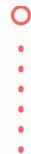


Comment est élaborée une stratégie vaccinale en santé publique

Anne-Claude Crémieux
Présidente de la Commission Technique des Vaccinations



*journées inter-DES sur la vaccination
16 octobre 2025*

Autorisation de mise sur le marché des vaccins = une procédure européenne

- Permet la commercialisation dans l'ensemble des états de l'Union européenne.
- Procédure centralisée au niveau de l'EMEA : Le dossier est examiné par le Committee for Human Medical Products (CHMP)
- Autorisation est délivrée par la Commission Européenne
- Fondée sur l'examen de la balance Bénéfice/Risque
 - Démonstration de son **Efficacité/Efficacy** au regard : des indications visées, c'est- à- dire la (ou les) maladie(s) ciblées par le médicament ; du profil des patients auxquels il est destiné ;de la posologie recommandée (dose, durée de traitement) ;
 - Effets indésirables prévisibles liés à son utilisation et leur fréquence, recueillis au moment des **essais non cliniques et cliniques** ;
 - La **qualité** chimique, biologique ou microbiologique du médicament (substance active et produit fini) ainsi que la qualité des procédés de fabrication.

é

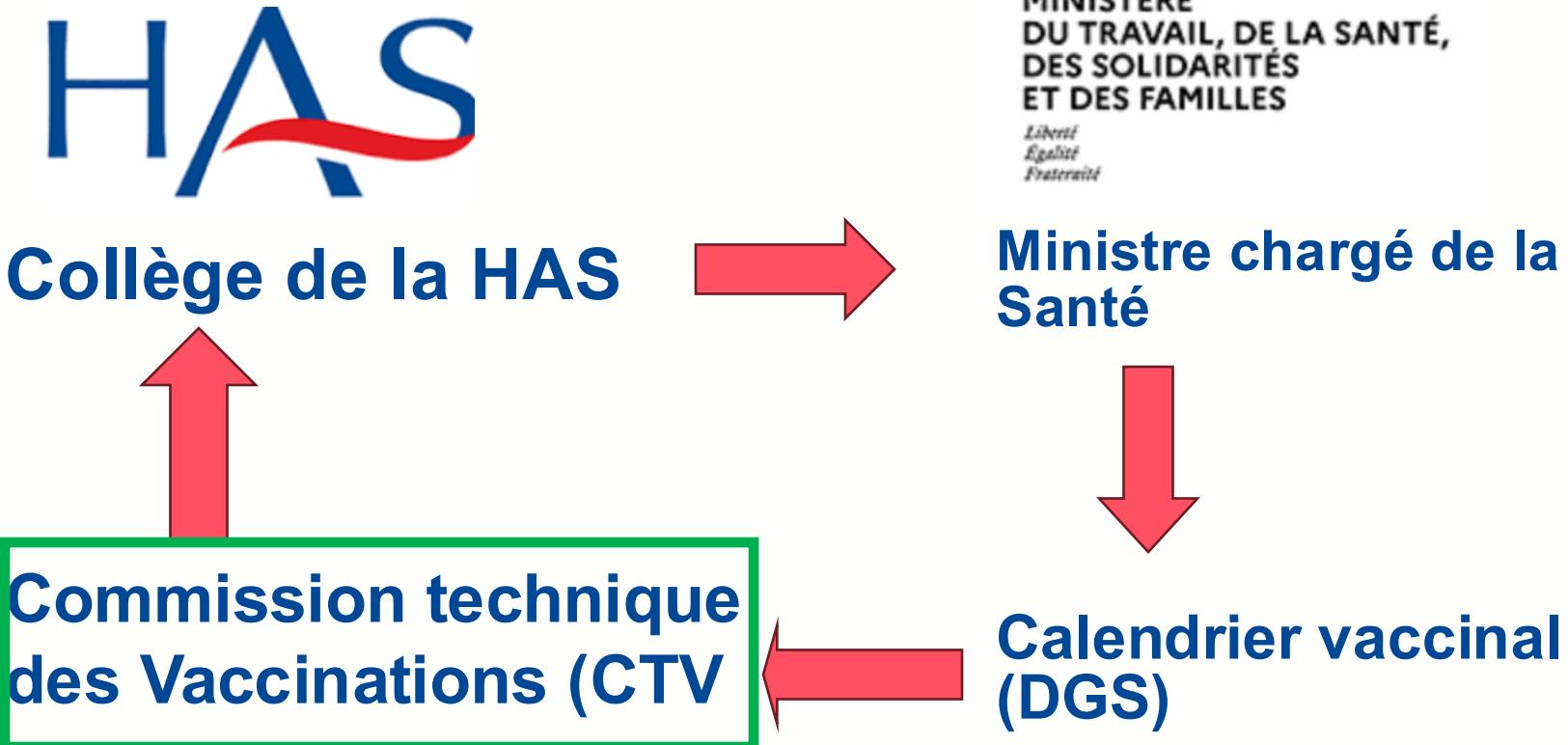
La stratégie vaccinale : une procédure nationale

- Chaque pays de l'UE élabore sa propre stratégie vaccinale en intégrant les nouveaux vaccins une fois l'AMM Européenne obtenue
- Les pays des états membre s'appuie généralement sur des **Commissions spécialisées indépendantes, composées d'experts nationaux multidisciplinaires** appelée **NITAGs** National Immunization Technical Advisory Group (NITAG),
- Ces commissions ont le plus souvent un **rôle de conseils/recommandations auprès de pouvoirs publics** qui valident ou non les recommandations avant de les introduire dans le calendrier vaccinal (NIP : National Immunization Programs)
- Dans certains pays dont la France, une Commission distincte non spécialisée sur les vaccins, **Health Technology Assessment Body (HTAB)** décidera ensuite du remboursement du vaccin et du niveau de remboursement

Cadre légal : une responsabilité Politique +++



L'article L. 3111-1 du code de la santé publique (CSP) dispose que « la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis de la Haute autorité de santé ».



Entreprises pharmaceutiques

Demande d'inscription
calendrier vaccinal et
remboursement

Auto-saisines

Veille, sujets
transversaux...

Ministère chargé de la santé

Autres demandeurs

Calendrier vaccinal, saisine,
saisine urgente, MMO



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Commission de la Transparence (CT)

Commission technique des vaccinations (CTV)

Commission Evaluation économique et de santé publique (CEESP)

**Recommandation
CTV**
Stratégie vaccinale
Saisines (\pm urgente)

Avis CEESP
Efficiency
Impact budgétaire

Avis CT
SMR, ASMR, ISP

Synthèse
des
données

Synthèse
des
données

Collège



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

UNCAM
Taux de
remboursement

Ministère de la santé
Inscription au remboursement
Calendrier vaccinal

CEPS
Prix

Programme de travail 2024-2025

| Recommandations 2024 | | Recommandations 2025 | |
|---|--|---|--|
| Schingrix® (Zona) | | Saisine IXCHIK (Chikungunya) Réunion | |
| Révision stratégie méningocoque | | Saisine urgente rattrapage méningocoque pour les nourrissons nés avant le 1^{er} janvier 2025 (OV) | |
| Abrysvo® (VRS) femme enceinte | | Saisine vaccinale Grippe zoonotique H5N1 en situation prépandémique | |
| Saisine urgente rattrapage rougeole 1 dose | | Efuelda et Fluad > 65 ans | |
| QDengua® (Dengue) | | Saisine vaccinale Grippe zoonotique H5N1 en situation pandémique | |
| Abrysvo Arexvy (VRS) chez sujets âgés | | Capvaxive (VPC-21) | |
| Saisine urgente coqueluche entourage nourrissons et femme enceinte | | | |
| Saisine Mpox | | | |
| Autosaisine vaccination pneumocoque > 65 ans | | | |
| Autosaisine rattrapage HPV jusqu'à 26 ans | | | |

