

Information médicale

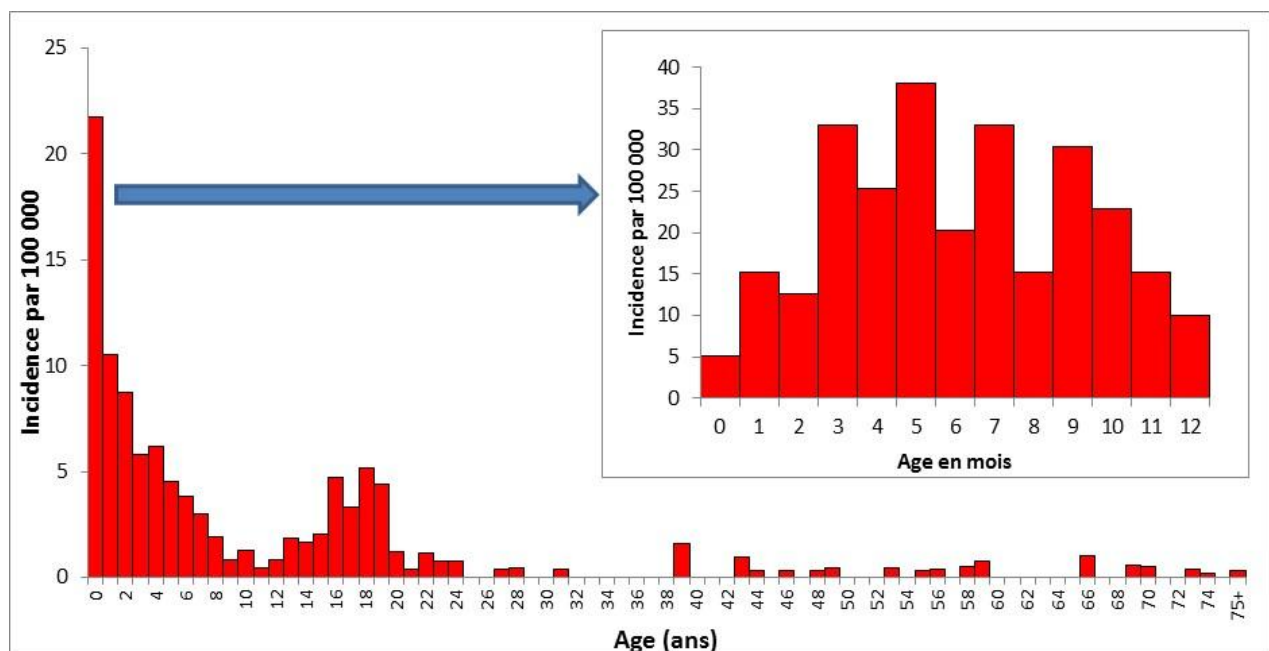
Le nouveau vaccin contre le méningocoque B évalué par le KCE

Les infections invasives à méningocoques, rares mais graves

Les infections invasives à méningocoque (IIM), causées par *Neisseria meningitidis*, se manifestent principalement sous forme de méningite ou de septicémie. Celles-ci peuvent s'accompagner d'un choc septique, d'un purpura fulminans, et de séquelles à long terme (10-20% des cas) comme la perte d'audition (3-10%) et les amputations (1-4%). L'évolution est fatale dans 5-10% des cas, le plus souvent dans les 24 heures.

