



COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Avis sur la pertinence d'une intervention visant à contrôler une incidence élevée d'infections invasives à méningocoque de séro groupe B dans l'Est du Québec

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Avis sur la pertinence d'une intervention visant à contrôler une incidence élevée d'infections invasives à méningocoque de séro groupe B dans l'Est du Québec

Comité sur l'immunisation du Québec

Mars 2014

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec

RÉDACTEURS

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

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

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

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

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

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

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

Zhou Zhou, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

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

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

AVEC LA COLLABORATION DE

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

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

Pierre Déry, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

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

Sylvie Belley, Agence de la santé et des services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean

Cybèle Bergeron, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

MISE EN PAGES

Marie-France Richard, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

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

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

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

DÉPÔT LÉGAL – 2^e TRIMESTRE 2014

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA

ISBN : 978-2-550-70359-4 (VERSION IMPRIMÉE)

ISBN : 978-2-550-70360-0 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2014)

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC (CIQ)

MEMBRES ACTIFS DU CIQ

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

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

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

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

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

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

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

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

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfants, Département de pédiatrie, Université McGill

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

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

MEMBRES LIAISON

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

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

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

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

Hélène Gagné, Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Agence de la santé et des services sociaux du Saguenay-Lac-St-Jean

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

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

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

MEMBRES D'OFFICE

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

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

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

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

RÉSUMÉ

Depuis la dernière épidémie d'infections invasives à méningocoque (IIM) causée par un clone virulent de sérotype C entraînant une campagne de vaccination de masse avec un vaccin conjugué (en 2001), ainsi que la mise en œuvre d'un programme d'immunisation de routine des enfants (en 2002) et des adolescents (en 2013), la grande majorité des IIM au Québec sont causées par des souches de sérotype B (IIM-B). Le Québec est la province canadienne où l'incidence des IIM-B est la plus élevée et il existe des disparités dans les taux d'incidence au niveau régional. En 2003, un clone particulier de sérotype B, ST-269, a été identifié au Québec et s'est propagé d'abord chez les adolescents et les jeunes adultes pour ensuite atteindre les jeunes enfants. Actuellement, ce clone représente une proportion élevée des souches circulant dans l'Est de la province, trois régions sociosanitaires (RSS) étant particulièrement touchées : le Saguenay-Lac-Saint-Jean (RSS 02), la Capitale-Nationale (RSS 03) et Chaudière-Appalaches (RSS 12).

Face à une situation d'incidence plus élevée qui prévaut dans l'Est de la province du Québec et de la disponibilité au début de l'année 2014 d'un vaccin potentiellement protecteur, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de rédiger un avis sur la pertinence d'une intervention de contrôle limitée dans le temps et dans l'espace avec l'objectif suivant : **réduire de manière durable l'incidence des IIM-B dans les RSS les plus affectées et d'éviter, dans la mesure du possible, une extension de la circulation du clone virulent à d'autres régions.**

Épidémiologie des IIM-B au Québec

Une analyse des données de surveillance du fichier des maladies à déclaration obligatoire (MADO) et des données du Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) pour les années 2006 à 2013 a permis d'identifier un total de 602 cas d'IIM : 468 (78 %) étaient de sérotype B dont 304 (65 %) avaient 20 ans ou moins. Le taux d'incidence global d'IIM-B dans la population était de 0,7/100 000 p.-a, soit 2,1/100 000 p.-a chez les 20 ans et moins et de 0,3/100 000 p.-a dans la population âgée de plus de 20 ans.

Au cours de la même période, les taux d'incidence dans les RSS 02, RSS 03 et RSS 12 étaient statistiquement plus élevés que la moyenne provinciale. Dans le groupe d'âge des 20 ans et moins, ces taux étaient de 11,5, 5,2 et 2,1 par 100 000 p.-a respectivement dans les RSS 02, RSS 03 et RSS 12. Dans le groupe d'âge de 21 ans et plus, ces taux sont respectivement de 1,1, 0,4 et 0,3 par 100 000 p.-a.

Parmi les 468 cas d'IIM-B, 191 (41 %) provenaient des régions 02 (74 cas : 16 %), région 03 (77 cas : 16 %) et région 12 (30 cas : 9 %). Les 3 régions les plus touchées représentent 46 % du total des cas d'IIM-B chez les 20 ans et moins.

Les taux d'incidence observés en 2013 restent élevés, 10 par 100 000 p.-a dans la région 02 et 5 dans la région 03. Dans la RSS 12, une incidence particulièrement élevée a été observée en 2007, mais depuis lors, les taux sont comparables à la moyenne provinciale.

Les IIM-B sont des maladies graves avec une létalité de l'ordre de 4 à 6 %. La létalité est plus élevée chez les jeunes enfants. Des séquelles physiques permanentes sont observées chez environ 20 % des survivants et des déficits neurologiques chez plus de la moitié.

Le vaccin 4CMenB

Un nouveau vaccin préparé à partir de protéines de surface du méningocoque et de composantes de vésicules extra membranaires a été homologué au Canada en décembre 2013 (Bexsero, Novartis Vaccine). Il induit l'apparition d'anticorps bactéricides qui sont considérés comme un marqueur de protection. Des études comparant le phénotype et le génotype des protéines incluses dans le vaccin et celles figurant dans les souches invasives circulant au Québec suggèrent que le vaccin couvrirait au moins les deux tiers de toutes les souches et plus de 90 % des souches appartenant au clone ST-269.

L'efficacité de 4CMenB n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite à partir des études d'immunogénicité en démontrant l'induction de réponses en anticorps bactéricides dans le sérum vis-à-vis de chacun des antigènes vaccinaux. La vaccination des nourrissons avec trois doses et des enfants, adolescents et jeunes adultes avec deux doses de 4CMenB, induit des anticorps bactéricides chez la grande majorité des vaccinés. Un mois après la primovaccination (2, 4, et 6 mois), entre 84 % et 100 % des nourrissons avaient des anticorps bactéricides contre les composantes incluses dans le vaccin. L'immunogénicité de 3 doses administrées avant l'âge de 6 mois est comparable à celle observée après la vaccination des enfants âgés de 6 à 60 mois avec deux doses. Le calendrier avec deux doses espacées de 6 mois semble induire des titres plus élevés d'anticorps chez une proportion plus importante des adolescents que les calendriers comportant des intervalles d'un mois ou de deux mois entre les doses.

Six mois après la primovaccination (à l'âge de 12 mois), une proportion importante des enfants vaccinés n'avaient plus un titre d'anticorps considéré comme séroprotecteur : 18 % contre les fHbp et 39 % contre les NHBA (protéines présentes dans le complexe clonal ST-269).

Un mois après la dose de rappel donnée durant la 2^e année de vie, 97-100 % des enfants vaccinés avaient un titre considéré comme séroprotecteur d'anticorps. Douze mois après la dose de rappel, respectivement 38 % et 64 % des enfants vaccinés avec 4 doses (0, 2, 6 et 12 mois) n'avaient plus de titre considéré séroprotecteur contre le fHbp et le NHBA. Généralement, les données indiquent une décroissance plus rapide des anticorps après la vaccination des nourrissons qu'après la vaccination des jeunes enfants et adolescents. Il n'y a pas d'information à savoir si la perte rapide d'anticorps après la vaccination correspond à une perte de protection contre la maladie.

Les données provenant des études cliniques semblent indiquer que le vaccin 4CMenB est plus réactogène que les vaccins de routine utilisés actuellement au Québec, surtout chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois. La coadministration de 4CMenB avec certains vaccins de routine semble augmenter la fréquence des effets indésirables, surtout des effets systémiques comme la fièvre. La majorité des effets indésirables observés après la vaccination étaient de courte durée et ne nécessitaient pas de consultation médicale.

Cependant, une proportion non négligeable des individus vaccinés a rapporté des effets indésirables (ex. : fièvre ≥ 39 °C) ou de l'absentéisme dans les jours suivant la vaccination.

Indices coûts-efficacité

La majorité des simulations faites dans les analyses économiques indiquent des ratios coût-efficacité peu favorables ($> 40\,000$ \$/QALY) lorsque le prix par dose est supérieur à 30 \$. C'est dans la RSS 02 que les ratios coût-efficacité seront les plus favorables au Québec, compte tenu de l'incidence plus élevée de la maladie.

Il persiste toutefois certaines incertitudes à ce jour concernant l'utilisation du vaccin 4CMenB et son efficacité à réduire le fardeau de la maladie de manière durable. Les principales incertitudes qui ont fait l'objet de discussion sont les suivantes :

- Efficacité réelle du vaccin et la durée de la protection selon les groupes d'âge;
 - Capacité du vaccin à réduire le portage, à limiter la transmission et à induire une immunité de groupe touchant les groupes d'âge vaccinés et les groupes d'âge non visés par une vaccination de masse;
- Nombre de cohortes de naissance nécessaires à vacciner et couverture vaccinale pour obtenir une immunité de groupe;
- Capacité d'une intervention ponctuelle ciblée à réduire de manière durable l'incidence de la maladie dans les régions ciblées;
- Impact d'une réactogénicité plus élevée sur l'acceptabilité de l'ensemble de la vaccination de routine.

Recommandation

Considérant que :

L'incidence des IIM-B est substantiellement plus élevée dans la RSS 02 que dans les autres RSS et que cette situation perdure depuis 2004 sans signe récent de déclin.

Une létalité de 9 % chez les moins de 21 ans a été observée au cours des 8 dernières années dans la RSS 02. Le caractère imprévisible de la maladie et la rapidité de son évolution clinique difficilement contrôlable, même avec les meilleurs traitements, sont des motifs de crainte et soulèvent de l'anxiété dans le milieu concerné.

Le vaccin 4CMenB a la capacité de couvrir une grande proportion des clones de méningocoques circulants dans cette région. Le vaccin 4CMenB est un vaccin dont l'efficacité clinique n'est pas connue, mais qui a la capacité d'induire l'apparition d'anticorps bactéricides considérés comme protecteurs chez la grande majorité des personnes vaccinées.

Le vaccin 4CMenB pourrait également diminuer la transmission du méningocoque dans la population et ainsi induire une immunité de groupe protégeant de manière indirecte les personnes non vaccinées. Toutefois, l'ampleur de cet effet et sa persistance à la suite d'une campagne d'immunisation de masse sont incertaines.

Le vaccin 4CMenB est plus réactogène que les vaccins actuellement utilisés au Québec, surtout chez les jeunes enfants et particulièrement lorsqu'il est coadministré avec d'autres vaccins. Cependant, on peut prédire que la réactogénicité sera réduite par l'utilisation prophylactique d'acétaminophène post-vaccination.

Les membres du CIQ sont arrivés à recommander à l'unanimité l'immunisation des jeunes de 20 ans et moins qui résident dans la RSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, afin de contrôler une situation endémique qui perdure. Cette intervention de santé publique qui se veut limitée dans le temps et l'espace devra faire l'objet d'une évaluation rigoureuse et les leçons qui en seront tirées serviront à définir la politique future d'utilisation de ce vaccin. Par contre, une telle intervention ne réduira que marginalement le fardeau total des IIM-B dans l'ensemble du Québec.

Pour les autres RSS du Québec, la surveillance épidémiologique rehaussée doit se poursuivre, afin d'analyser les tendances et, le cas échéant, de nouvelles recommandations concernant l'utilisation du vaccin 4CMenB pourront être émises.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	IX
LISTE DES FIGURES	XI
1 INTRODUCTION.....	1
2 FARDEAU DE LA MALADIE.....	3
2.1 Évolution de l'incidence dans le temps.....	3
2.2 Variations inter et intra régionales	6
2.3 Distribution par âge	10
2.4 Létalité et séquelles	12
2.5 Saisonnalité	14
2.6 Localisation géographique	16
2.7 Milieux scolaires.....	16
3 LE VACCIN CONTRE LES MÉNINGOCOQUES DE SÉROGROUPE B (4CMENB)	21
3.1 Caractéristiques antigéniques du vaccin	21
3.2 Immunogénicité.....	21
3.3 Coadministration du vaccin 4CMenB avec d'autres vaccins.....	27
3.4 Efficacité clinique	29
3.5 Immunité de groupe	29
3.6 Couverture potentielle du vaccin pour les souches circulantes au Canada et au Québec	30
3.7 Sécurité du vaccin.....	32
4 STRATÉGIES D'INTERVENTION	37
5 COÛT-EFFICACITÉ DE L'INTERVENTION	41
5.1 Introduction	41
5.2 Méthodologie	41
5.3 Résultats.....	43
5.4 Discussion.....	43
5.5 Conclusion	45
6 ACCEPTABILITÉ DE L'INTERVENTION	49
6.1 Acceptabilité de la vaccination contre le méningocoque de séro groupe B dans la population.....	49
6.2 Acceptabilité de la vaccination contre le méningocoque de séro groupe B chez les professionnels de la santé.....	49
6.3 Acceptabilité d'une campagne de vaccination massive ciblée contre le méningocoque de séro groupe B	50
6.4 Stratégies de communication dans le cadre d'une vaccination de masse contre le méningocoque de séro groupe B.....	51
7 ENJEUX ÉTHIQUES D'UNE CAMPAGNE DE VACCINATION DE MASSE	53

8	FAISABILITÉ DE L'INTERVENTION	55
8.1	Activités et mesures de soutien à poursuivre	55
8.2	Aspects particuliers en lien avec la campagne envisagée.....	56
8.2.1	Gestion et distribution du vaccin	56
8.2.2	Occasions favorables à une vaccination de masse dans le groupe visé	56
8.2.3	Accessibilité du vaccin pour la population visée et résultat attendu chez les groupes visés.....	57
8.2.4	Capacité d'atteindre une couverture vaccinale élevée.....	58
8.2.5	Disponibilité d'un registre de vaccination.....	59
8.2.6	Impact sur les autres programmes ou activités	59
8.2.7	Activités accrues en lien avec les manifestations cliniques post-immunisation (MCI).....	59
8.2.8	Préparation et durée de l'intervention.....	60
8.2.9	Capacité de limiter l'intervention dans le temps et l'espace.....	60
9	ÉVALUATION ET RECHERCHE	61
9.1	Monitoring et étude de la sécurité.....	61
9.2	Évaluation de l'efficacité du vaccin et du programme.....	62
9.3	Évaluation des motifs de non-vaccination	62
9.4	Étude du portage	63
9.5	Étude économique.....	63
9.6	Autres effets	63
10	QUESTIONS, INCERTITUDES ET SCÉNARIOS D'INTERVENTION	65
11	CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS.....	73
	RÉFÉRENCES	77
ANNEXE A	CARTES GÉOGRAPHIQUES DU QUÉBEC AVEC LES TAUX D'IIM-B POUR LA PÉRIODE 2006-2012 (PAR 100 000).....	83
ANNEXE B	COMPOSITION DU VACCIN 4CMENB	89
ANNEXE C	PRÉCAUTIONS D'EMPLOI DU VACCIN 4CMENB.....	93
ANNEXE D	CALENDRIERS DE VACCINATION RECOMMANDÉS PAR LE FABRICANT DU VACCIN 4CMENB.....	97
ANNEXE E	RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE SUR LES OPINIONS DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ DU QUÉBEC QUANT À UN ÉVENTUEL PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LE MÉNINGOCOQUE DE SÉROGROUPE B	101
ANNEXE F	SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS DE CONFLITS D'INTÉRÊTS	105

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Répartition des cas confirmés d'IIM-B selon la période, le groupe d'âge et la région, Québec 2006-2013.....	13
Tableau 2	Description des établissements scolaires dans lesquels plus d'un cas ont été recensés dans les régions 02, 03 et 12, Québec 2006-2013.....	17
Tableau 3	Pourcentage de sujets séropositifs (hSBA \geq 1:4 ou hSBA \geq 1:5) pour chacun des antigènes du vaccin 4CMenB selon les groupes d'âge, les calendriers suivis, le nombre de doses et la durée de suivi.....	22
Tableau 4	Coût total de l'intervention selon le coût d'achat du vaccin dans le scénario optimiste des couvertures vaccinales : 90 % jusqu'à 18 ans et 70 % pour les 19-20 ans (excluant le groupe d'âge 5-11 ans)	45
Tableau 5	Coût total de l'intervention selon le coût d'achat du vaccin dans le scénario réaliste des couvertures vaccinales : 70 % jusqu'à 18 ans et 50 % pour les 19-20 ans (excluant le groupe d'âge 5-11 ans)	45
Tableau 6	Ratios coût-efficacité en fonction du prix du vaccin sur un horizon de 5 ans ou 10 ans en supposant l'absence d'immunité de groupe	46
Tableau 7	Ratios coût-efficacité en fonction du prix du vaccin sur un horizon de 5 ans ou 10 ans en supposant une immunité de groupe de faible amplitude.....	47
Tableau 8	Ratios coût-efficacité en fonction du prix du vaccin sur un horizon de 5 ans ou 10 ans en supposant une immunité de groupe d'amplitude modérée	48
Tableau 9	Questions et incertitudes sur l'épidémiologie des IIM-B au Québec, le vaccin 4CmenB et les aspects opérationnels d'une intervention	65
Tableau 10	Scénarios envisagés pour l'intervention.....	67
Tableau 11	Résultats pour le volet sur l'introduction d'un programme de vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B	103
Tableau 12	Priorité à accorder au programme de vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B	104

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Taux d'incidence par 100 000 p.-a des infections invasives à méningocoque, Québec 1991-2011.....	4
Figure 2	Taux d'incidence (TI) d'IIM-B et autres sérogroupes/100 000 p.-a observés selon les RSS , tous âges confondus, Québec 1991-2013.....	5
Figure 3	Taux d'incidence des IIM-B/100 000 p.-a avec intervalles de confiance à 95 % selon les groupes d'âge et les RSS, Québec 2006-2013	7
Figure 4	Nombre de cas d'IIM-B selon les RSS et les groupes d'âge, Québec 2006-2013	8
Figure 5	Taux d'incidence annuels/100 000 p.-a chez les 20 ans et moins selon les RSS, Québec 2006-2013	9
Figure 6	Taux d'incidence d'IIM/100 000 p.-a, selon l'année d'âge et le sérotype, Québec 2006-2013	10
Figure 7	Répartition des cas d'IIM-B survenus chez les enfants de moins de 1 an selon l'âge en mois, Québec 2006-2013.....	11
Figure 8	Taux d'incidence des IIM-B/100 000 p.-a dans les RSS 02, 03 et 12 et autres régions selon l'année d'âge chez les < 30 ans et < 20 ans, Québec 2006-2013.....	12
Figure 9	Proportion des cas observés selon le mois (A) et selon le mois, la région et le groupe d'âge (B), Québec 2006-2013	15
Figure 10	Taux d'incidence/100 000 p.-a et IC à 95 % observés chez les 20 ans et moins selon les CLSC dans les régions 02, 03 et 12, Québec 2006-2012	16
Figure 11	Nombre de cas identifiés selon le complexe clonal (ST-269 et autres) au Laboratoire national de microbiologie selon le groupe d'âge et la région, Québec 2006-2011.....	18
Figure 12	Proportion des souches envoyées au LNM qui appartiennent au complexe clonal ST-269 selon la région, la période et le groupe d'âge, Québec, 2003-2013.....	18
Figure 13	Nombre de cas selon le complexe clonal identifié (ST-269 ou autre) au Laboratoire national de microbiologie, selon le groupe d'âge, la période et la région, Québec 2010-2013.....	19

1 INTRODUCTION

Depuis la dernière éclosion d'infections invasives à méningocoque (IIM) causée par un clone virulent de séro groupe C, entraînant une campagne de vaccination de masse avec un vaccin conjugué (en 2001), ainsi que la mise en œuvre d'un programme d'immunisation de routine des enfants (en 2002) et des adolescents (en 2013), la grande majorité des IIM au Québec sont causées par des souches de séro groupe B[1]. Le Québec est la province canadienne où l'incidence des IIM est la plus élevée et il existe des disparités dans les taux au niveau régional. En 2003, un clone particulier de séro groupe B a été identifié au Québec et s'est propagé d'abord chez les adolescents et les jeunes adultes pour ensuite atteindre les jeunes enfants[1-2]. Ce clone, dénommé complexe clonal ST-269 (ST-269cc) en fonction de ses caractéristiques génotypiques identifiées en utilisant la méthode MLST ('multilocus sequence typing'), est actuellement responsable d'environ la moitié des cas d'IIM-B. Ce clone a rapidement représenté une proportion élevée des souches circulant dans l'Est de la province, trois régions sociosanitaires (RSS) étant particulièrement touchées : le Saguenay-Lac-Saint-Jean (RSS 02), la Capitale-Nationale (RSS 03) et Chaudière-Appalaches (RSS 12). Cette situation d'incidence plus élevée pourrait persister durant plusieurs années, comme cela a été observé dans d'autres pays avec d'autres clones virulents de séro groupe B[3]. De manière générale, les recrudescences liées à des clones virulents de séro groupe B ont tendance à être d'amplitude moins élevée que celles associées à des clones de séro groupe A ou C, mais d'être de plus longue durée, jusqu'à 15 ans[3].

Un nouveau vaccin préparé à partir de protéines de surface du méningocoque et de composantes de vésicules extramembranaires a été homologué récemment au Canada (Bexsero, Novartis Vaccine). Ce vaccin appelé à quatre composantes (acronyme : 4CMenB) a été homologué en Europe et en Australie sur la base d'études d'immunogénicité et de sécurité. Il induit l'apparition d'anticorps bactéricides qui sont considérés comme un marqueur de protection. Ces anticorps sont actifs contre un grand nombre de clones de méningocoque, incluant mais ne se limitant pas à ceux appartenant au séro groupe B[4]. Les résultats préliminaires d'un essai randomisé réalisé en Grande-Bretagne sur plus de 9000 étudiants universitaires suggèrent qu'il peut prévenir l'acquisition d'une colonisation du rhinopharynx et qu'il pourrait ainsi générer une immunité de groupe lorsqu'utilisé chez des adolescents et des jeunes adultes qui constituent un réservoir important de l'infection dans la population (Communication orale, ESPID 2013). Le vaccin peut être administré aux jeunes enfants à partir de l'âge de 2 mois (entre 4 et 2 doses selon l'âge) et aux adolescents (2 doses)[5]. Des études comparant le phénotype et le génotype des protéines incluses dans le vaccin et celles figurant dans les souches invasives circulant au Canada suggèrent qu'il serait actif contre la grande majorité des clones ST-269cc et qu'il couvrirait au moins deux tiers de toutes les souches de méningocoques qui circulent actuellement au Québec[6].

Les infections méningococciques constituent un problème de santé publique moins du fait de leur fréquence qu'en fonction de leur gravité, de leur caractère imprévisible et de leur potentiel épidémique[7]. Cette maladie génère constamment de l'anxiété dans la population et est redoutée par tous les professionnels de la santé qui sont amenés à traiter les complications et les séquelles qu'elle provoque. Face à une situation d'incidence plus élevée qui prévaut dans l'Est de la province du Québec et de la disponibilité probable d'un vaccin

potentiellement protecteur, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a invité le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) à rédiger rapidement un avis sur la pertinence d'une intervention de contrôle ciblée dans le temps et dans l'espace avec l'objectif suivant : **réduire de manière durable l'incidence des IIM dans les RSS les plus affectées et d'éviter, dans la mesure du possible, une extension de la circulation du clone virulent à d'autres régions.**

L'avis est structuré en fonction du cadre d'analyse standard utilisé pour tous les programmes d'immunisation au Québec. Il a été discuté par le Groupe de travail sur les infections méningococciques du CIQ et ensuite par le CIQ qui a approuvé la version finale.

2 FARDEAU DE LA MALADIE

La surveillance épidémiologique des IIM est basée sur la déclaration obligatoire des cas aux autorités de santé publique (Directions régionales de santé publique), ainsi que sur les prélèvements et isolats qui sont transmis au laboratoire provincial de référence (Laboratoire de santé publique du Québec [LSPQ]) qui assure la confirmation de l'identification et le sérogroupage. Le Laboratoire national de microbiologie (LNM), quant à lui, réalise le sérotypage, le sous-typage et la détermination du ST (séquence typing) des souches qui lui sont transmises. L'identification du méningocoque et le sérogroupage par PCR est également offerte à partir de liquide normalement stérile (ex : liquide céphalorachidien, hémoculture...) lorsque la culture est négative. Toutefois, la caractérisation génotypique au-delà du sérotype n'est pas toujours possible ou faite avec cette technique. Un croisement de fichiers, réalisé pour les années 2006-2012, indique un degré élevé de concordance entre ces deux sources : la plupart (99,8 %) des prélèvements et isolats de souches invasives reçus par le LSPQ figurent dans le fichier des maladies à déclaration obligatoire (MADO). Il existe cependant une petite proportion (8,4 %) des cas déclarés qui ne sont pas répertoriés par le LSPQ. Il s'agit, le plus souvent, de cas cliniques qui n'ont pas été confirmés par des examens bactériologiques. Par ailleurs, on note une tendance à l'augmentation des cas qui sont diagnostiqués par PCR sans qu'une culture soit positive. Cette proportion était de 13 % du total des cas confirmés par le LSPQ pour la période 1997-2011[1]. Cette proportion est passée de 16 % en 2005-2007 à 27 % en 2011-2012. Tous les centres hospitaliers ont accès au PCR par le LSPQ, mais la connaissance et l'utilisation de ce test peut varier selon les régions. La proportion des IIM non confirmées a faiblement changé, passant de 10 % en 2006-2009 à 6 % en 2011-2012. Par contre, il faut ajouter les cas d'IIM qui ne sont pas reconnus comme tels bien que ces cas devraient être plutôt légers. Basé sur l'opinion d'experts, on peut donc suspecter un certain degré de sous-enregistrement qui pourrait être de l'ordre de 10-15 %.

2.1 ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE DANS LE TEMPS

Une étude de l'épidémiologie des IIM au Québec[1] a montré que les IIM étaient essentiellement causées par des souches de sérotype B depuis 2003 et que l'incidence annuelle montrait une tendance à la hausse, l'augmentation étant entièrement attribuable au ST-269cc (figure 1). Les taux d'incidence dans les régions du Saguenay (02), Capitale-Nationale (03) et Chaudière-Appalaches (12) étaient statistiquement plus élevés que la moyenne provinciale et les groupes d'âge de < 5 ans et de 15 à 19 ans étaient particulièrement à risque.

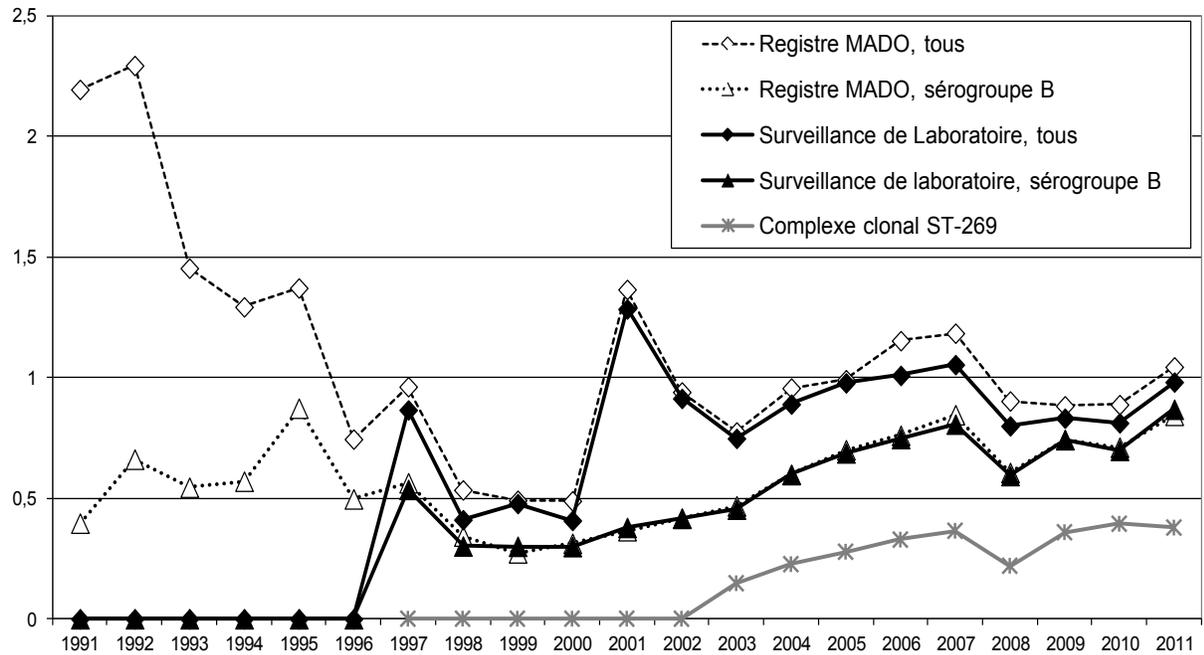


Figure 1 Taux d'incidence par 100 000 p.-a des infections invasives à méningocoque, Québec 1991-2011

Une analyse des données MADO de 1991 à 2013 permet de voir par RSS les taux d'incidence annuels des IIM-B dans chaque région (figure 2).

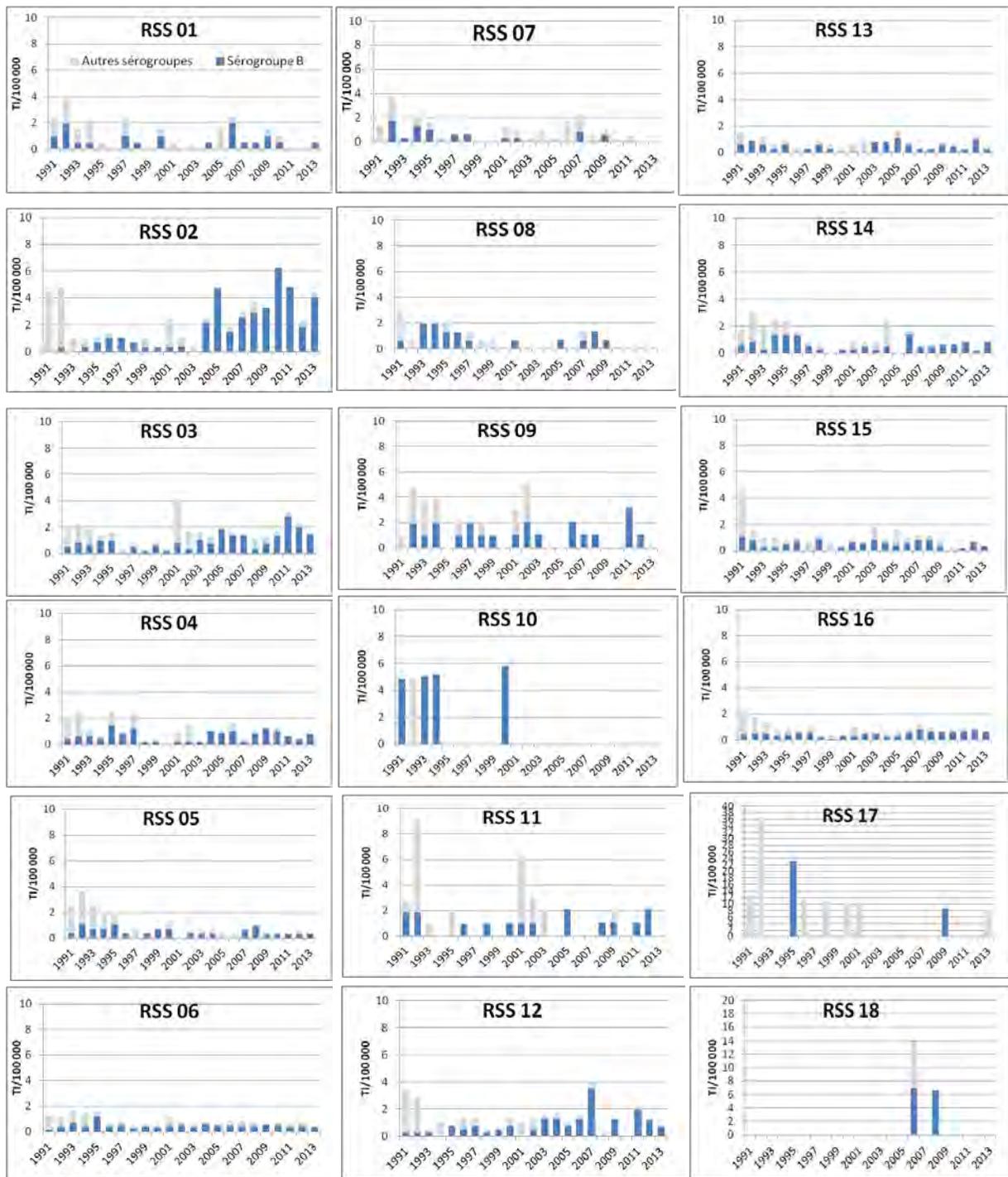


Figure 2 Taux d'incidence (TI) d'IIM-B et autres sérogroupes/100 000 p.-a observés selon les RSS¹, tous âges confondus, Québec 1991-2013

Source : Fichier MAD0, en date du 19 décembre 2013 et LSPQ 2005-2013.