Commission Technique des Vaccinations (CTV)

- **28 membres ayant une voix délibérative**

Président (membre du Collège)

3 Vice-Presidents: President de la CT, President du CEESEP, expert de la CTV

25 membres nommés par décision du collège après avis du déontologue (DPI°) pour une durée de trois ans renouvelable deux fois :

- 23 membres présentant une pluralité de compétences et d'expertises intéressant la vaccination, notamment dans les domaines de la médecine générale, la pédiatrie, la médecine du travail, la gérontologie, la microbiologie, l'immunologie et l'infectiologie ;
- 2 membres choisis parmi les adhérents d'une association de malades et d'usagers du système de santé mentionnée à l'article L.1114-1 du CSP.

- **9 membres de droit ayant une voix consultative**

- ANSM, SpF, Ministère de la Santé (DSS, DGS) et de l'Education Nationale, Service de Santé des Armées, Sécurité Sociale (CNAM, MSA)



SPECIALISEE, MULTIDISCIPLINAIRE, INDEPENDANTE

Objectif des recommandations vaccinales

Protéger la population des infections évitables par la vaccination +++

- S'adresse à une population saine (Balance Bénéfice/Risque favorable++)
- Bénéfice individuel mais aussi collectif/indirect (protection des sujets non vaccinés, impact sur le système de soin, impact sociétal..); intérêt des modélisations
- La mesure de l'efficacité des vaccins sur les complications des infections (hospitalisations, formes sévères, décès..) peut nécessiter un nombre très important de patients infectés qui ne sera obtenu que dans les essais post AMM en « vie réelle » mesurant l' Effectiveness.
- Pour obtenir une couverture vaccinale suffisante pour protéger la population la recommandation doit d'emblée intégrer des paramètres d'acceptabilité, de faisabilité, d'équité et.. de coût/efficacité
- Une recommandation parfaite sur le plan scientifique mais inapplicable ne sert à rien

Caneva général des recommandations

| Critères | Questions posées | Données à recueillir |
|----------------------------|--|--|
| Epidémiologiques | Est-ce un problème de santé publique ? Population à risque ? | Incidence infection, morbidité, mortalité dans la pop générale et groupes spécifiques (âge, co-morbidités) |
| Bénéfice du vaccin | Quelle protection contre les infections, la maladie, les hospitalisations/F sévères ? Protection contre la transmission ? Durée de la protection | Données d'immunogénicité (Dossier AMM) Données d'efficacité (Essais clinique PhasII/III) (AMM) Données d'efficacité en vie réelle (Post AMM) Données de co-administration avec d'autres vaccins |
| Risque | Quels effets indésirables, EIG | Données de toxicité (expérimental) de tolérance lors des essais (AMM), de pharmacovigilance post AMM |
| Balance Bénéfice/risque | Est-ce que la balance B/R est favorable pour la population générale ou des sous groupes à risque | |
| Acceptabilité | Est-ce que l'intervention est acceptable pour la population concernée | Enquête d'acceptabilité ou d'implémentation dans d'autres pays Consultation des parties prenantes |
| Faisabilité | L'intervention est elle faisable | idem |
| Economique | Utilisation raisonnable et efficiente des ressources ? | Etude médico-économiques |
| Equité | Quel impact sur inégalités sociales. | Impact de l'implémentation de la vaccination sur l'inégalité face aux risques d'infections/complication HPV |

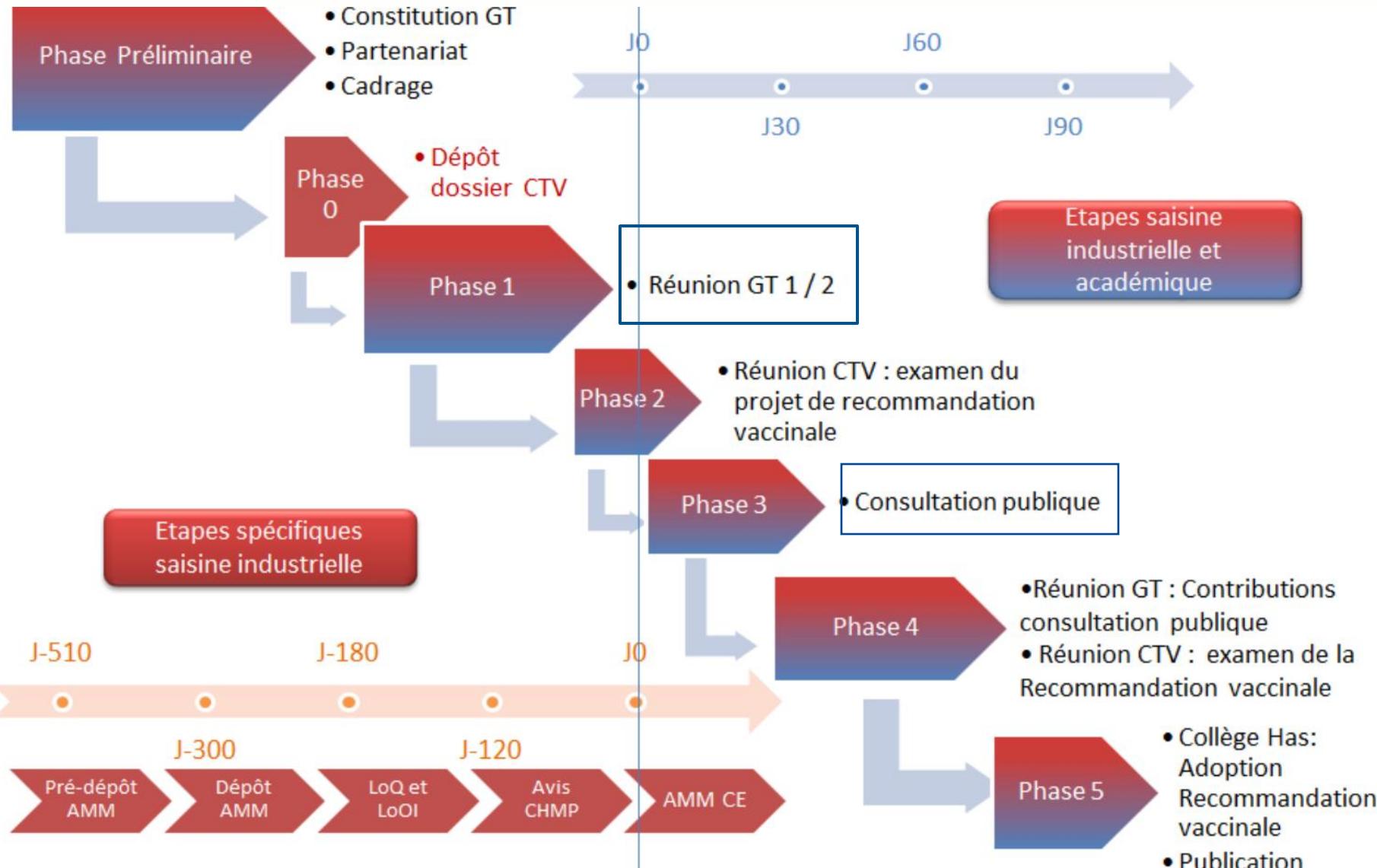
Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes

CTV
12 mars 2024



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Nouveau vaccin = vaccin contre le VRS chez la femme enceinte (Abrysvo®)



Procédure RECOVAC

Etablissement d'une nouvelle stratégie en raison de la disponibilité d'un nouveau vaccin

Ou

Evolution de la stratégie vaccinale existante dès lors que de nouvelles études ou données épidémiologiques et économiques le justifient.