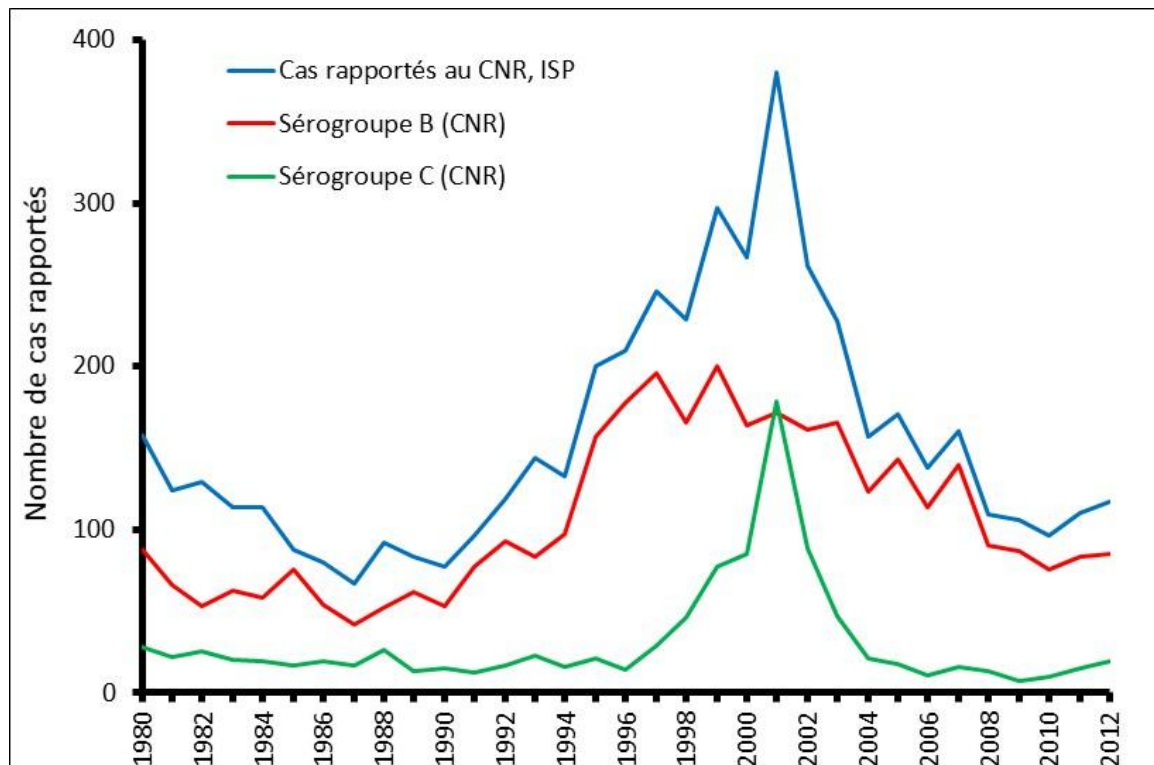
L'IIM est une maladie relativement rare en Europe, d'autant plus que son incidence a chuté depuis une dizaine d'années dans toute l'Europe. En Belgique, environ 180 cas d'IIM sont hospitalisés chaque année (2009-2010). Le typage des souches au Centre National de Référence (Institut Scientifique de Santé Publique) montre que le sérotype B est le plus fréquent chez nous (environ 80% des cas). Il est responsable d'environ 140 cas (incidence de 1,3 pour 100 000) et six décès par an.

Figure 1 : Incidence des infections invasives à méningocoque du sérotype B, par année d'âge, 2009-10 (Sources : Résumés Hospitaliers Minimum et Centre National de Référence, ISP).



Cette incidence connaît cependant d'importantes fluctuations dans le temps, ce qui rend difficile la prédiction des tendances futures : le sérotype B a triplé entre le début et la fin des années nonante pour ensuite diminuer de moitié entre 2003 et 2012 ; la cause en est inconnue. Les enfants de moins de cinq ans sont les plus touchés : ils représentent la moitié des cas et un tiers des décès ; l'incidence dépasse les 20 cas pour 100 000 chez les moins d'un an et le pic se situe à cinq mois d'âge (entre trois et sept mois). Un pic moins élevé est observé parmi les adolescents.

Figure 2 : Nombre de cas rapportés au Centre National de Référence (CNR), 1980-2012.



Le méningocoque se transmet principalement par le portage sain de *N. meningitidis* au niveau du pharynx. Ce portage est peu fréquent chez les jeunes enfants (<5%) et le plus élevé chez les adolescents et les jeunes adultes (20-30 %) qui jouent donc un rôle important dans la transmission.

Une urgence de santé publique

Bien que rare, l'IIM est considérée comme une urgence de santé publique. Elle peut non seulement tuer des jeunes enfants en moins de 24 heures mais elle augmente également la transmission parmi les contacts d'un cas, par augmentation du portage : le taux d'attaque parmi les contacts proches d'un cas atteignait 4 à 7 cas par 1000 dans une ancienne étude belge. Ce phénomène peut mener à des cas groupés ou des petits foyers dans des collectivités, comme les écoles. Tout cas suspect ou confirmé doit donc être déclaré aux inspecteurs des Communautés dans les 24 heures, afin qu'ils puissent prendre les mesures nécessaires c'est-à-dire l'identification des contacts proches et l'administration rapide à ceux-ci de prophylaxie antibiotique pour éradiquer le portage.