¹ **Légende pour les régions :** 01 : Bas-Saint-Laurent; 02 : Saguenay-Lac-Saint-Jean; 03 : Capitale-Nationale; 04 : Mauricie-Bois-Franc; 05 : Estrie; 06 : Montréal; 07 : Outaouais; 08 : Abitibi-Témiscamingue; 09 : Côte-Nord; 10 : Nord-du-Québec; 11 : Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine; 12 : Chaudière-Appalaches; 13 : Laval; 14 : Lanaudière; 15 : Laurentides; 16 : Montérégie; 17 : Nunavik; 18 : Terres-Cries-de-la-Baie-James.

Une analyse des données de surveillance du fichier des MADO et des données du LSPQ pour les années 2006 à 2013 a été réalisée, afin de mettre à jour les taux d'incidence par âge, par année, selon les régions sociosanitaires (RSS). Les taux d'incidence selon les territoires de CLSC et les municipalités ont pu être réalisés sur les données de 2006 à 2012. Le croisement des deux fichiers a permis d'identifier un total de 602 cas d'IIM : 468 (78 %) étaient de séro groupe B dont 304 (65 %) avaient 20 ans ou moins. Le taux d'incidence global d'IIM-B dans la population était de 0,75/100 000 p.-a, soit 2,08/100 000 p.-a chez les 20 ans et moins et de 0,34/100 000 p.-a dans la population âgée de plus de 20 ans.

2.2 VARIATIONS INTER ET INTRA RÉGIONALES

Parmi les 468 cas d'IIM-B, 191 (41 %) provenaient des régions 02 (16 %), 03 (16 %) et 12 (9 %). Les régions 06 et 16, les plus peuplées du Québec, étaient les deux autres régions avec le plus grand nombre de cas soit 66 (14 %) et 77 (16 %) respectivement. Au niveau des taux d'incidence par groupe d'âge et régions (figure 3), ce sont les régions 02, 03 et 12 qui présentent des taux d'incidence significativement plus élevés que la moyenne provinciale chez les moins de 20 ans (2,08/100 000 p.-a). On a aussi observé des taux au-dessus de la moyenne pour ce groupe d'âge dans les régions 9, 17 et 18. Cependant, ils sont dus à de petits nombres de cas pour les 8 années d'observation (respectivement 6, 1 et 2 cas).

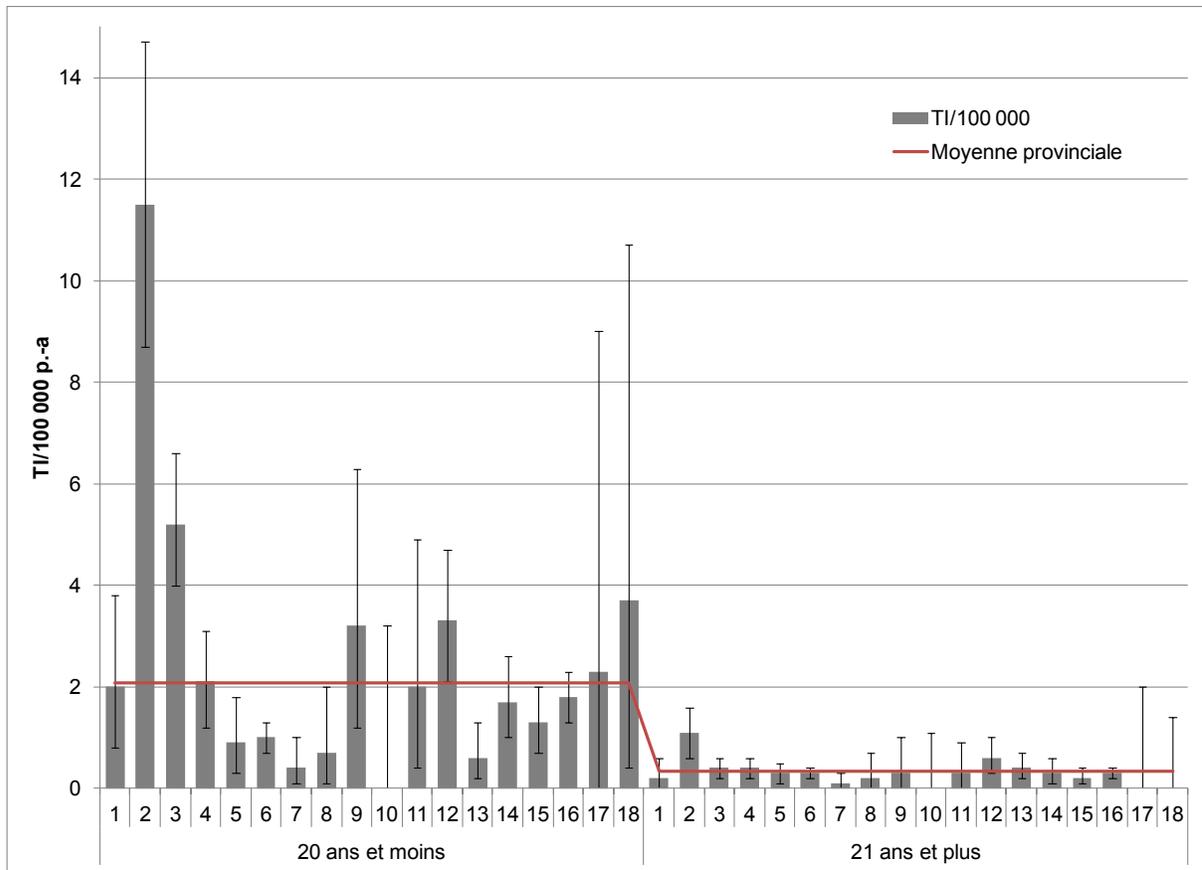


Figure 3 Taux d'incidence des IIM-B/100 000 p.-a avec intervalles de confiance à 95 % selon les groupes d'âge et les RSS, Québec 2006-2013

La majorité des cas d'IIM-B âgés de 20 ans et moins proviennent des régions 02 (18 % des cas) et 03 (19 %) suivies des régions 16 (16 %), 6 (11 %) et 12 (8 %) (figure 4). Au total, les 3 régions les plus touchées (02, 03 et 12) représentent 46 % du total des cas d'IIM-B chez les 20 ans et moins. Dans les régions de Montréal et Laval (06 et 13), cette situation est inversée, alors que ce sont les plus de 20 ans qui regroupent le plus d'IIM-B.

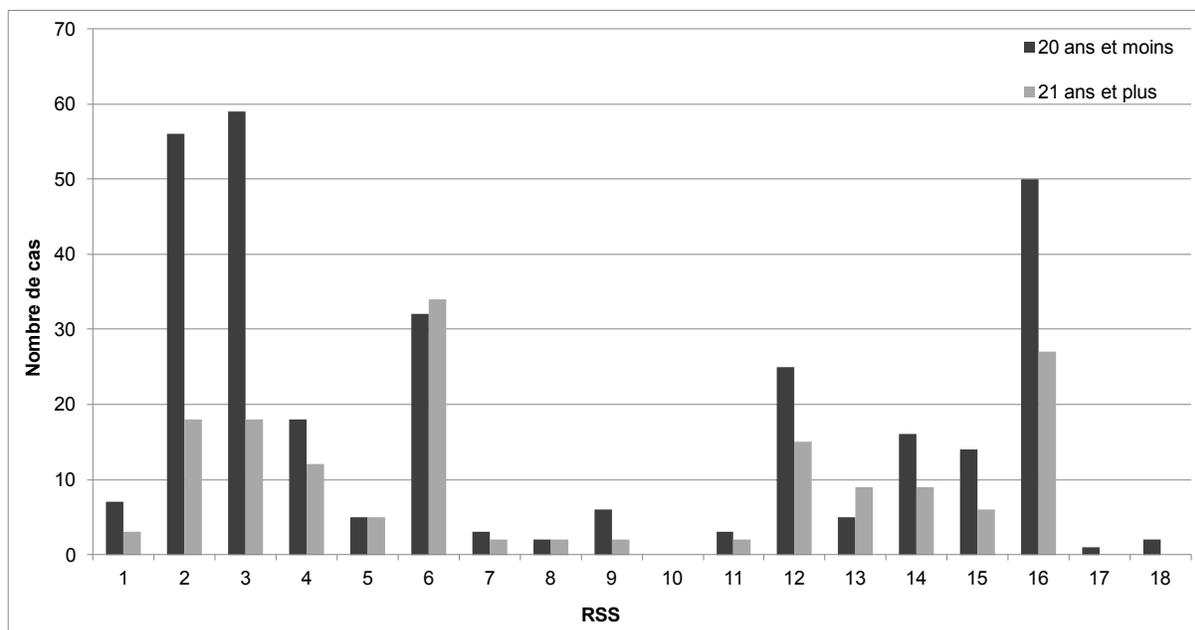


Figure 4 Nombre de cas d'IMI-B selon les RSS et les groupes d'âge, Québec 2006-2013

On remarque à la figure 5 les taux d'incidence élevés dans les régions 02 et 03, particulièrement de 2008 à 2011 dans la région 02 et, bien que moindres, de 2010 à 2012 dans la région 03. On n'observe pas de tendance soutenue à la hausse dans les autres régions, en particulier dans les régions 06 et 16, qui sont les plus peuplées et dans lesquelles plus de 20 cas sont survenus chez les moins de 20 ans de 2006 à 2013. Les taux d'incidence observés en 2012 semblent à la baisse dans les régions 02 et 03 mais remontent en 2013 dans la région 02. Par contre, en Chaudière-Appalaches, les taux élevés s'expliquent surtout par les années 2006, 2007 et 2012, alors que dans la région de la Capitale-Nationale, c'est l'année 2011 qui marque le plus haut taux d'incidence.

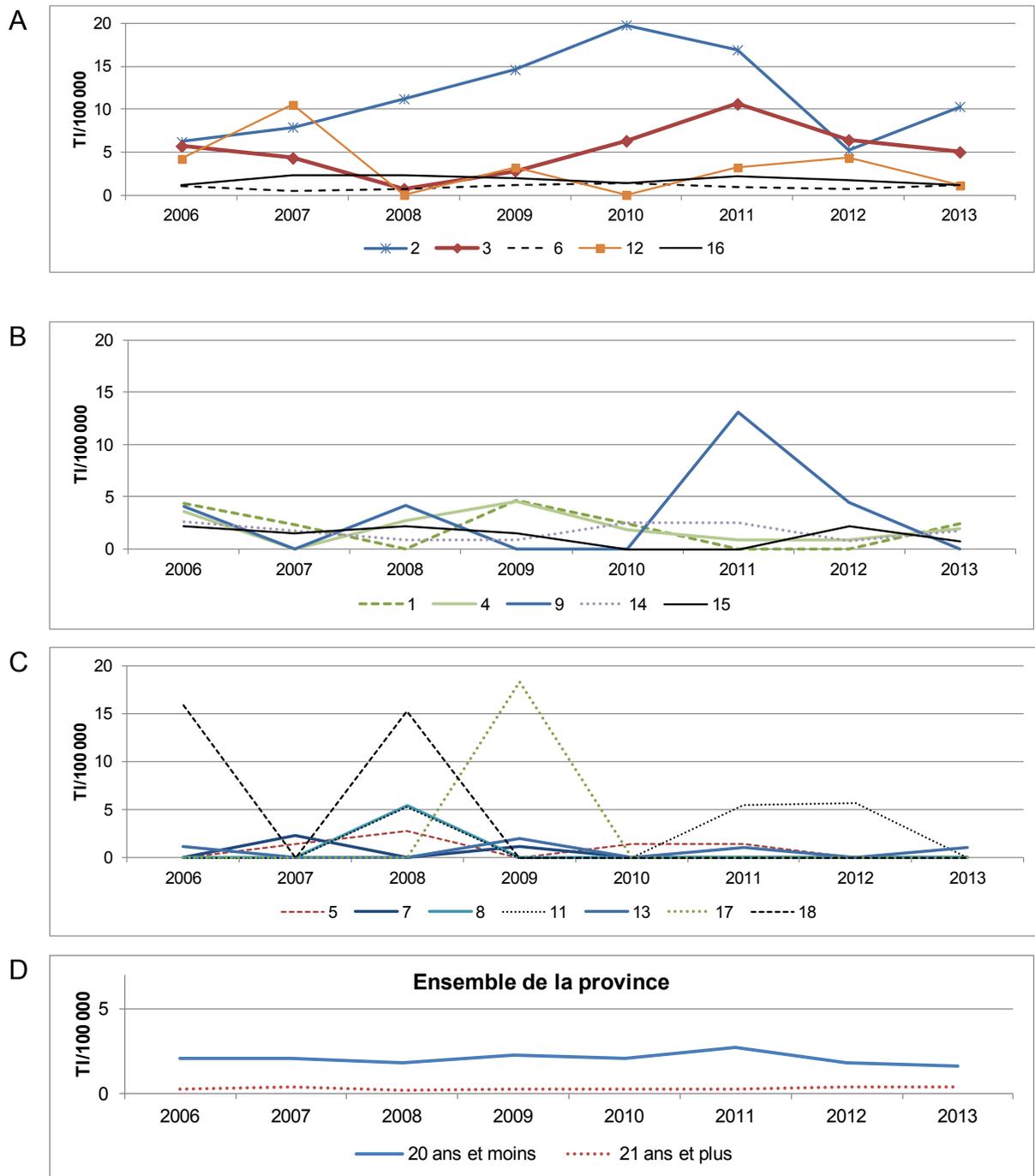


Figure 5 Taux d'incidence annuels/100 000 p.-a chez les 20 ans et moins selon les RSS, Québec 2006-2013

- A. Régions où on a observé > 20 cas pour la période 2006-2013.
- B. Régions où on a observé > 5 et ≤ 20 cas pour la période 2006-2013.
- C. Régions où on a observé ≤ 5 cas pour la période 2006-2013.
- D. Ensemble de la province.

2.3 DISTRIBUTION PAR ÂGE

La distribution des taux en fonction de l'âge est présentée dans la figure 6. Les enfants de moins de 5 ans, les adolescents et les jeunes adultes âgés entre 15 et 20 ans sont particulièrement touchés avec des taux d'incidence d'IIM-B égaux ou supérieurs à 2/100 000 p.-a.

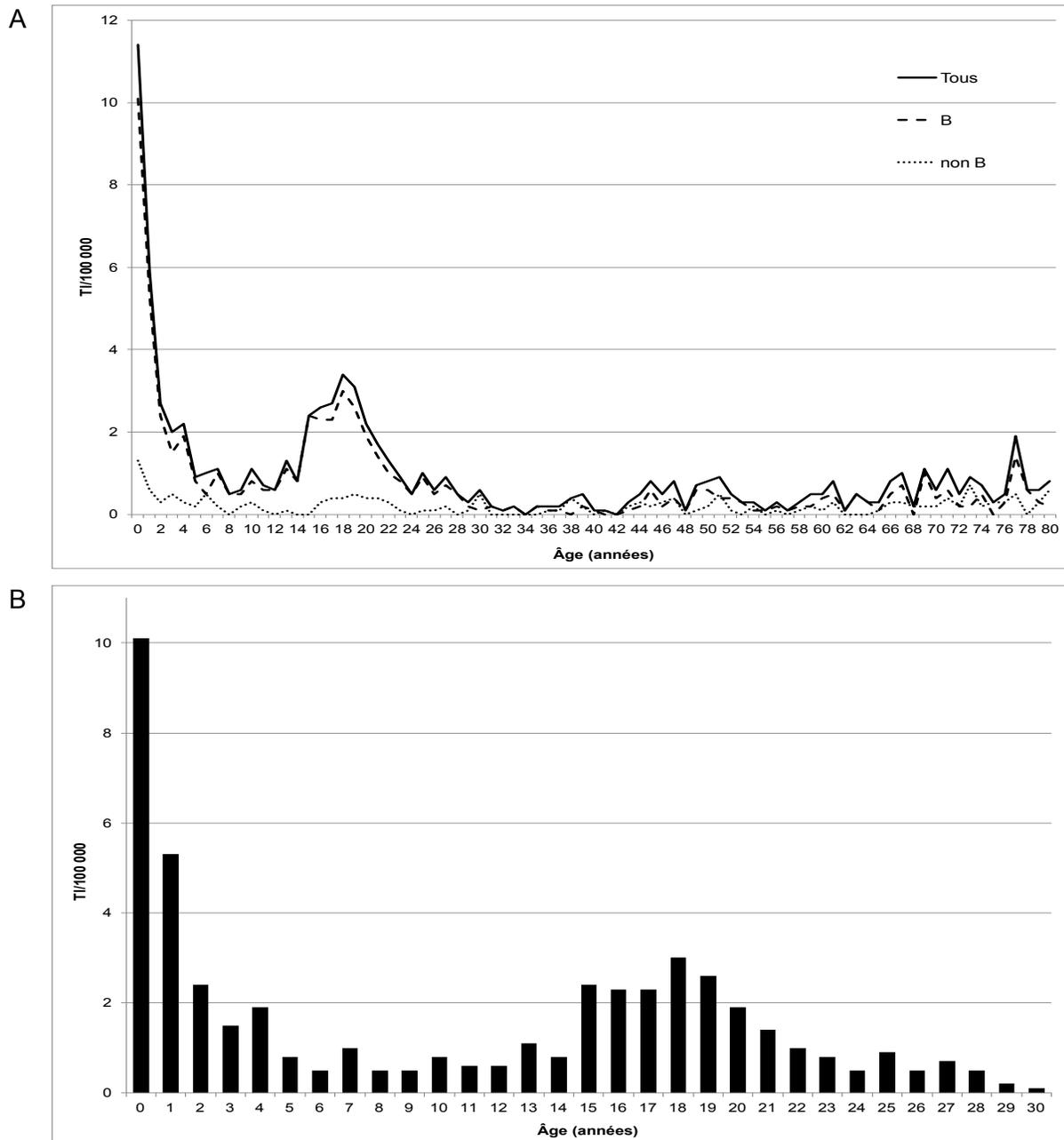


Figure 6 Taux d'incidence d'IIM/100 000 p.-a, selon l'année d'âge et le sérotype, Québec 2006-2013

A Taux d'incidence d'IIM par année d'âge et sérotype, Québec 2006-2013, de 0 à > 80 ans.

B Taux d'incidence d'IIM-B par année d'âge, Québec 2006-2013, détails de 0 à 30 ans.

De 2006 à 2013 dans la province, un total de 69 (15 %) cas sur les 468 sont survenus chez les moins de 1 an, dont 15 (23 %) vivaient dans les régions 02, 03 et 12. Parmi ces 69 cas, 41 (59 %) sont arrivés avant l'âge de 6 mois : 10 (14 %) des cas avant l'âge de 2 mois, 17 (25 %) de 2 à 3 mois et 14 (20 %) de 4 à 5 mois (figure 7).

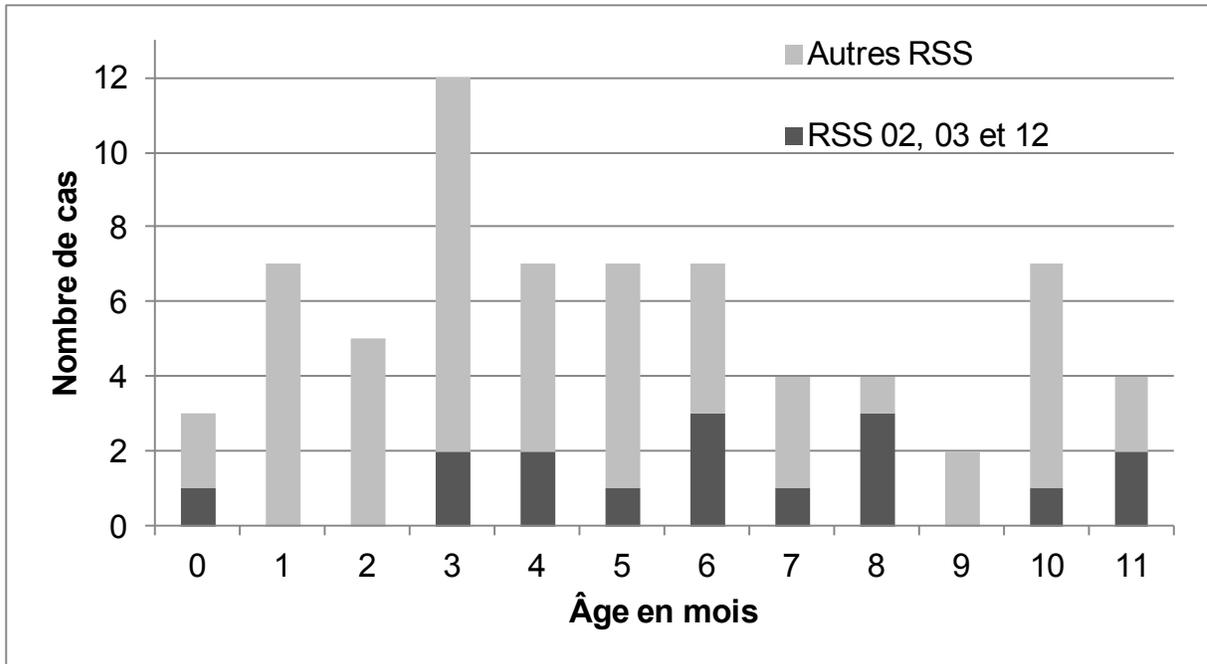


Figure 7 Répartition des cas d'IIM-B survenus chez les enfants de moins de 1 an selon l'âge en mois, Québec 2006-2013

On remarque que dans les régions les plus touchées (02, 03 et 12), ce sont les 0-4 ans et les 15-20 ans chez qui les taux d'incidence sont particulièrement plus élevés (figure 8). On peut voir que dans la région 02, les taux d'incidence des 5-11 ans sont également plutôt élevés dans cette région comparativement aux autres régions. En effet, le TI moyen observé de 2006 à 2013 dans cette région et ce groupe d'âge est de 4,8/100 000 p.-a.

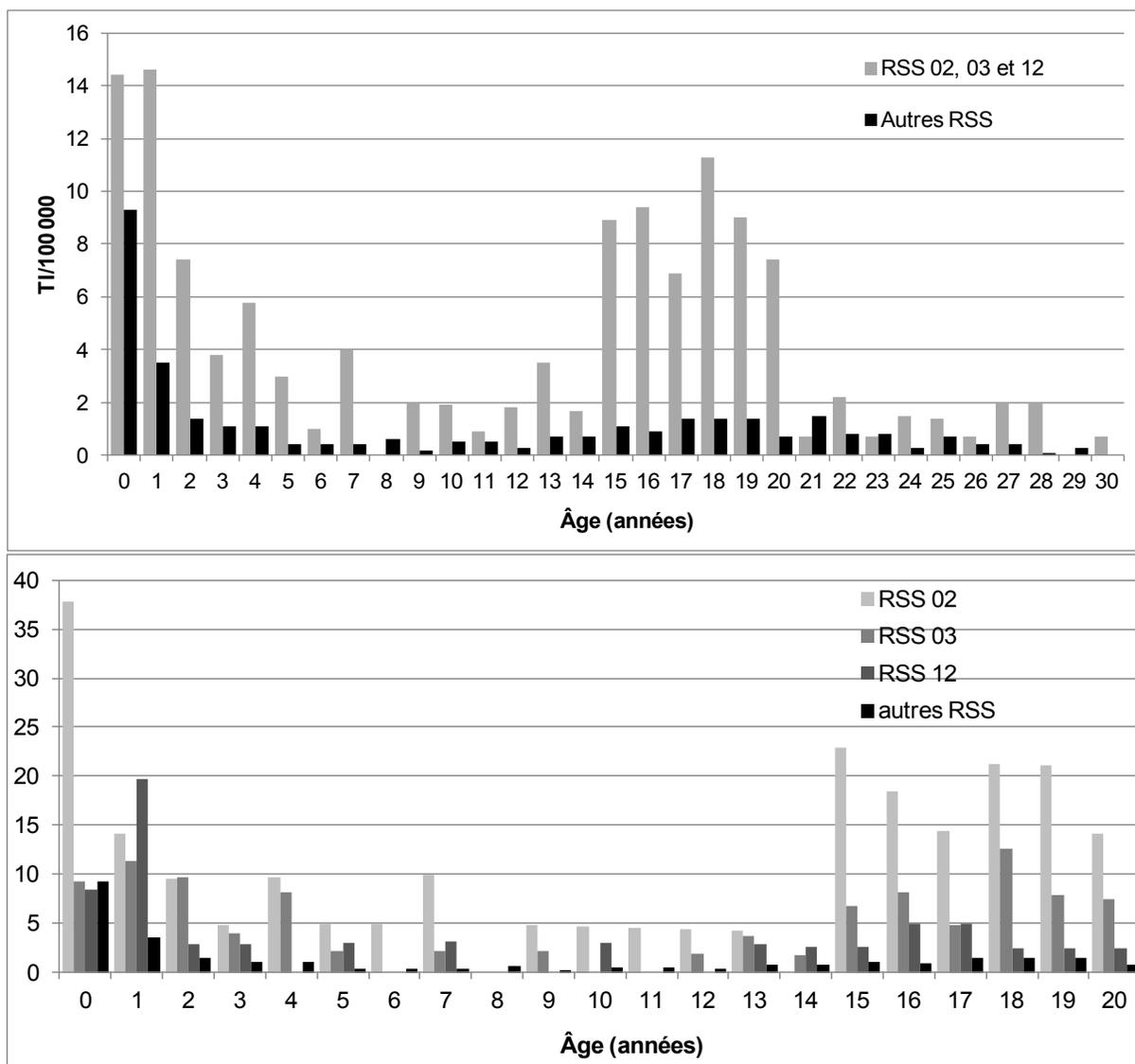


Figure 8 Taux d'incidence des IIM-B/100 000 p.-a dans les RSS 02, 03 et 12 et autres régions selon l'année d'âge chez les < 30 ans et < 20 ans, Québec 2006-2013

2.4 LÉTALITÉ ET SÉQUELLES

On retrouve au tableau 1 le nombre de cas et de décès survenus chez les 20 ans et moins selon la période, le groupe d'âge et les RSS. La létalité globale déclarée dans le fichier MAD0 de 2006 à 2013 dans ce groupe d'âge a été de 6 %. La létalité est supérieure dans le groupe des enfants âgés de moins d'un an, soit 13 % avec un total de 9 décès survenus parmi 69 cas dans ce groupe.

Tableau 1 Répartition des cas confirmés d'IIM-B selon la période, le groupe d'âge et la région, Québec 2006-2013

	Groupe d'âge 0-20 ans											Groupe d'âge 21 ans et plus		
	< 1	1	2	3	4	5-11	12-16	17-20	Total	Cas moy/an	Décès (%)	Cas	Cas moy/an	Décès (%)
Période 2006-2011														
Région 02	6	2	2	1	2	5	12	17	47	8	4 (9)	11	2	3(27)
Région 03	5	5	3	1	2	2	10	15	43	7	1(2)	10	2	0(0)
Région 12	3	6	1	1	0	3	2	4	20	3	2(10)	12	2	1(8)
Autres	45	15	7	6	5	12	17	25	132	22	7 (5)	80	13	2(3)
Total province	59	28	13	9	9	22	41	61	242	40	14 (6)	113	19	6(5)
Décès (%)	7 (12)	0 (0)	0(0)	0 (0)	2 (22)	1 (5)	3 (7)	1 (2)	14 (6)			6 (5)		
Période 2012-2013														
Région 02	2	1	0	0	0	2	1	3	9	4	0 (0)	7	4	0(0)
Région 03	0	1	2	1	2	1	3	6	16	8	2(13)	8	4	1(13)
Région 12	0	1	0	0	0	0	3	1	5	3	1(20)	3	2	1(33)
Autres	8	5	1	0	1	4	6	7	32	16	1(3)	33	17	2(6)
Total province	10	8	3	1	3	7	13	17	62	31	4(7)	51	26	4(8)
Décès (%)	2 (20)	1 (13)	1(33)	0(0)	0 (0)	0(0)	0(0)	1(6)	5(8)			4 (8)		
Total province période 2006-2013														
Nombre de cas	69	36	16	10	12	29	54	78	304	38	19 (6)	164	20	10(6)
Nb moyen cas/an	9	5	2	1	2	4	7	10	38		2	21		1

Source : MADO et LSPQ.

Les données de surveillance épidémiologique publiées par l'Agence de santé publique du Canada pour les années 1998-2007 font état d'un taux de létalité de 14 % pour les souches de séro groupe C et de valeurs comprises entre 5 % et 8 % pour les autres sérogroupe[8]. Les résultats d'une étude multicentrique au Canada montrent un taux de décès de 5 % pour le séro groupe B[6]. Dans l'étude québécoise portant sur 571 cas de séro groupe B, on note un taux de létalité moyen de 6 %, plus élevé chez les très jeunes enfants et les adultes, surtout en présence d'une comorbidité. Par contre, il n'y avait pas de différence significative en fonction du génotype (Tapiéro et coll, 2013 communication écrite). Les taux de fréquence des séquelles rapportées dans la littérature sont influencés par les examens qui sont systématiquement réalisés et la durée des suivis. Dans l'étude canadienne multicentrique, la prévalence des séquelles physiques à la suite du méningocoque de séro groupe B notées dans le dossier médical des survivants était de 20 %, les plus fréquentes étant les déficits de l'audition (7 %) et les cicatrices cutanées (6 %). Les séquelles graves incluaient les amputations (4 %), des paralysies (4 %) et un *status epilepticus* (3 %)[6]. Dans l'étude québécoise, la fréquence des séquelles à la suite du méningocoque de séro groupe B était de 23 % (Tapiéro et coll, 2013, communication écrite). À cela faut ajouter des séquelles neurologiques moins évidentes et dont le diagnostic nécessite des examens spécialisés et des comparaisons avec un groupe témoin. Une étude cas-témoin réalisée au Royaume-Uni chez des survivants qui avaient une infection invasive de séro groupe B durant l'enfance montrait que plus de la moitié présentaient des déficits intellectuels, des troubles de la mémoire et de la concentration ou des difficultés de communication verbale[9].

2.5 SAISONNALITÉ

Pour l'ensemble de la population de la province, les cas surviennent préférentiellement en hiver, comme c'est le cas pour les virus respiratoires. Par contre, chez les 20 ans et moins dans les régions 02, 03 et 12, la saisonnalité est moindre et on a aussi observé beaucoup de cas en juin et octobre (figure 9). Globalement, de 2006 à 2013, dans l'ensemble de la population de la province, les cas d'IIM-B sont survenus de janvier à mars pour 37 % des cas, d'avril à juin pour 26 %, de juillet à septembre pour 13 %, et d'octobre à décembre pour 25 % des cas.

