vaccination systématique pour prévenir la fièvre chez les nouveau-nés et les enfants de moins de trois ans. (Recommandation du CCNI de catégorie I)

Étant donné que la fièvre représente un effet indésirable important au vu des taux élevés observés dans les essais cliniques, différentes stratégies pour réduire ce risque devraient être envisagées lors des discussions avec les sujets vaccinés et les personnes qui les soignent. Des taux élevés de fièvre ont été signalés pendant les quatre premiers jours (jusqu'à 63 % des enfants de moins de 12 mois et 48 % des enfants de 12 à 24 mois) lorsque le vaccin a été administré en même temps que les vaccins systématiques pour les nouveau-nés. Les données préliminaires sur l'innocuité ont démontré que l'administration d'acétaminophène immédiatement avant et après la vaccination pouvait réduire les taux de fièvre jusqu'à 50 % après la première dose sans modifier l'immunogénicité du vaccin; toutefois, bien que nous puissions présumer qu'une fièvre plus légère puisse diminuer les cas fébriles de convulsions, il n'a pas été prouvé que l'administration prophylactique d'acétaminophène prévienne ces convulsions chez les enfants. L'administration prophylactique d'acétaminophène n'est pas recommandée pour les autres vaccins. L'effet de l'ibuprofène sur la fièvre et sur l'immunogénicité du vaccin 4CMenB n'a pas été évalué.

Recommandation 7 :

Il est recommandé de mettre en place un programme de surveillance complet et d'évaluation pour contrôler et évaluer les effets de l'immunisation par le vaccin 4CMenB, aussi bien pour l'administration systématique que pour les éclosions ou pour les groupes ou milieux présentant un risque d'infection élevé. (Recommandation du CCNI de catégorie A)

Le vaccin 4CMenB est nouveau, et il subsiste une incertitude quant aux bienfaits conséquents et aux risques potentiels d'une immunisation de l'ensemble de la population. Bien que les études de précommercialisation n'aient pas démontré à ce jour de risque accru de nombreux effets indésirables importants cliniquement graves, ces études portaient sur des échantillons de taille relativement petite et sur une courte durée de suivi (la durée maximale de suivi à ce jour est de 39 mois après l'administration initiale du vaccin 4CMenB à l'âge de deux mois). De même, il

n'existe à l'heure actuelle aucune donnée sur l'utilité et l'efficacité du vaccin 4CMenB, en particulier sur son potentiel de protection contre les souches canadiennes du méningocoque. Par conséquent, il sera très important de mener des études de postcommercialisation sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin 4CMenB après son introduction au Canada (c.-à-d. surveiller la hausse des taux de maladie de Kawasaki et de convulsions fébriles).

Il est nécessaire de poursuivre la surveillance, la recherche et l'évaluation au sujet de la validation de l'essai biologique du système MATS, du système complet de surveillance microbiologique et épidémiologique accrue, ainsi que d'autres questions associées au programme, notamment les effets potentiels de l'administration systématique d'acétaminophène à des fins prophylactiques, les répercussions de la vaccination par le 4CMenB sur la couverture des autres programmes d'immunisation systématique des nouveau-nés, la durée de la protection après la vaccination, les effets sur l'immunité collective et le portage, l'effet sur les sérogroupes autres que B et les répercussions du vaccin sur le contrôle des éclosions et des groupes de population qui n'ont pas été étudiés lors d'essais cliniques.

Recommandation 8 :

Les voyageurs n'ont pas besoin de recevoir le vaccin 4CMenB, sauf s'ils voyagent dans une région présentant une souche hyperendémique ou une éclosion connue pour être causée par le séro groupe B de *Neisseria meningitidis* qui peut être évitée par le vaccin. (Recommandation du CCNI de catégorie I)

Les données relatives à la durée de la protection, à la concordance de la souche du vaccin avec les souches en circulation dans différentes régions géographiques et à l'administration du vaccin 4CMenB chez les voyageurs faisant un séjour de courte ou longue durée sont actuellement inadéquates ou manquantes. Les voyageurs qui font un séjour prolongé ou ceux qui auront des contacts étroits avec la population locale dans leur milieu de vie, les transports en commun ou leur milieu de travail seront probablement exposés au même risque de MI que la population locale. Si la population locale est à risque élevé en raison d'une souche hyperendémique ou durant une éclosion connue pour être causée par le séro groupe B de *Neisseria meningitidis* qui peut être évitée par le vaccin, le voyageur devrait alors être vacciné. Étant donné que les réactions indésirables graves au vaccin sont rares et que la maladie peut rapidement se conclure par un décès, il serait peut-être prudent de procéder à la vaccination lorsque le voyageur n'est pas sûr de la nature exacte de son exposition à la population locale.