Données épidémiologiques - nourrissons

Infections

30% des moins de 2 ans

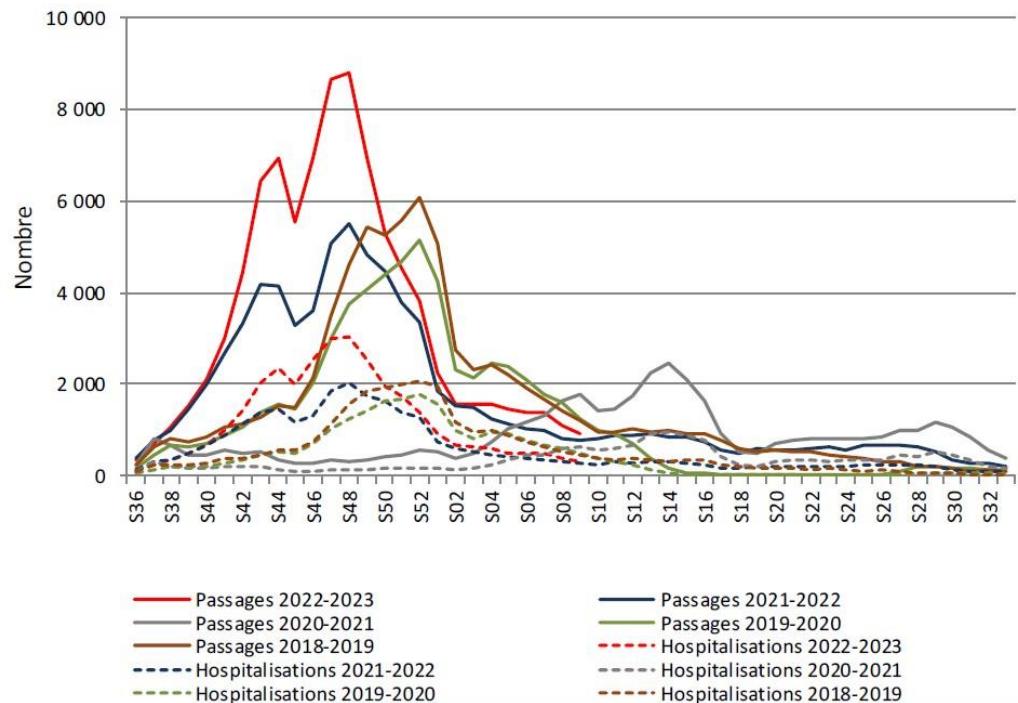
Hospitalisations

2-3% des moins de 1 an

Décès

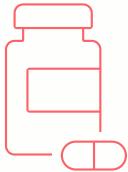
Très rares (<1%)

En métropole : Passages et hospitalisation suite au passage aux urgences pour bronchiolite en France hexagonale, enfant de moins de 2ans, 2018 - 2023 (Source - SPF)



En Guadeloupe et en Martinique reprise de circulation du VRS en période saisonnière habituelle après la perturbation liée au Covid-19 au cours de la saison 2022-2023

Traitements et prévention



Prise en charge médicale d'une infection à VRS :

- soins de support
- Absence d'option thérapeutique spécifique

Stratégie de prévention des nourrissons avec et sans facteur de risque

Depuis septembre 2023 : campagne d'immunisation organisée par les pouvoirs publics pour l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole.

- Immunisation par l'anticorps monoclonal Beyfortus
- Immunisation par le Synagis possible chez les nourrissons éligibles

Questions d'évaluation – Abrysvo® femmes enceintes



Vaccin

- Immunogénicité
- Efficacité
- Tolérance
- Durée de protection
- Co-administration



Acceptabilité

- Femmes enceintes
- Professionnels de santé



Evaluation économique

- Vs absence de vaccination
- Vs immunisation passive par AC monoclonal



Conditions de réalisation

- Période optimale de vaccination
- Revaccination

Information générale sur Abrysvo

Vaccin bivalent recombinant

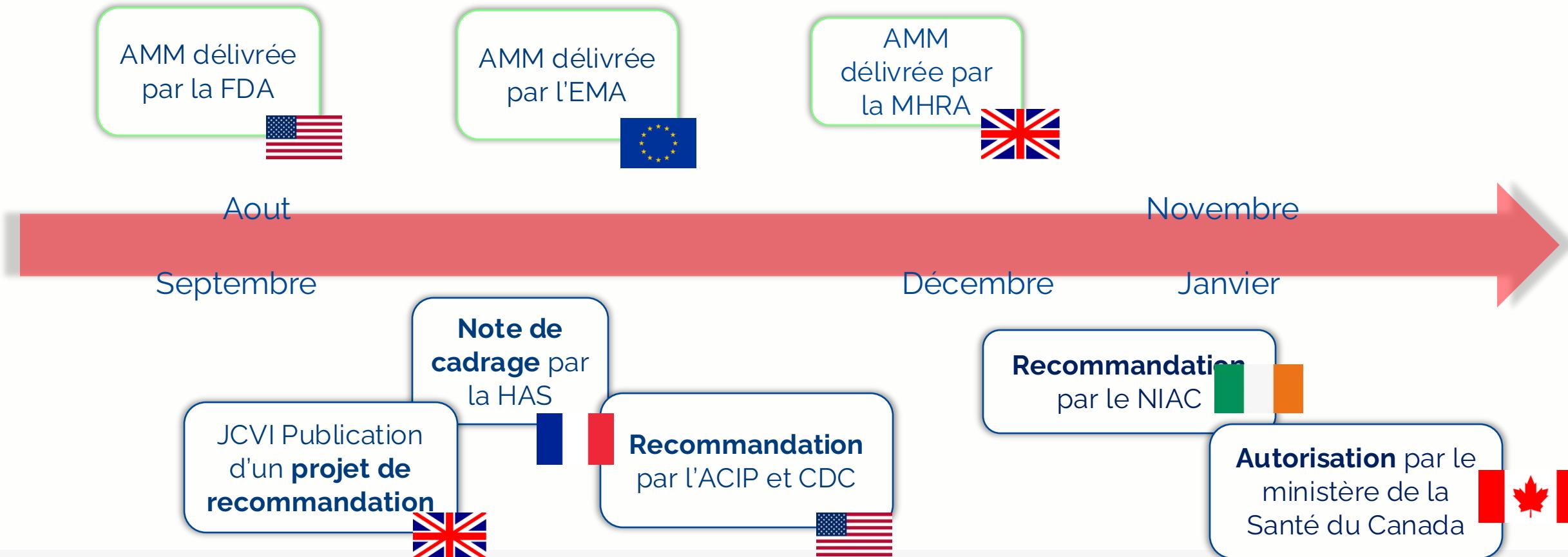
- deux antigènes F stabilisés, notés 847A et 847B, représentant respectivement les deux principaux sous-groupes A et B du VRS
- Non adjuvanté

Indication : protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation active de la mère pendant la grossesse

Etat des lieux recommandations internationales

Le vaccin Abrysvo® de Pfizer est le seul vaccin contre le VRS administré à la femme enceinte à avoir obtenu l'AMM (délivré par l'EMA).