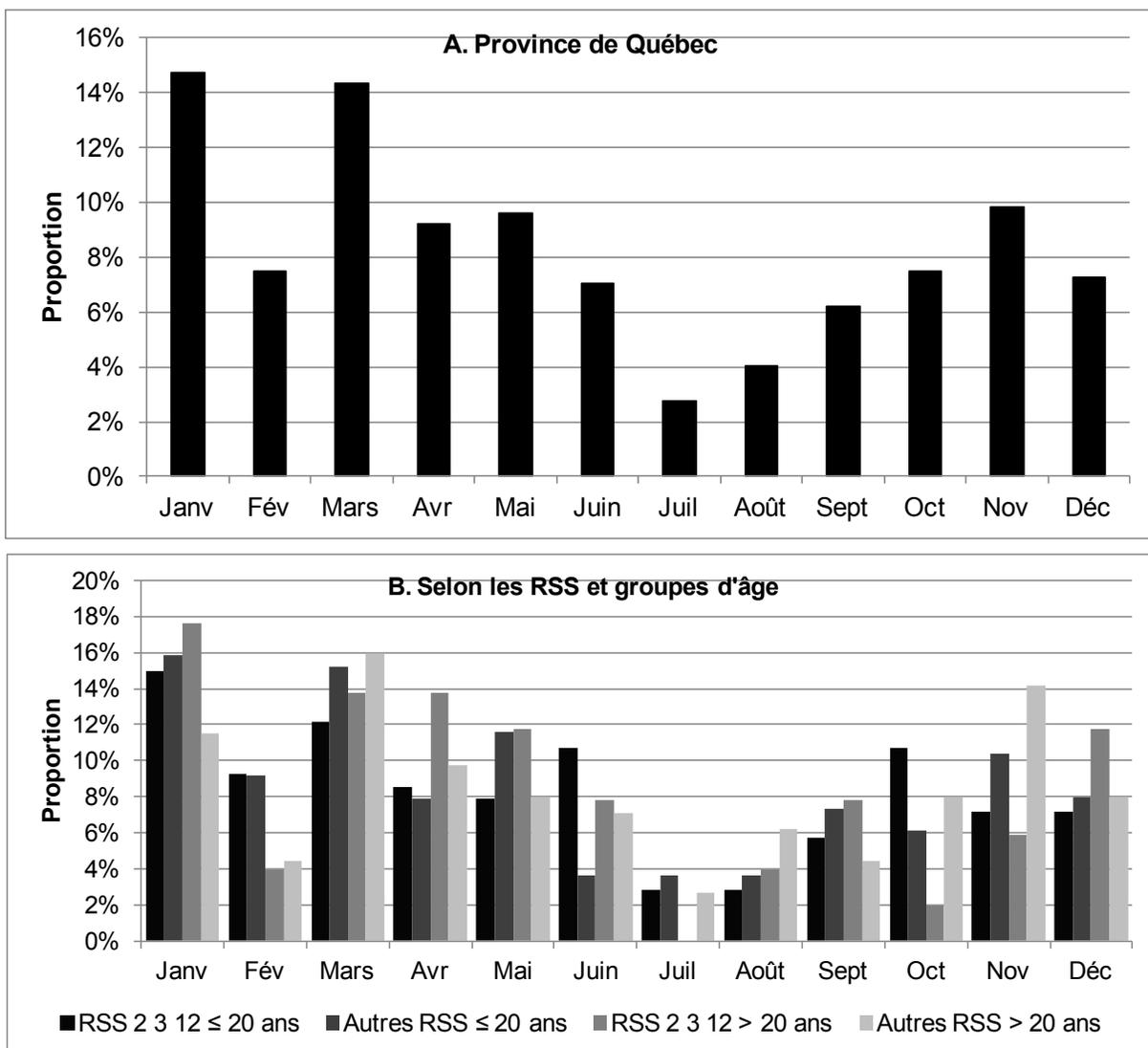


Figure 9 Proportion des cas observés selon le mois (A) et selon le mois, la région et le groupe d'âge (B), Québec 2006-2013

2.6 LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE

Une cartographie des cas et une analyse des TI chez les 20 ans et moins selon les CLSC et par municipalité ont été réalisées sur les cas survenus de 2006 à 2012. Ces analyses ne mettent pas en évidence des zones contiguës homogènes et statistiquement stables qui permettent de limiter une intervention à un territoire plus petit que les RSS. L'analyse par CLSC dans les 3 régions les plus touchées montre qu'aucun CLSC n'affiche des taux significativement différents des autres (figure 10) et, d'une année à l'autre, les TI varient beaucoup à l'intérieur d'un même CLSC, les unités d'analyse étant petites. En annexe A, des cartes permettent d'observer où se situent géographiquement les CLSC qui ont subi les taux d'incidence les plus élevés.

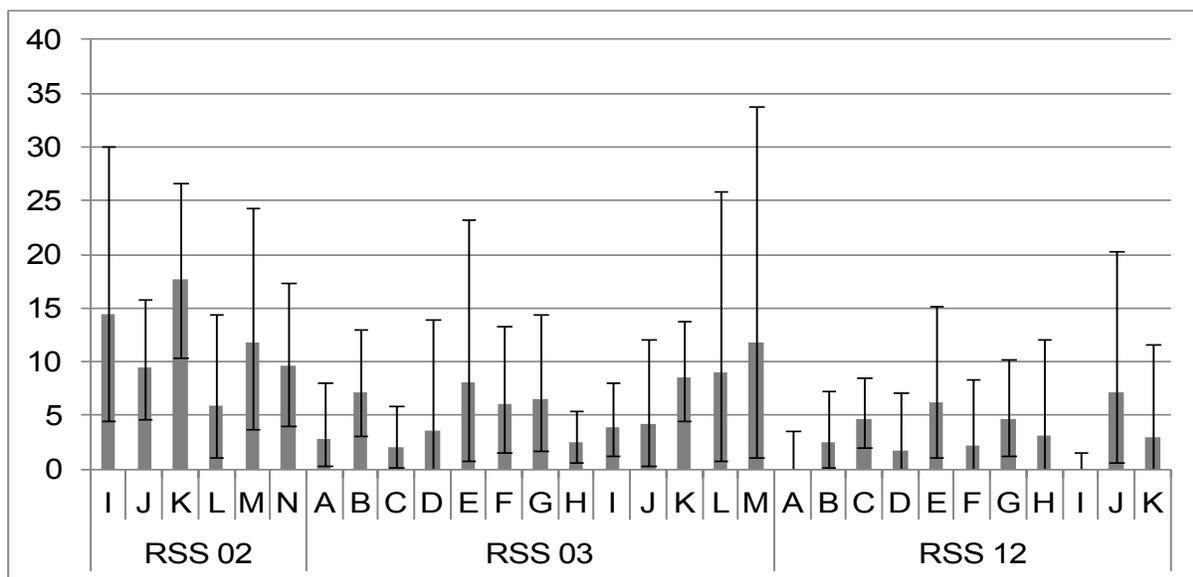


Figure 10 Taux d'incidence/100 000 p.-a et IC à 95 % observés chez les 20 ans et moins selon les CLSC dans les régions 02, 03 et 12, Québec 2006-2012

2.7 MILIEUX SCOLAIRES

Une analyse de la fréquentation scolaire des patients âgés de moins de 25 ans (n = 146) dans les régions 02, 03 et 12 a été réalisée, afin de voir si les taux d'incidence de ces régions pouvaient être expliqués par des cas survenus chez des étudiants provenant d'autres régions (dont les dénominateurs de l'ISQ ne tiennent éventuellement pas compte) (tableau 2). Une synthèse des écoles fréquentées a aussi pu être réalisée, afin de voir si certains milieux à haut risque peuvent être définis.

Tous les cas déclarés dans ces régions sont des personnes dont le domicile principal était également situé dans la région de déclaration. Les cas survenus chez les étudiants qui pourraient provenir d'autres régions n'expliquent donc pas les taux élevés dans la population 15-20 ans de ces régions.

Parmi les 13 enfants âgés de 5 à 11 ans, on n'a pas observé d'agrégat dans une école. Pour les 32 cas déclarés chez les 12-16 ans, la fréquentation d'un milieu scolaire est documentée pour 27 (84 %) personnes. Dans ces régions, 44 cas sont survenus chez des personnes âgées de 17 à 20 ans. Parmi elles, 28 (63 %) fréquentaient un milieu scolaire, soit un Cégep pour 16 personnes, l'université pour 1 personne et d'autres écoles (secondaires ou autres) pour 11.

Au total, on dénombre 11 établissements scolaires dans lesquels sont survenus plus d'un cas, pour un total de 16 cas « secondaires », et on peut remarquer au tableau 2 que dans 5 écoles sur un total de 7, un deuxième cas est survenu dans la même année. L'écart entre les cas successifs au sein d'un même établissement varie de 8 jours à 4,9 ans, moins de 6 mois pour la moitié des cas (à 8, 16, 31, 32, 40, 65, 143 et 174 jours d'écart).

Tableau 2 Description des établissements scolaires dans lesquels plus d'un cas ont été recensés dans les régions 02, 03 et 12, Québec 2006-2013

Niveau	École	RSS	Nombre de cas	Année de survenue des cas	Intervalle en jours entre les cas
Écoles secondaires ou autres	A	02	2	2 en 2009	32
	B	02	2	2007 et 2010	1 098
	C	02	2	2 en 2011	65
	D	03	3	2010, 2011, 2013	174 et 655
	E	03	2	2 en 2011	8
	F	12	2	2 en 2012	31
	G	02	2	2 en 2008	143
Cégeps université	H	02	3	2007, 2 en 2010	1 066 et 40
	I	02	3	2008, 2009, 2010	671 et 275
	J	03	4	2 en 2009, 2010, 2013	16, 408 et 1 018
	K	03	2	2007 et 2011	1 797

Clone ST-269cc

Le clone ST-269cc est déjà majoritaire dans les régions 02, 03, 12 et 09 pour tous les groupes d'âge (figure 11). Ce clone est largement majoritaire depuis 2003-2004 chez les jeunes des régions 02, 03 et 12 (figures 12 et 13), mais il est aussi déjà présent dans presque toutes les régions du Québec, particulièrement chez l'adulte dans les régions 06, 05, 13, 14 et 16.

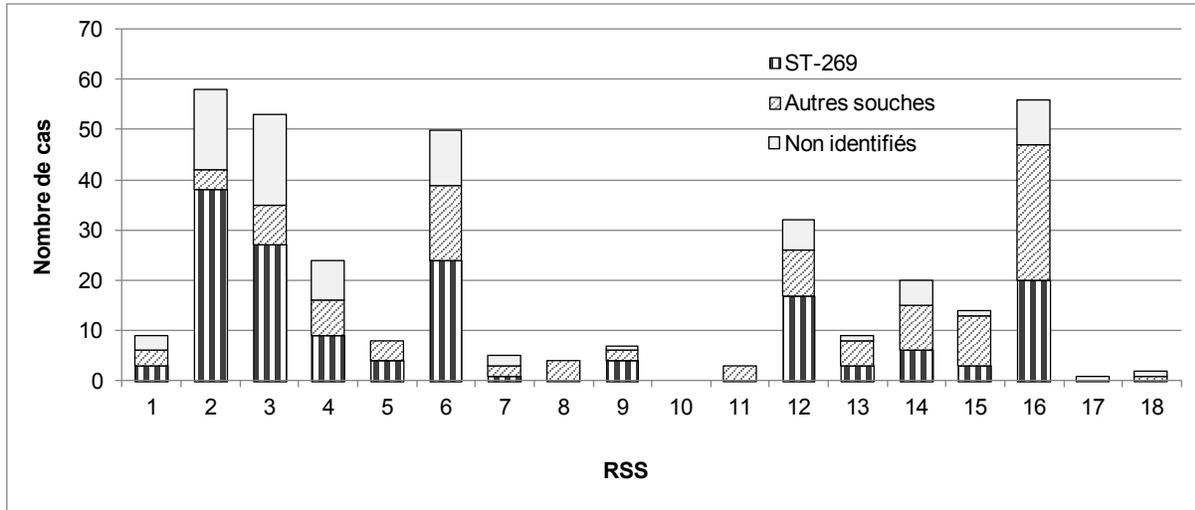


Figure 11 Nombre de cas identifiés selon le complexe clonal (ST-269 et autres) au Laboratoire national de microbiologie selon le groupe d'âge et la région, Québec 2006-2011

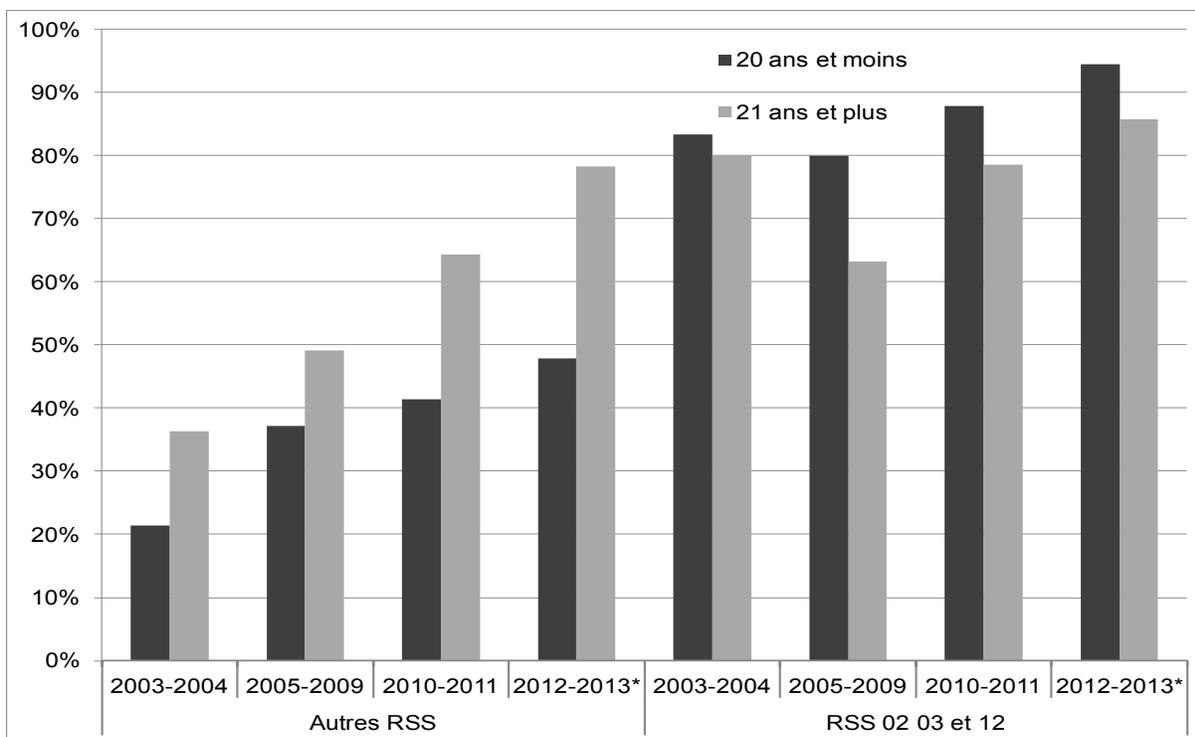


Figure 12 Proportion des souches envoyées au LNM qui appartiennent au complexe clonal ST-269 selon la région, la période et le groupe d'âge, Québec, 2003-2013

* Les données de 2013 sont celles qui concernent les prélèvements jusqu'au 7 octobre 2013.

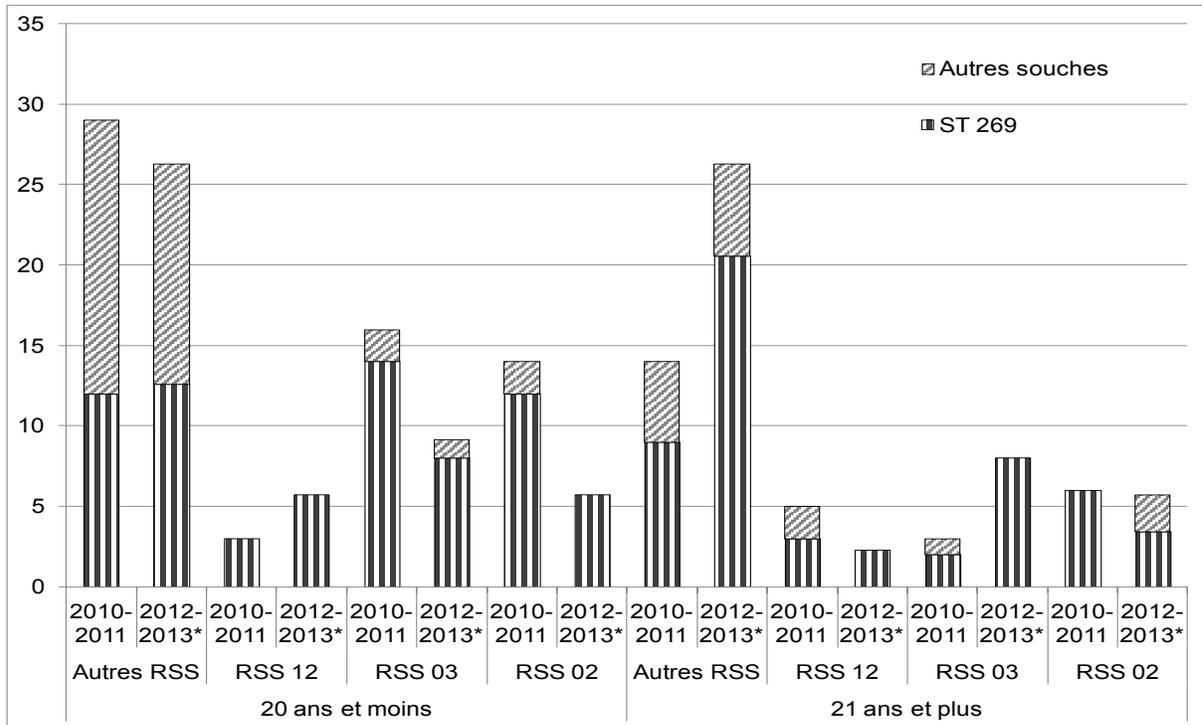


Figure 13 Nombre de cas selon le complexe clonal identifié (ST-269 ou autre) au Laboratoire national de microbiologie, selon le groupe d'âge, la période et la région, Québec 2010-2013

* Les données ont été pondérées pour le nombre de mois d'observation en 2012-2013 et rendre les données comparables, car les données de 2013 sont en date du 7 octobre.

3 LE VACCIN CONTRE LES MÉNINGOCOQUES DE SÉROGROUPE B (4CMENB)

3.1 CARACTÉRISTIQUES ANTIGÉNIQUES DU VACCIN

Le vaccin 4CMenB est un vaccin recombinant adsorbé qui vise à stimuler la production d'anticorps bactéricides dirigés contre 4 composantes présentes dans la bactérie *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) de groupe B soit NadA, PorA, NHBA et fHbp. Le vaccin contient des fractions de vésicules extramembranaires dans lesquelles se trouvent la PorA, mais aussi de très nombreuses autres composantes. Les composantes issues des vésicules extramembranaires sont également immunogènes et peuvent avoir un effet adjuvant pour les 3 autres composantes. Un adjuvant classique (AIO3) est également présent dans le vaccin. Pour la composition qualitative et quantitative du vaccin 4CMenB, voir l'annexe B, Homologation du vaccin.

Le vaccin à composantes multiples 4CMenB (Bexsero; Novartis Vaccines) approuvé pour utilisation le 6 décembre 2013 est le premier vaccin contre les méningocoques de sérogroupe B disponible au Canada.

3.2 IMMUNOGÉNÉICITÉ

La présence des titres d'anticorps bactéricides sériques (hSBA \geq 1:4) ou une augmentation des titres d'anticorps de 4 fois ou plus après la vaccination avec le vaccin OMV (*outer membrane vesicles* - vaccin monovalent contenant la composante NZ98/254 (PorA P1.7-2.4) incluse aussi dans le vaccin 4CMenB) dans les zones endémiques a été associée à une efficacité clinique contre les IIM-B[10].

L'immunogénicité du vaccin 4CMenB a été mesurée dans 16 études cliniques qui ont inclus approximativement 9 400 participants, parmi lesquels environ 6 400 étaient des enfants âgés de 2 à 60 mois, environ 90 étaient âgés de 40-43 mois et environ 3 000 étaient des adolescents et des adultes (tableau 3). La grande majorité de ces études a mesuré la réponse immunitaire post-vaccination pour trois de quatre antigènes inclus dans le vaccin en utilisant des titres de hSBA de \geq 1:4 ou de \geq 1:5 contre les souches de référence sélectionnées, soit H44/76 (fHbp Novartis sub-variant 1.1), N5/99 (NadA sub-variant 2.2) et NZ98/254 (PorA P1.7-2.4).

Tableau 3 Pourcentage de sujets séropositifs (hSBA \geq 1:4 ou hSBA \geq 1:5) pour chacun des antigènes du vaccin 4CMenB selon les groupes d'âge, les calendriers suivis, le nombre de doses et la durée de suivi

	PorA	NadA	NHBA	fHbp
Nourrissons				
1 mois après la 3 ^e dose				
2, 3, 4 mois (N = 165-171) {V72P16}	78 % (71-84)	99 % (97-100)	43 % (26-61) [N = 35]	100 % (98-100)
2, 3, 4 mois (N = 273-275) {V72P12}	81 % (76-86)	100 % (99-100)	37 % (28-46) [N = 112]	100 % (99-100)
2, 4, 6 mois (N = 1 149-1 152) {V72P13}	84 % (82-86)	100 % (99-100)	84 % (75-91) [N = 100]	99 % (97-100)
Avant la dose de rappel à 12 mois				
2, 3, 4 mois (N = 69-82) {V72P12E1}	19 % (11-29)	97 % (91-100)	25 % (15-36)	58 % (47-69)
2, 4, 6 mois (N = 423-426) {V72P13E1}	22 % (18-26)	99 % (97-100)	61 % (51-71) [N = 100]	82 % (78-85)
1 mois après la dose de rappel				
2, 3, 4 mois (N = 67-83) {V72P12E1}	97 % (90-99)	100 % (96-100)	76 % (64-86)	100 % (96-100)
2, 4, 6 mois (N = 421-424) {V72P13E1}	95 % (93-97)	100 % (99-100)	98 % (93-100) [N = 100]	100 % (99-100)
12 mois après la dose de rappel				
2, 4, 6 et 12 mois (N = 291-300) {V72P13E2}	17 % (13-22)	97 % (95-100)	36 % (31-42)	62 % (56-67)
Enfants 6-26 mois (2 doses à 0, 2 mois)				
1 mois après la dernière dose				
6, 8 mois (N = 22-23) {V72P09}	95 %	100 %		100 %
13, 15 mois (N = 163-164) {V72P13E1}	100 % (98-100)	100 % (98-100)	63 % (48-77) [N = 46]	100 % (98-100)
24, 26 mois (N = 100-108) {V72P13E2}	98 % (93-100)	99 % (95-100)	97 % (91-99)	100 % (97-100)
12 mois après la dernière dose (13, 15 mois; N = 65-68) {V72P13E2}	18 % (9-29)	97 % (90-100)	38 % (27-51)	74 % (61-83)

Tableau 3 Pourcentage de sujets séropositifs (hSBA \geq 1:4 ou hSBA \geq 1:5) pour chacun des antigènes du vaccin 4CMenB selon les groupes d'âge, les calendriers suivis, le nombre de doses et la durée de suivi (suite)

	PorA	NadA	NHBA	fHbp
Enfants 40-60mois (2 doses 0, 2 mois)				
1 mois après la dernière dose				
40, 42 mois (N = 36-40) {V72P6E1}	94 % (81-99)	100 % (90-100)	89 % (74-97)	100 % (90-100)
40, 42 mois (N = 29-39) {V72P9E1}	90 % (74-98)	100 % (89-100)	72 % (53-87)	100 % (88-100)
60, 62 mois (N = 46) {V72P6E1}	89 % (72-98)	100 % (90-100)	97 % (84-100)	100 % (90-100)
Adolescents (11-17 ans) (2 doses à 0, 1 ou 0, 2 ou 0, 6 mois)				
1 mois après la dernière dose				
0, 1 mois (N = 298-299) {V72P41}	75 % (70-80)	100 % (99-100)		99 % (98-100)
0, 1 mois (N = 638-639) {V72P10}	100 % (99-100)	99 % (98-100)	100 % (92-100) [N = 46]	100 % (98-100)
0, 2 mois (N = 319-320) {V72P10}	100 % (99-100)	99 % (98-100)	100 % (92-100) [N = 46]	100 % (99-100)
0, 6 mois (N = 86) {V72P10}	100 % (96-100)	99 % (94-100)	-	100 % (99-100)
18-23 mois après la dernière dose				
0,1 mois (N = 102) {V72P10}	75 % (65-83)	93 % (86-97)	Non mesurée	82 % (74-89)
0, 2 mois (N = 106) {V72P10}	75 % (66-83)	95 % (89-98)	Non mesurée	81 % (72-88)
0, 6 mois (N = 49) {V72P10}	86 % (73-94)	94 % (83-99)	Non mesurée	84 % (70-93)
Adultes (18-50 ans) (2 doses à 0, 1 ou 0, 2 mois)				
1 mois après la dernière dose				
0, 1 mois (N = 28) {V72P5}	96 %	100 %	Non mesurée	100 %
0, 2 mois (N = 46) {V72P4}	91 %	100 %	Non mesurée	100 %

Immunogénicité chez les nourrissons

Dans les études menées chez des nourrissons, les participants ont reçu trois doses de 4CMenB à l'âge de 2, 4 et 6 mois ou de 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel dans leur deuxième année de vie. Du sérum a été prélevé avant la vaccination, un mois après la troisième dose de vaccin, juste avant et un mois après la dose de rappel. Un mois après la troisième dose du vaccin, 99-100 % des enfants étaient séropositifs (hSBA \geq 1:5) pour fHbp et NadA, 78-84 % pour PorA P1.4 indépendamment du calendrier utilisé (2, 3, 4 ou 2, 4, 6 mois). Par contre, pour le NHBA, 37-43 % des vaccinés à l'âge de 2, 3, et 4 mois et 84 % des vaccinés à l'âge de 2, 4 et 6 mois étaient séropositifs. Les titres moyens géométriques (TMG) pour NadA, PorA P1.4 et NHBA étaient statistiquement plus élevés chez les enfants vaccinés à 2, 4 et 6 mois (il n'y avait pas de différence pour les TMG pour le fHbp). Globalement, ces résultats indiquent une meilleure immunogénicité du vaccin 4CMenB avec le calendrier à 2, 4 et 6 mois qu'avec le calendrier 2, 3 et 4 mois.

Avant la dose de rappel donnée à l'âge de 12 mois, 58 % et 82 % des enfants étaient séropositifs pour fHbp, 97 % et 99 % pour NadA, 19 % et 22 % pour PorA P1.4, et 25 % et 61 % pour NHBA, respectivement, parmi les enfants vaccinés à 2, 3 et 4 mois et ceux vaccinés à 2, 4 et 6 mois. Ces résultats indiquent la disparition des titres protecteurs d'anticorps chez une proportion importante des enfants vaccinés avec trois doses du vaccin avant l'âge de 7 mois, surtout contre PorA P1.4 (78-81 %) et NHBA (39-75 %). La persistance des anticorps semble être meilleure avec un calendrier à 2, 4 et 6 mois qu'avec le calendrier à 2, 3 et 4 mois.

Un mois après la dose de rappel, 100 % des enfants étaient séropositifs pour fHbp et NadA et 95-97 % pour PorA P1.4. Dans le cas du NHBA, 76 % des vaccinés à l'âge de 2, 3, 4 et 12 mois et 98 % des vaccinés à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois avaient des anticorps protecteurs. Les résultats observés après la dose de rappel semblent indiquer la présence d'une mémoire immunitaire malgré la disparition des anticorps après la vaccination primaire. L'importance de la mémoire immunitaire après la vaccination avec le 4CMenB dans la protection contre le méningocoque B n'est pas connue.

La persistance des anticorps 12 mois après la dose de rappel (âge de 24 mois) a été mesurée dans une seule étude dans laquelle les enfants ont été vaccinés à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois. Dans cette étude, 62 % des enfants étaient séropositifs pour fHbp, 97 % pour NadA, 17 % pour PorA P1.4 et 36 % pour NHBA. Ces données indiquent que 38 % des enfants vaccinés avec quatre doses du vaccin avant l'âge de 13 mois n'ont pas d'anticorps protecteurs contre fHbp et 64 % n'ont pas d'anticorps protecteurs contre NHBA à l'âge de 24 mois. Ces deux antigènes sont les seuls des quatre antigènes du vaccin 4CMenB qui sont présents dans le complexe clonal ST-269 qui circule majoritairement au Québec.

Immunogénicité chez les enfants âgés de 6 mois à 60 mois

L'immunogénicité de deux doses de vaccin administrées à deux mois d'intervalle a été mesurée dans trois études cliniques. La séropositivité et les TMG hSBA observés un mois après la vaccination à l'âge de 6 et 8 mois, 13 et 15 mois et 24 et 26 mois étaient similaires. En effet, les taux de séropositivité (hSBA \geq 1:4 ou \geq 1:5) pour le fHbp étaient de 100 %, pour NadA de 99-100 % et pour PorA P1.4 de 95-100 %. La présence des anticorps NHBA a été

mesurée dans deux études. Soixante-trois pour cent (63 %) des enfants vaccinés à l'âge de 13 et 15 mois et 97 % des vaccinés à l'âge de 24 et 26 mois étaient séropositifs pour NHBA un mois après la vaccination.

La persistance des anticorps 12 mois après deux doses de vaccin a été mesurée dans une étude effectuée chez des enfants vaccinés à l'âge de 13 et 15 mois. Dans cette étude, 74 % des enfants étaient séropositifs pour fHbp, 97 % pour NadA, 18 % pour PorA P1.4 et 38 % pour NHBA. Ces données sont proches de celles observées 6 mois après la primovaccination des nourrissons en utilisant le calendrier 0, 2 et 6 mois.

Dans deux petites études d'extension (n = 89), le vaccin a été administré à l'âge de 40 à 60 mois. Un mois après la deuxième dose (calendrier 0-2 mois), une augmentation des titres hSBA a été observée pour les quatre antigènes inclus dans le vaccin. La proportion d'enfants séropositifs pour fHbp et NadA était de 100 % et pour le PorA P1.4 et NHBA respectivement de 90-94 % et 72-89 %.

À notre connaissance, il n'y a pas de données publiées sur l'immunogénicité du vaccin 4CMenB chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Immunogénicité chez les adolescents et les adultes (11 à 50 ans)

Dans les études chez les adolescents et les adultes, l'immunogénicité de deux doses de vaccin a été mesurée. Les calendriers utilisés chez les adolescents étaient 0, 1 mois, 0, 2 mois, 0, 1, 2 mois, 0, 6 mois, 0, 1, 6 mois et 0, 2, 6 mois. Indépendamment du calendrier utilisé, 99-100 % des adolescents étaient séropositifs pour fHbp, NadA, PorA P1.4 et NHBA. Cependant, un mois après la deuxième dose de vaccin, les TMG hSBA, NadA et PorA P1.4 étaient 1,3-1,8 fois plus élevés dans les groupes vaccinés à 0-6 mois que dans le groupe vacciné à 0-1 mois.

La distribution des titres d'anticorps était similaire chez les adolescents vaccinés avec le calendrier 0, 6 mois, 0, 1, 6 mois et 0, 2, 6 mois. La proportion des sujets avec des titres d'anticorps hSBA \geq 1:100 et hSBA \geq 1:1000 était plus élevée avec le calendrier 0, 6 mois qu'avec le calendrier 0, 1 ou 0, 2 ou 0, 1, 2 mois[11]. Parfois, la différence observée allait jusqu'à 30-50 % (données présentées seulement sur des courbes de distribution cumulative renversées).

Chez les adultes, les calendriers à 0-1 et 0-2 mois ont été utilisés. Parmi les adultes vaccinés avec deux doses de vaccin, 100 % étaient séropositifs pour fHbp et NadA et 91-96 % pour PorA P1.4, indépendamment de calendrier utilisé. La séropositivité pour NHBA n'a pas été mesurée chez les adultes.

Parmi plus de 1040 adolescents participants dans les études d'immunogénicité, 42 % étaient séropositifs pour fHbp et 33 % étaient séropositifs pour NadA et PorA P1.4 avant la vaccination. Seulement 92 adolescents ont été testés pour la séropositivité pour NHBA. Dans ce groupe, 81 adolescents sur 92 (88 %) étaient séropositifs (hSBA \geq 1:4) pour NHBA avant la vaccination. Dans une étude suédoise, parmi les enfants non vaccinés de moins de 5 ans, 14 % avaient des anticorps contre le fHbp et 46 % avaient des anticorps contre le NadA. Les proportions de positivité pour ces 2 protéines augmentaient respectivement à

49 % et 90 % parmi les adolescents de 15-19 ans et à 90 % et 96 % parmi les jeunes de 20-29 ans[12]. La majorité de ces études ont été effectuées en Europe et en Amérique du Sud et il n'y a pas de données spécifiques sur la présence d'anticorps chez les adolescents québécois. Cependant, si ces résultats sont valides pour le Québec, on peut supposer qu'une proportion importante des adolescents est potentiellement protégée à la suite d'un contact antérieur avec les bactéries *Neisseria*.