Un nouveau type de vaccin

Des vaccins contre d'autres sérogroupe existent depuis longtemps, ciblant les polysaccharides capsulaires, conjugués ou pas. En Belgique, le vaccin conjugué contre le sérogroupe C a été introduit dans le calendrier vaccinal des nourrissons en 2002. Cette vaccination, accompagnée de campagnes de rattrapage ciblant les enfants, a été suivie d'une chute notable de la maladie dans tous les groupes d'âge, y compris ceux non-vaccinés. Cet effet sur les non-vaccinés résulte d'un effet indirect de la vaccination via une réduction du portage et donc de la transmission (immunité de groupe).

Le développement d'un vaccin contre le sérotype B s'est révélé complexe car les composants de sa capsule partagent certaines similarités avec des protéines des neurones humains, et n'induisent alors qu'une faible réponse immunitaire. Bexsero (4CMenB) est le premier vaccin multivalent contre le sérotype B ; il a reçu son autorisation de mise sur le marché de la Commission européenne en janvier 2013 pour la prévention de ce sérotype. Il est produit par Novartis sur base d'une nouvelle méthodologie, la « vaccinologie inverse », dans laquelle la connaissance du génome du méningocoque a permis d'identifier les antigènes qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire. 4CMenB comprend quatre composants : trois protéines (fHbp, NadA et NHBA) et un composant de la membrane externe (OMV). Ce vaccin protéique est le premier de ce type.

Marqueurs indirects d'efficacité

L'IIM étant rare, des études d'efficacité clinique n'ont pu être menées et 4CMenB a été approuvé sur la base d'un marqueur indirect de protection, le taux d'anticorps bactéricides du sérum (SBA). Le SBA (titre $\geq 1:4$) a montré une corrélation avec la protection clinique dans plusieurs études sur les vaccins contre le sérotype C et les vaccins OMV. Mais cela n'a pas encore été établi pour les autres antigènes du 4CMenB. Parmi les nourrissons complètement vaccinés avec 4CMenB (à 2, 4 and 6 mois + rappel), plus de 95% d'entre eux ont développé une réponse SBA contre chaque antigène. Cependant, cette réponse immunitaire diminuait rapidement dans le temps et rejoignait celle des sujets non vaccinés après 12-28 mois pour trois des quatre antigènes; la nécessité de doses de rappel ultérieures doit encore être établie. Il est difficile de traduire ces réponses spécifiques à chaque antigène en degré de protection contre l'ensemble des souches B, vu la diversité antigénique des souches invasives.

Les antigènes de 4CMenB étaient exprimés par 78% de souches B européennes analysées en 2007-2008, mais cette proportion varie d'un pays à un autre et ne peut être estimée qu'à l'aide d'une technique développée par Novartis (le typage antigénique des méningocoques ou MATS). Malheureusement, le MATS n'a pas été mis à la disposition de notre pays par le fabricant du vaccin et nous ne connaissons donc pas encore la proportion de souches couvertes par le vaccin en Belgique. Les prédictions de protection doivent donc se baser sur une série d'hypothèses.

L'effet potentiel d'un vaccin sur le portage - et donc sur la transmission - est essentiel pour la prise de décision au niveau santé publique. Cet effet, bien démontré avec les vaccins conjugués, est inconnu pour les vaccins protéiques. Un essai clinique n'a pas pu démontrer d'effet significatif de 4CMenB sur le portage du sérotype B chez des étudiants anglais mais suggère qu'un effet sur l'acquisition du portage est possible.

Les études cliniques ont aussi montré que l'administration de 4CMenB est suivie de fièvre chez une grande proportion des nourrissons vaccinés, en particulier lors d'administration concomitante avec les vaccins de routine (température $>38^{\circ}\text{C}$ et $>39^{\circ}\text{C}$ chez 58% et 12% des cas, respectivement). Ces fièvres et la majorité des effets indésirables sont néanmoins temporaires et disparaissent spontanément.