Recommandation globale

Qui devrait recevoir le vaccin?

Les personnes (âgées d'au moins 2 mois) vaccinées dans les circonstances suivantes :

- si elles présentent un risque élevé de contracter une MI attribuable au sérotype B de *Neisseria meningitidis*;
- si elles ont été en contact étroit avec un cas de MI attribuable au sérotype B de *Neisseria meningitidis*;
- pendant les éclosions de MI attribuable au sérotype B de *Neisseria meningitidis* ou en cas d'émergence de souches de *Neisseria meningitidis* hyperendémiques ou hypervirulentes qui devraient être réceptives au vaccin selon l'essai du Meningococcal Antigen Typing System (système MATS) réalisé.

Le vaccin 4CMenB est contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une allergie grave à tout composant du vaccin ou ayant présenté une réaction allergique grave à une dose antérieure.

Aucune étude du vaccin 4CMenB n'a été réalisée auprès des populations suivantes :

- les femmes enceintes ou qui allaitent;
- les nourrissons de moins de 2 mois;
- les personnes âgées de plus de 55 ans;
- les personnes ayant des problèmes de santé chroniques;
- les personnes qui ont déjà eu une infection à méningocoque.

Ce vaccin devrait-il être incorporé au calendrier d'immunisation systématique?

À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé d'inclure le vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérotype B (4CMenB) dans les programmes d'immunisation systématique des nouveau-nés, des enfants et des adultes au Canada.

Conclusion

On a examiné les preuves scientifiques concernant le nouveau vaccin multicomposant contre le méningocoque du sérotype B (4CMenB) Bexsero® afin de fournir des conseils médicaux, scientifiques et de santé publique sur l'utilisation du vaccin au sein de la population canadienne.

Compte tenu des renseignements actuellement disponibles sur le fardeau de la MI au Canada, en plus du manque de données probantes et du degré d'incertitude des hypothèses sous-jacentes, en particulier celles concernant le niveau prévisible de

sensibilité des souches, la durée de la protection, les répercussions sur le portage des méningocoques et l'immunité collective ainsi que les effets indésirables potentiels de la vaccination à l'échelle de la population, il est pour l'instant impossible de formuler une recommandation relative à la mise en œuvre d'un programme d'immunisation systématique pour le méningocoque de sérotype B au Canada.

Les activités de recherche et de surveillance à venir devraient se pencher sur la capacité potentielle du vaccin 4CMenB à protéger contre les souches canadiennes du méningocoque B et les autres sérotypes de méningocoques, l'innocuité du vaccin, l'efficacité du vaccin, la durée de la protection, l'immunité collective, le portage, les populations spéciales et les besoins de surveillance.

Remerciements (par ordre alphabétique)

Groupe de travail sur le projet pilote lié au vaccin contre le méningocoque

B (GTPPMB) : D^{re} N. Crowcroft (co-présidente), D^r P. De Wals (co-président), M^{me} H. Deehan, D^{re} S. Deeks, D^{re} S. Desai, D^r S. Halperin, D^{re} C. Kennedy, D^{re} M. Landry, D^{re} M. Naus, M. R. Tsang, D^{re} W. Vaudry.

Membres du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) :

D^{re} B. Warshawsky (présidente), D^r I. Gemmill (vice-président), D^{re} B. Henry, D^{re} D. Kumar, D^{re} C. Quach-Thanh, D^{re} M. Salvadori, D^r B. Seifert, D^{re} N. Sicard, D^{re} W. Vaudry, D^r R. Warrington.

Anciens membres du CCNI : D^{re} N. Crowcroft, D^{re} S. McNeil

Agents de liaison du CCNI : D^{re} J. Blake (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), D^{re} S. Deeks (Association canadienne de santé publique), D^{re} A. Mawle (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), D^{re} D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), D^{re} A. Pham-Huy (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation).

Anciens représentants de liaison du CCNI : D^r A. Corriveau (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^{re} H. Morrison (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D^{re} A. Opavsky (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie), D^{re} S. Rechner (Collège des médecins de famille du Canada).