Présentement, on ne dispose pas d'information concernant l'impact de la vaccination avec Bexsero sur *Neisseria lactamica* ou autres commensales de la famille *Neisseria*. Cependant, l'étude de Lucidame[13] suggère que la majorité des complexes clonaux de *N. lactamica* pourraient exprimer le NHBA et une des composantes de la portion OMV (FetA). Aussi, certaines autres *Neisseria* non pathogènes (telles que *N. cinerea*, *N. polysacchara* et *N. sicca*) pourraient exprimer le fHbp et le NadA.

On estime que *Neisseria lactamica* et certaines autres bactéries commensales induisent une certaine protection contre d'autres bactéries de la famille *Neisseria*, incluant *N. Meningitidis*. Si le vaccin Bexero a un impact sur le portage de *Neisseria lactamica* ou autres commensales, il pourrait y avoir un impact sur la protection naturelle assurée par ces bactéries.

Les résultats de l'étude effectuée chez les adolescents ont été aussi analysés de façon stratifiée selon leurs titres hSBA avant la vaccination : < 1 :4 ou ≥ 1:4. Tel qu'attendu, tous les adolescents séropositifs avant la vaccination sont restés séropositifs un mois après la vaccination. Parmi les adolescents avec un titre d'anticorps hSBA < 1 :4, 100 % sont devenus séropositifs pour fHbp, PorA P1.4 et NHBA et 99-100 % pour NadA. Après la vaccination, une augmentation des titres d'anticorps d'au moins quatre fois a été observée :

- fHbp chez 100 % des adolescents séronégatifs avant la vaccination et chez 86-90 % des séropositifs avant la vaccination;
- NadA chez 98-99 % des séronégatifs et 95-96 % des séropositifs avant la vaccination;
- PorA P1.4 chez 99-100 % des séronégatifs et 77-82 % des séropositifs avant la vaccination;
- NHBA chez 89-100 % des séronégatifs et 19-30 % des séropositifs avant la vaccination.

Ces données indiquent que la grande majorité des adolescents séronégatifs (hSBA < 1:4) avant la vaccination ont rempli les deux critères utilisés pour estimer la protection contre une IIM un mois après la deuxième dose (titre protecteur et augmentation des titres post/pré vaccination d'au moins 4 fois). De plus, un certain bénéfice potentiel de la vaccination pourrait être observé chez les adolescents ayant déjà un titre considéré séroprotecteur avant la vaccination. Dans ce sous-groupe, une augmentation des titres d'anticorps NHBA et fHbp a été observée respectivement jusqu'à 30 % et 90 % des adolescents vaccinés.

Les données sur l'immunogénicité d'une seule dose du vaccin 4CMenB sont limitées. Ces données indiquent qu'une proportion importante des adolescents (93-96 %) ont un titre d'anticorps de ≥ 1:4 pour fHbp, NadA et PorA inclus dans le vaccin (anticorps NHBA non mesurés). Cependant, les TMG observés étaient relativement faibles (TMG : 42-81) et

diminuaient considérablement dans les 6 mois suivant la vaccination[11]. Il n'y a pas de données d'immunogénicité chez l'adulte après une seule dose du vaccin.

Pour les calendriers de vaccination recommandés par le fabricant, voir annexe D.

Sommaire : immunogénicité du vaccin 4CMenB

La vaccination des nourrissons avec trois doses et des enfants, adolescents et jeunes adultes avec deux doses de 4C MenB, induit des anticorps bactéricides chez la grande majorité des vaccinés. Un mois après la primovaccination (2, 4, et 6 mois), entre 84 % et 100 % des nourrissons avaient des anticorps bactéricides contre les composantes incluses dans le vaccin. Le calendrier administré à l'âge de 2, 4 et 6 mois semble donner de meilleurs résultats que le calendrier administré à l'âge de 2, 3 et 4 mois. L'immunogénicité de 3 doses administrées avant l'âge de 6 mois est comparable à celle observée après la vaccination des enfants âgés de 6 à 60 mois avec deux doses. Le calendrier 0, 6 mois semble induire des titres plus élevés d'anticorps chez une proportion plus importante des adolescents que les calendriers à 0, 1 mois, 0, 2 mois et 0, 1, 2 mois.

Six mois après la primovaccination (à l'âge de 12 mois), une proportion importante des enfants vaccinés n'avaient pas de titre d'anticorps considéré séroprotecteur: 18 % contre les fHbp et 39 % contre les NHBA (protéines présentes dans le complexe clonal ST-269).

Un mois après la dose de rappel donnée durant la 2^e année de vie, 97-100 % des enfants vaccinés avaient un titre d'anticorps considéré séroprotecteur. Douze mois après la dose de rappel, respectivement 38 % et 64 % des enfants vaccinés avec 4 doses (0, 2, 6 et 12 mois) n'avaient pas de titre séroprotecteur contre le fHbp et le NHBA. Généralement, les données indiquent une décroissance plus rapide des anticorps après la vaccination des nourrissons qu'après la vaccination des jeunes enfants et adolescents.

À notre connaissance, il n'y a pas de données publiées sur la persistance des anticorps au-delà de 24 mois après la 2^e dose du vaccin administrée aux adolescents.

Il n'y a pas moyen de savoir si la perte rapide d'anticorps après la vaccination correspond à une perte de protection contre la maladie.

3.3 COADMINISTRATION DU VACCIN 4CMENB AVEC D'AUTRES VACCINS

Selon les données fournies par le manufacturier, le vaccin 4CMenB peut être coadministré avec les antigènes vaccinaux suivants, qu'il s'agisse de vaccins monovalents ou combinés : diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, *Haemophilus influenzae* de type b, poliomyélite inactivée, hépatite B, anti-pneumococcique heptavalent conjugué (VPC-7), rougeole, oreillons, rubéole et varicelle[14].

Généralement, les études cliniques ont montré que la réponse immunitaire aux vaccins de routine n'était pas affectée par l'administration concomitante du 4CMenB. La proportion de vaccinés ayant atteint une séroconversion ou des seuils reconnus comme séroprotecteurs après la coadministration du 4CMenB avec les vaccins de routine était non inférieure à celle observée après l'administration des vaccins de routine seuls.

Cependant, des résultats contradictoires ont été obtenus d'une étude à l'autre concernant l'amplitude des réponses aux vaccins contre le poliovirus inactivé de type 1, 2 et 3, la diphtérie, le sérotype 6B du vaccin anti-pneumococcique conjugué et l'hépatite B quand ils sont coadministrés avec le 4CMenB. De plus, des titres inférieurs d'anticorps contre un des antigènes de la coqueluche, la pertactine, ont été rapportés. Par exemple, dans l'étude de Gossger[15], le ratio des titres moyens géométriques (RTMG) du groupe coadministration (4CMenB + vaccins de routine) versus le groupe témoin (vaccins de routine seulement) étaient de :

- 0,68 (IC à 95 % 0,53-0,89) pour polio de type 1,
- 0,70 (IC à 95 % 0,52-0,94) pour polio de type 2 et 3,
- 0,85 (IC à 95 % 0,75-0,95) pour la diphtérie,
- 0,77 (IC à 95 % 0,65-0,91) pour le pertactine,
- 0,74 (IC à 95 % 0,55-1,00) pour le pneumocoque de sérotype 6B,
- 0,76 (IC à 95 % 0,58-1,01) pour les anti-HBs.

À mentionner aussi que les TMG hSBA pour toutes les souches testées de *N. meningitidis* étaient plus élevés après l'administration de 4CMenB seul qu'après la coadministration avec l'Infanrix-Hexa et Prevnar-7.

La coadministration des vaccins 4CMenB et RROV a montré des résultats non inférieurs à ceux observés quand les mêmes vaccins étaient administrés séparément. La seule exception était la proportion plus basse de sujets ayant un titre considéré séroprotecteur d'anticorps contre la varicelle (≥ 5 gp ELISA) après la première dose du vaccin RROV quand elle était coadministrée avec le 4CMenB.

L'importance clinique de ces observations reste inconnue.

Le manufacturier du vaccin indique aussi qu'en raison d'un risque accru de fièvre, de sensibilité au niveau du site d'injection, de changements d'habitudes alimentaires et d'irritabilité lorsque le 4CMenB est coadministré avec les vaccins mentionnés ci-dessus, des sessions de vaccinations séparées peuvent être envisagées.

L'utilisation prophylactique d'acétaminophène semble réduire l'incidence et la sévérité de la fièvre sans affecter l'immunogénicité de 4CMenB ou des vaccins de routine. Il n'y a pas de données qui indiquent des différences dans le risque de développer une fièvre en fonction du moment de la prise de l'acétaminophène, soit avant, au moment, ou après la vaccination. L'effet des antipyrétiques autres que l'acétaminophène sur la réponse immunitaire n'a pas été étudié.

La coadministration de 4CMenB avec des vaccins autres que ceux mentionnés ci-dessus n'a pas été étudiée, incluant la coadministration avec le vaccin Prevnar-13 et les vaccins conjugués contre le méningocoque C.

3.4 EFFICACITÉ CLINIQUE

L'efficacité de 4CMenB n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. L'efficacité du vaccin a été déduite à partir des études d'immunogénicité en démontrant l'induction de réponses en anticorps bactéricides dans le sérum vis-à-vis de chacun des antigènes vaccinaux. Il est à noter que dans des conditions non épidémiques, les études d'efficacité avant l'homologation des vaccins anti-méningococciques sont considérées non faisables à cause de la rareté relative des cas d'IIM. De plus, les autres vaccins conjugués contre les méningocoques de type A, C, W-135 et Y ont été homologués exclusivement sur la base de données d'immunogénicité.

Le vaccin monovalent NZ-OMV utilisé entre 2004 et 2008 en Nouvelle-Zélande a montré une efficacité qui variait entre 33 et 84 % selon le nombre de doses administrées et le temps écoulé depuis la vaccination[3]. Chez les enfants de moins de 5 ans vaccinés avec 3 doses de NZ-OMV, l'efficacité pour la période de 24 mois après la vaccination a été estimée à 80 %. Dans la même étude, dans le même groupe d'âge, l'efficacité d'une ou deux doses (présentée de façon agglomérée) a été estimée à 71 %[16]. L'utilisation de 2 doses d'un vaccin OMV spécifique à la souche de séro groupe B circulante en Norvège chez les adolescents de 13 -14 ans (vaccinés n = 89 000 vs placebo n = 83 000) a montré une efficacité vaccinale de :

- 87 % dans les 0,5-10 mois suivant la vaccination;
- 59 % dans les 11-20 mois suivant la vaccination;
- 30 % dans les 21-29 mois suivant la vaccination.

La diminution de l'efficacité vaccinale dans le temps correspondait à la diminution du titre d'anticorps bactéricides. Ainsi, les TMG des anticorps bactéricides hSBA après la 2^e dose ont diminué de 19,0 après 6 semaines à 2,8 après un an et à 3,5 après 2 ans[17]. Cependant, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés au vaccin 4CMenB qui contient non seulement la composante NZ-OMV, mais trois composantes supplémentaires. Généralement, l'efficacité des vaccins contre les méningocoques diminue avec le temps après la vaccination.

3.5 IMMUNITÉ DE GROUPE

Après l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque C, une réduction dans le portage et une diminution de l'incidence des cas invasifs dus à ce méningocoque ont été rapportées[18].

Dans une étude effectuée en Normandie, 0,31 % des enfants âgés de 1 à 7 ans vaccinés avec un vaccin OMV et 2,1 % des enfants non vaccinés étaient porteurs de *Neisseria meningitidis*. Cette réduction du portage à la suite de la vaccination a été observée indépendamment du séro groupe du méningocoque[19].

Dans une étude avec le vaccin NZ-OMV en Nouvelle-Zélande, une réduction du portage de *N. meningitidis* (tous les sérogroupe confondus) de 40 % à 21 % a été rapportée chez les collégiens vaccinés. Parmi les étudiants non vaccinés, 19 % et 22 % étaient des porteurs de *N. meningitidis*, respectivement au début et à la fin de l'étude[20]. Ces résultats suggèrent

qu'un vaccin contenant la composante OMV pourrait réduire le portage de méningocoques de différents sérotypes chez les vaccinés.

On ne sait pas si le même effet sera observé après l'utilisation du vaccin 4CMenB, car il n'y a pas de données sur l'immunité de groupe assurée par ce vaccin. Cependant, une étude effectuée en Angleterre sur 9 323 étudiants universitaires montrait une réduction du portage de 16,5 % (95 % IC : 1,5-29,2) après la vaccination avec deux doses du 4CMenB (Communication orale ESPID 2013). Lors de l'implantation d'un nouveau programme, il arrive fréquemment qu'il n'y ait pas de données sur l'immunité de groupe.

Plusieurs incertitudes persistent concernant l'immunité de groupe que pourrait générer le 4CMenB. On ne connaît pas la couverture vaccinale minimale ni combien de cohortes de naissance doivent être rejointes pour générer une immunité de groupe. Si la durée de la protection assurée par le vaccin s'avère courte, cette immunité de groupe pourrait disparaître rapidement. Une telle immunité de groupe n'aurait probablement qu'un impact négligeable en dehors des RSS vaccinées qui incluent une petite proportion de la population provinciale. Enfin, les antigènes dans les souches identifiées au Québec parmi les porteurs asymptomatiques pourraient ne pas être bien appariés avec ceux du vaccin. Le fHbp appartenant à la sous-famille A a été détecté chez 87 % à 95 % des isolats obtenus chez des porteurs de méningocoque B âgés de 13 à 25 ans, alors que le vaccin contient le fHbp de la sous-famille B[21]. L'importance clinique de ce non-appariement reste inconnue.

3.6 COUVERTURE POTENTIELLE DU VACCIN POUR LES SOUCHES CIRCULANTES AU CANADA ET AU QUÉBEC

Le MATS (Meningococcal Antigen Typing System) a été développé pour établir une corrélation entre les profils antigéniques de différentes souches de bactéries méningococciques B et la destruction de ces souches lors de l'étude de l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (hSBA).

Les chercheurs canadiens ont évalué si les protéines antigéniques de surface incluses dans le vaccin étaient présentes dans 157 isolats de méningocoque B ayant causé des IIM entre 2006 et 2009 dans 12 villes canadiennes. Ces souches ont été obtenues d'un système de surveillance qui couvre plus de 17 millions d'individus (environ 50 % de la population canadienne)[6]. La couverture prédite des souches circulantes au Canada par les MATS inclus dans le vaccin 4CMenB était de 66 % (95 % IC : 46-78 %), avec :

- 26 % des souches possédant un antigène;
- 29 % des souches possédant deux antigènes;
- 11 % des souches possédant trois antigènes contenus dans le vaccin.

La couverture par antigène a été la suivante :

- NHBA 51 % (IC à 95 % : 21-71 %),
- NadA 1 % (IC à 95 % : 0,6-3 %),
- fHbp 52 % (IC à 95 % : 40-59 %),
- PorA 13 % (IC à 95 % : 8-18 %).

La couverture par le vaccin 4CMenB des souches circulantes au Canada dans différents groupes d'âge était la suivante :

- 49 % (IC à 95 % : 29-71 %) d'isolats obtenus chez les enfants de moins d'un an;
- 74 % (IC à 95 % : 61-90 %) d'isolats obtenus chez les enfants âgés de 1 à 4 ans;
- 81 % (IC à 95 % : 59-84 %) d'isolats obtenus chez les 5-19 ans;
- 65 % (IC à 95 % : 39-72 %) d'isolats obtenus chez les adultes de 20 ans et plus.

Par province, la couverture prédite pour 4CMenB variait de 43 à 100 % reflétant les souches circulantes dans chaque province et le niveau d'expression d'antigènes par isolat. Parmi les isolats du Québec recueillis entre 2003 et 2011, 55 % des souches appartenaient au complexe clonal ST-269 (71 % dans la RSS des Chaudière-Appalaches, 79 % dans la RSS de la Capitale-Nationale et 87 % dans la RSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean)[1]. Le type de séquence ST-269 était présent dans 92 %[22] des isolats du complexe clonal ST-269, complexe qui comprend plusieurs types de séquences comme ST-275, ST-565 et ST-13[6, 23]. C'est le type de séquence ST-269 qui est actuellement à l'origine de la grande majorité des cas dans les trois RSS mentionnées ci-dessus. Cependant, environ 20 % des souches identifiées au Québec entre 2003 et 2011 appartenaient au complexe clonal ST-41/44. Ce complexe clonal correspond à la souche qui a été à l'origine de l'éclosion en Nouvelle-Zélande. On peut s'attendre à ce que ce complexe clonal soit couvert par la composante OMV qui est incluse dans le vaccin 4CMenB[1].

Bien que le complexe clonal ST-269 isolé au Québec n'exprime pas l'antigène PorA P1.4 et ne contient pas le gène codant pour la protéine NadA présente dans le vaccin 4CMenB, il possède les antigènes fHbp et NHBA inclus dans le vaccin[22]. La couverture du vaccin pour le complexe clonal ST-269 était de 82 % (IC à 95 % : 47-90 %), alors que la couverture pour le type de séquence (*sequence type*) ST-269 était de 95 % (IC à 95 % non présenté).

Une étude récente[24] a montré que le MATS sous-estime la couverture assurée par le vaccin 4CMenB. Dans cette étude, la couverture prédite par le MATS a été comparée avec les résultats obtenus avec le test hSBA (avec du complément humain). Les sérums agrégés provenaient des nourrissons et adolescents ayant été vaccinés. Quarante souches représentatives du Royaume-Uni ont été utilisées lors de cette étude. La couverture des souches sélectionnées en utilisant le hSBA était de 88 % (IC à 95 %, 72-95 %), alors que la couverture prédite par le MATS était de 70 % (IC à 95 %, 55-85 %). Comparé au hSBA, le MATS avait une valeur prédictive positive de 96 %, une valeur prédictive négative de 33 % et une exactitude globale (*overall accuracy*) de 78 %. Ainsi, le MATS pourrait sous-estimer l'immunogénicité du vaccin tel qu'estimé par l'utilisation du hSBA.

Les études existantes ne nous permettent pas de conclure quel serait l'effet potentiel du 4CMenB sur les méningocoques appartenant aux autres sérogroupe B. Cependant, comme certaines souches de méningocoque appartenant aux autres sérogroupe expriment les antigènes inclus dans le vaccin 4CMenB, il est possible qu'il fournisse une protection plus large. Une telle protection croisée a été observée après l'utilisation du vaccin OMV en Nouvelle-Zélande et la même composante OMV est incluse dans le 4CMenB[25]. La protection croisée pourrait être différente pour les IIM et le portage asymptomatique. Il a été montré que les souris ayant reçu un vaccin OMV avaient des anticorps bactéricides sériques

seulement contre les souches homologues, alors que le vaccin a induit une réponse immunologique locale dans les voies respiratoires contre les souches homologues et les souches hétérologues[19].

3.7 SÉCURITÉ DU VACCIN

Le profil de sécurité du vaccin 4CMenB a été évalué dans 9 études cliniques dont les résultats ont été publiés. Au total, 4 800 enfants âgés de moins de 12 mois, 1 600 enfants de 12 à 24 mois, 84 enfants de 40-43 mois et 1 738 adolescents et adultes de 11 à 50 ans ont participé à ces études. Tous les effets indésirables locaux et systémiques rapportés durant les 7 premiers jours après la vaccination et les effets indésirables sévères rapportés sur une période de six mois après l'administration de la dernière dose du vaccin ont été analysés[14].

Chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans, les effets indésirables locaux et systémiques les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques étaient : sensibilité, érythème et induration au site d'injection, fièvre, irritabilité et troubles du sommeil.

Dans les études cliniques menées chez les nourrissons, la fièvre était plus fréquente lorsque le vaccin 4CMenB était coadministré avec des vaccins de routine (contenant les antigènes suivants : anti-pneumococcique heptavalent conjugué, diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, hépatite B, poliomyélite inactivée et *Haemophilus influenzae* de type b) que lorsqu'il était administré seul[15].

Des proportions similaires de réactions locales ont été rapportées chez les nourrissons qui ont reçu le vaccin 4CMenB séparément ou en coadministration avec d'autres vaccins de routine, à l'exception de la douleur au site d'injection qui était rapportée plus souvent par les parents dans le cas de coadministration des vaccins. Des effets indésirables systémiques ont été rapportés plus souvent chez les nourrissons ayant reçu le vaccin 4CMenB et le vaccin hexavalent (Infanrix-hexa) et le vaccin anti-pneumococcique (Prevnar-7). Une fièvre de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a été rapportée chez 61 % des enfants qui ont reçu les trois vaccins simultanément contre 38 % de ceux ayant reçu le 4CMenB seul et 33 % de ceux ayant reçu les vaccins de routine seulement. La fièvre a été rapportée plus souvent après la première et la deuxième dose du vaccin, souvent durant les premières six heures après la vaccination et durait généralement moins de 48 heures[15, 26-27]. Une utilisation plus fréquente d'antipyrétiques était également rapportée chez les nourrissons vaccinés concomitamment avec le 4CMenB et les vaccins de routine en comparaison avec les nourrissons vaccinés avec le 4CMenB ou les vaccins de routine administrés séparément.

Parmi les enfants de 12-24 mois, les effets indésirables locaux et systémiques étaient communs et incluaient la sensibilité, l'induration, les troubles du sommeil et l'irritabilité. Des effets systémiques étaient rapportés plus souvent quand le vaccin 4CMenB était coadministré avec Priorix-Tetra. Une proportion plus élevée d'enfants qui ont reçu les deux vaccins concomitamment ont rapporté une fièvre de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (48 % vs 40 % des enfants quand le 4CMenB était administré seul)[28-29].

Parmi les 84 enfants vaccinés à l'âge de 40-43 mois, 18 % ont rapporté de la fièvre, 12 % ont rapporté une arthralgie sévère transitoire (sans définition précise dans la

publication), 92 % de la douleur au site d'injection, 98 % un érythème, 50 % une induration et jusqu'à 70 % une rougeur au site d'injection[30-31].

En résumé, chez les nourrissons et les enfants de moins de 44 mois, les effets indésirables rapportés très fréquemment ($\geq 1/10$ vaccinés) étaient : troubles alimentaires, troubles du sommeil, pleurs inhabituels, irritabilité, diarrhée, vomissements, rash, fièvre de $\geq 38^\circ\text{C}$, érythème au site d'injection, gonflement du site d'injection, induration au site d'injection, arthralgie sévère transitoire, sensibilité sévère au site d'injection définie par des pleurs lors d'un mouvement du membre.

Généralement, les enfants ayant fait de la fièvre après une dose de 4CMenB avaient une probabilité plus élevée de faire de la fièvre après les doses subséquentes.

Vesikari et collaborateurs ont recruté 3 630 nourrissons parmi lesquels 2 481 ont été randomisés à recevoir le 4CMenB en coadministration avec les vaccins de routine et 1 149 à recevoir les vaccins de routine seuls (groupe témoin). Une température rectale de $\geq 38,5^\circ\text{C}$ dans les 6 heures suivant la vaccination a été rapportée chez 65 % d'enfants vaccinés avec 4CMenB et chez les 32 % vaccinés avec les vaccins de routine seuls. Une fièvre de $\geq 40^\circ\text{C}$ a été rapportée chez 1,2 % et 0,2 % de nourrissons vaccinés respectivement avec 4CMenB ou les vaccins de routine. Durant les 6 mois suivant la vaccination, 8 cas de convulsions ont été rapportés chez les enfants ayant reçu le 4CMenB en coadministration avec les vaccins de routine et aucun cas n'a été rapporté parmi les témoins. Quatre des 8 cas de convulsions ont été rapportés dans le 24 heures suivant la vaccination. Les 4 autres cas de convulsions sont survenus 2, 6, 8 et 25 semaines après la 3^e dose de vaccin. Sur la base de ces données, le risque de convulsions après la coadministration du vaccin 4CMenB avec les vaccins de routine chez les nourrissons peut être estimé à 1 cas pour 310-620 enfants vaccinés (selon si on attribue ou non à la vaccination les 4 cas de convulsions observés 2 semaines et plus après la vaccination)[26]. Environ la moitié ($n = 1 555$) des enfants ayant participé à l'étude initiale ont également reçu durant la deuxième année de vie une dose de rappel de 4CMenB seule ($n = 766$) ou en coadministration avec le RROV ($n = 789$). Aucun cas de convulsions n'a été rapporté dans les 8 premiers jours après la vaccination. Par contre, neuf cas de convulsions ont été rapportés entre 9 jours et 6 mois après la vaccination[26]. Les auteurs mentionnent que ces 9 cas de convulsions sont survenus au-delà de la durée de la fièvre associée à la vaccination avec 4CMenB et que seul le cas survenu 9 jours après la vaccination concomitante est possiblement relié à l'administration du vaccin RROV. La distribution de ces 9 cas parmi les deux groupes à l'étude n'a pas été rapportée. Si les cas sont survenus dans les deux groupes avec une fréquence similaire, on peut estimer le risque de convulsions dans les 6 mois suivant la vaccination à 1 cas sur 173 enfants vaccinés. Dans cette étude, 93 % des enfants qui ont reçu le 4CMenB durant la première année de vie et 51-57 % de ceux qui ont reçu la dose de rappel ont reçu des antipyrétiques.

Gossger et collaborateurs ont identifié 166 manifestations indésirables graves dans les essais cliniques européens à la suite de la vaccination de 1 571 nourrissons à l'aide de 3 calendriers différents : 4CMenB + Infanrix-Hexa + Prevnar-7 à 2, 3, 4 ($n = 317$) ou 2, 4, 6 mois ($n = 622$) ou 4CMenB seul à 2, 4, 6 mois et Infanrix-Hexa + Prevnar-7 à 3, 5, 7 mois ($n = 632$). Un groupe témoin a reçu l'Infanrix-Hexa et le Prevnar-7 à 2, 3 et 4 mois ($n = 314$).

Vingt des 166 effets indésirables graves rapportés durant les 6-8 mois de suivi ont été attribués par les investigateurs aux vaccins. Les 20 cas étaient distribués de la manière suivante :

- 9 cas dans le groupe 4CMenB + vaccins de routine à 2, 4 et 6 mois;
- 3 cas dans le groupe 4CMenB + vaccins de routine à 2, 3 et 4 mois;
- 7 cas dans le groupe des vaccins de routine administrés 1 mois après le 4CMenB;
- 1 cas dans le groupe témoin.

Six enfants ont consulté pour fièvre dans les 2 jours suivant l'administration de 4CMenB. Deux cas de convulsions sont survenus dans les premières 48 heures après l'administration de 4CMenB seul (un cas après la 1^{re} et un cas après la 2^e dose). Un 3^e cas de convulsions est survenu dans le groupe où le vaccin 4CMenB a été coadministré avec les vaccins de routine (12 heures après la vaccination) et un 4^e cas chez un enfant vacciné avec les vaccins de routine sans 4CMenB (6 heures après la vaccination). Les auteurs mentionnent aussi parmi les effets indésirables possiblement reliés à la vaccination avec 4CMenB ou les vaccins de routine :

- 1 cas de méningite aseptique;
- 1 cas de dystrophie de la rétine (potentiellement congénitale);
- 1 cas de synovite transitoire;
- 1 cas de perte transitoire d'audition (rapporté par les parents);
- 1 cas d'apnée transitoire.

Treize enfants (0,8 %) dans le groupe 4CMenB (n = 1 571) et aucun enfant dans le groupe témoin (n = 314; Infanrix-hexa et le Prevnar-7) se sont retirés de l'étude à cause des effets indésirables.

Dans une petite étude (n = 84), un autre cas de convulsions a été rapporté cinq jours après la 2^e dose de vaccin 4CMenB administrée à un enfant âgé d'environ 40 mois[30].

Les rapports sur la campagne de vaccination de masse avec le vaccin NZ-OMV en Nouvelle-Zélande montrent que la fièvre était rapportée chez 14-24 % des nourrissons, mais seulement 1-2 % faisaient une fièvre de 39 °C ou plus[32]. Les résultats d'une autre étude en Nouvelle-Zélande ne montrent pas d'augmentation de risque des convulsions dans les 7 jours suivant la vaccination avec le NZ-OMV[33].

Un total de 7 cas de maladie de Kawasaki (MK) ont été rapportés dans les études de phase 2 et 3 avec le vaccin 4CMenB : 6 cas chez les sujets vaccinés avec 4CMenB (n = 6 403) et un cas a été rapporté dans le groupe témoin (n = 1 694). Dans le groupe 4CMenB, 3 411 enfants avaient reçu une ou deux doses de rappel. La majorité des enfants ont été suivis pendant 6 mois après la primovaccination et six mois après la dose de rappel. Le groupe témoin avait reçu le vaccin Prevnar-7 + Pediacel, Prevnar-7 + Infanrix Hexa ou le vaccin MenC conjugué. Le nombre de MK rapporté dans ces études est relativement élevé, compte tenu de la faible incidence de cette maladie dans les pays européens et sud-américains où ces études ont été effectuées. Cependant, l'incidence de la MK est en augmentation et elle varie beaucoup d'une ethnie à l'autre. Ainsi, aux États-Unis, au début

des années 2000, l'incidence de MK chez les enfants de moins de 5 ans (médiane 2 ans) d'origine asiatique a été estimée à 32,5 cas par 100 000 personnes-années (p.-a), parmi les enfants d'origine africaine à 16,9 par 100 000 p.-a et à 11,1 et 9,1 cas par 100 000 p.-a respectivement pour les enfants d'origine hispanique et caucasienne[34]. Par contre, l'incidence de la MK au Japon est évaluée dans certaines études à 216 cas par 100 000 enfants/année de moins de 5 ans[35]. À cause de la variation dans la période de suivi des enfants participant aux études cliniques avec 4CMenB, il n'est pas possible d'évaluer exactement l'incidence de MK parmi les enfants ayant reçu le 4CMenB ou les vaccins de routine. Basés sur les données disponibles, nous estimons que le risque de MK dans ces études cliniques était d'environ 90 cas par 100 000 p.-a parmi les sujets ayant reçu le vaccin 4CMenB et d'environ 60 cas par 100 000 p.-a parmi les sujets ayant reçu les vaccins de routine.

Douze pour cent (12 %) des adolescents et 9 % des adultes ont rapporté de l'absentéisme à la suite de la vaccination avec le vaccin 4CMenB[14, 36]. Les données collectées durant ces études cliniques ne permettent pas de déterminer la durée ou la cause exacte de l'absentéisme.

Quel que soit l'âge, aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été constatée avec les doses de vaccin successives. Dans certaines études, une légère diminution de la fréquence des effets indésirables a été rapportée après la 2^e et 3^e dose de vaccin en comparaison avec la 1^{re} dose[37].

Il n'y a pas de données de sécurité pour les enfants âgés de 5 à 10 ans et les adultes âgés de plus de 55 ans. Cependant, il est biologiquement plausible que le profil de sécurité du 4CMenB chez les enfants âgés de 5-10 ans soit assez proche de celui rapporté chez les adolescents et les enfants de 3-4 ans.

Pour les précautions d'emploi de 4 CMenB, voir l'annexe C.

Sommaire : sécurité de 4CMenB

Les données provenant des études cliniques semblent indiquer que le vaccin 4CMenB est plus réactogène que les vaccins de routine utilisés actuellement au Québec, surtout chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois. La coadministration de 4CMenB avec certains vaccins de routine semble augmenter la fréquence des effets indésirables, surtout des effets systémiques comme la fièvre. La majorité des effets indésirables observés après la vaccination étaient de courte durée et ne nécessitaient pas de consultation médicale. Cependant, une proportion non négligeable des individus vaccinés a rapporté des effets indésirables comme de la fièvre ≥ 40 °C ou de l'absentéisme dans les jours suivant la vaccination.