USA recommandation ACIP. En Europe, l'Irlande seul pays à avoir publié une recommandation



Etat des lieux recommandations internationales



Recommandation USA

Dose unique

32 à 36 semaines de gestation

Administration saisonnière:
septembre → janvier

Administration conjointe autres vaccins autorisés au cours de la grossesse
(tétanos, diphtérie, coqueluche, Covid 19, grippe)

Données insuffisantes pour le moment:
Revaccination lors de grossesses ultérieures

Efficacité : Etude C3671008 (MATISSE)

Design : étude de phase 3, multicentrique, randomisée en deux bras parallèles, contrôlée versus placebo, en double aveugle

Objectif : évaluer l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de 120µg du vaccin Abrysvo administrée à des femmes enceintes de moins de 49 ans afin de protéger leur nourrisson contre des infections à VRS.

Critères principaux :

Prévention des infections des voies respiratoires inférieures (IRI) nécessitant une prise en charge médicale dues au VRS dans les 180 jours post-naissance

Prévention des infections sévères des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale dues au VRS dans les 180 jours post-naissance

Critères secondaires Prevention des hospitalisations liées au VRS

Tolérance



N= 7 357



N= 7 126

Naissances prématurées

Des naissances prématurées ont été rapportées chez 370 nourrissons :

- Groupe RSVpreF : N = 201 nourrissons soit 5,7% (IC95% : 4,9 ; 6,5) des naissances
- Groupe placebo : N = 169 nourrissons soit 4,7% (IC95% : 4,1 ; 5,5)

Parmi les nourrissons nés prématûrement :

- 90% sont nés entre 34 et < 37 semaines d'aménorrhée

| Naissances prématurées | RSVpreF | Placebo |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| pays à revenu faible ou moyen inférieur | N = 3/110 2,7 % | N = 4/113 3,5 %, |
| pays à revenu moyen supérieur | N = 72/964 7,5 % | N = 39/961 4,1 % |
| pays à revenu élevé | N = 126/2494 5,1 % | N = 126/2484 5,1 % |

Le laboratoire GSK a développé un vaccin (Arexvy) Arrêt de l'essai clinique de phase 3 chez les femmes enceintes suite à la détection d'une **différence significative de naissance prématurée**

Données disponibles du 31/05/2023 (AMM US) au 30/11/2023

◆ Exposition cumulée estimée

| Total doses | Sex | | | Age (years) | | | |
|-------------|-----------|-----------|-----|-------------|-----------|-----------|-----|
| | M | F | UNK | 0-15 | 16-65 | > 65 | UNK |
| 5,639,282 | 42.4% | 57.6% | 0 | 0.1% | 28.6% | 71.3% | 0 |
| | 2,391,056 | 3,248,226 | 0 | 5,639 | 1,612,835 | 4,020,808 | 0 |

M= male F= female UNK= age unspecified US= United States

| Region/Country/Other | % of Doses | Total |
|----------------------------|------------|-----------|
| US | 90.5% | 5,101,919 |
| Western EU | 6.4% | 358,781 |
| Latin America | 2.9% | 164,160 |
| Africa/Middle East | 0.0% | 0 |
| Asia (excl. Japan) | 0.0% | 0 |
| Central and Eastern Europe | 0.3% | 14,422 |
| Japan | 0.0% | 0 |
| Canada | 0.0% | 0 |
| Australia/New Zealand | 0.0% | 0 |
| Total | 100% | 5,639,282 |

- ◆ Exposition cumulée estimée chez les femmes enceintes : 1 612 835 doses
- ◆ Aucun signal de sécurité détecté

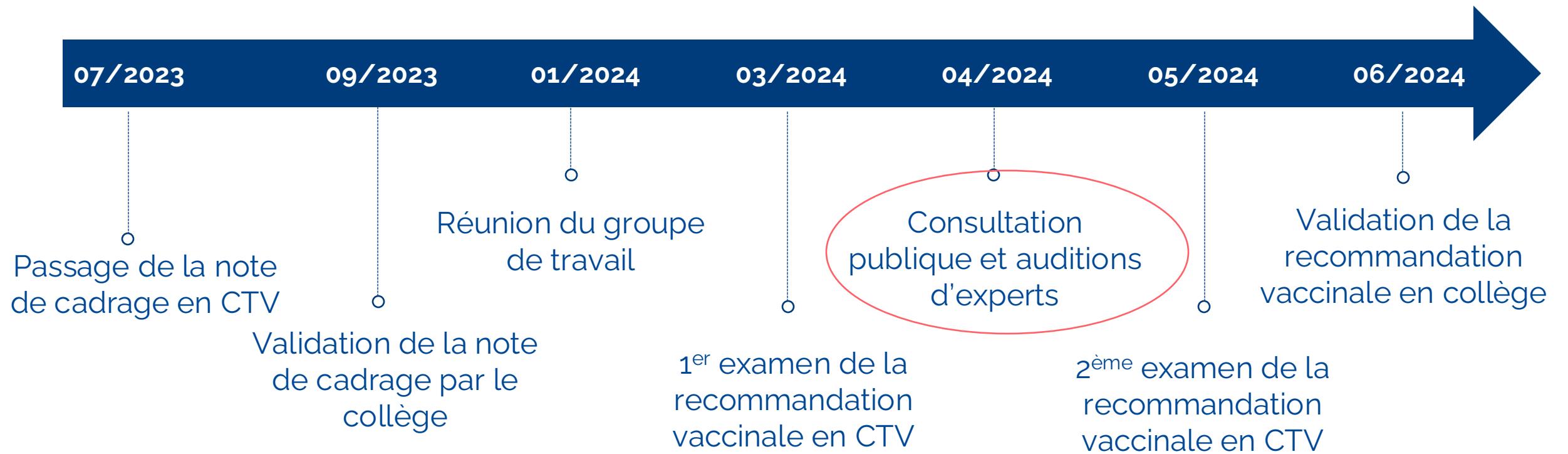
Examen des aspects médico-économiques du VRS nourrissons

- La littérature est peu nombreuse, seulement six études ont été identifiées. Les études d'EME comparent différentes interventions de santé : la VM et l'utilisation d'AcM avec la stratégie de référence (absence d'intervention) et entre elles
- Les études ayant estimé le fardeau économique des infections au VRS dans le contexte français