L'étude du KCE

Le KCE a étudié l'impact clinique et le rapport coût-efficacité de l'introduction de la vaccination 4CMenB en Belgique, en collaboration avec l'Université de Bristol et des experts externes de

plusieurs universités belges. Cette étude se base sur deux modèles développés par l'Université de Bristol (utilisés en Angleterre, Allemagne et Irlande), qui ont été adaptés à la situation belge. Deux groupes cibles ont été considérés: les nourrissons, qui souffrent le plus de la maladie, et les adolescents, qui la transmettent le plus. Pour limiter le risque de fièvre et le nombre d'injections par visite, le schéma proposé par les experts du Conseil Supérieur de Santé prévoit une vaccination lors de visites distinctes de celles actuellement prévues, pour trois sur les quatre doses du nourrisson. On s'attend donc à ce que la couverture soit plus faible que celle des autres vaccins, et que le coût de la vaccination soit plus élevé. Nous avons simulé trois options de vaccination qui correspondent aux différents choix possibles des autorités : vaccin gratuit dans le calendrier vaccinal, vaccin partiellement remboursé ou vaccin disponible en pharmacie sans aucun remboursement.

Dans l'analyse de base, nous avons fait l'hypothèse d'une absence d'effet sur le portage ; dans une analyse alternative nous avons supposé une réduction de 30% du portage et pris en compte les effets indirects potentiels. Vu les incertitudes sur plusieurs paramètres (la durée de protection et l'évolution future des IIM surtout), un grand nombre de scénarios ont été simulés pour chacune des deux hypothèses. Les données sur la maladie et ses coûts sont en grande partie basées sur des analyses de données belges. C'est aussi la première fois que les données hospitalières (résumés cliniques et financiers hospitaliers) ont été liées aux données du Centre National de Référence des méningocoques de l'ISP, afin de mieux estimer l'incidence des IIM, le taux de létalité et les coûts spécifiques au sérotype B. Nous avons également eu accès à certaines données encore non publiées, fournies par le fabricant.

Hypothèse de base : le vaccin n'a pas d'effet sur le portage

Selon cette hypothèse, si le vaccin n'induit aucun effet indirect, la vaccination généralisée des nourrissons avec 50% de couverture pour la dose de rappel n'éviterait que 10% des cas et des décès dus au sérotype B, c'est-à-dire 14 cas et 1 décès par an. Le modèle prédit aussi 2757 consultations et 976 hospitalisations pour des effets indésirables, qui seraient cependant de courte durée. Le coût de cette vaccination par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY) par rapport à la situation actuelle sans vaccination serait supérieur à €400 000. L'impact clinique serait plus limité si le vaccin était simplement partiellement remboursé ou disponible sans aucun remboursement car la couverture attendue serait moindre, et les coûts par QALY en seraient encore plus élevés.

Dans le scénario le plus favorable au vaccin, 20% des cas seraient évités pour un coût proche de €100 000/QALY. Pour comparaison, le coût par QALY pour des vaccins récemment introduits en Belgique était estimé à €10 000 pour l'inclusion de PCV7 (contre le pneumocoque) dans le calendrier vaccinal (2+1 doses s'il n'y a pas de remplacement de sérotype) et à €33 000 pour la vaccination contre le HPV des jeunes filles (3+1 doses). La vaccination avec 4CMenB est donc peu attractive si on suppose qu'elle n'a aucun effet sur le portage. Même si le vaccin était gratuit, le coût par QALY resterait très élevé en raison des autres coûts liés à la vaccination. La vaccination des adolescents serait encore moins intéressante : elle n'éviterait que de 1 à 6% des cas et des décès, d'après les options, pour un coût encore plus élevé par QALY.

Hypothèse alternative : le vaccin réduit le portage de 30%

Cette hypothèse ne modifie pas grand-chose aux chiffres concernant les nourrissons puisque le portage est faible dans ce groupe : notre analyse obtient, en cas de vaccination généralisée des nourrissons, un gain de quelques cas (12% au lieu de 10%) car l'effet indirect serait limité vu le portage faible dans ce groupe. L'impact clinique le plus important serait obtenu à long terme par la vaccination des adolescents (chez lesquels le portage est élevé) suite à une réduction de la transmission : si 4CMenB est inclus dans le calendrier vaccinal des adolescents, 65% des cas seraient évités pour un coût inférieur à €25 000/QALY (43% et un coût légèrement inférieur à €35 000/QALY si le vaccin est simplement remboursé). Ce coût par QALY est donc proche de ceux estimés pour des vaccins récemment introduits en Belgique. Cependant, cette diminution des cas ne s'observerait qu'après 10 à 20 ans de vaccination, et pendant ce temps, la maladie continuerait à sévir parmi les jeunes enfants. À court terme, seule la vaccination des nourrissons pourrait donc les protéger. La vaccination combinée des nourrissons et des adolescents pourrait éviter 67% des cas si le vaccin 4CMenB est inclus dans les deux calendriers vaccinaux, mais son coût par QALY serait plus élevé (€83 000 si on compare à la situation actuelle). Les coûts par QALY seraient les plus bas - et proches de ceux des vaccins récemment introduits - si l'incidence de la maladie augmentait jusqu'aux valeurs les plus élevées des 35 dernières années, avec une létalité plus élevée, ou si le prix du vaccin devenait inférieur ou égal à €5 par dose. L'effet potentiel de 4CMenB sur le portage est donc un facteur clé pour déterminer l'intérêt de généraliser ce vaccin dans notre pays, dans une perspective de santé publique. D'autres études sont donc nécessaires pour déterminer l'efficacité réelle sur le portage.