4 STRATÉGIES D'INTERVENTION

Depuis leur mise en marché, les vaccins méningococciques ont été utilisés pour contrôler des éclosons et des épidémies[3]. Au Québec, une épidémie causée par un clone virulent de méningocoque de séro groupe C a débuté à la fin des années 1980[38]. À cette époque, les seuls vaccins disponibles étaient préparés à partir de polysaccharides. Ils ont été tout d'abord utilisés de manière très limitée à partir de 1991, en ciblant de petites zones géographiques et certains groupes d'âge. Cette approche n'a pas réussi à endiguer l'extension de l'épidémie et l'on peut évoquer plusieurs raisons. Tout d'abord, le clone virulent circulait déjà dans de nombreuses RSS lorsque l'idée d'utiliser des vaccins a vu le jour. En deuxième lieu, le ciblage était basé sur la distribution observée de la maladie, sans égard aux bassins naturels de la population et des considérations sur le portage et la transmission. Troisièmement, les vaccins polysaccharidiques utilisés pouvaient protéger les individus vaccinés contre une infection invasive, mais non ralentir la transmission. Au final, une campagne de vaccination de masse, visant tous les individus âgés entre 6 mois et 20 ans, a été réalisée durant l'hiver 1992-1993. Une étude cas-témoin menée durant les 5 ans après la fin de cette campagne a montré que le vaccin avait bien protégé ceux qui l'avaient reçu à l'âge de 5 ans ou plus, mais que la protection conférée aux plus jeunes était très éphémère[39]. Ce vaccin n'a pas permis d'induire une protection de groupe et, en 2001, une nouvelle écloson causée par un clone parent de méningocoque de séro groupe C a débuté dans la région de la Capitale-Nationale[40].

À ce moment, les premiers vaccins méningococciques conjugués de séro groupe C avaient été homologués et utilisés au Royaume-Uni pour contrôler, avec succès, une situation hyper-endémique[41]. Il a alors été décidé de frapper vite et fort. Dès le mois de mai 2001, une vaccination ciblée des adolescents a été initiée en utilisant, tout d'abord, le vaccin polysaccharidique dans les zones les plus touchées. Dès que le vaccin conjugué a été disponible, la vaccination a été étendue à des groupes d'âge plus jeune. À l'automne, la vaccination de masse s'est étendue à l'ensemble de la province, en visant tous les individus âgés entre 2 mois et 20 ans. Dès l'année suivante, un programme de vaccination de routine des enfants âgés de 12 mois a été mis en œuvre. Cette double approche caractérisée par une vaccination de masse suivie d'une vaccination de routine des enfants nés après la campagne a été très efficace : l'épidémie débutante a été enrayée et une protection de groupe de longue durée a été générée[40, 42].

L'expérience la plus pertinente de contrôle d'une situation hyper-endémique causée par un clone de méningocoque de séro groupe B s'est déroulée en Nouvelle-Zélande[3]. L'augmentation de l'incidence et l'émergence d'un nouveau clone virulent ont été constatées en 1991, mais il a fallu attendre 2004 pour qu'un vaccin protéinique spécifiquement conçu pour contenir une des protéines de surface (Por A – P1.4) contenue dans les vésicules extramembranaires du clone pathogène soit homologué et produit en quantité suffisante. Une campagne de vaccination de masse visant les individus âgés entre 2 mois et 19 ans a alors débuté et s'est déroulée sur 2 ans, en commençant par les régions où l'incidence était la plus élevée. Au terme de la campagne, 81 % des personnes du groupe ciblé avaient été complètement vaccinées (3 doses). En même temps, une vaccination de routine des nouveau-nés (4 doses) était instaurée et cela a duré jusqu'en 2008 (période de 4 ans). À ce

moment, l'utilisation de ce vaccin a été arrêtée. Il s'est avéré qu'au début de la campagne de masse, la situation d'hyper-endémicité commençait à se normaliser et l'incidence de la maladie était en diminution depuis 2001. La campagne de masse a toutefois contribué à accélérer le déclin de l'incidence et l'efficacité vaccinale a été estimée à environ 80 %. Dans ce contexte particulier, il n'a pas été possible de mettre en évidence une immunité de groupe. Actuellement, l'incidence des infections invasives à méningocoque de séro groupe B est revenue à son niveau antérieur et cinq ans après l'arrêt de toute vaccination, aucune nouvelle éclosion causée par le clone virulent n'a été constatée.

Plusieurs leçons peuvent être tirées de ces expériences. Tout d'abord, il vaut mieux intervenir rapidement avant qu'une éclosion ne se diffuse, mais cela n'est pas toujours possible si aucun vaccin n'est disponible au moment voulu. S'il faut intervenir, il vaut mieux frapper vite et fort en ciblant, à la fois, le groupe responsable de la transmission des bactéries pathogènes (les personnes âgées entre 15 et 24 ans) et les groupes d'âge dans lesquels l'incidence de la maladie est la plus élevée (les moins de 5 ans et les 15-20 ans). Le vaccin est homologué pour une utilisation à partir de l'âge de 2 mois. Il serait logique d'offrir le vaccin à tous les enfants à partir de cet âge, sachant que l'incidence de la maladie augmente rapidement durant les 3 premiers mois de vie pour culminer vers l'âge de 12 mois. Pour minimiser les effets secondaires, il serait envisageable de n'offrir le vaccin qu'à partir de l'âge de 6 mois, voire de 12 mois, en espérant que l'immunité de groupe se manifeste rapidement et protège indirectement les plus jeunes. Cette approche pose toutefois un problème éthique. À la suite des campagnes de vaccination de masse avec le vaccin conjugué de séro groupe C au Royaume-Uni et au Québec[40-41], il a fallu quelques années pour que l'immunité de groupe s'installe pleinement. Une cause possible pourrait être la non-vaccination du groupe d'âge compris entre 20 et 24 ans, ce qui aurait pu entretenir la circulation de la souche épidémique de manière transitoire. Pour prévenir cela, la campagne d'immunisation de masse avec un vaccin OMV en Nouvelle-Zélande a été suivie d'une immunisation systématique des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois durant quatre années[3]. Un tel scénario pourrait être envisagé. Actuellement, l'incidence de la maladie n'est pas particulièrement élevée chez les 6 à 11 ans (âge de l'école primaire) et il serait envisageable de ne pas couvrir ce groupe dans le cadre d'une campagne de masse. Par contre, il est prévisible que des taux élevés de couverture vaccinale pourraient être atteints dans ce groupe, ce qui pourrait maximiser un effet d'immunité de groupe et prévenir directement un petit nombre de cas supplémentaires. Dans le groupe des 12-14 ans (secondaire 1-3), l'incidence des IIM n'est pas élevée non plus, mais ces jeunes rejoignent rapidement le groupe des adolescents les plus à risque, et il vaut mieux les protéger immédiatement, tout en maximisant la protection de groupe en milieu scolaire. En ce qui concerne les 22-24 ans, leur contribution au fardeau de la maladie est relativement faible dans les RSS qui pourraient être ciblées. Par contre, ils pourraient jouer un rôle dans la transmission. Les résultats d'une étude sur le portage asymptomatique de *N. meningitidis* dans la région de la ville de Québec en 2010-2012 montrent une prévalence comprise entre 6 % et 7 % chez des étudiants âgés entre 13 et 15 ans en troisième année du secondaire (20 % des souches appartenaient au séro groupe B) et une prévalence comprise entre 19 % et 30 % chez des étudiants de collèges et universités âgés entre 18 et 25 ans qui vivaient dans des logements communs (23 % des souches appartenaient au séro groupe B) (Gilca R., communication écrite). La décision finale sur l'âge maximal du groupe à rejoindre doit

également tenir compte du fait que les jeunes âgés entre 20 et 24 ans sont majoritairement sur le marché du travail et difficile à rejoindre dans une campagne de masse[40].

Le succès d'une campagne de masse est conditionnel à la performance du vaccin pour prévenir l'acquisition du portage et l'infection invasive, ainsi qu'au taux de couverture qui doit, idéalement, être supérieur à 80 %. Dans la situation qui prévaut actuellement au Québec, il est difficilement envisageable d'implanter rapidement une vaccination de masse à l'échelle provinciale en raison de l'incertitude qui existe sur les performances réelles du vaccin et pour une question de coût. Une intervention limitée dans le temps et l'espace est toutefois réaliste. Si tel devait être le cas, une définition très restreinte de la zone géographique à cibler ne semble pas une bonne solution, vu les incertitudes sur les facteurs qui conditionnent la transmission et les variations aléatoires de l'incidence de la maladie dans des populations de petite taille. Les limites administratives des territoires de CLSC (CSSS) ne suivent pas nécessairement les bassins naturels qui conditionnent les contacts interpersonnels. Au niveau des municipalités, l'exercice est encore plus difficile. Une approche pan-régionale semble préférable, sachant que les 3 RSS adjacentes de la Capitale-Nationale, du Saguenay-Lac-Saint-Jean et de Chaudière-Appalaches constituent une entité au niveau des déplacements, de l'emploi, des loisirs et des recrutements dans les établissements d'enseignement collégial et universitaire. Il serait envisageable de limiter l'intervention à deux régions sachant que les taux dans la région de Chaudière-Appalaches (12) n'ont pas été très élevés les trois dernières années. Viser la seule région du Saguenay-Lac-St-Jean serait un scénario possible. La décision de ne pas inclure un territoire sous-régional dans une campagne de masse devrait reposer sur des preuves attestant l'absence de tout cas et la rareté des échanges avec d'autres RSS hyper-endémiques. En ce qui concerne la définition des groupes d'âge, la cible idéale de l'intervention de masse devrait être les moins de 5 ans, ainsi que les 12-24 ans. Plus une région est peuplée, plus il est difficile d'organiser la mise en œuvre d'une campagne de masse, et il serait envisageable de débiter la campagne dans une seule région avant de l'étendre à une deuxième, et éventuellement une troisième.

Advenant la décision d'entreprendre une campagne de masse limitée dans le temps et l'espace, il sera nécessaire de faire un bilan et de suivre de près l'évolution de la maladie. Trois types de suivi seront possibles. Premièrement, il sera possible de tout arrêter si l'intervention s'avère extraordinairement efficace ou, encore, peu efficace et/ou problématique d'un point de vue sécurité. Une autre piste serait d'initier, durant quelques années, un programme de vaccination de routine des jeunes enfants (à un âge qu'il conviendrait de déterminer) pour maintenir les acquis et continuer à assurer la protection du groupe le plus vulnérable. Enfin, l'extension de la vaccination à d'autres RSS pourrait être envisagée en cas d'extension des zones d'incidence élevée ou, s'il s'avère qu'un programme de routine est hautement efficace, économiquement supportable et socialement désirable.

Le 4CMenB devrait également être offert à tous les groupes à risque qui sont actuellement visés par le vaccin conjugué du fait d'une affection médicale prédisposante ou d'un risque élevé d'exposition à un méningocoque de sérotype B. Il ne serait pas judicieux d'élargir la notion de contact à haut risque en l'absence de preuves justifiant une telle mesure. Les contacts étroits des cas devraient également bénéficier du vaccin. Des interventions de vaccination ciblées sur des petites collectivités à partir de la survenue d'un deuxième cas

devraient être proscrites et le peu d'intérêt d'une telle mesure a bien été documenté dans une analyse récente des données de surveillance dans la région de Québec (Trudeau G, communication écrite).

Le protocole d'intervention lors de la survenue d'un ou plusieurs cas devra faire l'objet d'un avis distinct.

5 COÛT-EFFICACITÉ DE L'INTERVENTION

5.1 INTRODUCTION

Afin d'éclairer, dans la mesure du possible, une décision sur l'opportunité d'une intervention de santé publique destinée à contrôler une situation d'incidence élevée d'infections invasives à méningocoque de sérotype B dans trois régions de l'est du Québec (Capitale-Nationale, Chaudière-Appalaches et Saguenay-Lac-Saint-Jean), une analyse économique sommaire a été réalisée. Une estimation du coût d'acquisition du vaccin a été réalisée en fonction de différents scénarios de vaccination. Par ailleurs, un modèle de simulation simple a été élaboré, afin d'analyser quelques scénarios portant sur les performances du vaccin.

5.2 MÉTHODOLOGIE

Une estimation du coût pour l'achat du vaccin pour une intervention de santé publique dans trois régions et pour l'ensemble du Québec a été réalisée en utilisant les statistiques démographiques les plus récentes et les suppositions suivantes : (i) 3 doses en moyenne pour les enfants de moins d'un an et 2 doses pour les autres groupes d'âge, (ii) une vaccination du groupe d'âge de moins de 5 ans et de celui compris entre 12 et 20 ans, (iii) des taux de couverture de 90 % jusqu'à 18 ans et 70 % pour les 19-20 ans (scénario le plus optimiste) ou de 70 % jusqu'à 18 ans et 50 % pour les 19-20 ans (scénario plus réaliste). Les scénarios sont les suivants : RSS 02, RSS 02 et 03, RSS 02 et 03 et 12, ensemble de la province. Le prix du vaccin varie entre 20 \$ et 60 \$ par dose.

Le modèle utilisé pour l'analyse coût-efficacité est compartimental et statique, représentant une population stable, tant dans sa taille que dans sa structure d'âge. Les tranches d'âge considérées ont été définies en fonction de l'épidémiologie des IIM et des milieux dans lesquels vit la majorité de la population, soit < 1 an, 1-4 ans, 12-19 ans, 20-21 an, 22-29 ans, et par tranches de 10 ans jusqu'à 80 ans et plus.

Dans les trois régions visées, le nombre de cas recensés durant les années 2007-2012 résulte du raccordement des fichiers MADDO et LABO. Ainsi, le nombre annuel moyen de cas est de 28, 24 appartenant au sérotype B et 4 aux autres sérotypes incluant les souches non groupables et non sérotypées. Un ajustement a été fait pour tenir compte des cas d'IIM non reconnus comme tels, soit une augmentation de 10 % du nombre de cas incidents. Deux horizons temporels ont été retenus : 5 ans et 10 ans. Une supposition est que l'incidence restera stable durant ces 2 périodes.

Les coûts pour le système de santé et les familles associés au traitement et à la prise en charge de la maladie en phase aiguë et des séquelles, sont issus d'une autre analyse économique faite pour les vaccins polysaccharidiques conjugués (Zhou 2013, communication écrite). Il en est de même pour les pertes de productivité associées aux décès et séquelles (méthode du capital humain basée sur l'espérance de gain salarial à vie) et pour les espérances de vie ajustées pour la qualité. Toutes valeurs de ces paramètres ont été calculées pour chacun des âges médians de chacune des tranches d'âge.

Le coût total de l'intervention a été estimé par le MSSS, incluant le prix d'achat du vaccin, les montants qui seront remboursés aux CSSS pour l'administration des vaccins, la planification, la gestion et l'évaluation de l'intervention aux niveaux régional et provincial. Le prix d'achat du 4CMenB varie entre 20 \$ et 70 \$ par dose.

L'hypothèse retenue est que 90 % des enfants de moins de 5 ans seront vaccinés (4 à 2 doses), 90 % de ceux âgés entre 12 et 19 ans et 80 % de ceux âgés entre 20 et 21 ans. Il est possible que ces estimations soient optimistes, mais cela ne devrait pas affecter les analyses de manière sensible sachant qu'il existe une relation relativement linéaire entre le prix d'achat du vaccin et le coût total du programme et entre le taux de couverture et l'impact global (dans une gamme de taux moyens à élevés).

La population cible dans les 3 régions comporte environ 74 000 enfants âgés de moins de 5 ans. Nous supposons que 5 % de ces enfants présenteront une réaction secondaire justifiant une consultation médicale. De plus, l'hypothèse est que 10 % des enfants présenteront une réaction justifiant un absentéisme professionnel d'un des parents d'une durée d'un jour.

L'efficacité protectrice du vaccin a été estimée sur la base des suppositions faites dans l'analyse économique produite par Novartis et basée sur la proportion de vaccinés qui atteignent des titres d'anticorps bactéricides considérés comme protecteur, ainsi qu'une diminution des titres au cours du temps en fonction de l'âge. Ainsi, la protection directe conférée par un nombre de doses adéquat pour l'âge (entre 4 et 2 doses) est proche de 100 % contre les souches sensibles la première année et diminue linéairement pour atteindre une valeur nulle après 5 ans chez les enfants âgés de moins de 5 ans lors de la vaccination et après 10 ans chez les adolescents et jeunes adultes. Sur la base des données récentes sur les similarités phénotypiques entre les souches de méningocoques de différents sérogroupes et de la capacité du 4CMenB à produire des anticorps bactéricides dirigés contre un grand nombre de clones appartenant à différents sérogroupes, nous avons inclus toutes les IIM dans les analyses. Des résultats récents (non encore publiés) indiquent que le clone ST269, qui est très prévalent dans les 3 régions visées, exprime presque toujours au moins une des protéines contenues dans le vaccin (Novartis, communication écrite). Par ailleurs, il est établi que le système MATS a tendance à sous-estimer la couverture réelle du 4CMenB[24]. De ce fait, la couverture des souches d'infection invasive (tous sérogroupes) a été établie à 70 %. Comme l'intervention sera ponctuelle, nous supposons que la cohorte de vaccinés et non vaccinés vieillira, passant d'une catégorie de risque de maladie à une autre au fil des ans, alors que les nouveau-nés qui apparaîtront après l'intervention ne seront pas vaccinés et protégés. À partir de ces hypothèses, nous avons calculé une efficacité vaccinale moyenne durant une période de 5 ou 10 ans pour chacune des catégories d'âge.

Pour l'immunité de groupe, nous supposons qu'elle s'installera de manière rapide et se traduira par une diminution uniforme de l'incidence des IIM chez les jeunes âgés de moins de 20 ans ou dans toutes les catégories d'âge. L'immunité de groupe est modélisée en premier lieu, car elle est liée au risque de colonisation nasopharyngée, tandis que la protection directe procurée par le vaccin diminue le risque de maladie invasive chez ceux qui acquièrent une colonisation nasopharyngée. Nous avons fait varier l'immunité de groupe en supposant que la diminution globale d'incidence des souches couvertes par le vaccin serait

comprise entre une valeur nulle et 50 % dans le modèle le plus favorable, et cela pour des durées de 5 ou 10 ans.

Toutes les analyses ont été faites sur la base du \$ CAD 2013, en supposant que l'inflation a été négligeable entre 2010 et 2013 en retenant un taux d'actualisation de 3 % par an pour toutes les issues qui surviennent dans le futur. Dans le texte, le vocable d'indice coût-efficacité « intéressant » est utilisé pour des valeurs égales ou inférieures à 50 000 \$ par QALY et le vocable « acceptable » pour des valeurs égales ou inférieures à 100 000 \$ par QALY.

5.3 RÉSULTATS

Les estimations des coûts pour l'achat des vaccins figurent dans les tableaux 5 et 6. Il apparaît que le coût d'une intervention est loin d'être négligeable dès que la région de la Capitale-Nationale est incluse dans les scénarios. Pour la province, les coûts sont prohibitifs.

Les résultats de l'analyse coût-efficacité supposant l'absence de toute immunité de groupe figurent dans le tableau 6. La réduction du fardeau de la maladie est modeste, respectivement de 16 % et 21 %. Les ratios coût-efficacité sont peu acceptables dans la plupart des scénarios et il faudrait un vaccin très abordable (20 à 30 \$ par dose) pour approcher le seuil de 100 000 \$/QALY.

L'introduction d'une immunité de groupe dans le modèle améliore considérablement l'attractivité de l'intervention (tableau 7). Dans les scénarios comportant une immunité de groupe de faible amplitude, une intervention ne serait pas déraisonnable pour un prix du vaccin compris entre 30 \$ et 40 \$ par dose.

Dans les scénarios incluant une immunité de groupe d'amplitude modérée (tableau 8), une forte proportion des projections sont sous la barre des 100 000 \$ par QALY et des indices intéressants sont atteints pour un prix du vaccin de l'ordre de 30 \$ par dose. La diminution de l'incidence de la maladie dans la population est alors comprise entre 40 % et 50 %.

Advenant une performance exceptionnelle du 4CMenB, comparable à celle des vaccins méningococciques conjugués de sérotype C, la réduction de l'incidence des IIM dans l'ensemble de la population serait de 65 % sur un horizon de 5 ans, avec des ratios coût-efficacité acceptables pour toute la gamme de prix d'achat et des ratios intéressants pour un vaccin allant jusqu'à 50 \$ par dose.

5.4 DISCUSSION

Dans cette analyse, un modèle statique simple a été utilisé. Les modèles dynamiques présentent plusieurs avantages par rapport aux modèles statiques, mais aussi des défauts et limites. Un modèle dynamique appliqué à une population entière permet de représenter la dynamique de l'introduction d'un vaccin dans le cadre d'un programme de vaccination ciblant une ou deux cohortes de naissances jusqu'à ce qu'une situation d'équilibre soit atteinte, ce qui peut prendre plusieurs dizaines d'années. Dans un modèle dynamique qui incorpore plusieurs états incluant des susceptibles et des immuns, des porteurs et des non-porteurs,

l'effet de l'immunité de groupe est simulé en fonction de données empiriques issues d'études sur le portage et, éventuellement, d'études sérologiques. Au contraire, dans un modèle statique, un effet indirect doit faire l'objet d'une supposition théorique qui se traduit, dans le cas présent, par une diminution globale et uniforme de l'incidence dans toutes ou certaines catégories d'âge. Une telle supposition est cohérente avec les observations faites à la suite des campagnes d'immunisation de masse avec les vaccins polysaccharidiques conjugués de sérogroupe C au Royaume-Uni[43]. Par ailleurs, nous ne disposons pas d'un modèle dynamique qui prend des années à bâtir. Emprunter un modèle dynamique existant aurait été possible, mais tous requièrent une étape de paramétrisation (estimation de la valeur des paramètres qui doivent être approximés par simulation) qui prend des semaines voire des mois.

Les paramètres pour lesquels existent le plus d'incertitudes et qui influencent le plus les résultats sont l'incidence de la maladie, le niveau de protection indirecte qui sera générée par une campagne de masse, le prix d'achat du vaccin et le taux d'actualisation.

Nous n'avons pas fait varier l'incidence de la maladie dans le modèle, seulement l'horizon temporel (5 ou 10 ans). Les éclosions causées par des souches de sérogroupe B durent généralement plus longtemps que celles causées par des clones de sérogroupe A ou C. En Nouvelle-Zélande, elle a duré près de 15 ans[3]. Le taux d'incidence de la maladie dans la population de référence est celle observée dans les trois régions cibles en 2006-2011, soit un taux moyen de 1,7 par 100 000 personnes-années. Les indices coût-efficacité sont globalement proportionnels à l'incidence des IIM dans la population cible. Ainsi, si l'analyse avait été faite pour la seule RSS 02, les coûts par QALY auraient été moitié moindres, sachant que le taux moyen y était de 3,7 par 100 000 personnes-années.

Il ressort de l'analyse, et cela a été largement observé pour d'autres maladies et vaccins, que l'immunité de groupe joue un rôle déterminant dans l'impact du programme. Si elle est forte, la protection directe de courte durée conférée aux vaccinés devient tout à fait marginale. Dans les scénarios supposant l'absence de toute protection indirecte, ce qui est peu probable vu les résultats de l'étude portant sur le portage au Royaume-Uni (Novartis, communication écrite), une campagne de masse ne réduirait que de très peu le fardeau de la maladie et les indices coût-efficacité ne seraient intéressants ou acceptables que pour un vaccin très peu dispendieux (autour de 20 \$ par dose). Pour lancer une campagne de masse, il faut supposer l'induction d'une immunité de groupe, advenant qu'une proportion substantielle des personnes qui sont responsables de la transmission du méningocoque dans la population soient vaccinées. Le corollaire de cette affirmation est la nécessité d'atteindre des taux de couverture relativement élevés chez les adolescents et jeunes adultes qui seront visés. Nous ne disposons pas de données suffisantes pour définir la relation non linéaire qui doit exister entre le taux de couverture et l'immunité de groupe, mais on peut supposer (sur la base d'opinion d'experts) que des taux supérieurs à 50 % sont minimalement requis pour générer une immunité de groupe et que des taux égaux ou supérieurs à 80 % seraient nécessaires pour la maximiser.

Reste le prix du vaccin qui est une variable très importante, mais tout à fait contrôlable. L'argumentaire d'une réduction du prix de vente du vaccin dans un contexte d'incertitude sur ses performances réelles est tout à fait justifiable.

Nous avons utilisé dans l'analyse un taux d'actualisation uniforme de 3 % par an pour ramener à la date d'implantation du programme les dépenses et gains qui surviendraient dans le futur. Des taux plus élevés détérioreraient les indices coût-efficacité, alors que des taux moindres les amélioreraient. Ce taux de 3 % est celui qui a été utilisé dans toutes les autres analyses économiques portant sur les vaccins méningococciques au Québec et au Canada[40, 44].

Les résultats présentés portent sur les 3 régions qui avaient été citées dans la demande du MSSS. Les indices seraient plus favorables pour une intervention ciblant les RSS 02 et 03, ou mieux encore pour la seule RSS 02.

5.5 CONCLUSION

Réaliser une analyse économique dans un contexte de grande incertitude a pour conséquence de produire des indices CE qui varient entre un gain absolu (*cost-saving*) et des valeurs très peu intéressantes (300 000 \$/QALY). Malgré cela, le travail devrait permettre de prendre une décision dans un peu moins d'obscurité et devrait fournir aux décideurs des repères pour la négociation des prix.

Tableau 4 Coût total de l'intervention selon le coût d'achat du vaccin dans le scénario optimiste des couvertures vaccinales : 90 % jusqu'à 18 ans et 70 % pour les 19-20 ans (excluant le groupe d'âge 5-11 ans)

Scénario	Nombre de personnes ciblées*	Nombre de doses requises	20 \$/dose	30 \$/dose	40 \$/dose	50 \$/dose	60 \$/dose
02	44 332	81 733	1 634 660 \$	2 451 990 \$	3 269 320 \$	4 086 650 \$	4 903 980 \$
02 + 03	151 014	280 346	5 606 926 \$	8 410 389 \$	11 213 852 \$	14 017 315 \$	16 820 778 \$
02 + 03 + 12	220 794	410 024	8 200 488 \$	12 300 732 \$	16 400 976 \$	20 501 220 \$	24 601 464 \$
Province	1 360 338	2 524 446	50 488 918 \$	75 733 377 \$	100 977 836 \$	126 222 295 \$	151 466 754 \$

Tableau 5 Coût total de l'intervention selon le coût d'achat du vaccin dans le scénario réaliste des couvertures vaccinales : 70 % jusqu'à 18 ans et 50 % pour les 19-20 ans (excluant le groupe d'âge 5-11 ans)

Scénario	Nombre de personnes ciblées*	Nombre de doses requises	20 \$/dose	30 \$/dose	40 \$/dose	50 \$/dose	60 \$/dose
02	44 332	62 929	1 258 572 \$	1 887 858 \$	2 517 144 \$	3 146 430 \$	3 775 716 \$
02 + 03	151 014	215 927	4 318 546 \$	6 477 819 \$	8 637 092 \$	10 796 365 \$	12 955 638 \$
02 + 03 + 12	220 794	315 847	6 316 936 \$	9 475 404 \$	12 633 872 \$	15 792 340 \$	18 950 808 \$
Province	1 360 338	1 944 821	38 896 410 \$	58 344 615 \$	77 792 820 \$	97 241 025 \$	116 689 230 \$

* Sources données de population : Institut de la statistique du Québec, Direction des statistiques sociodémographiques, décembre 2009, projection 2012.

Tableau 6 Ratios coût-efficacité en fonction du prix du vaccin sur un horizon de 5 ans ou 10 ans en supposant l'absence d'immunité de groupe

Coût du vaccin par dose	Coût du programme	Coût par QALY excluant productivité*	Coût par QALY incluant productivité*
Horizon 5 ans			
20 \$	13 000 000 \$	120 965 \$	108 832 \$
30 \$	17 000 000 \$	171 078 \$	158 945 \$
40 \$	21 000 000 \$	221 192 \$	209 058 \$
50 \$	25 000 000 \$	271 305 \$	259 172 \$
60 \$	29 000 000 \$	321 418 \$	309 285 \$
70 \$	33 000 000 \$	371 532 \$	359 398 \$
Horizon 10 ans			
20 \$	13 000 000 \$	70 257 \$	52 680 \$
30 \$	17 000 000 \$	105 017 \$	87 440 \$
40 \$	21 000 000 \$	139 777 \$	122 199 \$
50 \$	25 000 000 \$	174 536 \$	156 959 \$
60 \$	29 000 000 \$	209 296 \$	191 719 \$
70 \$	33 000 000 \$	244 055 \$	226 478 \$

* Une valeur négative signifie la production d'un profit.

Tableau 7 Ratios coût-efficacité en fonction du prix du vaccin sur un horizon de 5 ans ou 10 ans en supposant une immunité de groupe de faible amplitude

Coût du vaccin par dose	Coût du programme	Coût par QALY excluant productivité*	Coût par QALY incluant productivité*
Horizon 5 ans immunité de groupe limitée aux moins de 20 ans			
20 \$	13 000 000 \$	71 163 \$	56 006 \$
30 \$	17 000 000 \$	106 238 \$	91 081 \$
40 \$	21 000 000 \$	141 313 \$	126 156 \$
50 \$	25 000 000 \$	176 388 \$	161 231 \$
60 \$	29 000 000 \$	211 463 \$	196 306 \$
70 \$	33 000 000 \$	246 538 \$	231 381 \$
Horizon 5 ans immunité de groupe pour l'ensemble de la population			
20 \$	13 000 000 \$	57 367 \$	41 269 \$
30 \$	17 000 000 \$	88 647 \$	72 548 \$
40 \$	21 000 000 \$	119 926 \$	103 828 \$
50 \$	25 000 000 \$	151 206 \$	135 107 \$
60 \$	29 000 000 \$	182 485 \$	166 387 \$
70 \$	33 000 000 \$	213 765 \$	197 666 \$
Horizon 10 ans immunité de groupe limitée aux moins de 20 ans			
20 \$	13 000 000 \$	26 987 \$	7 688 \$
30 \$	17 000 000 \$	48 697 \$	29 399 \$
40 \$	21 000 000 \$	70 408 \$	51 109 \$
50 \$	25 000 000 \$	92 118 \$	72 820 \$
60 \$	29 000 000 \$	113 829 \$	94 530 \$
70 \$	33 000 000 \$	135 539 \$	116 241 \$
Horizon 10 ans immunité de groupe pour l'ensemble de la population			
20 \$	13 000 000 \$	16 650 \$	-3 214 \$
30 \$	17 000 000 \$	35 660 \$	15 796 \$
40 \$	21 000 000 \$	54 670 \$	34 806 \$
50 \$	25 000 000 \$	73 680 \$	53 816 \$
60 \$	29 000 000 \$	92 690 \$	72 826 \$
70 \$	33 000 000 \$	111 700 \$	91 836 \$

* Une valeur négative signifie la production d'un profit.

Tableau 8 Ratios coût-efficacité en fonction du prix du vaccin sur un horizon de 5 ans ou 10 ans en supposant une immunité de groupe d'amplitude modérée

Coût du vaccin par dose	Coût du programme	Coût par QALY excluant productivité*	Coût par QALY incluant productivité*
Horizon 5 ans immunité de groupe limitée aux moins de 20 ans			
20 \$	13 000 000 \$	44 352 \$	27 568 \$
30 \$	17 000 000 \$	71 331 \$	54 546 \$
40 \$	21 000 000 \$	98 310 \$	81 525 \$
50 \$	25 000 000 \$	125 289 \$	108 504 \$
60 \$	29 000 000 \$	152 268 \$	135 483 \$
70 \$	33 000 000 \$	179 246 \$	162 462 \$
Horizon 5 ans immunité de groupe pour l'ensemble de la population			
20 \$	13 000 000 \$	28 514 \$	10 617 \$
30 \$	17 000 000 \$	51 249 \$	33 352 \$
40 \$	21 000 000 \$	73 984 \$	56 087 \$
50 \$	25 000 000 \$	96 720 \$	78 823 \$
60 \$	29 000 000 \$	119 455 \$	101 558 \$
70 \$	33 000 000 \$	142 190 \$	124 293 \$
Horizon 10 ans immunité de groupe limitée aux moins de 20 ans			
20 \$	13 000 000 \$	7 337 \$	-12 743 \$
30 \$	17 000 000 \$	23 122 \$	3 042 \$
40 \$	21 000 000 \$	38 907 \$	18 826 \$
50 \$	25 000 000 \$	54 692 \$	34 611 \$
60 \$	29 000 000 \$	70 476 \$	50 396 \$
70 \$	33 000 000 \$	86 261 \$	66 181 \$
Horizon 10 ans immunité de groupe pour l'ensemble de la population			
20 \$	13 000 000 \$	-3 526 \$	-24 250 \$
30 \$	17 000 000 \$	9 557 \$	-11 168 \$
40 \$	21 000 000 \$	22 639 \$	1 914 \$
50 \$	25 000 000 \$	35 721 \$	14 997 \$
60 \$	29 000 000 \$	48 804 \$	28 079 \$
70 \$	33 000 000 \$	61 886 \$	41 161 \$

* Une valeur négative signifie la production d'un profit.