Scénarios de campagne de vaccination

| Scenarios | Avantages | Inconvénients |
|---|---|--|
| Vaccination annuelle selon le principe de couvrir les nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois au cours de la période épidémique (ce principe n'étant pas compatible avec une vaccination saisonnière, car pour couvrir les nourrissons qui auront entre 0 et 6 mois au cours de l'épidémie, il faudrait vacciner les femmes de début février à début janvier, soit pendant 11 mois) ^a | Vaccinations sans saisonnalité, facilite l'application du programme en routine (pas de veille des dates de période épidémique) et la mobilisation des professionnels de santé Stratégie commune à tout le territoire (y compris les DROM) et robuste aux variations de saisonnalité de l'épidémie | Période de protection du nourrisson selon l'indication de l'AMM (de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois) : moindre protection des nourrissons ayant plus de 6 mois au cours de la période épidémique ^b |
| Vaccination saisonnière selon le principe de couvrir les nourrissons qui auront maximum 6 mois au cours de la période épidémique (soit de juillet à décembre, en considérant la date du début de vaccination pour des nourrissons âgés de 6 mois) | Protection des nourrissons dans la période optimale d'efficacité vaccinale Accès à une immunisation par nirsévimab pour les nourrissons dont la mère n'aura pas été vaccinée. Meilleure efficience | Accès à la vaccination restreinte (i.e. proposée uniquement aux femmes qui seront entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée entre juillet et décembre, donc pas de protection par la vaccination des nourrissons qui atteignent l'âge de 6 mois au cours de l'épidémie) Vaccination saisonnière difficile à appliquer compte tenu des variations de saisonnalité de l'épidémie |
| Vaccinations femmes enceintes en début de phase pré-épidémique | Protection des nourrissons dans la période optimale d'efficacité vaccinale Accès à une immunisation par nirsévimab pour les enfants non éligibles à la vaccination Facilite la communication et probablement l'adhésion des femmes enceintes à la campagne de vaccination/immunisation Meilleure efficience Stratégie commune à tout le territoire (y compris les DROM) | Accès à la vaccination restreinte (i.e. proposée uniquement aux femmes qui seront entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée au cours de la période pré-épidémique) |

Calendrier recommandation vaccinale VRS femme enceinte



Genotypic and phenotypic characterisation of respiratory syncytial virus after nirsevimab breakthrough infections: a large, multicentre, observational, real-world study

Slim Fourati, Alawiya Reslan, Jérôme Bourret, Jean-Sébastien Casalegno, Yannis Rahou, Lionel Chollet, Sylvie Pillet, Pauline Tremeaux, Nefert Candace Dossou, Elyanne Gault, Maud Salmona, Berthe-Marie Imbert-Marcille, Audrey Mirand, Sylvie Larrat, Alice Moisan, Stéphane Marot, Aurélie Schnuriger, Nicolas Veyrenche, Ilka Engelmann, Lynda Handala, Amandine Henry, Valentin Stephan, Ségolène Brichler, Véronique Avettand-Fenoel, Nael Zemali, Caroline Lefevre, Charlotte Pronier, Luc Deroche, Marie-Christine Jaffar-Bandjee, Lina Mouna, Catherine Francois, Alexandre Regueme, Cédric Hartard, Sylvie Rogez, Floriane Gallais, Arnaud Ly, Christophe Rodriguez, Georges Dos Santos, Etienne Simon-Loriere, Olivier Schwartz, Julian Buchrieser, Jean-Michel Pawlotsky, Frédéric Lemoine, Etienne Audureau, Marie-Anne Rameix-Welti, on behalf of the POLYRES investigators*

Findings Of the 695 RSV infected infants, we analysed 545 (78%) full-length RSV genome sequences: 260 (48%) from nirsevimab-treated breakthrough infections (236 [91%] RSV-A and 24 [9%] RSV-B) and 285 (52%) from untreated RSV-infected infants (236 [83%] RSV-A and 49 [17%] RSV-B). Analysis of RSV-A did not reveal any substitution in site Ø known to be associated with resistance to nirsevimab. Two (8%) of 24 RSV-B breakthrough infections had resistance-associated substitutions: F:N208D (dominant resistance-associated substitution) and a newly described F:I64M plus F:K65R combination (minority resistance-associated substitution), both of which induced high levels of resistance in the fusion-inhibition assay.

Facteurs de choix des femmes entre les deux méthodes d'immunisation (Maternité Port royal)

La raison principale en faveur d'une vaccination maternelle était que la maman préférait que ce soit elle plutôt que le nouveau-né qui soit exposé aux effets indésirables de la vaccination, le désir d'éviter une injection à leur nouveau-né, et la protection immédiate supposée à la naissance.

Le principal argument pour les anticorps chez le nourrisson était l'absence de données à long terme sur le nouveau vaccin et l'addition d'un vaccin supplémentaire au cours de la grossesse.

Laisser le choix aux parents ++

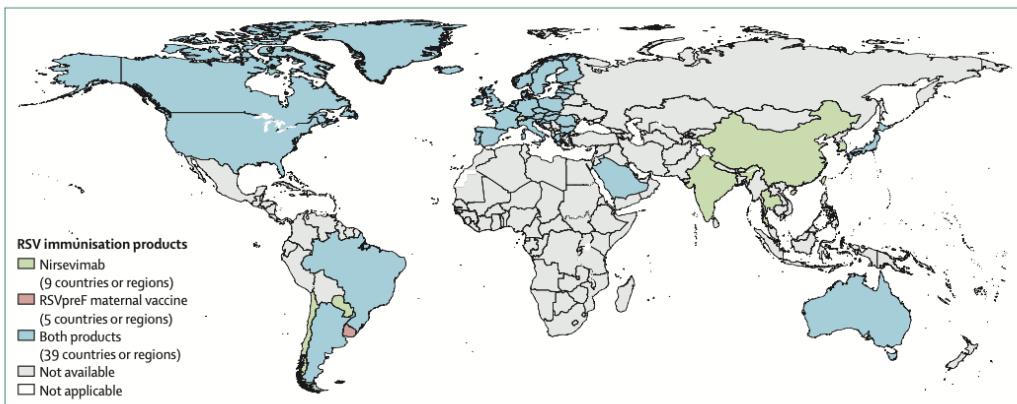


Figure 1: Global market authorisations of RSV immunisation products to protect infants
Information is accurate as of July 19, 2024 (Snow V, Pfizer, personal communication; Villafana T, AstraZeneca, personal communication). RSV=respiratory syncytial virus.
RSVpref=respiratory syncytial virus prefusion F.

Respiratory syncytial virus vaccination and immunoprophylaxis: realising the potential for protection of young children
Lancet resp Med 9 sept 24

Recommandations (1/2)

- Au terme de son évaluation, **la HAS recommande la vaccination des femmes enceintes contre le VRS [...]**. Elle considère que le vaccin Abrysvo peut être utilisé dans le cadre de cette stratégie vaccinale
- Toutefois, dans l'attente de données de pharmacovigilance supplémentaires [...], **la HAS recommande, par précaution, que le vaccin soit administré uniquement entre la 32ème et la 36ème semaine d'aménorrhée**
- En outre, [...], **la HAS précise que la vaccination maternelle et l'immunisation par anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives et ne recommande pas l'administration systématique de ces deux médicaments**
 - La HAS recommande que les deux stratégies de prévention des infections à VRS soient présentées et expliquées au(x) futur(s) parent(s) pendant la grossesse afin de permettre leur décision éclairée quant à la protection du nourrisson et estime nécessaire que soient développés des supports d'information adaptés aux différents professionnels de santé impliqués dans cette vaccination [...]
 - Néanmoins, dans les cas où la vaccination n'a pas été réalisée chez la femme enceinte ou lorsqu'elle n'est probablement pas efficace (nouveau-nés prématurés <37 SA, intervalle entre la vaccination et la naissance de moins de 14 jours), **la HAS préconise un rattrapage par immunisation par anticorps monoclonaux**.
 - En l'absence de données d'efficacité et d'immunogénicité chez les femmes immunodéprimées, la HAS recommande préférentiellement l'administration d'anticorps monoclonaux chez le nourrisson