Représentants d'office du CCNI : D^r (LCol) P. Eagan (Groupe des Services de santé des Forces canadiennes, Défense nationale et les Forces armées canadiennes), D^{re} A. Klein (Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques, Santé Canada), D^{re} B. Law (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada), D^{re} B. Raymond (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada/Comité canadien d'immunisation), D^{re} E. Taylor (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), M^{me} M. St-Laurent (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses, Agence de la santé publique du Canada).

Anciens représentants d'office du CCNI : D^{re} M. Carew (Direction générale de la santé des Premières Nations et des Inuits, Santé Canada), D^{re} C. Légaré (Bureau des produits biologiques, biotechnologiques et de santé naturels commercialisés, Santé Canada).

Cette déclaration a été rédigée par : D^r O. Baclic, D^{re} N. Crowcroft, D^r P. DeWals, M^{me} H. Deehan, D^{re} E. Dubé, M^{me} J. Lourenco, M^{me} L. Strifler, D^{re} A. Wormsbecker.

Nous tenons à remercier pour leur contribution : M^{me} V. Dang, M^{me} L. Duke, D^{re} R. Gilca, D^{re} J. Laroche, D^{re} B. Sander, D^r Z. Zhou.

Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Communication personnelle; 2006.
2. Palumbo E, Fiaschi L, Brunelli B, *et al.* Antigen identification starting from the genome: a "Reverse Vaccinology" approach applied to MenB. *Methods Mol Biol.* 2012;799:361-403.
3. Serruto D, Serino L, Masignani V, *et al.* Genome-based approaches to develop vaccines against bacterial pathogens. *Vaccine.* 2009;27(25-26):3245-50.
4. Kelly DF, Rappuoli R. Reverse vaccinology and vaccines for serogroup B *Neisseria meningitidis*. *Adv Exp Med Biol.* 2005;568:217-23.
5. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine.* 2005;23(19):2470-6.
6. Bettinger J, Scheifele D, Le Saux N, *et al.* The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(1):e20-5.
7. Viner RM, Booy R, Johnson H, *et al.* Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol.* 2012;11(9):774-83.
8. Laboratoire national de microbiologie et Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses – Agence de la santé publique du Canada. *Système national de surveillance améliorée de la méningococcie invasive.*
9. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, *et al.* Effectiveness of serogroup C meningococcal conjugate vaccine: a 7-year follow-up in Québec, Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):566-9.
10. Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, *et al.* The impact of childhood meningococcal serogroup C conjugate vaccine programs in Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(3):220-4.
11. Ashton FE, Ryan JA, Borczyk A, *et al.* Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis* serotype 2a that is associated with meningococcal group C disease in Canada. *J Clin Microbiol.* 1991;29(11):2489-93.
12. Whalen CM, Hockin JC, Ryan A, *et al.* The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. *JAMA.* 1995;273(5):390-4.
13. Law DKS, Stoltz J, Henderson AM, *et al.* Antigenic and genetic characterization of serogroup C meningococci isolated from invasive meningococcal disease cases in Canada from 1999 to 2003. *Can J Microbiol.* 2005;51(7):523-30.
14. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, *et al.* Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Québec, Canada. *Bull World Health Organ.* 1996;74(4):407-11.
15. Farley JD, Osei W. Invasive meningococcal disease, British Columbia. December 1991-March 1992. *Can J Public Health.* 1992;83(2):138-40.
16. Heimann GA, Mikel DE, Naus M, *et al.* Meningococcal disease in Ontario during the winter of 1988-1989. *Can Dis Wkly Rep.* 1989;15(11):59-62.
17. Sweet L. The Prince Edward Island meningococcal immunization program. Jan. - Févr. 1992. *Can J Public Heal.* 1992;83(2):129-30.