6 ACCEPTABILITÉ DE L'INTERVENTION

À ce jour, une dizaine d'études se sont intéressées à l'acceptabilité d'un vaccin 4CMenB dans la population et chez les professionnels de santé[45-53]. Les résultats de ces études sont plus ou moins transposables à la situation québécoise actuelle. En effet, ces études ont été réalisées auprès de groupes de la population qui connaissaient peu les caractéristiques de ces vaccins, incluant leurs effets secondaires, ou encore dans des pays (c'est-à-dire Nouvelle-Zélande) où les IIM étaient hyper-endémiques depuis plusieurs années et hautement médiatisées. Enfin, la majorité de ces études ont été réalisées dans un contexte hypothétique et pour un programme de vaccination de routine.

6.1 ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LE MÉNINGOCOQUE DE SÉROGROUPE B DANS LA POPULATION

Deux études traitant de l'acceptabilité de la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B ont été réalisées récemment auprès de parents de jeunes enfants du Canada[49, 52]. Les résultats de ces études indiquent que la majorité des parents auraient l'intention d'accepter la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B pour leur enfant si le vaccin était disponible et recommandé. D'ailleurs, l'une de ces études rapportait que ni le nombre d'injections ni le risque d'événements indésirables n'influençaient l'intention des parents sondés, que seul le prix avait un impact sur l'acceptabilité (plus le prix était élevé, plus l'intention était faible)[52].

6.2 ACCEPTABILITÉ DE LA VACCINATION CONTRE LE MÉNINGOCOQUE DE SÉROGROUPE B CHEZ LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Une étude portant sur l'acceptabilité de la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B auprès de professionnels de la santé du Québec a été réalisée en 2010[50]. Les résultats sont détaillés aux tableaux 12 et 13 présentés à l'annexe E. Les résultats indiquent que la majorité des professionnels sondés considéraient les infections à méningocoques de sérogroupe B comme graves et avaient l'intention de recommander le vaccin à leurs patients. Toutefois, moins du tiers des répondants étaient en accord ou fortement en accord avec l'affirmation « mes connaissances sur le vaccin contre le méningocoque B sont suffisantes pour ma pratique ». Enfin, les deux tiers des pédiatres et les trois quarts des professionnels de santé publique ont jugé qu'un programme de vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B devrait être priorisé (1^{re} ou 2^e priorité) parmi 7 nouveaux programmes, tandis que près du tiers des infirmières et des omnipraticiens le classaient ainsi.

Rappelons enfin que, comme pour les études menées auprès des parents, cette enquête a été réalisée il y a trois ans, alors que le vaccin n'était pas homologué et que peu d'information était disponible à son sujet. Enfin, les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des faibles taux de réponse (entre 20 % et 67 % selon les groupes).

En somme, ces études indiquent qu'un programme de vaccination de routine des enfants contre le méningocoque de sérogroupe B serait relativement bien accepté, tant par les parents que les professionnels de la santé. Les résultats d'études canadiennes réalisées au

début des années 2000 indiquaient d'ailleurs que la méningite était l'une des maladies qui inquiétaient le plus les parents[54-55]. Dans une étude canadienne récente[56], les parents devaient donner leur opinion quant à leur perception de l'importance de vacciner leurs enfants contre 8 différentes maladies, incluant la méningite². Ainsi, 76 % des parents considéraient la vaccination contre la méningite comme très importante. Le vaccin contre la méningite arrivait en seconde place quant à l'importance accordée par les parents, après le vaccin DCaT-Polio-Hib et avant le vaccin RRO. On sait par ailleurs que les perceptions liées à la sévérité de la maladie ainsi qu'à l'efficacité du vaccin sont des facteurs influençant la prise de décision des parents et l'intention des professionnels de la santé de recommander le vaccin contre le méningocoque. Les études sur l'acceptabilité de ce vaccin soulignent également les préoccupations importantes de ces deux groupes concernant la sécurité du vaccin[45-47, 49, 51, 57-58].

6.3 ACCEPTABILITÉ D'UNE CAMPAGNE DE VACCINATION MASSIVE CIBLÉE CONTRE LE MÉNINGOCOQUE DE SÉROTYPE B

Lors des campagnes de vaccination de masse contre le méningocoque de sérotype C initiées en 1992-1993 et 2001, les couvertures vaccinales avaient atteint un pourcentage au-delà de 80 % à l'échelle provinciale et les taux de couverture vaccinale les plus élevés avaient été atteints chez les enfants d'âge scolaire[59]. Ainsi, pour la campagne de 2001, le taux de couverture vaccinale était d'environ 80 % chez les enfants d'âge préscolaire et de 90 % chez les enfants âgés de 5 à 14 ans. Les taux de couverture diminuaient à 83 % chez les adolescents âgés de 17 ans et chutaient rapidement pour atteindre 36 % dans le groupe des 20 ans[40]. Le contexte des campagnes de vaccination de masse contre le méningocoque de sérotype C menées en 1992-1993 et en 2001, avec une forte médiatisation des cas et une demande importante pour le vaccin, est toutefois différent du contexte actuel. Au moment d'écrire cet avis, en ce qui a trait à l'acceptabilité d'une campagne de masse, il est impossible de prévoir si l'objectif d'une couverture vaccinale de 80 % pourra être atteint. Cela est d'autant plus vrai que deux doses seront nécessaires, comparativement à une dose unique dans le cadre des deux campagnes de masse contre le méningocoque de sérotype C.

D'autres éléments ayant trait à l'acceptabilité d'une intervention de masse sont aussi à considérer. Plusieurs études récentes indiquent que les préoccupations de la population à l'égard de la vaccination, notamment en ce qui a trait à la sécurité vaccinale, sont de plus en plus importantes et que les nouveaux vaccins génèrent davantage de doutes que les vaccins de routine offerts depuis plusieurs années[46, 56-57, 60-61]. Puisque le vaccin 4CMenB est particulièrement réactogène, il n'est pas exclu que cela suscite des réticences chez certains parents et professionnels de la santé. Il est également possible que les réactions adverses à la suite d'une première dose du vaccin aient un impact négatif sur l'acceptabilité de la vaccination pour les doses subséquentes et sur l'ensemble du programme de vaccination. À ce sujet, notons qu'une étude rapportait que 12 % des adolescents et 9 % des adultes étaient demeurés à la maison après avoir reçu le vaccin 4CMenB[14, 36]. De plus, lors des

² Les parents étaient questionnés sur l'importance des vaccins suivants : DCaT-Polio-Hib, contre la méningite (sérotype non spécifié), RRO, contre l'hépatite B, contre le pneumocoque, contre le VPH, contre la varicelle et contre la grippe saisonnière.

campagnes de 1993-1994 et 2001, une diminution d'environ 15 % dans les couvertures vaccinales avait été observée entre la première et la deuxième dose chez les enfants pour lesquels deux doses étaient nécessaires. Il y a donc peu de raisons de croire que cette différence serait moindre lors d'une campagne avec le vaccin 4CMenB, étant donné les réactions adverses attendues.

Par ailleurs, le fait de ne pas vacciner les enfants d'âge scolaire primaire et de limiter la campagne à trois RSS, bien que justifié par des considérations épidémiologiques et économiques, risque de générer des enjeux en ce qui a trait à l'acceptabilité du vaccin. La population et les professionnels de la santé des RSS qui ne seront pas visés par la campagne de vaccination de masse, et les parents d'enfants d'âge primaire dans les RSS ciblées, pourraient s'offusquer de ne pas bénéficier de la vaccination gratuite. À l'inverse, le fait que la campagne de masse soit circonscrite à des régions et des groupes d'âge précis pourrait susciter certaines craintes et des questions auxquelles il faudra être en mesure de bien répondre.

En somme, à l'heure actuelle, il est difficile de prévoir l'acceptabilité par la population d'une campagne de vaccination de masse. Notons toutefois que la disponibilité récente du vaccin pourra susciter une demande dans la population, d'autant plus que les infections à méningocoques suscitent habituellement de fortes craintes chez les parents. De plus, certains cliniciens ont exprimé une demande pour que le vaccin soit utilisé. Puisque les recommandations des professionnels de la santé jouent un rôle majeur dans l'acceptabilité des vaccins, cela contribuera certainement à hausser la demande pour ce vaccin. Malgré tout, l'atteinte de hauts niveaux de couverture vaccinale ne devrait pas pour autant être tenue pour acquise.

6.4 STRATÉGIES DE COMMUNICATION DANS LE CADRE D'UNE VACCINATION DE MASSE CONTRE LE MÉNINGOCOQUE DE SÉROGROUPE B

L'organisation d'une campagne de vaccination de masse implique nécessairement la mise en œuvre de plusieurs mécanismes pour assurer la communication entre les partenaires du réseau et pour informer la population visée. Dans le cadre d'une campagne de masse avec le vaccin 4CMenB, cela sera d'autant plus important. En effet, compte tenu du peu de médiatisation entourant actuellement la situation, des activités soutenues d'information et de promotion de la campagne auprès des groupes ciblés seront essentielles. En plus de s'assurer de bien communiquer les justifications derrière le choix des RSS et des groupes d'âge ciblés par la campagne de masse, il faudra s'assurer de bien transmettre l'information quant aux bénéfices attendus de la vaccination contre le méningocoque de séro groupe B et aux incertitudes quant à l'efficacité, la sécurité et la durée de protection du vaccin 4CMenB. La communication des incertitudes étant fort complexe, il sera important de privilégier la transparence via notamment une communication facilement compréhensible, complète et exacte dans les faits. En plus de la transmission de ces informations, les outils destinés à la population ciblée devront également souligner l'importance de recevoir toutes les doses prescrites. Sur le terrain, les vaccinateurs devront être outillés, afin de pouvoir répondre aux interrogations de la population ciblée. Un plan de communication, incluant l'ensemble des mécanismes nécessaires au bon déroulement de la campagne, dont l'identification de dispositifs à mettre en œuvre pour répondre aux peurs et mécontentements éventuels, devra

être élaboré. En ce sens, bien que la campagne de vaccination de masse contre le méningocoque de sérogroupe C de 2001 ait été réalisée dans un contexte différent, il sera pertinent de prendre en considérations les recommandations concernant la campagne d'information publique qui avait alors eu lieu au moment d'élaborer le plan de communication[62].

7 ENJEUX ÉTHIQUES D'UNE CAMPAGNE DE VACCINATION DE MASSE

La mise en place d'une campagne de vaccination de masse contre le méningocoque de sérogroupe B n'est pas sans soulever certains enjeux éthiques. Le fait de cibler trois RSS seulement générera des iniquités, puisque ce vaccin sera offert gratuitement seulement à certains sous-groupes de la population québécoise. Ainsi, en ne vaccinant que certains groupes de la population dans certaines RSS, on acceptera que des cas évitables d'infections à méningocoque continuent à survenir dans les groupes non ciblés et dans les autres RSS. Par ailleurs, afin de respecter le principe d'autonomie et de choix éclairé, même en contexte de vaccination de masse, il faudra s'assurer de bien informer la population et les professionnels de la santé sur le vaccin, en communiquant adéquatement l'information et les incertitudes sur le vaccin, par exemple, en ce qui a trait à la protection conférée et sa durée, afin de ne pas créer de fausses attentes à l'égard de l'efficacité du vaccin 4CMenB. Dans le cadre de la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B, cela est d'autant plus important que ces infections sont fortement craintes par une majorité de parents. De plus, selon le principe de bienfaisance, une campagne de vaccination de masse devrait viser la prévention de maladies graves qui représentent une menace, tant au niveau collectif qu'individuel. En ce sens, parce qu'ils sont administrés à des individus en santé dans un objectif de prévention, les vaccins doivent être les plus sécuritaires et efficaces possible[63]. Enfin, le choix de l'objectif du programme de vaccination financé par l'État, soit de réduire de manière durable l'incidence des maladies invasives dans les RSS les plus affectées et d'éviter, dans la mesure du possible, une extension de la circulation du clone virulent à d'autres RSS, risque de soulever des enjeux en ce qui a trait au respect du principe de l'utilité (coûts/bénéfices). En effet, le mandat de la santé publique est d'optimiser ses interventions en favorisant celles qui maximisent les bénéfices pour le plus grand nombre, en minimisant les retombées négatives pour le plus petit nombre, et ce, à un coût jugé raisonnable pour les gains obtenus. Un ratio coût-efficacité favorable ne peut en lui seul justifier l'adoption d'un nouveau programme de vaccination de la même façon qu'un programme qui ne serait pas coût-efficace pourrait également être implanté en fonction d'autres considérations. On doit alors s'interroger s'il est moralement acceptable de ne pas implanter une campagne de vaccination de masse, si la vaccination est considérée comme une mesure efficace pour atteindre l'objectif visé, pour des raisons d'insuffisance de ressources économiques.

Une analyse des enjeux éthiques liés à un éventuel programme de vaccination contre le méningocoque de sérogroupe B doit s'appuyer sur l'épidémiologie de ces infections au Canada (incidence, potentiel épidémique), sur des données solides en ce qui a trait à l'efficacité et la sécurité du vaccin, ainsi que sur une analyse du coût-efficacité de la vaccination. Rappelons que la confiance de la population est essentielle au succès des programmes de vaccination et elle doit donc être protégée avec soin[63-64]. Dans ce contexte, il est important de maintenir de hauts standards pour l'efficacité et la sécurité 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.

8 FAISABILITÉ DE L'INTERVENTION

L'intervention envisagée est une vaccination de masse contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe B (IIM-B) dans 3 RSS du Québec (Capitale-Nationale, Chaudière-Appalaches et Saguenay-Lac-Saint-Jean) dès l'hiver 2014. L'objectif est de vacciner 80 % des enfants de moins de 5 ans, des adolescents et des jeunes adultes âgés entre 12 et 21 ans avec le vaccin Bexsero dont le calendrier est de 2 doses pour les ≥ 1 an et de 3 ou 4 doses pour les < 1 an. La population visée est d'environ 225 000 personnes.

Au Québec, les Centres de santé et de services sociaux (CSSS) sont les maîtres d'œuvre de ces opérations de masse. Depuis 20 ans, ils ont mené avec succès cinq campagnes de masse[65]. Les mesures mises en place tant au niveau provincial, régional que local pour soutenir ces importantes opérations ont été essentielles à leur réussite[62, 66]. À ces mesures, qui doivent se poursuivre, s'en ajoutent d'autres pour répondre aux défis propres à la campagne de vaccination envisagée contre les IIM-B.

8.1 ACTIVITÉS ET MESURES DE SOUTIEN À POURSUIVRE

La décision de mener cette campagne doit être partagée et soutenue par les principaux décideurs et partenaires du réseau de la santé incluant les divers groupes professionnels comme les médecins et en particulier les pédiatres, les microbiologistes, les infectiologues et les infirmières.

La mise en place d'un groupe de soutien à l'implantation (MSSS-DSP-INSPQ) est une condition essentielle à la réussite d'une telle campagne. Les outils suivants sont également essentiels : section du PIQ sur le vaccin, questions/réponses pour les intervenants, feuillets d'information, formulaire de consentement et autres. Il faut prévoir une formation pour les vaccinateurs et la capacité de répondre à leurs questions en cours de campagne.

Un soutien financier adéquat aux CSSS et aux DSP est nécessaire pour l'ajout de ressources humaines et matérielles tout en tenant compte des particularités en lien avec le vaccin Bexsero (prophylaxie à l'acétaminophène, surveillance accrue des manifestations cliniques inhabituelles (MCI) à la suite de la vaccination).

La mise en place de mécanismes de communication entre les principaux partenaires concernés (ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), Agences de la santé et des services sociaux (ASSS), Directions de santé publique (DSP), Centres de santé et de services sociaux (CSSS)) de même que l'information à la population sont indispensables.

Évidemment, une telle intervention demande un ajout de ressources, et vraisemblablement un réajustement des tâches des professionnels en place, et ce, dans toutes les équipes concernées.

8.2 ASPECTS PARTICULIERS EN LIEN AVEC LA CAMPAGNE ENVISAGÉE

8.2.1 Gestion et distribution du vaccin

Le vaccin Bexsero est autorisé au Canada depuis décembre 2013 et disponible depuis mars. Le système d'information sur la gestion des vaccins (SI-PMI GPI) est implanté au niveau provincial, régional et dans les CSSS, ce qui aidera à assurer la gestion optimale des vaccins et à en réduire les pertes. La gestion sera plus difficile si des vaccins sont distribués en cabinet privé puisque le SI-PMI n'y est pas implanté. Les espaces dans les réfrigérateurs sont comptés. En fonction du moment du début d'une éventuelle campagne, il faudra tenir compte des espaces déjà occupés par les vaccins destinés à d'autres programmes comme les programmes scolaires (VPH et Twinrix pour les enfants de 4^e année du primaire, méningocoque C et dcaT pour les 3^e secondaire) et le programme influenza.

8.2.2 Occasions favorables à une vaccination de masse dans le groupe visé

Enfants d'âge préscolaire incluant les nourrissons

Différentes stratégies pourraient être utilisées de façon concomitante pour vacciner les enfants d'âge préscolaire. Les vaccins pourraient être administrés lors de visites régulières déjà prévues au calendrier, dans le cadre de vaccination en clinique de masse ou à la suite d'une augmentation de l'offre de vaccination en CLSC. L'implication ou non des cliniques privées pour l'administration des vaccins devra également être convenue.

L'implantation d'une vaccination de masse sera facilitée si les vaccins pouvaient être administrés lors de visites déjà prévues au calendrier de vaccination, puisque les enfants âgés de moins d'un an devront recevoir 2 ou 3 doses. Des enjeux relatifs à la coadministration des vaccins doivent être considérés, comme la fréquence accrue de fièvre et la recommandation d'acétaminophène en prophylaxie post-immunisation. Les résultats de l'enquête sur la couverture vaccinale des enfants âgés de 1 an et 2 ans au Québec en 2010 montrent que cette pratique est courante pour les parents. Les parents ont été questionnés sur l'utilisation d'antipyrétiques avant la vaccination ou dans l'heure suivant la vaccination de leur enfant dans le but de prévenir la fièvre ou la douleur. Pour les deux cohortes d'enfants (1 an et 2 ans), plus de la moitié des parents interrogés disaient utiliser des antipyrétiques en prophylaxie souvent ou à chaque vaccination (Communication personnelle, Nicole Boulianne). Une recommandation sur l'utilisation d'antipyrétiques en prophylaxie devra être accompagnée d'un protocole d'administration.

Pour les enfants pour lesquels aucune visite n'est prévue au moment de la campagne, il pourrait être envisagé de reporter la vaccination à un moment où une visite du calendrier régulier sera prévue ou de les vacciner sans tarder (par exemple : pour un enfant âgé de 3 mois, attendre la visite de 4 mois ou le vacciner dès l'âge de 3 mois). Les CSSS pourront déterminer la stratégie opérationnelle, afin de vacciner ces enfants, soit par une offre accrue de vaccination en CSSS ou en organisant des cliniques de masse en utilisant le modèle POD (*Point of distribution*), comme ils ont l'habitude de le faire à chaque année avec succès pour la vaccination contre la grippe. Toutefois, pour le modèle POD, il est recommandé de n'administrer qu'un seul produit au cours de la séance de vaccination[65].

Il faudra déterminer les critères d'inclusion concernant l'admissibilité au vaccin. On pourrait considérer que tous les enfants âgés de 2 mois ou plus avant la fin de la période de vaccination seraient admissibles. Ceux ayant débuté la vaccination devraient pouvoir la compléter même si la campagne officielle est terminée.

Enfants d'âge scolaire et jeunes adultes

Les CSSS mènent à chaque année des activités de vaccination dans les écoles primaires et secondaires auprès des jeunes de 4^e année (vaccins VPH, HAHB) et de 3^e secondaire (dcaT et méningocoque C), mise à jour du statut vaccinal). Les liens étant déjà faits avec les écoles, cela faciliterait une intervention en milieu scolaire pour l'ensemble des jeunes d'âge scolaire, sans sous-estimer l'augmentation de la charge de travail pour les CSSS. Enfin, dans la mesure où la coadministration est retenue comme une option selon les données d'immunogénicité et de sécurité, il serait préférable d'offrir tous les vaccins prévus en 4^e année et en 3^e secondaire, afin d'éviter les occasions manquées.

Aucune vaccination de routine n'est prévue dans les milieux scolaires de niveaux collégial et universitaire. Il serait préférable de prévoir une vaccination dans les cégeps et les universités en ciblant particulièrement les étudiants vivant en résidence, afin de rejoindre la population cible et favoriser une meilleure couverture vaccinale. Toutes les personnes âgées de moins de 21 ans au début de la campagne seraient admissibles à la vaccination. Toutefois, la limite d'âge de 21 ans pourrait ne pas être respectée pour les étudiants vivant en résidence considérant le plus haut niveau de risque dans ces sous-populations. Au cégep, la majorité des jeunes sont visés par l'intervention de vaccination. Cependant, ce n'est pas le cas pour les jeunes à l'université, ce qui complique la gestion de l'offre de vaccination par les CSSS.

Les jeunes hors milieu scolaire devraient être rejoints par le biais des cliniques de vaccination de masse ou par l'augmentation de l'offre de service de vaccination par les CSSS.

8.2.3 Accessibilité du vaccin pour la population visée et résultat attendu chez les groupes visés

L'accès à la vaccination sera, entre autres, facilité en limitant les déplacements des personnes vaccinées ou de leurs parents. Dans la mesure où la coadministration est retenue, la vaccination dans le cadre de visites déjà prévues au calendrier de vaccination et lors d'activités de vaccination en milieu scolaire est à privilégier. Des études récentes indiquent que la majorité des parents suivent le calendrier de vaccination recommandé par les autorités de santé publique[56, 67-68], ce qui devrait faciliter l'adhésion à la vaccination contre le méningocoque. Aussi, la vaccination en milieu scolaire est reconnue pour être une stratégie efficace pour rejoindre les enfants et les adolescents et pour s'assurer que toutes les doses nécessaires sont administrées[69]. La vaccination en milieu scolaire (primaire et secondaire) permet également d'obtenir de bonnes couvertures vaccinales à faible coût[70].

Pour les enfants d'âge préscolaire et les nourrissons, l'augmentation de l'offre de vaccination en CSSS, la vaccination dans le cadre de vaccination de masse et lors de visites déjà prévues pourront augmenter l'accessibilité à la vaccination. Les RSS pour lesquelles des vaccins sont administrés aux nourrissons dans les cliniques médicales privées, comme c'est

le cas pour environ 50 % des enfants de la RSS de la Capitale-Nationale, pourraient convenir de l'offre de vaccination contre le méningocoque B (CSSS et hors CSSS). Si la vaccination est offerte en milieu privé, il faudra s'assurer du retour des bordereaux de vaccination pour la saisie dans le registre ainsi que de limiter les pertes de vaccins. En 2001 environ 2 % des vaccins à l'échelle provinciale ont été administrés par les médecins en cliniques privées. Il faut dire cependant que l'approvisionnement en vaccins avait causé des difficultés obligeant une gestion très serrée du produit[62]. En 2009, la campagne de vaccination contre la grippe A H1N1 a été réalisée exclusivement par les CSSS. Cette décision permettait entre autres de faciliter la gestion des groupes prioritaires et du nombre de doses, d'être capable de suivre en temps réel les couvertures vaccinales à l'aide du registre, de rejoindre un grand nombre de personnes dans un court laps de temps et de faciliter la gestion d'un nouveau produit immunisant. La situation actuelle pour la vaccination contre le méningocoque de sérotype B est toutefois différente de celle de 2009.

8.2.4 Capacité d'atteindre une couverture vaccinale élevée

Lors de la campagne de vaccination massive contre le méningocoque de sérotype C en 2001, la couverture vaccinale a été estimée à 82,1 % chez les jeunes de 2 mois à 20 ans, incluant les doses administrées au niveau universitaire et celles administrées hors du milieu scolaire[62]. La couverture vaccinale moyenne chez les jeunes de 18 à 20 ans était d'environ 50 %[40]. La vaccination a été administrée en milieu scolaire et au CLSC pour les jeunes hors milieu scolaire. Si on se limite à la stricte question de la faisabilité, on peut penser que le réseau de la santé est en mesure de vacciner 80 % de la population préscolaire et du niveau secondaire avec 2 doses si toutes les considérations opérationnelles mentionnées plus haut sont réunies (disponibilité du vaccin, ajout de ressources financières et humaines, report de certaines activités et autres).

Cependant, aux niveaux collégial et universitaire, ainsi que pour les jeunes adultes en dehors du milieu scolaire, l'expérience montre que les couvertures vaccinales sont très inférieures, car les jeunes adultes répondent moins bien à l'offre de vaccination. Les efforts nécessaires pour rejoindre ces groupes ne doivent pas être négligés. Pour atteindre une couverture vaccinale élevée dans cette population, il faudrait bonifier les stratégies habituellement utilisées ou en développer de nouvelles.

En réalité, il est possible qu'une couverture vaccinale de l'ordre de 80 % ne soit pas atteinte. Le contexte de cette vaccination contre le méningocoque B est très différent de celui qui prévalait en 2001. La situation épidémiologique est différente (incidence plus faible, souche moins virulente), pour l'instant, il y a peu de demande de la population (faible menace perçue) et le vaccin qui sera utilisé est nouveau, plus réactogène et au moins deux doses doivent être administrées. À cet effet, on peut s'attendre à une diminution de la couverture vaccinale complète en raison des personnes partiellement immunisées[40]. À moins de changements, tous ces éléments auront un impact sur l'acceptabilité du vaccin et, par conséquent, sur la possibilité d'atteindre une couverture vaccinale élevée dans la population ciblée.

8.2.5 Disponibilité d'un registre de vaccination

L'implantation d'une intervention de vaccination massive nécessite la mise en place d'un registre nominatif, afin de connaître de façon précise l'atteinte des objectifs de couverture vaccinale dans la population ciblée. Ce registre sera également essentiel à l'évaluation de l'efficacité populationnelle du vaccin et à la surveillance des effets secondaires. À cet effet, le fichier de vaccination créé lors de l'intervention de vaccination à la suite de l'écllosion de rougeole au Québec en 2011 pourra être adapté pour la campagne de vaccination massive contre le méningocoque de sérogroupe B. Ce fichier populationnel comprend l'ensemble des personnes nées depuis le 1^{er} janvier 1970. Il a été mis à jour à l'été 2013 à l'aide du fichier d'inscription des personnes assurées de la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ) et à l'automne avec le fichier du ministère de l'Éducation, du Loisir et du Sport, permettant ainsi d'établir la liste des personnes à vacciner selon le milieu de fréquentation scolaire. Il sera aussi possible de bien évaluer les couvertures atteintes selon ces différents milieux.

8.2.6 Impact sur les autres programmes ou activités

Pour respecter le calendrier régulier, les nourrissons devront recevoir entre 2 et 4 injections par visite. Si ce n'est pas le cas, il y aura un retard dans la vaccination régulière. Les parents qui ont une perception élevée du risque d'infection méningococcique de type B pourraient prioriser le vaccin Bexsero au détriment des autres vaccins du calendrier régulier, afin d'éviter les injections multiples[60].

Il est prévu que la région de la Capitale-Nationale et en particulier ses CSSS soit la 1^{re} région à implanter le registre de vaccination (SI-PMI volet SIV) au printemps 2014. La région du Saguenay-Lac-Saint-Jean est aussi une des premières à mettre en place le SI-PMI. Il s'agit d'une opération d'envergure. Il est vraisemblable que des difficultés importantes soient rencontrées par les CSSS et les DSP pour mener de front deux activités aussi exigeantes, notamment parce qu'elles reposent sur les mêmes équipes, soit *Famille enfance jeunesse* (FEJ) et *Services courants*. Il faudra tenir compte de cet élément de contexte dans le choix des activités à prioriser.

D'autres activités pourraient être compromises comme la mise à jour du carnet de vaccination en 3^e secondaire ou tout autre nouveau programme dont l'implantation serait prévue au cours des prochains mois.

8.2.7 Activités accrues en lien avec les manifestations cliniques post-immunisation (MCI)

Une augmentation de la demande de soins en lien avec les MCI après la vaccination est envisagée (augmentation des appels à Info-Santé et des consultations médicales). Aussi, l'utilisation à grande échelle d'un vaccin peu après sa mise en marché demande une surveillance accrue pour identifier les effets rares qui ne peuvent être détectés lors des études cliniques. De plus, la fréquence de la fièvre chez les nourrissons tout comme l'absentéisme chez les adolescents et les adultes renforcent l'importance de bien informer les personnes vaccinées, leurs parents et les professionnels de la santé sur les risques et les mesures à prendre en cas d'effets secondaires. Pour ces raisons et comme c'est le cas

lors de l'implantation d'un nouveau programme, on devra s'attendre à recevoir et à gérer un nombre accru de déclarations.

8.2.8 Préparation et durée de l'intervention

Si on tient compte d'une homologation du vaccin en décembre 2013 et de sa disponibilité depuis mars 2014, la campagne de vaccination massive pourrait commencer en tenant compte d'une période incompressible de 4 à 6 semaines à partir de la prise d'une décision.

La durée de l'intervention sera influencée par l'intervalle minimal entre les doses. La période optimale d'administration des vaccins devra être adaptée au calendrier scolaire et au groupe d'âge visé. Considérant un intervalle minimale de 8 semaines, on peut envisager qu'il sera difficile d'administrer 2 doses de vaccins avant la fin de l'année scolaire en cours particulièrement au cégep et à l'université.

8.2.9 Capacité de limiter l'intervention dans le temps et l'espace

Avec l'intervention proposée, il pourrait être difficile de se limiter aux seules régions visées et aussi de justifier l'exclusion de certaines régions avec une incidence élevée. Il faudra donc considérer la possibilité d'une contrainte éventuelle d'étendre la vaccination à d'autres régions ou même à l'ensemble de la province. Des difficultés seront aussi présentes pour déterminer la durée de l'intervention. À cet effet, la pertinence de poursuivre la vaccination des prochaines cohortes de naissances sera évaluée par le CIQ, selon la situation épidémiologique et les objectifs visés.

9 ÉVALUATION ET RECHERCHE

Entreprendre un programme rigoureux d'évaluation et de recherche est un incontournable, advenant une intervention de santé publique basée sur l'utilisation d'un nouveau vaccin dont la sécurité n'a été étudiée que dans des essais cliniques de phase III, portant sur quelques milliers d'individus et dont l'efficacité clinique n'a pas été du tout évaluée. Un tel programme d'évaluation et de recherche doit se faire en collaboration avec les autorités de santé publique, le milieu académique et la société pharmaceutique qui produit le vaccin. Les éléments qui sont mentionnés plus bas ne constituent que des propositions générales. Advenant une décision d'intervention, un programme de recherche plus détaillé devrait être élaboré.

Monitoring du taux de couverture vaccinale

Advenant la mise en place d'une intervention de masse, il sera nécessaire de suivre au jour le jour, ou tout au moins semaine après semaine, le nombre de doses distribuées par site de vaccination auprès des différentes populations ciblées. L'objectif d'une telle démarche est de détecter, de manière précoce, les problèmes d'implantation et de trouver des solutions pour atteindre, dans la mesure du possible, les objectifs de couverture visés. La production de statistiques sur les doses distribuées et la tenue de journaux de bord sont proposés pour cela.