Recommandations (2/2)

- Compte tenu du caractère saisonnier du VRS ainsi que des données d'efficacité contre les formes sévères qui montrent une protection optimale pendant les trois premiers mois après l'accouchement, **la HAS recommande que la vaccination soit réalisée [...] dès la phase pré-épidémique et jusqu'à la fin de la période épidémique (soit de septembre à janvier pour la métropole)**. Afin d'optimiser la mobilisation et l'acceptabilité des professionnels de santé et des parents, la HAS préconise une accessibilité des deux médicaments (vaccin et anticorps monoclonaux) dans les maternités.
- La HAS précise que le vaccin Abrysvo peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la grippe ou contre la Covid-19 et rappelle que, conformément à son AMM, un intervalle minimum de deux semaines est recommandé entre l'administration d'Abrysvo et l'administration du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (dTca).
- En l'absence de donnée concernant la sécurité et l'efficacité d'une dose additionnelle de vaccin dans le cadre d'une grossesse consécutive, la HAS ne se prononce pas sur la pertinence d'une revaccination lors de grossesses ultérieures chez une femme enceinte déjà vaccinée au cours d'une grossesse antérieure. Dans l'attente de ces données, et compte tenu de la baisse des titres d'anticorps neutralisants contre le VRS chez la femme enceinte dans le temps, **la HAS préconise de privilégier l'immunisation du nouveau-né en cas de nouvelle grossesse après une première vaccination**.
- La HAS rappelle l'importance des gestes barrières comme mesures de protection complémentaires de la vaccination maternelle et de l'immunisation passive du nourrisson par anticorps monoclonaux contre le VRS.
- La HAS insiste sur l'importance de la mise en place d'une pharmacovigilance renforcée (études de sécurité post-autorisation) notamment en vue de documenter le risque potentiel de naissances prématurées.

Vaccination maternelle contre le VRS : une nouvelle possibilité pour protéger le nouveau-né. CP du 13 juin 24

| | Vaccination maternelle pendant la grossesse (Abrysvo) | Anticorps monoclonal administré au nourrisson (Beyfortus) |
|----------------------|---|--|
| Avantages | <ul style="list-style-type: none">— Permet aux parents de choisir une stratégie qui ne nécessite pas d'injection à leur nouveau-né.— Le nouveau-né est protégé dès la naissance par les anticorps neutralisants maternels transférés par voie transplacentaire.— Pourrait être plus résistant à d'éventuelles mutations du virus au niveau de la protéine F⁴ | <ul style="list-style-type: none">— L'efficacité et la sécurité du Beyfortus ont été confirmés en vie réelle dans plusieurs pays en 2023-2024— Efficacité et sécurité chez les nouveau-nés prématurés⁵— Peut être administré aux nourrissons jusqu'à 2 ans dans certains cas |
| Inconvénients | <ul style="list-style-type: none">— L'efficacité protectrice peut-être réduite si trop peu d'anticorps sont fabriqués (femme enceinte immunodéprimée) ou transmis au nouveau né (naissance prématurée ou moins de 14 jours après la vaccination)— L'efficacité vaccinale, maximale à la naissance baisse régulièrement dans le temps et est plus faible 6 mois après⁶.— Une augmentation des naissances prématurées a été mise en évidence avec un vaccin maternel autre que Abrysvo. Ce risque n'est pas confirmé pour Abryso mais il fait l'objet d'une surveillance renforcée⁷ | <ul style="list-style-type: none">— Nécessité d'une injection chez le nourrisson, à réaliser le plus tôt possible après la naissance, de préférence avant la sortie de la maternité en phase pré-épidémique ou épidémique— Risque potentiel (non prévisible) d'émergence de mutations virales susceptibles de diminuer à terme la sensibilité du VRS au Beyfortus, justifiant l'intérêt de disposer d'une alternative vaccinale |

³ Roblin A et al., Women's acceptance of two strategies for preventing respiratory syncytial virus infant bronchiolitis: maternal immunization or monoclonal antibodies for newborns, Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.03.014>

⁴ Le vaccin entraîne la production d'anticorps contre plusieurs sites de la protéine F à la différence de l'anticorps monoclonal, ce qui le rendrait plus résistant en cas de mutation au niveau de cette protéine.

⁵ pour les nouveau-nés extrêmement prématurés, les données disponibles sont toutefois limitées à ce stade.

⁶ Cela justifie de vacciner les femmes enceintes juste avant la saison du VRS pour que le nourrisson soit protégé pendant toute la durée de l'épidémie hivernale.

⁷ Explique que l'administration du vaccin soit aujourd'hui recommandée par précaution uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.

Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques

Révision de la stratégie contre les sérogroupes ACWY et B

CTV 13 02 2024

| | | |
|---|--|--|
| <p><u>Chefs de projet</u> Laurène Peckeu-Abboud Roland Andrianasolo</p> | <p><u>Chargé de projet</u> Elisabeth Rouveix</p> | <p><u>Adjoint</u> Clément Piel</p> |
|---|--|--|

Chef de service : Patricia Minaya Flores



Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques.

Révision de la stratégie contre les sérogroupes ACWY et B

Saisine DGS le 25 avril 2023 : Evaluer la pertinence d'actualiser les recommandations relatives à la stratégie de vaccination contre les IIM des sérogroupes ACWY et B, en particulier chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes.

Note de cadrage : Validée en CTV le 25 juillet 2023 et en collège le 7 septembre 2023

Recommandation vaccinale

Rédaction : septembre 2023- février 2024

Examen CTV : 13 février 2024 et 27 février 2025 (CTV exceptionnelle)

Passage Collège : 7 mars 2024

Publication : 27 mars 2024

Objectifs : Evaluer la pertinence :

D'intégrer dans le calendrier vaccinal un vaccin tétravalent contre les méningocoques ACWY chez les nourrissons, les adolescents et/ou les jeunes adultes

D'élargir aux adolescents et/ou aux jeunes adultes les recommandations vaccinales contre le méningocoque B

Stratégies vaccinales contre les méningocoques

❖ Sérogroupe C

- Mise en place en 2010 : 1 dose chez les nourrissons âgés de 12-24 mois + rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans inclus
- Ajout d'1 dose à M5 (2016) (+ rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans inclus)
- Vaccination obligatoire chez les nourrissons nés à partir du 1er janvier 2018

❖ Sérogroupe B

- Recommandation vaccinale pour les groupes à risque et situation épidémique (2013)
- Vaccination recommandée chez les nourrissons (2022)
 - 3 doses : 1 dose à M3 + 1 dose à M5 + 1 dose de rappel à M12

❖ Sérogroupes ACWY

- Recommandation vaccinale des groupes à risque (2012) + vaccination autour d'un ou plusieurs cas ACWY (2019)

Questions d'évaluation

Depuis la précédente recommandation de la HAS (2021) pour les sérogroupes ACWY :

- Quelles sont les nouvelles données ?
 - efficacité vaccinale (vaccine effectiveness + vaccine efficacy)
 - Impacts (directs et indirects)
 - immunité de groupe
 - effet sur le portage des méningocoques
 - Immunogénicité
 - durée de protection

Depuis la précédente recommandation de la HAS (2021) pour le sérogroupe B :