18. Patrick DM, Champagne S, Goh S-H, *et al.* *Neisseria meningitidis* carriage during an outbreak of serogroup C disease. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1183-8.
19. Squires SG, Deeks SL, Tsang RS. Surveillance accrue des méningococcies invasives au Canada : du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2001. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2004;30(3):17-28.
20. Tyrrell GJ, Chui L, Johnson M, Chang N, Rennie RP, Talbot JA. Outbreak of *Neisseria meningitidis*, Edmonton, Alberta, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(5):519-21.
21. Tsang RSW, Kiefer L, Law DKS, *et al.* Outbreak of serogroup C meningococcal disease caused by a variant of *Neisseria meningitidis* serotype 2a ET-15 in a community of men who have sex with men. *J Clin Microbiol.* 2003;41(9):4411-4.
22. Agence de la santé publique du Canada. Définitions nosologiques des maladies transmissibles faisant l'objet d'une surveillance nationale. *Relevé des maladies transmissibles au Canada.* 2009;35(S2):1-128.
23. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour des recommandations concernant la méningococcie et le vaccin conjugué contre le méningocoque. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC). *Relevé des maladies transmissibles au Canada.* 2009;35(DCC-3):1-40.
24. Gilca R, Deceuninck G, Lefebvre B, *et al.* The changing epidemiology of meningococcal disease in Québec, Canada, 1991-2011: potential implications of emergence of new strains. *PLoS One.* 2012;7(11):e50659.
25. Dang V, Jamieson FB, Wilson S, *et al.* Epidemiology of serogroup B invasive meningococcal disease in Ontario, Canada, 2000 to 2010. *BMC Inf Dis.* 2012;12:202.
26. Gouvernement du Canada – Agence de la santé publique du Canada. Mise à jour sur l'utilisation des vaccins conjugués quadrivalents contre le méningocoque. *Relevé des maladies transmissibles au Canada.* 2013;39(DCC-1):1-40.
27. Feavers IM, Gray SJ, Urwin R, *et al.* Multilocus sequence typing and antigen gene sequencing in the investigation of a meningococcal disease outbreak. *J Clin Microbiol.* 1999;37(12):3883-7.
28. Harrison OB, Brueggemann AB, Caugant DA, *et al.* Molecular typing methods for outbreak detection and surveillance of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, a review. *Microbiology.* 2011;157 (Pt 8):2181-95.
29. Bai X, Findlow J, Borrow R. Recombinant protein meningococcal serogroup B vaccine combined with outer membrane vesicles. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(7):969-85.
30. Abdillahi H, Poolman J. Whole-cell ELISA for typing *Neisseria meningitidis* with monoclonal antibodies. *FEMS Microbiol Lett.* 1987;48(3):367-371.
31. Sacchi CT, Lemos AP, Brandt ME, *et al.* Proposed standardization of *Neisseria meningitidis* PorA variable-region typing nomenclature. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1998;5(6):845-55.
32. Clarke SC, Diggle MA, Mölling P, Unemo M, Olcén P. Analysis of PorA variable region 3 in meningococci: implications for vaccine policy? *Vaccine.* 2003;21(19-20):2468-73.

33. Jamieson FB, Rawte P, Deeks SL, *et al.* Genetic and antigenic characterization of invasive endemic serogroup B *Neisseria meningitidis* from Ontario, Canada, in 2001-2010. *J Med Microbiol.* 2013;62(Pt 1):46-55.
34. Zhou J, Lefebvre B, Deng S, *et al.* Invasive serogroup B *Neisseria meningitidis* in Québec, Canada, 2003 to 2010: persistence of the ST-269 clone since it first emerged in 2003. *J Clin Microbiol.* 2012;50(5):1545-51.
35. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, *et al.* The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 2):B26-36.
36. LaForce FM, Okwo-Bele J-M. Eliminating epidemic Group A meningococcal meningitis in Africa through a new vaccine. *Health Aff (Millwood).* 2011;30(6):1049-57.
37. Organisation mondiale de la Santé. OMS | *Méningite à méningocoques – Aide-mémoire* n° 141. 2012. Accès : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>. Consulté le 29 novembre 2012.
38. Kristiansen PA, Diomandé F, Ba AK, *et al.* Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin.* 2013;56(3):354-63.
39. Wenger JD. Serogroup B meningococcal disease: new outbreaks, new strategies. *JAMA.* 1999;281(16):1541-3.
40. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007;369(9580):2196-210.
41. Diermayer M, Hedberg K, Hoesly F, *et al.* Epidemic serogroup B meningococcal disease in Oregon: the evolving epidemiology of the ET-5 strain. *JAMA.* 1999;281(16):1493-7.
42. Baker MG, Martin DR, Kieft CE, Lennon D. A 10-year serogroup B meningococcal disease epidemic in New Zealand: descriptive epidemiology, 1991-2000. *J Paediatr Child Health.* 2001;37(5):S13-9.
43. Arnold R, Galloway Y, McNicholas A, O'Hallahan J. Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine.* 2011;29(40):7100-6.
44. Tan LKK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *New Engl J Med.* 2010;362(16):1511-20.
45. O'Hallahan J, McNicholas A, Galloway Y, *et al.* Delivering a safe and effective strain-specific vaccine to control an epidemic of group B meningococcal disease. *N Z Med J.* 2009;122(1291):48-59.
46. Stehr-Green P, Galloway Y, Kieft C, *et al.* The risk of bronchiolitis hospitalisation following administration of a group B meningococcal vaccine in New Zealand. *N J Med J.* 2007;120(1263):U2746.
47. Sexton K, McNicholas A, Galloway Y, *et al.* Henoch-Schönlein purpura and meningococcal B vaccination. *Arch Dis Child.* 2009;94(3):224-6.
48. Wong SH, Lennon DR, Jackson CM, *et al.* Immunogenicity and tolerability in infants of a New Zealand epidemic strain meningococcal B outer membrane vesicle vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(5):385-90.