Un incontournable d'une intervention de masse est l'implantation d'un registre nominatif dans lequel seront consignées toutes les données sur les doses administrées. Un tel registre devrait se greffer sur les systèmes d'information et/ou les registres existants (c'est-à-dire rougeole). Le défi est l'enregistrement des personnes ciblées qui refuseraient le vaccin et qui ne seraient pas déjà incluses dans les registres existants du fait d'un changement de domicile, d'immigration récente ou d'absence de contact avec le système de santé. Il serait possible de tester la validité du registre en le croisant avec celui des bénéficiaires de la RAMQ pour un échantillon représentatif. Un registre de vaccination permettrait de calculer de façon précise l'atteinte des objectifs et la réalisation d'études d'efficacité et de sécurité.

9.1 MONITORAGE ET ÉTUDE DE LA SÉCURITÉ

En fonction des résultats des études de phase III, trois types d'effets indésirables sérieux sont appréhendés : les convulsions fébriles, et éventuellement les arthralgies et la maladie de Kawasaki. Le système de surveillance des manifestations cliniques inhabituelles, (ESPRI) qui est en place au Québec devrait être renforcé et une enquête réalisée pour tout signalement inhabituel.

Pour ce qui est des convulsions fébriles, il serait nécessaire de mettre en place un système de surveillance actif dans les RSS où l'intervention est implantée. Tous les professionnels de la santé devraient être invités à rapporter de tels événements aux autorités de santé publique durant la période de vaccination et cela, sans égard à la vaccination. Des systèmes de vérification complémentaires pourraient être instaurés dans les milieux névralgiques : urgence des hôpitaux et des CLSC. Chaque cas rapporté devrait faire l'objet d'un suivi pour obtenir les détails sur l'épisode, le statut vaccinal, les caractéristiques du patient (incluant l'histoire de convulsion fébrile) et l'utilisation ou non d'acétaminophène en prophylaxie.

Un deuxième effet à surveiller est le syndrome de Kawasaki, sachant qu'un petit nombre de cas a été rapporté dans les études de phase III. Vu l'absence de définition standard du syndrome et l'absence de consensus sur les limites de cette entité nosologique, il est proposé de mettre en place un groupe de travail composé d'experts qui pourraient éclairer le MSSS sur la meilleure manière de le surveiller.

9.2 ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DU VACCIN ET DU PROGRAMME

Le système de surveillance actuel des IIM est adéquat pour réaliser les études nécessaires à l'évaluation de l'efficacité directe du vaccin et de l'impact du programme qui inclut l'efficacité directe et indirecte du vaccin (immunité de groupe), ainsi que le remplacement éventuel des souches couvertes par le vaccin par d'autres souches invasives. La seule recommandation serait de promouvoir l'utilisation systématique du PCR en plus des cultures classiques pour la confirmation des cas dans les régions qui seraient visées par une vaccination de masse. La principale limite est la puissance statistique qui sera nécessairement inadéquate pour mettre en évidence des effets de faible amplitude.

La méthode évaluative la plus simple est le devis écologique qui étudie l'évolution du nombre de cas d'IIM et des taux d'incidence d'IMM dans les RSS visées et dans les régions non visées, en stratifiant par groupe d'âge et par sérotype. La méthode peut être raffinée en utilisant des méthodes de régression qui corrigent pour les facteurs saisonniers et les tendances séculaires.

La deuxième approche pour estimer l'efficacité directe du vaccin est une étude de cohorte qui compare l'incidence des IIM dans les cohortes vaccinées et non vaccinées dans les régions visées, en ajustant pour l'âge et le sexe. Les estimés d'efficacité peuvent être établis pour différents intervalles après l'administration du vaccin. Avec cette approche, l'immunité de groupe, si elle est présente, peut amener une sous-estimation de l'efficacité vaccinale.

Si l'on veut améliorer le contrôle de variables de confusion comme les comorbidités, la promiscuité ou le statut socio-économique, il faut recourir à un devis cas-témoin, tel que celui utilisé dans une étude précédente[42].

9.3 ÉVALUATION DES MOTIFS DE NON-VACCINATION

Il est possible de réaliser, dans les zones ciblées, des enquêtes par questionnaire ou des groupes de discussion ou entrevues auprès des personnes (parents et jeunes) qui n'auraient pas accepté l'offre du vaccin. Il faut toutefois être conscient des limites de telles démarches. Les personnes farouchement opposées à la vaccination ne répondront pas aux invitations et les participants pourraient fournir des réponses socialement acceptables sans avouer les vrais motifs du refus. Ce type d'étude ne serait vraiment utile que dans l'hypothèse d'une extension de la campagne de masse à d'autres RSS, car les motifs de refus peuvent différer dans une intervention de masse et un programme de routine.

9.4 ÉTUDE DU PORTAGE

Une étude comparant la prévalence du portage avant et après l'instauration de la campagne de masse dans les régions ciblées et, éventuellement, dans des zones de contrôle, serait certainement très intéressante. Nous disposons des infrastructures et de l'expérience pour réaliser une telle étude. Il faut toutefois savoir qu'une telle étude nécessite des effectifs importants étant donné la faible prévalence du portage de méningocoque de sérotype B chez les enfants et les adolescents[71]. Le coût d'une telle étude serait très élevé. Par ailleurs, pour pouvoir effectuer les prélèvements avant l'administration du vaccin, il serait nécessaire de développer, en urgence, un protocole qui devrait être soumis pour approbation à un comité d'éthique de la recherche, si cette étude ne se fait pas dans le cadre d'un mandat de santé publique. La faisabilité d'une telle entreprise n'est pas garantie.

9.5 ÉTUDE ÉCONOMIQUE

À l'occasion de campagnes de vaccination de masse récentes (influenza et rougeole), il s'est avéré impossible de mettre en œuvre une étude visant à évaluer, de manière prospective, les coûts à l'égard de ressources consommées à différents niveaux (MSSS, INSPQ, DSP, CSSS). Le manque de temps et de moyens en sont la principale raison et un tel scénario risque de se reproduire ici. Des approximations pourront toujours être faites a posteriori. L'utilité d'une telle analyse économique *post-hoc* est évidente dans une optique de reddition de comptes.

9.6 AUTRES EFFETS

Partant de l'hypothèse d'une immunité vaccinale inter-espèce au sein du genre *Neisseria*, on pourrait surveiller l'incidence des infections sexuellement transmissibles causées par le gonocoque. La fiabilité et la validité du système de surveillance de ces maladies au niveau provincial devraient être étudiées avant d'entreprendre une analyse d'impact.

10 QUESTIONS, INCERTITUDES ET SCÉNARIOS D'INTERVENTION

Le tableau 9 résume toutes les questions et incertitudes qui entourent l'épidémiologie des IIM-B au Québec, le 4CmenB et les aspects opérationnels d'une intervention.

Tableau 9 Questions et incertitudes sur l'épidémiologie des IIM-B au Québec, le vaccin 4CmenB et les aspects opérationnels d'une intervention

<p><u>Épidémiologie des IIM-B</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Choix de la période prédictive de ce qui s'en vient : 2003-2012, 2006-2012, 2010-2012?• Régions devant faire l'objet d'une intervention ciblée : 02, 03, 12?
<p><u>Atteinte de l'objectif de l'intervention</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Couverture des clones de méningocoque par le vaccin• Efficacité du vaccin et durée de la protection selon les groupes d'âge• Capacité du vaccin à réduire le portage, à limiter la transmission et à induire une immunité de groupe :<ul style="list-style-type: none">– touchant les groupes d'âge vaccinés– touchant les groupes d'âge non visés par une vaccination de masse• Nombre de cohortes de naissance et couverture vaccinale pour obtenir une immunité de groupe• Capacité d'une intervention ponctuelle ciblée à réduire de manière durable l'incidence de la maladie dans les régions ciblées• Possibilité d'éviter une extension de la circulation du clone ST-269 à d'autres régions (déjà présent)• Niveau de couverture vaccinale pouvant être atteint dans tous les groupes visés considérant, entre autres, la réactogénicité du vaccin et le nombre de doses nécessaires.
<p><u>Immunogénicité/sécurité du vaccin (nourrisson, jeune enfant)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Réduction de l'immunogénicité des vaccins du calendrier régulier si coadministration : choix du meilleur calendrier• Risque de convulsions, de la maladie de Kawasaki et d'arthralgies passagères sévères• Impact d'une réactogénicité plus élevée sur l'acceptabilité de l'ensemble de la vaccination de routine
<p><u>Immunogénicité/sécurité du vaccin (adolescents, jeunes adultes)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Choix du meilleur calendrier chez l'adolescent• Impact de la réactogénicité à la première dose sur la couverture vaccinale à la 2^e dose.

Tableau 9 Questions et incertitudes sur l'épidémiologie des IIM-B au Québec, le vaccin 4CmenB et les aspects opérationnels d'une intervention (suite)

<p><u>Coût efficacité de l'intervention</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Plusieurs paramètres incertains influencent les résultats des analyses coûts-efficacité et peuvent modifier à la hausse ou à la baisse ces résultats :<ul style="list-style-type: none">– prix du vaccin,– la présence ou non d'une immunité de groupe et son ampleur,– l'incidence de la maladie et son évolution,– taux d'actualisation dans l'analyse économique,– efficacité du vaccin.• Poids des analyses économiques dans les décisions concernant une maladie peu fréquente, mais grave.
<p><u>Portée de l'intervention</u></p> <ul style="list-style-type: none">• À la suite d'une intervention limitée dans le temps et visant seulement certains groupes d'âge des régions à forte incidence, il y a un risque non négligeable de devoir la prolonger dans le temps, de l'élargir à d'autres groupes d'âge, ou même de généraliser l'intervention à l'ensemble du Québec.• Quelle sera l'ampleur de la réaction médiatique à la survenue d'un cas dans une région, alors qu'un vaccin est disponible?• Quelle sera la réaction de la population si le vaccin n'est pas offert dans toutes les régions et tous les groupes d'âge, en particulier les 5-11 ans?
<p><u>Effets sur les autres <i>Neisseria</i></u></p> <ul style="list-style-type: none">• Effet sur la colonisation par le <i>N. lactamica</i> : le <i>N. lactamica</i> amène-t-il des Ac protégeant contre les autres <i>Neisseria</i>?• Effet du vaccin <i>N. gonorrhoeae</i>?

Le tableau 10 récapitule les options possibles, en commençant par la position attentiste et, par la suite, la décision d'intervenir en considérant différents scénarios au niveau des régions visées, des groupes d'âge visés et de la séquence de l'intervention dans différentes régions.

Tableau 10 Scénarios envisagés pour l'intervention

N°	Description	Principale justification	Avantages	Désavantages
1.	Aucune intervention pour le moment, la décision pouvant être modifiée ultérieurement.	Les désavantages appréhendés d'une intervention l'emportent sur les bénéfices potentiels.	<p>Stratégie la plus économe pour le réseau de la santé.</p> <p>Minimisation du risque d'extension de la vaccination de masse à des régions de faible incidence ou même à l'ensemble de la province.</p> <p>Pas d'impact négatif sur les autres programmes de santé publique incluant les programmes de vaccination.</p>	<p>Les individus à risque dans les régions avec une incidence élevée ne seront pas protégés et certains cas ne seront pas prévenus. Pour mémoire, on a enregistré une moyenne de 10 cas par an dans la région la plus touchée et de 35 cas par an dans les 3 régions concernées durant la période 2006-2011.</p> <p>Décision difficile à expliquer dans un contexte d'incidence la plus élevée au Canada et au Québec et de la disponibilité d'un vaccin potentiellement efficace.</p> <p>La justification au niveau des médias d'information sera ardue si des scientifiques, des cliniciens ou des associations professionnelles n'appuient pas cette décision.</p>

Tableau 10 Scénarios envisagés pour l'intervention (suite)

N°	Description	Principale justification	Avantages	Désavantages
1.1	Idem à 1	Décision justifiée par les incertitudes concernant le vaccin, incluant le niveau et la durée de la protection, l'induction d'une immunité de groupe et la fréquence des effets secondaires sérieux.	<p>Décision justifiable au vu des incertitudes sur la durée de la protection et la capacité du vaccin à générer une protection de groupe.</p> <p>La décision n'aurait pas à être modifiée en fonction d'un seuil d'intervention basée sur un taux d'incidence.</p>	La production de données sur la sécurité et l'efficacité directe et indirecte du vaccin pourrait prendre beaucoup de temps.
1.2.	Idem à 1	Décision justifiée par les incertitudes concernant l'épidémiologie future des IIM dans les 3 régions concernées.	Décision scientifiquement justifiable au vu des incertitudes sur l'épidémiologie de la maladie et la tendance à la diminution de l'incidence observée durant les 2 dernières années dans les 3 régions concernées.	<p>Des prévisions basées sur l'évolution de l'incidence dans des petites régions et sur des courtes périodes sont peu fiables.</p> <p>Nécessité de définir un seuil d'intervention basé sur l'incidence de la maladie ou d'autres critères, ce qui est un exercice très difficile.</p>
2.	Intervention limitée dans le temps dans les régions caractérisées par une incidence élevée.	Les bénéfices potentiels d'une intervention l'emportent sur les désavantages appréhendés.	<p>Décision scientifiquement justifiable au vu du fardeau de la maladie et de son caractère redoutable, du potentiel du vaccin, de l'acceptabilité d'un vaccin contre les méningites et de la faisabilité de l'opération dans les régions visées.</p> <p>Des études permettront d'obtenir des informations plus précises sur les performances réelles du vaccin et sa sécurité.</p>	<p>Intervention qui requiert la mobilisation des ressources humaines dans les régions concernées.</p> <p>Coût élevé qui sera déterminé par la taille de la population cible et le prix d'achat du vaccin.</p> <p>Le fardeau total de la maladie au niveau provincial sera réduit de manière marginale et, possiblement, de manière temporaire.</p>

Tableau 10 Scénarios envisagés pour l'intervention (suite)

N°	Description	Principale justification	Avantages	Désavantages
			<p>Décision facilement explicable aux médias et à la population et qui sera probablement supportée par une majorité des cliniciens.</p> <p>Un seuil empirique d'intervention sera automatiquement fixé par la décision d'intervenir dans une ou plusieurs régions.</p>	<p>Indices coût-efficacité peu favorables dans beaucoup de scénarios.</p> <p>Risque d'extension de la vaccination de masse à des régions de faible incidence ou même à l'ensemble de la province si la communication est mal gérée.</p> <p>Risque de survenue d'effets secondaires rares et graves comme c'est le cas pour tous les nouveaux vaccins.</p> <p>Difficultés appréhendées si une campagne de masse devait se faire en même temps que l'implantation d'un nouveau système d'information sur les maladies infectieuses et les vaccins dans certains établissements.</p>
2.1.1.	Idem à 2 avec intervention limitée à la seule région du Saguenay-Lac-Saint-Jean.	Depuis plusieurs années et de manière continue, l'incidence des IIM à méningocoque dans la RSS 02 est supérieure aux taux observés dans toutes les autres régions du Québec.	<p>Coût total modéré.</p> <p>Occasion d'obtenir des informations plus précises sur les taux de couverture pouvant être atteints dans une campagne de masse et sur la fréquence des réactions fébriles et des éventuelles convulsions.</p>	<p>L'évaluation de l'efficacité du vaccin sera difficile, sauf si l'impact est majeur.</p> <p>Nécessité de bien expliquer pourquoi la région de la Capitale-Nationale ne sera pas concernée, bien que l'incidence de la maladie y soit presque aussi élevée.</p>

Tableau 10 Scénarios envisagés pour l'intervention (suite)

N°	Description	Principale justification	Avantages	Désavantages
			<p>Indices coût-efficacité seront les plus favorables si l'intervention est limitée à la RSS 02.</p> <p>L'acceptabilité sera vraisemblablement bonne et les taux de couverture seront probablement élevés.</p>	<p>L'impact sur le fardeau global au niveau provincial sera minime.</p>
2.1.2	<p>Idem à 2 avec intervention limitée aux régions du Saguenay-Lac-Saint-Jean et de la Capitale-Nationale.</p>	<p>Depuis plusieurs années, l'incidence des IIM-B dans les RSS 02 et RSS 03 est supérieure aux taux observés dans les autres régions du Québec.</p>	<p>L'impact sur le fardeau global au niveau provincial sera plus important que dans le scénario précédent.</p> <p>Occasion d'obtenir des informations plus précises sur l'efficacité du vaccin.</p>	<p>Temps de préparation plus important que dans le scénario précédent.</p> <p>Coût plus élevé que dans le scénario précédent et indices coût-efficacité moins favorables que dans le scénario précédent.</p> <p>Risque plus élevé que dans le scénario précédent d'extension de la vaccination de masse.</p>
2.1.3.	<p>Idem à 2 avec intervention limitée aux régions du Saguenay-Lac-St-Jean, de la Capitale nationale et de Chaudière-Appalaches.</p>	<p>Ce sont les 3 régions sociosanitaires qui ont été identifiées comme hyperendémiques dans un article publié.</p>	<p>Le vaccin sera offert à la population qui réside sur la rive sud du fleuve, mais qui fréquente la ville de Québec et cela est plus facile à expliquer que dans le scénario précédent.</p>	<p>Coût plus élevé que dans le scénario précédent et indices coût-efficacité moins favorables que dans le scénario précédent.</p>

Tableau 10 Scénarios envisagés pour l'intervention (suite)

N°	Description	Principale justification	Avantages	Désavantages
2.2.1.	Idem à 2 avec intervention limitée aux 12-20 ans	Ce segment de la population présente un taux d'incidence élevé d'IIM.	Solution la plus économique et la plus efficiente à moyen terme. Minimise les effets secondaires qui sont très fréquents chez les jeunes enfants.	Les jeunes enfants ne seront pas directement protégés et l'immunité de groupe pourrait s'installer tardivement ou même pas du tout. Problème majeur d'équité difficile à expliquer si les jeunes enfants qui sont les plus à risque ne sont pas ciblés.
2.2.2.	Idem à 2 avec intervention limitée aux 1-4 ans et 12-20 ans.	Ces 2 segments de la population présentent un taux d'incidence élevé d'IIM.	Solution beaucoup plus sécuritaire, équitable et acceptable que le scénario précédent. Minimise les effets secondaires sachant qu'ils sont les plus fréquents chez les enfants âgés de moins d'un an.	Coût plus élevé que dans le scénario précédent et indices coût-efficacité moins favorables. Les jeunes enfants âgées de moins d'un an les plus à risque ne seront pas directement protégés, ce qui pose un problème d'équité difficile à faire comprendre.
2.2.3.	Idem à 2 avec intervention limitée aux 2 mois-4 ans et 12-20 ans.	Ces 2 segments de la population présentent un taux d'incidence les plus élevés d'IIM.	L'intervention la plus justifiable d'un point de vue coût-efficacité.	Il sera difficile de faire comprendre pourquoi les 5-12 ans ne seront pas protégés, alors que l'incidence est relativement élevée dans ce groupe dans la RSS 02.
2.2.4.	Idem à 2 avec intervention limitée aux 2 mois-20 ans.	Ce segment de la population est celui dans lequel survient la majorité des IIM.	Solution permettant de maximiser l'immunité de groupe. Plus facile à expliquer que le scénario précédent.	Coût plus élevé que dans le scénario précédent et indices coût-efficacité moins favorables.

Tableau 10 Scénarios envisagés pour l'intervention (suite)

N°	Description	Principale justification	Avantages	Désavantages
2.3.1.	Idem à 2 avec intervention simultanée dans toutes les régions visées.	Toutes les régions visées sont priorisées.	Solution la plus équitable. Maximise l'impact de l'intervention.	Intervention plus difficile à mettre en œuvre dans la région de la Capitale-Nationale vu l'importance de la population et le nombre d'acteurs impliqués.
2.3.2.	Idem à 2 avec intervention séquentielle débutant par la région ayant la plus forte incidence.	Priorisation de l'intervention basée sur un critère d'incidence et de faisabilité.	Plus facile à mettre en œuvre que le scénario précédent.	Gestion de la période d'attente dans les régions non priorisées.

11 CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

À la suite d'un examen minutieux des informations portant sur l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque B (IIM-B) au Québec, des caractéristiques du vaccin 4CMenB, ainsi que d'une série de consultations auprès des experts canadiens et étrangers, des responsables de santé publique et des médecins cliniciens québécois, les membres du CIQ en sont arrivés à recommander à l'unanimité l'immunisation des jeunes qui résident dans la région sociosanitaire du Saguenay-Lac-Saint-Jean (RSS 02), afin de contrôler une situation endémique qui perdure. Cette intervention de santé publique qui se veut limitée dans le temps et l'espace devra faire l'objet d'une évaluation rigoureuse et les leçons qui en seront tirées serviront à définir la politique future d'utilisation de ce vaccin.

Les recommandations du CIQ sont basées sur l'argumentaire suivant :

1. Au Québec, l'incidence des IIM-B est substantiellement plus élevée dans la RSS 02 que dans les autres RSS, et cette situation perdure depuis 2004 sans signe récent de déclin. Durant la période 2006-2013, la majorité des cas d'IIM-B dans cette RSS était attribuable à des souches appartenant au séro groupe B (93 % de l'ensemble des cas de séro groupe connu) et le complexe clonal ST-269 était prédominant (88 % de l'ensemble des cas comportant une identification clonale). Durant la période 2006-2013, le taux moyen d'incidence des IIM-B a été de 3,4 pour 100 000 personnes-années dans l'ensemble de la population de la RSS 02, de 11,5 dans le groupe âgé de 20 ans et moins (7 cas/année en moyenne) et de 1,1 dans le groupe âgé de 21 ans et plus (2 cas par année en moyenne). En comparaison, les taux moyen d'incidence pour la province étaient respectivement de 0,7, de 2,1 et de 0,3 pour 100 000 personnes-années. La RSS 02 regroupe 5 % de la population québécoise, mais représente 16 % de l'ensemble des cas d'IIM-B recensés au Québec et 18 % des cas âgés de 20 ans et moins.
2. Les IIM-B sont des maladies graves avec une létalité de l'ordre de 4 à 6 %. La létalité est plus élevée chez les jeunes enfants et chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Dans la RSS 02, au cours des 8 dernières années, la létalité était de 9 % chez les moins de 21 ans. Des séquelles physiques permanentes sont observées chez environ 20 % des survivants et des déficits neurologiques chez plus de la moitié. Par ailleurs, le caractère imprévisible de la maladie et la rapidité de son évolution difficilement contrôlable, même avec les meilleurs traitements, sont des motifs de crainte et soulèvent de l'anxiété dans le milieu concerné.
3. Le vaccin 4CMenB a la capacité de couvrir une grande proportion des clones de méningocoques. La grande majorité des souches de séro groupe B et le complexe clonal ST-269 qui circulent au Québec expriment au moins un des antigènes contenus dans ce vaccin.
4. Le vaccin 4CMenB est un vaccin dont l'efficacité clinique n'est pas connue, mais qui a la capacité d'induire l'apparition d'anticorps bactéricides considérés comme protecteurs chez la grande majorité des personnes vaccinées. Comme pour la majorité des nouveaux vaccins, il existe des incertitudes quant à la durée de la protection directe qui pourrait être conférée par le vaccin.
5. Le vaccin 4CMenB pourrait également diminuer la transmission du méningocoque dans la population et ainsi induire une immunité de groupe protégeant de manière indirecte les

personnes non vaccinées. Toutefois, l'ampleur de cet effet et sa persistance à la suite d'une campagne d'immunisation de masse sont incertaines. De plus, on ne connaît pas la relation qui pourrait exister entre les taux de couverture vaccinale dans la population et l'ampleur de l'immunité de groupe.

6. Le vaccin 4CMenB est plus réactogène que les vaccins actuellement utilisés au Québec, surtout chez les jeunes enfants et particulièrement lorsqu'il est coadministré avec d'autres vaccins. La survenue plus fréquente de réactions fébriles et d'éventuelles convulsions sont les effets indésirables les plus préoccupants. Cela pourrait se traduire par des consultations médicales supplémentaires. On peut cependant prédire que ce risque sera réduit par l'utilisation prophylactique d'acétaminophène post-vaccination. Comme pour tout nouveau vaccin, le risque d'effet indésirable rare est inconnu.
7. Il existe dans la RSS 02 une bonne capacité de mettre rapidement en œuvre une campagne d'immunisation de masse. Par ailleurs, on peut prédire que l'acceptabilité d'une campagne sera bonne dans le contexte d'une situation endémique persistante.
8. Le coût d'une campagne d'immunisation de masse est toujours élevé et l'achat du vaccin est la principale composante du coût total. On ne connaît pas le prix auquel le vaccin sera acheté, mais la majorité des simulations faites dans les analyses économiques indiquent des ratios coût-efficacité peu favorables ($> 40\,000$ \$/QALY) lorsque le prix par dose est supérieur à 30 \$. C'est dans la RSS 02 que les ratios coût-efficacité seront les plus favorables au Québec, compte tenu de l'incidence plus élevée de la maladie. L'argument d'efficacité économique n'est pas celui qui est prédominant dans un processus de décision concernant une maladie relativement peu fréquente mais grave. Cependant, ce facteur doit être pris en compte.
9. Il est difficile de prédire l'impact que pourrait avoir une campagne d'immunisation de masse dans la RSS 02 en termes de réduction de l'incidence des IIM-B dans les groupes visés et non visés et la durée de cette réduction. On s'attend au moins à un effet immédiat et marqué chez les individus vaccinés. Par contre, une telle intervention ne réduira que marginalement le fardeau total des IIM-B dans l'ensemble du Québec.

De manière plus détaillée, le CIQ formule les recommandations suivantes :

1. Advenant une décision favorable des autorités de santé publique, la campagne de masse devrait débuter le plus rapidement possible pour réduire le risque de survenue de nouveaux cas.
2. La population visée est l'ensemble des personnes qui résident dans la RSS 02 ou qui fréquentent un établissement d'enseignement situé dans cette RSS et qui sont âgées entre 2 mois et 20 ans. Les enfants nés avant le 1^{er} janvier 2015 seront éligibles à la vaccination, de même que ceux âgés de 20 ans et moins à la date du début de la campagne. Cette recommandation est basée sur l'incidence des IIM-B dans cette RSS au cours des 8 dernières années avec une concentration de cas chez les 20 ans et moins. Cette approche est celle qui a le plus de chance d'induire une protection de groupe. La population âgée entre 21 et 24 ans peut être responsable d'une partie de la transmission du méningocoque dans la population. Toutefois, les taux d'incidence sont plus faibles dans ce groupe d'âge et on anticipe des difficultés à obtenir une couverture vaccinale élevée. C'est pourquoi on n'envisage pas de les inclure dans la campagne de vaccination.

3. Le calendrier de vaccination recommandé est celui approuvé par Santé Canada, à savoir 4 doses pour les enfants âgés entre 2 et 5 mois au moment de la première dose, 3 doses pour ceux âgés entre 6 et 11 mois et 2 doses après cet âge. Un calendrier comportant seulement 3 doses a été préconisé au Royaume-Uni dans un contexte d'un calendrier régulier accéléré de vaccination des nourrissons avec des vaccins offerts à 2, 3 et 4 mois. Au moment de la rédaction de cet avis, nous ne disposons d'aucune donnée comparant les réponses immunitaires d'un calendrier à 2, 4, 6 et 12 mois (celui approuvé) et d'un calendrier à 2, 4, 12 mois.
4. L'intervalle minimal à respecter entre 2 doses est de 2 mois et pour optimiser la réponse immunitaire chez les individus âgés d'un an et plus, un intervalle de l'ordre de 4 à 6 mois est recommandé.
5. Finalement, l'utilisation prophylactique de l'acétaminophène est recommandée en respectant les doses appropriées pour l'âge et le poids et en donnant si possible la première dose non pas avant, mais bien dans les heures qui suivent l'administration du vaccin pour diminuer le risque de perturber la réponse immunitaire.

Pour les autres RSS du Québec, la surveillance épidémiologique rehaussée doit se poursuivre, afin d'analyser les tendances et, le cas échéant, de nouvelles recommandations concernant l'utilisation du vaccin 4CMenB pourront être émises. Depuis 2006, les taux d'incidence des IIM-B dans la RSS de la Capitale-Nationale (RSS 03) sont significativement plus élevés que la moyenne provinciale, mais sont environ moitié moindres que dans la RSS 02, soit de 5,2 par 100 000 chez les 20 ans. Dans la région de Chaudière-Appalaches (RSS 12), une incidence particulièrement élevée a été observée en 2007, mais depuis lors, les taux sont comparables à la moyenne provinciale.

Le complexe clonal ST-269 qui est responsable de l'augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoques au Québec est présent dans l'ensemble du territoire du Québec et il n'est plus envisageable de limiter l'extension géographique de ce clone en vaccinant uniquement dans quelques RSS.

Compte tenu du coût anticipé du vaccin, de sa réactogénicité plus élevée chez les nourrissons et de la faible acceptabilité des injections multiples, une priorité de recherche consisterait à comparer la réponse immunitaire avec un calendrier comportant 4 (2, 4, 6, 12 mois) et 3 doses (2, 4, 12 mois) de 4CMenB.

La question de la coadministration du vaccin 4CMenB avec d'autres vaccins qui figurent dans le calendrier de vaccination des enfants au Québec pourrait entraîner une diminution de la réponse immunitaire à certains antigènes vaccinaux. Au moment de la rédaction de cet avis, on ne possède pas de données concernant la coadministration du 4CMenB avec les vaccins VPC-13 et MenC conjugué. La question de la coadministration devra faire l'objet d'un examen minutieux durant la campagne. D'autres mesures d'évaluation sont également abordées dans le présent avis et seront développées le cas échéant.

Par ailleurs, le CIQ continuera ses travaux pour émettre une recommandation sur la pertinence d'inclure ce vaccin dans le cadre d'un programme d'immunisation de routine.

RÉFÉRENCES

- 1 Gilca, R., Deceuninck, G., Lefebvre, B., Tsang, R., Amini, R., Gilca, V., *et al.* The changing epidemiology of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1991-2011: potential implications of emergence of new strains. *PLoS One*. 2012;7(11):e50659.
- 2 Law, D. K. S., Lorange, M., Ringuette, L., Dion, R., Giguère, M., Henderson, A. M., *et al.* Invasive Meningococcal Disease in Quebec, 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):2743-2749.
- 3 Holst, J., Oster, P., Arnold, R., Tatley, M. V., Naess, L. M., Aaberge, I. S., *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.
- 4 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.
- 5 Novartis Pharmaceutical Canada Inc. BEXSERO® Multicomponent Meningococcal B Vaccine (recombinant, absorbed). Québec: Novartis Pharmaceutical Canada Inc, 2013, 46 p.
- 6 Bettinger, J. A., Scheifele, D. W., Halperin, S. A., Vaudry, W., Findlow, J., Borrow, R., *et al.* Diversity of Canadian meningococcal serogroup B isolates and estimated coverage by an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). *Vaccine*. 2013;32(1):124-30.
- 7 Harrison, L. H., Trotter, C. L., Ramsay, M. E. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2:B51-63.
- 8 Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Mise à jour sur l'utilisation des vaccins conjugués quadrivalents contre le méningocoque. Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC). 2013;39(DCC-1):43 p.
- 9 Viner, R. M., Booy, R., Johnson, H., Edmunds, W. J., Hudson, L., Bedford, H., *et al.* Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):774-83.
- 10 Sadarangani, M., Pollard, A. J. Serogroup B meningococcal vaccines-an unfinished story. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(2):112-24.
- 11 Santolaya, M. E., O'Ryan, M. L., Valenzuela, M. T., Prado, V., Vergara, R., Munoz, A., *et al.* Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24.