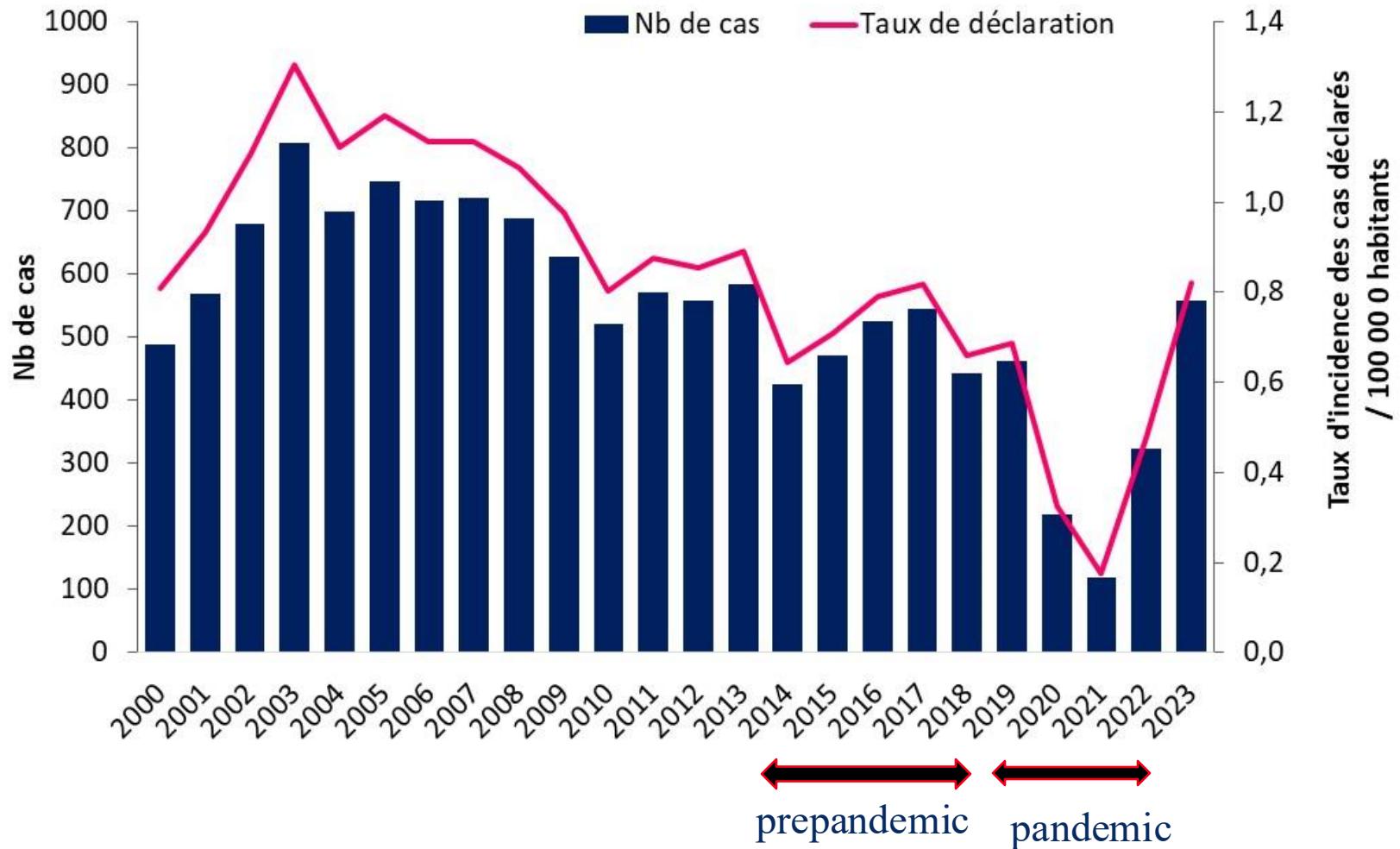
- Quelles sont les nouvelles données ?
 - efficacité vaccinale (vaccine effectiveness + vaccine efficacy)
 - Impacts (directs et indirects)
 - immunité de groupe
 - effet sur le portage des méningocoques
 - Immunogénicité
 - durée de protection

Collaboration HAS/Institut Pasteur :

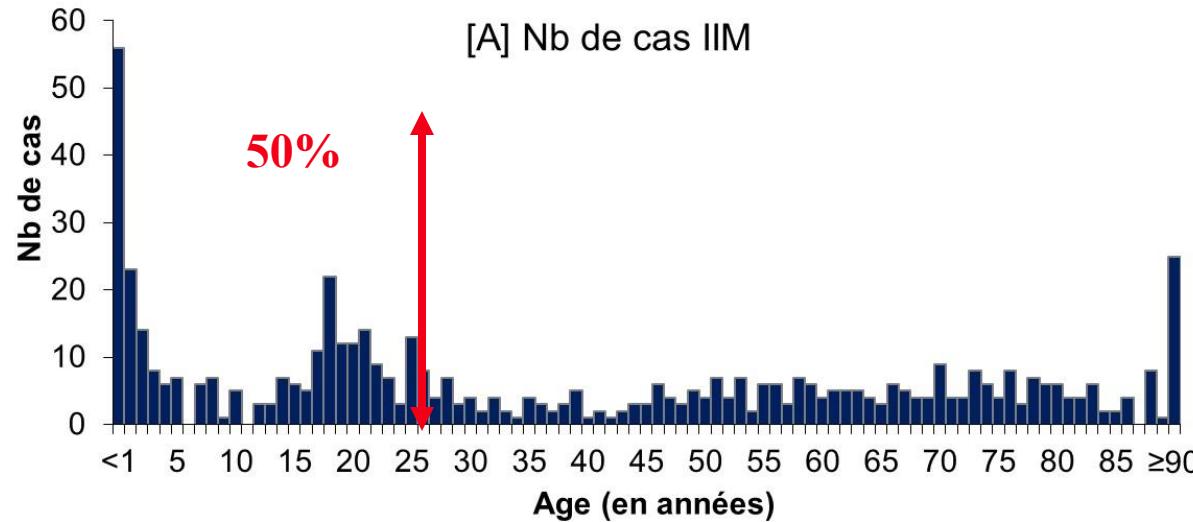
Elaboration d'un modèle basé sur les données françaises

→ estimation des impacts attendus

Nombre de cas et taux d'incidence des cas déclarés d'infections invasives à méningocoque, France, 2000-2023



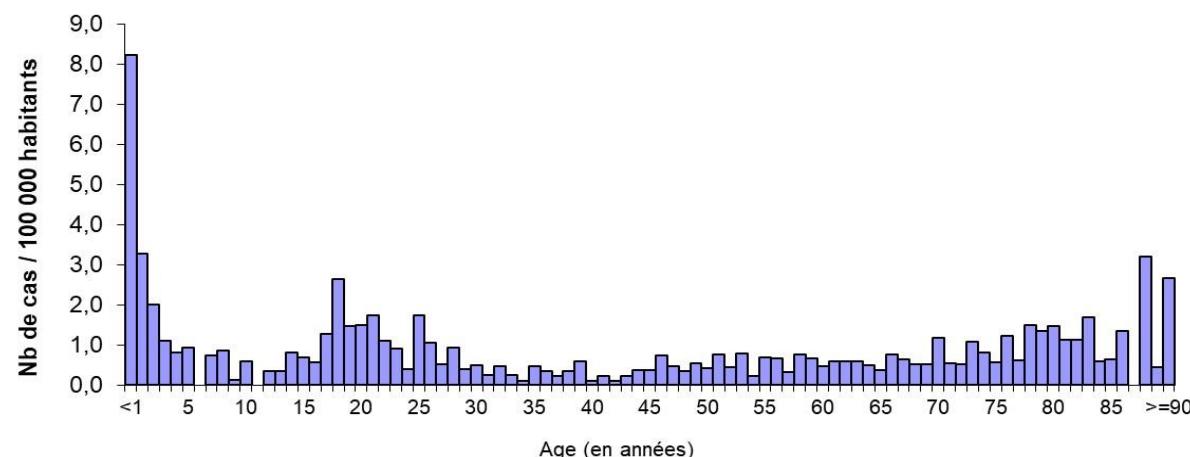
Nombre de cas et taux d'incidence des cas déclarés d'infections invasives à méningocoque, France, 2000-2023