49. Findlow J, Borrow R, Snape MD, *et al.* Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant Meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2010;51(10):1127-37.
50. McNicholas A, Galloway Y, Martin D, *et al.* Surveillance of vaccine breakthrough cases following MeNZB vaccination. *N Z Med J.* 2008;121(1272):38-46.
51. Kelly C, Arnold R, Galloway Y, O'Hallahan J. A prospective study of the effectiveness of the New Zealand meningococcal B vaccine. *Am J Epidemiol.* 2007;166(7):817-23.
52. Galloway Y, Stehr-Green P, McNicholas A, *et al.* Use of an observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. *Int J Epidemiol.* 2009;38(2):413-8.
53. Snape MD, Dawson T, Oster P, *et al.* Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(11):e71-9.
54. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, *et al.* Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ.* 2003;326(7385):365-6.
55. Sadarangani M, Pollard AJ. Serogroup B meningococcal vaccines—an unfinished story. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(2):112-24.
56. Vesikari T, Esposito S, Kimura A. *Immunogenicity of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine in healthy infants at 2, 4, and 6 months of age.* Poster session presented at: 17th International Pathogenic *Neisseria* Conference (IPNC); 11-16 sept. 2010; Banff, Alb., Canada.
57. Vesikari T, Prymula R, Liese J, *et al.* Booster dose at 12 months of an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in healthy toddlers previously primed at 2, 4, 6 months. *In: 29th European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Meeting;* 7-11 juin 2011; La Haye, Pays-Bas.
58. Kimura A, Vesikari T, Prymula R, *et al.* *Persistence of the immune response to an investigational multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine following priming in infants or toddlers.* Poster session presented at: 7th World Congress of World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID); 16-19 nov. 2011; Melbourne, Australie.
59. Gossger N, Snape MD, Yu L-M, *et al.* Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(6):573-82.
60. Prymula R, Vesikari T, Esposito S, *et al.* *Catch-up vaccination of healthy toddlers with an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) – exploration of a two-dose schedule.* Poster Session presented at: 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 7-11 juin 2011; La Haye, Pays-Bas.
61. Philip J, Snape M, Robinson H. Bactericidal antibody persistence two years following meningococcal b vaccination at 6, 8 and 12 months in 40 month old children. Poster session. *In: Poster session presented at: 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID);* 8-12 mai 2012; Thessaloniki, Grèce.