- 12 Jacobson, R. M., Jackson, L. A., Reisinger, K., Izu, A., Odrjijn, T., Dull, P. M. Antibody persistence and response to a booster dose of a quadrivalent conjugate vaccine for meningococcal disease in adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(4):e170-7.
- 13 Lucidarme, J., Gilchrist, S., Newbold, L. S., Gray, S. J., Kaczmarski, E. B., Richardson, L., *et al.* Genetic distribution of noncapsular meningococcal group B vaccine antigens in *Neisseria lactamica*. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(9):1360-9.
- 14 European Commission. Annexe 1 Summary of product characteristics [On line] http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130114125155/anx_125155_en.pdf (page accessed November 22, 2013).
- 15 Gossger, N., Snape, M. D., Yu, L. M., Finn, A., Bona, G., Esposito, S., *et al.* Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(6):573-82.
- 16 Galloway, Y., Stehr-Green, P., McNicholas, A., O'Hallahan, J. 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.
- 17 Holst, J., Feiring, B., Fuglesang, J. E., Hoiby, E. A., Nokleby, H., Aaberge, I. S., *et al.* Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Vaccine.* 2003;21(7-8):734-7.
- 18 Ramsay, M. E., Andrews, N. J., Trotter, C. L., Kaczmarski, E. B., Miller, E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ.* 2003;326(7385):365-6.
- 19 Delbos, V., Lemee, L., Benichou, J., Berthelot, G., Deghmane, A. E., Leroy, J. P., *et al.* Impact of MenBvac, an outer membrane vesicle (OMV) vaccine, on the meningococcal carriage. *Vaccine.* 2013;31(40):4416-20.
- 20 Holmes, J. D., Martin, D., Ramsay, C., Ypma, E., Oster, P. Combined administration of serogroup B meningococcal vaccine and conjugated serogroup C meningococcal vaccine is safe and immunogenic in college students. *Epidemiol Infect.* 2008;136(6):790-9.
- 21 Gilca, R., De Wals, P., Costa, J.-A., Nolan, S. M., Eiden, J., Pregaldien, J. L., *et al.* Longitudinal study of *Neisseria meningitidis* oropharyngeal carriage in adolescents and young adults in Québec City, Canada. 12th EMGM 2013, Bad Loipersdorf, 17-19 September 2013.
- 22 Zhou, J., Lefebvre, B., Deng, S., Gilca, R., Deceuninck, G., Law, D. K., *et al.* Invasive Serogroup B *Neisseria meningitidis* in Quebec, Canada, 2003-2010: persistence of the ST-269 clone since it first emerged in 2003. *J Clin Microbiol.* 2012;50(5):1545-51.

- 23 Bettinger, J., Scheifele, D., Halperin, S., *et al.* Estimated coverage of Canadian Meningococcal B isolates by a meningococcal serogroup B vaccine. Poster session presented at: 5th Vaccine and ISV Annual Global Congress. 2011, October 2-4: Seattle, WA, USA.
- 24 Frosi, G., Biolchi, A., Sapio, M. L., Rigat, F., Gilchrist, S., Lucidarme, J., *et al.* Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine*. 2013;31(43):4968-74.
- 25 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.
- 26 Vesikari, T., Esposito, S., Prymula, R., Ypma, E., Toneatto, D., Dull, P., *et al.* Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet*. 2013;381:825-835.
- 27 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. Poster session presented at: 17th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC). 2010, September 11-16: Banff, AB, Canada.
- 28 Vesikari, T., Prymula, R., Liese, J., Kollaritsch, H., Bona, G., Kimura, A., *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. 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). 2011, June 7-11: The Hague, Netherlands.
- 29 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). 2011, June 7-11: The Hague, Netherlands.
- 30 Martin, N. G., Snape, M. D., Robinson, H., *et al.* 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). 2012, September 9-14: Wurzburg, Germany.
- 31 Philip, J., Snape, M. D., Robinson, H., *et al.* Bactericidal antibody persistence two years following meningococcal b vaccination at 6, 8 and 12 months in 40 month old children. Poster session presented at: 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), 2012, May 8-12: Thessaloniki, Greece.

- 32 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.
- 33 Stehr-Green, P., Radke, S., Kieft, C., Galloway, Y., McNicholas, A., Reid, S. The risk of simple febrile seizures after immunisation with a new group B meningococcal vaccine, New Zealand. *Vaccine*. 2008;26(6):739-42.
- 34 Newburger, J. W., Takahashi, M., Gerber, M. A., Gewitz, M. H., Tani, L. Y., Burns, J. C., *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110(17):2747-71.
- 35 Bajolle, F., Laux, D. [Kawasaki disease: what you need to know]. *Arch Pediatr*. 2012;19(11):1264-8.
- 36 Kimura, A., Toneatto, D., Kleinschmidt, A., Wang, H., Dull, P. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(3):483-6.
- 37 European Medicines Agency. European public assessment report for Bexsero. Available online : ema.europa.eu/Find_medicine/Human_Medicines/European_public_assessment_reports (page accessed April 12, 2013)
- 38 De Wals, P., Dionne, M., Douville-Fradet, M., Boulianne, N., Drapeau, J., De Serres, G. Impact of mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada. *Bull WHO*. 1996;74(4):407-411.
- 39 De Wals, P., Deceuninck, G., De Serres, G., Boivin, J. F., Duval, B., Remis, R., *et al.* Effectiveness of serogroup C meningococcal polysaccharide vaccine: results from a case-control study in quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;40(8):1116-22.
- 40 De Wals, P., Deceuninck, G., Boulianne, N., De Serres, G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2004;292(20):2491-4.
- 41 Campbell, H., Andrews, N., Borrow, R., Trotter, C., Miller, E. 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.
- 42 De Wals, P., Deceuninck, G., Lefebvre, B., Boulianne, N., De Serres, G. Effectiveness of Serogroup C Meningococcal Conjugate Vaccine: A 7-Year Follow-up in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):566-9.
- 43 Christensen, H., Hickmana, M., Edmunds, W. J., Trotter, C. L. Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: Aneconomic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine*. 2013;31(23):2638-2646.

- 44 De wals, P., Coudeville, L., Trottier, P., Chevat, C., Erickson, L. J., Nguyen, V. H. Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: A cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2007;25:5433-40.
- 45 CBG Health Research Limited. Evaluation of meningococcal B immunisation national roll-out, 2006, 221 p.
- 46 Bedford, H., Lansley, M. More vaccines for children? Parents' views. *Vaccine*. 2007;25(45):7818-23.
- 47 Watson, P. B., 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.
- 48 Bland, M., Clear, G. M., 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):30-38.
- 49 Bakhache, P., Rodrigo, C., Davie, S., Ahuja, A., Sudovar, B., Crudup, T., *et al.* Health care providers' and parents' attitudes toward administration of new infant vaccines - a multinational survey. *European Journal of Pediatrics*. 2013;172:485-492.
- 50 Dubé, E., Defay, F., Sauvageau, C., Lavoie, F., Gilca, V. Priorités en vaccination chez les professionnels de la santé du Québec. Données non publiées. 2010.
- 51 Cohen, R., Levy, C., Bechet, S., Elbez, A., Corrad, F. How pediatricians and GP consider the implementation of meningococcal B vaccination in France? *Arch Pediatr*. 2012;19(12):1379-1385.
- 52 Fisher, W., Bettinger, J., Gilca, V., Sampalis, J., Brown, V., Yaremko, J., *et al.* Understanding Parental Acceptance of a Novel Meningococcal Serogroup B Vaccine for Infants. 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Milan, Italy, May 28-June 1, 2013.
- 53 Marshall, H., Clarke, M., Sullivan, T. Parental and community acceptance of the benefits and risks associated with meningococcal B vaccines. *Vaccine*. 2013;32(3):338-44.
- 54 Lagarde, F. Summary of Public Opinion on Immunization in Canada: Public Health Agency of Canada, 2005, 19 p.
- 55 Comité sur l'immunisation du Québec. Pertinence de l'introduction du vaccin méningococcique conjugué dans le calendrier régulier d'immunisation au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2002, 16 p.
- 56 Ekos Research Associates Inc. Survey of Parents on Key Issues Related to Immunization. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2011, 53 p. + Appendix.
- 57 Freed, G. L., Clark, S. J., Butchart, A. T., Singer, D. C., Davis, M. M. Parental vaccine safety concerns in 2009. *Pediatrics*. 2010;125(4):654-9.

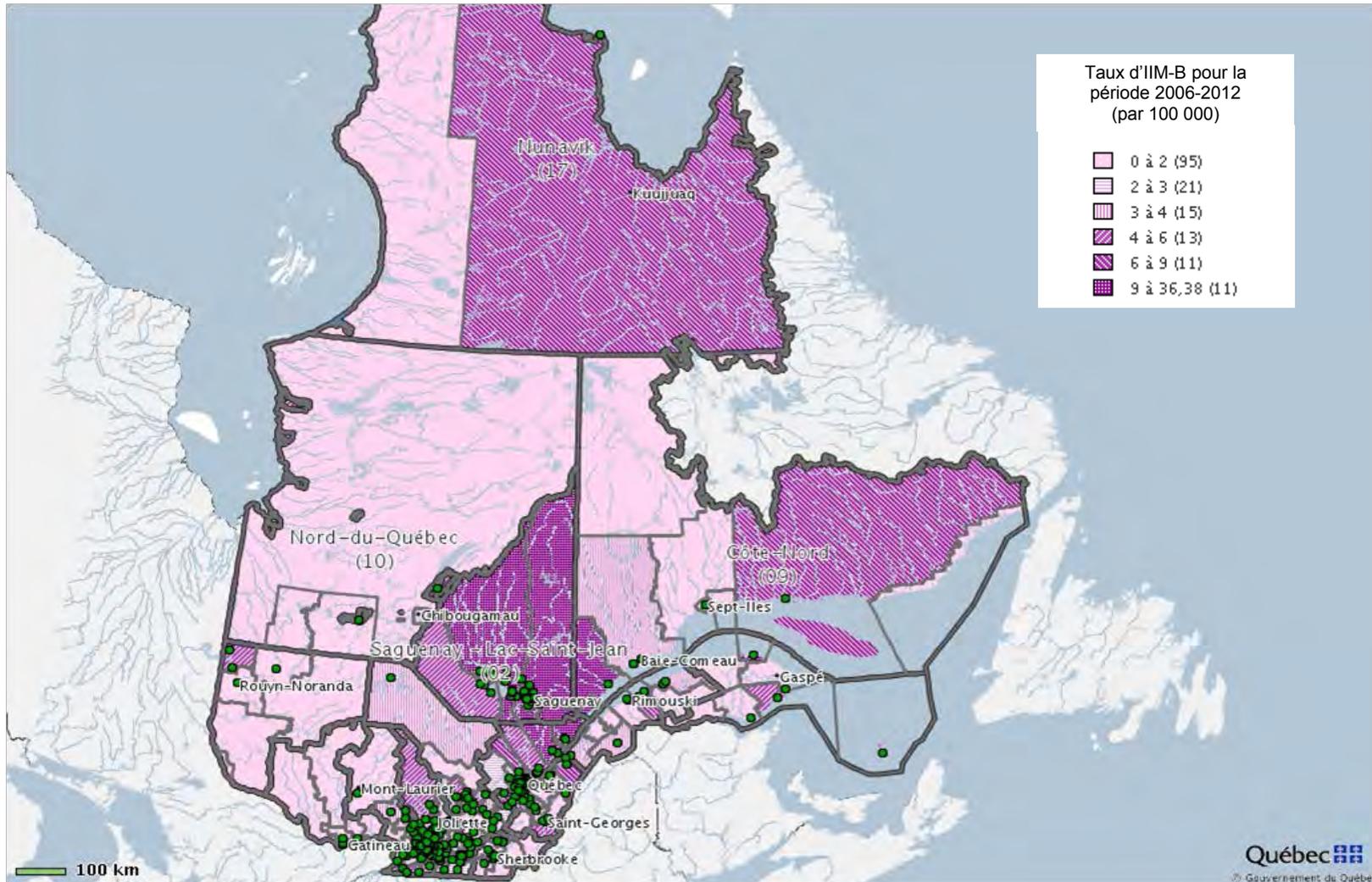
- 58 Dionne, M., Boulianne, N., Duval, B., Lavoie, F., Laflamme, N., Carsley, J., *et al.* Manque de conviction face à la vaccination chez certains vaccinoteurs québécois. *Rev can santé publique*. 2001;92(2):100-104.
- 59 De Wals, P. Meningococcal C vaccines: the Canadian experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(12 Suppl):S280-4.
- 60 Gust, D. A., Darling, N., Kennedy, A., Schwartz, B. Parents with doubts about vaccines: which vaccines and reasons why. *Pediatrics*. 2008;122(4):718-25.
- 61 Dubé, E., Defay, F., Kiely, M., Guay, M., Boulianne, N., Sauvageau, C., *et al.* Vaccine hesitancy: attitudes of parents and health care workers. Poster presentation. 10th Canadian Immunization Conference, Vancouver, December 3-5, 2012.
- 62 Ministère de la Santé et des Services sociaux. Bilan de la campagne de vaccination contre les infections à méningocoque du 24 septembre 2001 au 31 janvier 2002. Québec: Ministère de la Santé et des Services sociaux, Direction de la protection de la santé publique, 2004, 72 p.
- 63 Verweij, M., Dawson, A. Ethical principles for collective immunisation programmes. *Vaccine*. 2004;22:31-22-3126.
- 64 Cooper, L. Z., Larson, H. J., Katz, S. L. Protecting public trust in immunization. *Pediatrics*. 2008;122(1):149-53.
- 65 Ministère de la Santé et des Services sociaux. (2013). Protocole d'immunisation du Québec. 6e édition : Ministère de la Santé et des Services sociaux. 485 p.
- 66 Thibault-Paquin, L., Auger, D., Bourdages, J., Dubuque, J., Hudon, N., Markowski, F., *et al.* Bilan de la Direction générale de la santé publique de la vaccination contre la grippe pandémique A(H1N1) 2009 - Du 22 octobre au 18 décembre 2009: Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2011, 94 p.
- 67 British Columbia Centre for Disease Control. Percent of two-years olds with up-to-date immunizations. Available online: www.bccdc.org (page accessed April 10, 2013)
- 68 Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D., Ouakki, M., De Serres, G., Guay, M., *et al.* Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2012. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2013, 195 p.
- 69 Adams, M., Jasani, B., Fiander, A. Human papilloma virus (HPV) prophylactic vaccination: Challenges for public health and implications for screening. *Vaccine*. 2007;25(16):3007-13.
- 70 Guay, M., Clouâtre, A.-M., Blackburn, M., Baron, G., De Wals, P., Roy, C., *et al.* Effectiveness and cost comparison of two strategies for hepatitis B vaccination of schoolchildren. *Can J Public Health*. 2003;94(1):64-67.
- 71 Christensen, H., May, M., Bowen, L., Hickman, M., Trotter, C. L. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):853-61.

ANNEXE A

**CARTES GÉOGRAPHIQUES DU QUÉBEC AVEC LES TAUX D'IIM-B
POUR LA PÉRIODE 2006-2012 (PAR 100 000)**

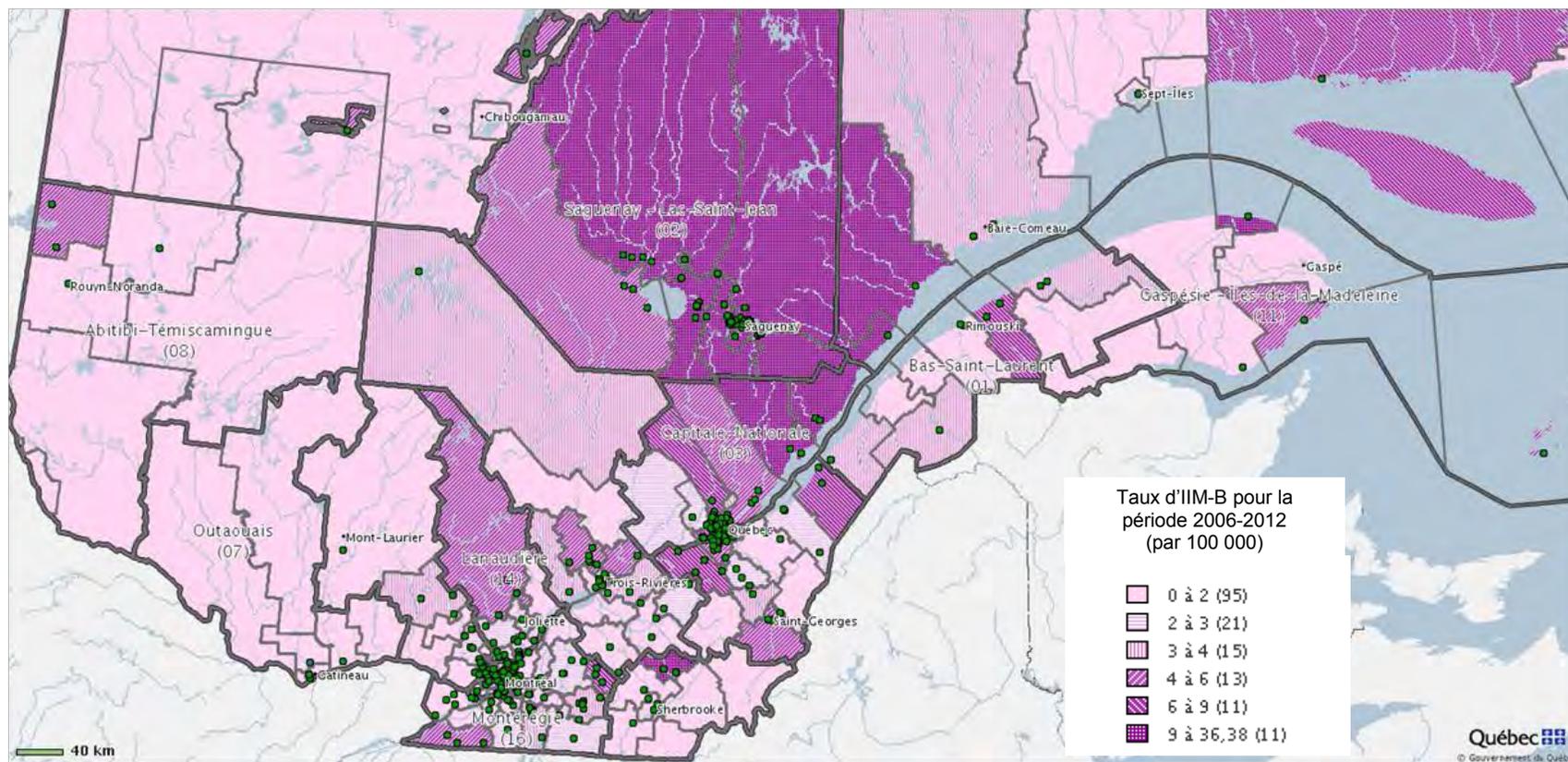
CARTES GÉOGRAPHIQUES DU QUÉBEC AVEC LES TAUX D'INCIDENCE PAR 100 000 D'IIM-B POUR LA PÉRIODE 2006-2012

Annexe A-1



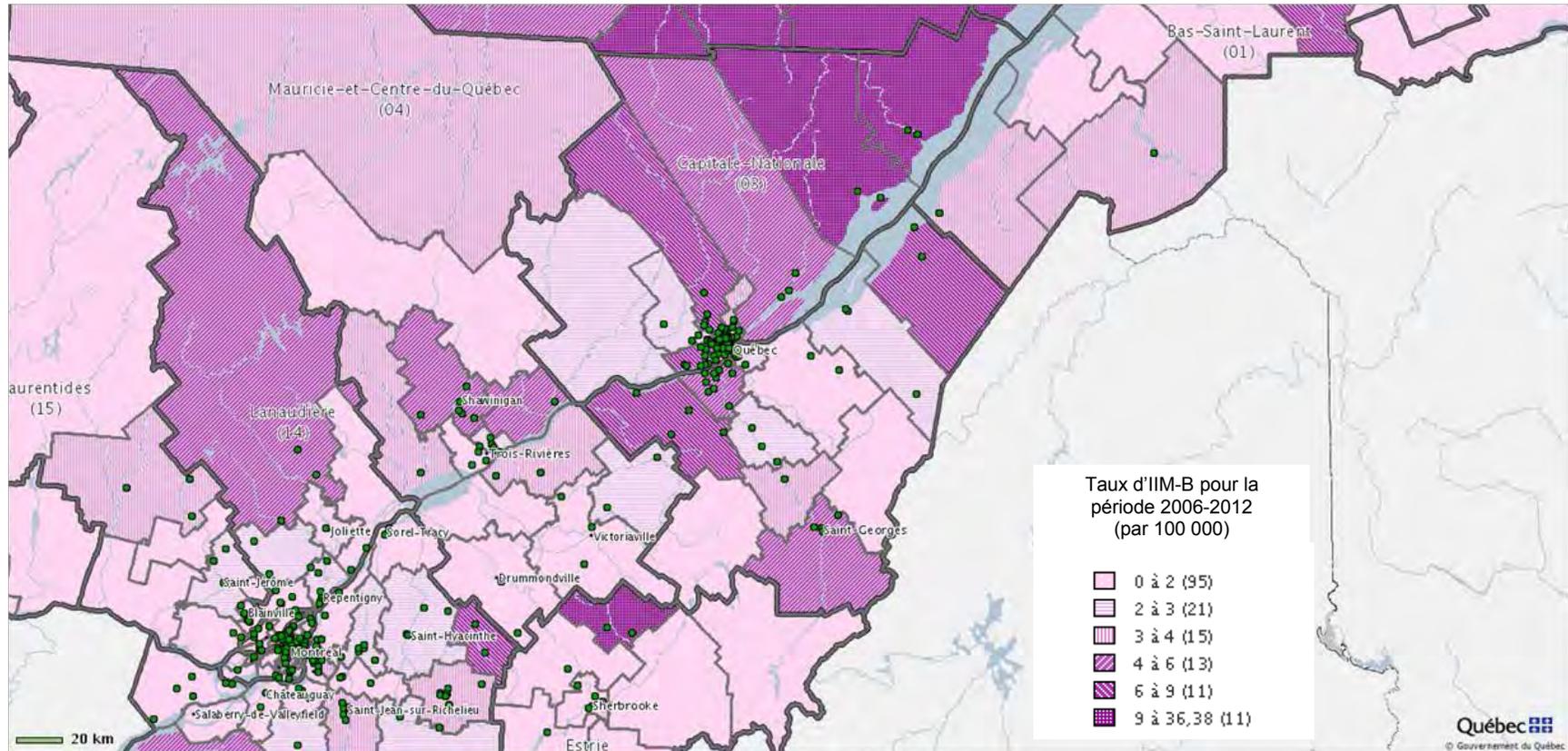
CARTES GÉOGRAPHIQUES DU QUÉBEC AVEC LES TAUX D'INCIDENCE PAR 100 000 D'IIM-B POUR LA PÉRIODE 2006-2012 (SUITE)

Annexe A-2



CARTES GÉOGRAPHIQUES DU QUÉBEC AVEC LES TAUX D'INCIDENCE PAR 100 000 D'IIM-B POUR LA PÉRIODE 2006-2012 (SUITE)

Annexe A-2



ANNEXE B

COMPOSITION DU VACCIN 4CMENB

COMPOSITION DU VACCIN 4CMENB

Le vaccin est disponible sous la forme d'une suspension injectable en seringue unidose préremplie.

Chaque dose (0,5 ml) du vaccin contient :

- 50 microgrammes de protéine de fusion recombinante NHBA de *Neisseria meningitidis* groupe B*;
- 50 microgrammes de protéine recombinante NadA de *Neisseria meningitidis* groupe B*;
- 50 microgrammes de protéine de fusion recombinante fHbp de *Neisseria meningitidis* groupe B*;
- 25 microgrammes de vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B, souche NZ98/254 mesurée en tant que proportion de l'ensemble des protéines contenant l'antigène PorA P1.4.

* NHBA - antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria*, NadA - adhésine A de *Neisseria*, fHbp - protéine de liaison du facteur H.

Les protéines incluses dans le vaccin sont produites dans des cellules d'*E. coli* par la technique de l'ADN recombinant. Toutes les composantes actives du vaccin sont adsorbées sur hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al³⁺).

Le vaccin contient aussi du chlorure de sodium, de l'histidine, du saccharose et de l'eau pour préparations injectables. Le vaccin ne contient pas d'agents infectieux.

La kanamycine est utilisée au début du procédé de fabrication et est éliminée au cours des étapes ultérieures de la fabrication. Les taux de kanamycine éventuellement détectables dans le vaccin final sont inférieurs à 0,01 microgramme par dose.

Comme pour tout vaccin, il est possible que la vaccination avec 4CMenB ne confère pas une protection chez toutes les personnes vaccinées. Comme les souches circulantes de méningocoque B expriment les antigènes inclus dans le vaccin à des niveaux différents, certaines souches qui les expriment à des taux insuffisants risquent de ne pas être tuées par les anticorps produits par la vaccination. Le vaccin n'est pas conçu pour le traitement.

ANNEXE C

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI DU VACCIN 4CMENB

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI DU VACCIN 4CMENB[5]

Le vaccin 4CMenB ne devrait être administré que par voie intramusculaire. La vaccination doit être reportée chez les sujets souffrant de maladie fébrile grave. Le vaccin ne doit pas être administré aux personnes souffrant d'une thrombocytopénie ou un autre trouble de la coagulation, à moins que le bénéfice potentiel ne soit clairement supérieur aux risques liés à l'administration.

Une élévation de la température corporelle peut survenir à la suite de la vaccination, surtout chez les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans. L'administration d'acétaminophène à titre prophylactique pendant et juste après la vaccination peut réduire l'incidence et la sévérité des conditions fébriles post-vaccinales.

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de 4CMenB chez les sujets immunodéprimés. Chez les patients immunodéprimés ou souffrant d'une maladie chronique, la vaccination peut ne pas entraîner une réponse immunitaire protectrice.

Lors de l'administration des doses de primovaccination chez des grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins), en particulier chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire, il existe un risque potentiel d'apnée. Cependant, en raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée en cas de risque accru pour la maladie. Dans le cas de vaccination des nourrissons prématurés, une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 heures devrait être prise en compte.

Le capuchon de la seringue peut contenir du latex de caoutchouc naturel. Le rapport bénéfices/risques doit être évalué avant d'administrer ce vaccin à des sujets présentant des antécédents connus d'hypersensibilité au latex. Le risque potentiel du vaccin pour les femmes enceintes reste inconnu.

Aucune information n'est disponible sur la sécurité du vaccin chez la femme et son enfant pendant l'allaitement. Cependant, dans les études de toxicité sur les animaux, aucun signe de toxicité maternelle ou fœtale et aucun effet sur la grossesse, le comportement maternel, la fécondité de la femelle ni chez le développement postnatal n'ont été observés.

ANNEXE D

**CALENDRIERS DE VACCINATION RECOMMANDÉS
PAR LE FABRICANT DU VACCIN 4CMENB**

CALENDRIERS DE VACCINATION RECOMMANDÉS PAR LE FABRICANT DU VACCIN 4CMENB[5]³

Âge	Nombre de doses pour la primovaccination	Intervalles minimales entre les doses	Rappel
De 2 à 5 mois	3 doses	1 mois	Une dose entre 12 et 23 mois
De 6 à 11 mois	2 doses	2 mois	Une dose au cours de la 2 ^e année de vie avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la primovaccination et la dose de rappel
De 12 à 23 mois	2 doses	2 mois	Besoin non établi
De 2 à 10 ans	2 doses	2 mois	Besoin non établi
De 11 à 17 ans	2 doses	1 mois	Besoin non établi

³ Note : il est possible que le C CNI recommande des calendriers différents de ceux recommandés par le fabricant.

ANNEXE E

RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE SUR LES OPINIONS DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ DU QUÉBEC QUANT À UN ÉVENTUEL PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LE MÉNINGOCOQUE DE SÉROGROUPE B

RÉSULTATS DE L'ENQUÊTE SUR LES OPINIONS DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ DU QUÉBEC QUANT À UN ÉVENTUEL PROGRAMME DE VACCINATION CONTRE LE MÉNINGOCOQUE DE SÉROTYPE B

Tableau 11 Résultats pour le volet sur l'introduction d'un programme de vaccination contre le méningocoque de sérotype B

Perception que les connaissances sur le vaccin contre le méningocoque B sont suffisantes				
Groupes de professionnels	Plutôt en accord (%)	En accord (%)	Fortement en accord (%)	Total (%) En accord / Fortement en accord
Infirmières	8	9	9	18
Omnipraticiens	7	2	5	7
Professionnels de la santé publique	19	6	6	12
Pédiatres	20	17	13	30
Perception que les infections à méningocoque de sérotype B sont graves				
Groupes de professionnels	Plutôt en accord (%)	En accord (%)	Fortement en accord (%)	Total (%) En accord / Fortement en accord
Infirmières	29	39	27	66
Omnipraticiens	24	41	33	74
Professionnels de la santé publique	9	46	43	89
Pédiatres	7	25	65	90
Perception de la fréquence des infections à méningocoque de sérotype B en l'absence de vaccination				
Groupes de professionnels	Plutôt en accord (%)	En accord (%)	Fortement en accord (%)	Total (%) En accord / Fortement en accord
Infirmières	36	33	11	44
Omnipraticiens	33	18	7	25
Professionnels de la santé publique	31	31	14	45
Pédiatres	29	29	15	44
Perception que les infections à méningocoque de sérotype B causent un fardeau important pour le système de santé en l'absence de vaccination				
Groupes de professionnels	Plutôt en accord (%)	En accord (%)	Fortement en accord (%)	Total (%) En accord / Fortement en accord
Infirmières	34	39	12	51
Omnipraticiens	37	26	12	38
Professionnels de la santé publique	42	36	11	47
Pédiatres	26	38	20	58

Tableau 11 Résultats pour le volet sur l'introduction d'un programme de vaccination contre le méningocoque de sérotype B (suite)

Intention de recommander un vaccin contre le méningocoque de sérotype B s'il faisait partie du programme universel				
Groupes de professionnels	Plutôt en accord (%)	En accord (%)	Fortement en accord (%)	Total (%) En accord / Fortement en accord
Infirmières	21	30	41	71
Omnipraticiens	20	26	52	78
Professionnels de la santé publique	10	29	62	91
Pédiatres	3	14	82	96

Tableau 12 Priorité à accorder au programme de vaccination contre le méningocoque de sérotype B

Parmi 7 nouveaux programmes*, priorité à accorder à un vaccin contre le méningocoque de sérotype B							
Groupes de professionnels	1 ^{er} (%)	2 ^e (%)	3 ^e (%)	4 ^e (%)	5 ^e (%)	6 ^e (%)	7 ^e (%)
Infirmières	11	25	13	18	13	11	8
Omnipraticiens	12	30	14	12	14	10	9
Professionnels de la santé publique	39	36	6	12	5	0	0
Pédiatres	33	32	11	8	5	7	5

* Outre le méningocoque de sérotype B, les questions portaient sur les nouveaux programmes suivants : rotavirus, zona, méningocoque de sérotypes A,C,Y,W135, élargissement du programme de vaccination contre les VPH aux femmes 18-26 ans, aux garçons 9-18 ans, aux hommes 18-26 ans.

ANNEXE F

SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

SYNTHÈSE DES DÉCLARATIONS DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Déclaration des avantages financiers reçus, par les membres du C IQ dans les trois dernières années, de Novartis dont le vaccin contre les infections à méningocoque B vient d'être homologué et de Pfizer qui a aussi un vaccin contre le méningocoque B en développement.

Ont déclaré n'avoir reçu aucun avantage financier :

Dominique Biron, François Boucher, Nicole Boulianne, Marjolaine Brideau, Yen-Giang Bui, Alex Carignan, Gaston De Serres, Charles Frenette, Hélène Gagné, Maryse Guay, Catherine Guimont, Monique Landry, Céline Rousseau, Chantal Sauvageau et Bruno Turmel.

Ont déclaré avoir reçu des remboursements de frais de déplacement ou d'inscription à des congrès ou réunions :

Philippe De Wals, Marc Dionne et Vladimir Gilca.

Ont déclaré avoir reçu des honoraires de conférenciers ou de consultations :

Marc Lebel.

Ont déclaré que leur institution ont reçu du financement pour des projets de recherche ou d'études cliniques pour lesquels ils étaient chercheurs :

Philippe De Wals, Marc Dionne, Caroline Quach et Bruce Tapiero.

Tel que demandé, les membres qui ont déclaré avoir reçu des avantages financiers ont indiqué l'ampleur des montants et leur provenance.

À la lumière des déclarations reçues, il a été estimé qu'aucun des membres du comité était dans une situation de conflit d'intérêt qui l'empêcherait de participer aux discussions et à l'adoption de cet avis du C IQ sur l'utilisation du vaccin contre les infections à méningocoque B.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