Dans les autres pays

Les mêmes études ont été réalisées en Angleterre, en France et aux Pays-Bas et ont donné des résultats similaires dans l'hypothèse où le vaccin n'a aucun effet sur le portage, et ceci malgré les différences de coût et d'épidémiologie entre les pays. Les études françaises et anglaises publiées ont aussi trouvé des résultats comparables aux nôtres lorsqu'elles ont fait l'hypothèse d'un effet sur le portage, et ont également établi que la vaccination des adolescents est l'option la plus intéressante à long terme.

L'Angleterre a revu son étude en 2013-14 pour y intégrer les paramètres provenant de récentes études nationales. Ces paramètres sont généralement plus favorables à la vaccination. Cette étude, qui n'est pas encore publiée, conclut que la vaccination des nourrissons pourrait être coût-efficace (suivant les critères anglais) si le prix du vaccin est plus bas que celui fixé. La vaccination des nourrissons sera donc introduite en Angleterre et au Pays de Galles avec un schéma de vaccination de 2+1 doses (non documenté à ce jour) si le prix du vaccin baisse suffisamment. Cette vaccination devrait fournir des informations précieuses pour la prise de décision dans les autres pays telle la Belgique. 4CMenB n'est encore inclus dans aucun calendrier national, mais il est introduit dans de rares régions européennes et est utilisé dans des campagnes de vaccination ciblant des localités à très haute incidence en France et au Canada.

Implications pratiques

Le Conseil Supérieur de Santé doit émettre des recommandations sur ce vaccin. Les résultats de cette étude pourront fournir un éclairage utile mais d'autres facteurs – notamment sociétaux – interviennent également dans la prise de décision. Quelles que soient les décisions des autorités

publiques, certains parents pourraient décider de vacciner leur enfant contre cette maladie redoutable et il sera alors important de les informer sur les bénéfices, risques et incertitudes du vaccin. Il faudrait éviter si possible d'administrer ce vaccin en même temps que les autres vaccins du calendrier pour limiter le risque de fièvres élevées, mais cela augmentera le nombre de visites de vaccination. Une autre option est d'administrer des antipyrétiques à titre prophylactique. La vaccination devrait aussi se faire le plus tôt possible après l'âge de deux mois, vu le pic d'incidence. Il n'y a encore aucune donnée sur la vaccination des sujets à haut risque.

En cas de foyer ou d'épidémie ?

La vaccination avec 4CMenB n'est pas proposée pour le contrôle des foyers ou petites épidémies pour plusieurs raisons : 1/ la réponse immunitaire n'est documentée que 30 jours après la vaccination – une période après laquelle on n'observe plus que très peu de cas secondaires, 2/ il faut au moins deux doses pour développer une réponse immunitaire suffisante, 3/ celle-ci est de durée limitée et 4/ on ne peut encore déterminer quelles sont les souches couvertes par le vaccin en Belgique étant donné que le MATS n'est pas encore disponible. Par ailleurs, dans ces situations, la prophylaxie antibiotique est considérée comme une stratégie à la fois efficace et efficiente. Cependant, 4CMenB peut jouer un rôle en cas de grandes épidémies ou d'incidence élevée et prolongée dans des groupes définis mais ce type de décision nécessite des analyses plus poussées, ainsi qu'une meilleure connaissance sur la durée de protection conférée par 1-2 doses de 4CMenB.

Conclusions

L'étude du KCE ne suggère pas que ce vaccin devrait être inclus dans le calendrier vaccinal, sur base des connaissances actuelles, à cause de son impact clinique limité, de son grand nombre d'effets indésirables, et de son rapport coût-efficacité peu favorable. Ces conclusions devront être revues si un effet sur le portage est démontré ou en cas d'augmentation substantielle de l'incidence des IIM en Belgique.