62. Bactericidal antibody persistence two years following immunisation with investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and response to a booster dose in 40 month old children. *In: 18th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC)*; 9-14 sept. 2012; Wuerzburg, Allemagne.
63. Persistence of bactericidal antibodies following early infant immunisation with serogroup b meningococcal vaccines and immunogenicity of pre-school booster doses. *In: 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID)*; 8-12 mai 2012; Thessaloniki, Grèce.
64. Persistence of bactericidal antibodies following early infant immunisation with investigational serogroup B meningococcal vaccines and immunogenicity of pre-school booster doses. *In: 18th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC)*; 9-14 sept. 2012; Wuerzburg, Allemagne.
65. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, *et al.* Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24.
66. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, *et al.* Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(3):483-6.
67. Brunelli B, Del Tordello E, Palumbo E, *et al.* Influence of sequence variability on bactericidal activity sera induced by Factor H binding protein variant 1.1. *Vaccine*. 2011;29(5):1072-81.
68. Holst J, Martin D, Arnold R, *et al.* Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*. 2009;27(Suppl 2):B3-12.
69. Oster P, O'Hallahan J, Aaberge I, Tilman S, Ypma E, Martin D. 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.
70. Harrison LH. Vaccine prevention of meningococcal disease: making slow progress. *Clin Infect Dis*. 2006;43(11):1395-7.
71. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, *et al.* Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(45):19490-5.
72. Biolchi A, Frosi G, Gilchrist S, *et al.* Meningococcal Antigen Typing System (MATS) conservatively estimated killing in the serum bactericidal assay using human complement (hSBA). Poster session presented at: Meningitis Research Foundation Conference; 8-9 nov. 2011; Londres, R.-U.
73. Scheifele D. IMPACT after 17 years: Lessons learned about successful networking. *Paediatr Child Heal*. 2009;14(1):33-5.
74. Bettinger J, Scheifele D, Halperin S. Estimated coverage of Canadian Meningococcal B isolates by a meningococcal serogroup B vaccine. Poster session presented at: 5th Vaccine and ISV Annual Global Congress; 2-4 oct. 2011; Seattle, WA, É.-U.-A.

75. Bettinger JA, Scheifele DW, Halperin SA, *et al.* Diversity of Canadian meningococcal serogroup B isolates and estimated coverage by an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). *Vaccine*. 2013.
76. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, *et al.* Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381(9869):825-35.
77. Esposito S, Vesikari T, Kimura A, *et al.* Tolerability of a three-dose schedule of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine and routine infant vaccines in a lot consistency trial. In: *17th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC)*. Banff, Alb. Canada; 2010.
78. Martin N, Snape M, Robinson H. *Reactogenicity and safety of investigational serogroup B meningococcal vaccines given at 40 months of age to primed and vaccine naive children*. Poster session presented at: XVIIIth International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC); 9-14 sept. 2012; Wurzburg, Allemagne.
79. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-3):1-12.
80. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS, *et al.* Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009;27(34):4656-61.
81. Klein NP, Fireman B, Yih WK, *et al.* Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126(1):e1-8.
82. Prymula R, Esposito S, Kittel C, *et al.* Prophylactic paracetamol in infants decreases fever following concomitant administration of an investigational meningococcal serogroup B vaccine with routine immunizations. In: *29th European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Meeting*; 7-11 juin 2011.
83. Claus H, Borrow R, Taha M-K, *et al.* Potential coverage of the 4CMenB vaccine in non-B meningococci. In: *Poster session presented at: XVIIIth International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC)*; 9-14 sept. 2012. Wurzburg, Allemagne.
84. Food and Drug Administration – Center for Biologics Evaluation and Research. *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee – Transcripts of the April 2011 Meeting Minutes*. 2011:1-138. Accès : <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/bloodvaccinesandotherbiologics/vaccinesandrelatedbiologicalproductsadvisorycommittee/ucm253424.pdf>. Consulté le 13 janvier 2012.
85. Hong E, Giuliani N, Deghmane A, *et al.* Could the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) control *Neisseria meningitidis* capsular group X outbreaks in Africa? *Vaccine*. 2013;31(7):1113-6.
86. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Guide canadien d'immunisation*, Édition évolutive. Partie 4 – Vaccins actifs – Vaccin contre le méningocoque. 2012. Accès : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-meni-fra.php>. Consulté le 14 mai 2013.

87. Gouvernement du Canada – Agence de la santé publique du Canada. Rapport final sur les résultats de la Conférence nationale de concertation sur les maladies évitables par la vaccination au Canada. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2008;34S2:1-56.
88. Gouvernement du Canada – Agence de la santé publique du Canada. *Programmes d'immunisation subventionnés par l'État au Canada – Calendrier d'immunisation systématique des nourrissons et des enfants incluant les programmes de rappel* (en date de septembre 2013). 2013. Accès : <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1-fra.php>. Consulté le 29 novembre 2013.
89. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2:B51-63.
90. Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(3):285-98.
91. Hao W, Ma JH, Warren K, *et al.* Extensive genomic variation within clonal complexes of *Neisseria meningitidis*. *Genome Biol Evol*. 2011;3:1406-18.
92. Gouvernement du Canada – Agence de la santé publique du Canada. Mise à jour des recommandations concernant la méningocoque et le vaccin conjugué contre le méningocoque – Méthodes du Comité consultatif national de l'immunisation – Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTCC), vol. 36, DCC-3. *Relevé des maladies transmissibles au Canada*. 2009;35(DCC-3):1-40.
93. Morrow *et al.* Sans titre.
94. Tapiero *et al.* Communication personnelle.
95. Novartis. Communication personnelle.
96. Campbell H, Andrews N, Borrow R, *et al.* Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(5):840-7.
97. Christensen H, May M, Bowen L, *et al.* Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):853-61.
98. Maiden MCJ, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet*. 2002;359(9320):1829-31.
99. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol*. 2005;162(1):89-100.
100. Borrow *et al.* Communication personnelle.
101. Christensen H, Hickman M, Edmunds W, *et al.* Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: an economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine*. 2013;31(23):2638-46.
102. 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.
103. Sanders *et al.* Communication personnelle.
104. Maiden MCJ, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, *et al.* Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis*. 2008;197(5):737-43.

105. Law DKS, Lorange M, Ringuette L, *et al.* Invasive meningococcal disease in Québec, Canada, due to an emerging clone of ST-269 serogroup B meningococci with serotype antigen 17 and serosubtype antigen P1.19 (B:17:P1.19). *J Clin Microbiol.* 2006;44(8):2743-9.
106. Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, *et al.* Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(5):1129-38.
107. Tu *et al.* Communication personnelle.
108. Delbos V, Lemée L, Bénichou J, *et al.* Impact of MenBvac, an outer membrane vesicle (OMV) vaccine, on the meningococcal carriage. *Vaccine.* 2013;31(40):4416-20.
109. Pitman R, Fisman D, Zaric GS, *et al.* Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-5. *Med Decis Mak.* 2012;32(5):712-21.
110. Vickers DM, *et al.* Evaluation of serogroup C and ACWY meningococcal vaccine programs: projected impact on disease burden according to a stochastic two-strain dynamic model. *Vaccine.*
111. Drummond M. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 3rd ed. Oxford (R.-U.): Oxford University Press; 2005:379.
112. Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine.* 2010;28(11):2356-9.
113. Kauf TL. Methodological concerns with economic evaluations of meningococcal vaccines. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(6):449-61.
114. Fellick JM, Sills JA, Marzouk O, *et al.* Neurodevelopmental outcome in meningococcal disease: a case-control study. *Arch Dis Child.* 2001;85(1):6-11.
115. Tasset A, Nguyen VH, Wood S, *et al.* Discounting: technical issues in economic evaluations of vaccination. *Vaccine.* 1999;17 Suppl 3:S75-80.
116. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Les lignes directrices de l'évaluation économique des produits pharmaceutiques au Canada.* 3^e édition. Ottawa (Ont.); 2006.
117. Beutels P, Scuffham PA, MacIntyre CR. Funding of drugs: do vaccines warrant a different approach? *Lancet Infect Dis.* 2008;8(11):727-33.
118. Trotter CL, Edmunds WJ, Ramsay ME, *et al.* Modeling future changes to the meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccine program in England and Wales. *Hum Vaccin.* 2006;2(2):68-73.
119. Mossong J, Hens N, Jit M, *et al.* Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med.* 2008;5(3):e74.
120. MSSS. Sans titre. 2011.
121. Gouvernement du Québec – Institut national de santé publique du Québec. *Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2012;* 2013:195.
122. De Wals P, Petit G, Erickson L, *et al.* Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine.* 2003;21(25-26):3757-64.
123. Guay M. Communication personnelle.

124. Guay M, Clouâtre A-M, Blackburn M, *et al.* Effectiveness and cost comparison of two strategies for hepatitis B vaccination of schoolchildren. *Can J Public Heal.* 2003;94(1):64-7.
125. Brisson M, Pellissier JM, Camden S, *et al.* The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Hum Vaccin.* 4(3):238-45.
126. Black S. The role of health economic analyses in vaccine decision making. *Vaccine.* 2013.
127. Mekalanos JJ. Vaccine economics: what price human life? *Sci. Transl. Med.* 2013;5(204):204ed16.
128. Guay M, Gallagher F, Petit G, *et al.* *Pourquoi les couvertures vaccinales chez les nourrissons de l'Estrie sont-elles sous-optimales?* Sherbrooke, Qc; 2009:63.
129. Ritvo P, Wilson K, Willms D, *et al.* Vaccines in the public eye. *Nat Med.* 2005;11(4 Suppl):S20-4.
130. Agence de la santé publique du Canada. Étude effectuée à Calgary sur la vaccination des jeunes enfants contre la grippe : Opinions et comportements des parents. *RMTC.* 2006;32:1-9.
131. Les Associés de recherche Ekos. *Sondage auprès des parents sur des questions clés en matière d'immunisation.* Agence de la santé publique du Canada. Ottawa, Ont.; 2011:53.
132. Lagarde F. *Summary of public opinion on immunization in Canada.* Agence de la santé publique du Canada. Ottawa, Ont.; :19.
133. Comité sur l'immunisation du Québec. *Pertinence de l'introduction du vaccin méningococcique conjugué dans le calendrier régulier d'immunisation au Québec;* 2002:16.
134. White CP, Scott J. Meningococcal serogroup C conjugate vaccination in Canada: how far have we progressed? How far do we have to go? *Can. J. Public Health.* 2010;101(1):12-14.
135. CBG Health Research Limited. *Evaluation of meningococcal B immunisation national roll-out;* 2006:221.
136. Bedford H, Lansley M. More vaccines for children? Parents' views. *Vaccine.* 2007;25(45):7818-23.
137. Watson PB, Yarwood J, Chenery K. Meningococcal B: tell me everything you know and everything you don't know. New Zealanders' decision-making regarding an immunisation programme. *N Z Med J.* 2007;120(1263):U2751.
138. Bland M, Clear GM, Grogan A, Hoare K, Waldock J. Mum's the word: factors that influenced young adults' participation in the New Zealand Meningococcal B immunisation programme. *N Z Med J.* 2009;122(1307):30-8.
139. Bakhache P, Rodrigo C, Davie S, *et al.* Health care providers' and parents' attitudes toward administration of new infant vaccines – a multinational survey. *Eur J Pediatr.* 2013;172(4):485-92.
140. Fisher W, Gilca V, Bettinger J, Brown V. *Understanding parental acceptance of a novel meningococcal serogroup B vaccine for infants.* Présentation par affiche à : 10^e Conférence canadienne sur l'immunisation; 3-5 déc. 2012; Vancouver, C.-B., Canada.
141. Dubé E, Defay F, Sauvageau C, Lavoie F, Gilca V. *Priorités en vaccination chez les professionnels de la santé du Québec.* 2010. Inédit.

142. Cohen R, Levy C, Bechet S, *et al.* Comment pédiatres et généralistes envisagent-ils l'introduction d'une vaccination contre le méningocoque B en France. *Arch Pédiatr.* 2012;19(12):1379-85.
143. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, Singer DC, Davis MM. Parental Vaccine Safety Concerns in 2009. *Pediatrics.* 2010;125(4):654-9.
144. Agence européenne des médicaments. *Bexsero : Résumé EPAR à l'intention du public.* Accès : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consulté le 12 avril 2013.
145. De Wals P, Allard M, Guindon K, *et al.* La vaccination contre le méningocoque est-elle utile? Résultats d'une enquête dans la région de Sherbrooke. *Relevé des maladies transmissibles au Canada.* 2002;28(8):61-63.
146. Verweij M, Dawson A. Ethical principles for collective immunisation programmes. *Vaccine.* 2004;22(23-24):3122-6.
147. Cooper LZ, Larson HJ, Katz SL. Protecting public trust in immunization. *Pediatrics.* 2008;122(1):149-53.
148. Vogel U, Stefanelli P, Vazquez J, *et al.* The use of vaccine antigen characterization, for example by MATS, to guide the introduction of meningococcus B vaccines. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 2):B73-7.
149. Snape MD, Medini D, Halperin SA, *et al.* The challenge of post-implementation surveillance for novel meningococcal vaccines. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 2):B67-72.
150. Agence de la santé publique du Canada. *Stratégie nationale d'immunisation : Rapport final 2003.*
151. Tatley MV, Kunac DL, McNicholas A, *et al.* The Intensive Vaccines Monitoring Programme (IVMP): an electronic system to monitor vaccine safety in New Zealand. *Vaccine.* 2008;26(22):2746-52.