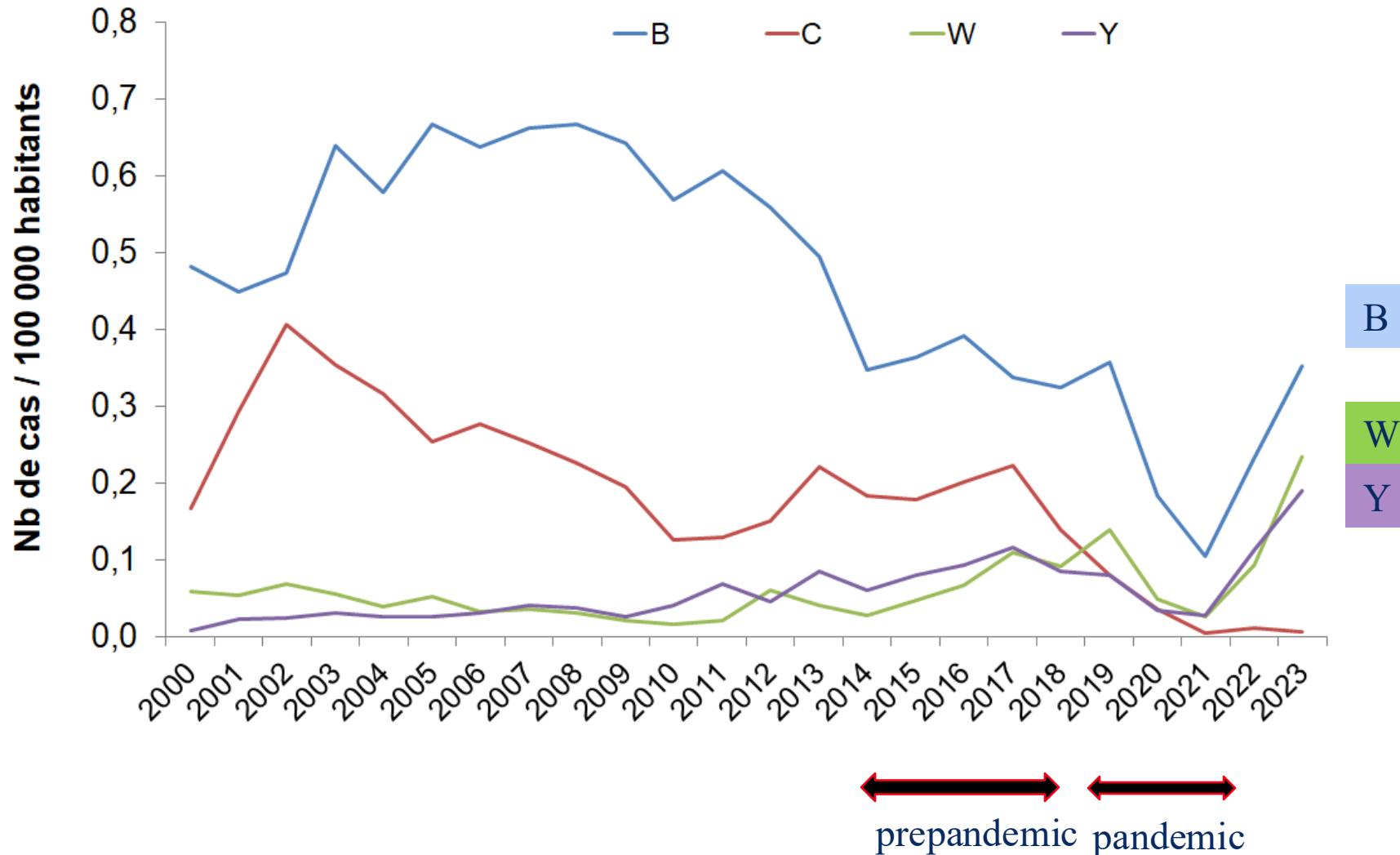
Half of the 560 invasive meningococcal diseases in infants adolescents and young adults ≤ 25 yrs

Mortality = 11%

Disability = 25%



Taux d'incidence des cas déclarés des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupe, France entière, 2000-2023



To stop the spread of serogroup W is a major challenge

2023 (SPF and Pasteur Institute data)

- Two hyper virulent strains (cc11 48%, cc9316 46% cases)
- Mortality = 19 % vs 7% IMB and 8% IMBY
- Incidence is rapidly growing without vaccination (UK, Netherlands)
- Rapid obtention of high vaccine coverage is needed +++

Vaccins dirigés contre sérogroupes ACWY : Efficacité vaccinale, impact et immunité de groupe/ portage

| | Villena et al. 2023 | Ohm et al. 2022 | Villena et al. 2022 | MacMillan et al. 2021 | Carr et al. 2022 | |
|-----------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------------|
| | Royaume-Uni | Australie | Pays-Bas | Chili | Méta-analyse | Royaume-Uni |
| EV (nourrissons et enfants) | - | - | 92% vs W | - | - | - |
| EV (ados) | 94% vs W 82% vs Y | - | - | - | - | - |
| Impact direct | 65-89% (CWY) | 83 % vs CWY 90 % vs W | 82% | 92% vs W | - | - |
| Impact indirect | - | 53% vs CWY 57% vs W | 57% | 45 % vs CWY 41% vs W | - | - |
| Effet sur le portage | - | - | - | - | NS vs tous sérogroupes | OR : 0,27 vs W OR : 0,31 vs Y |

Vaccins dirigés contre sérogroupes ACWY : Durée de protection - Persistance de la réponse immunitaire

La persistance de la réponse Immunitaire évaluée pour chacun des 3 vaccins à des moments divers, selon le design des études

| | Etudes | Enfants | Adolescents | Adultes | 59 ans et plus |
|-----------|------------------|---------|-------------|---------|----------------|
| MENVEO | AMM | 5 ans | 5 ans | 5 ans | |
| | MET 59 | | 3 à 6 ans | | |
| NIMENRIX | AMM | 10 ans | 10 ans | 10 ans | |
| | Cutland et al. | 5 ans | | | |
| MENQUADFI | AMM | 7ans | 7ans | 7 ans | |
| | Robertson et al. | | | | 3 ans |
| | Zambrano et al. | | 3 à 6 ans | | |
| | MET 62 | 3 ans | | | |
| | MET 59 | | 3 à 6 ans | | |

Vaccins dirigés contre sérogroupe B: Efficacité vaccinale, impact et immunité de groupe/ portage

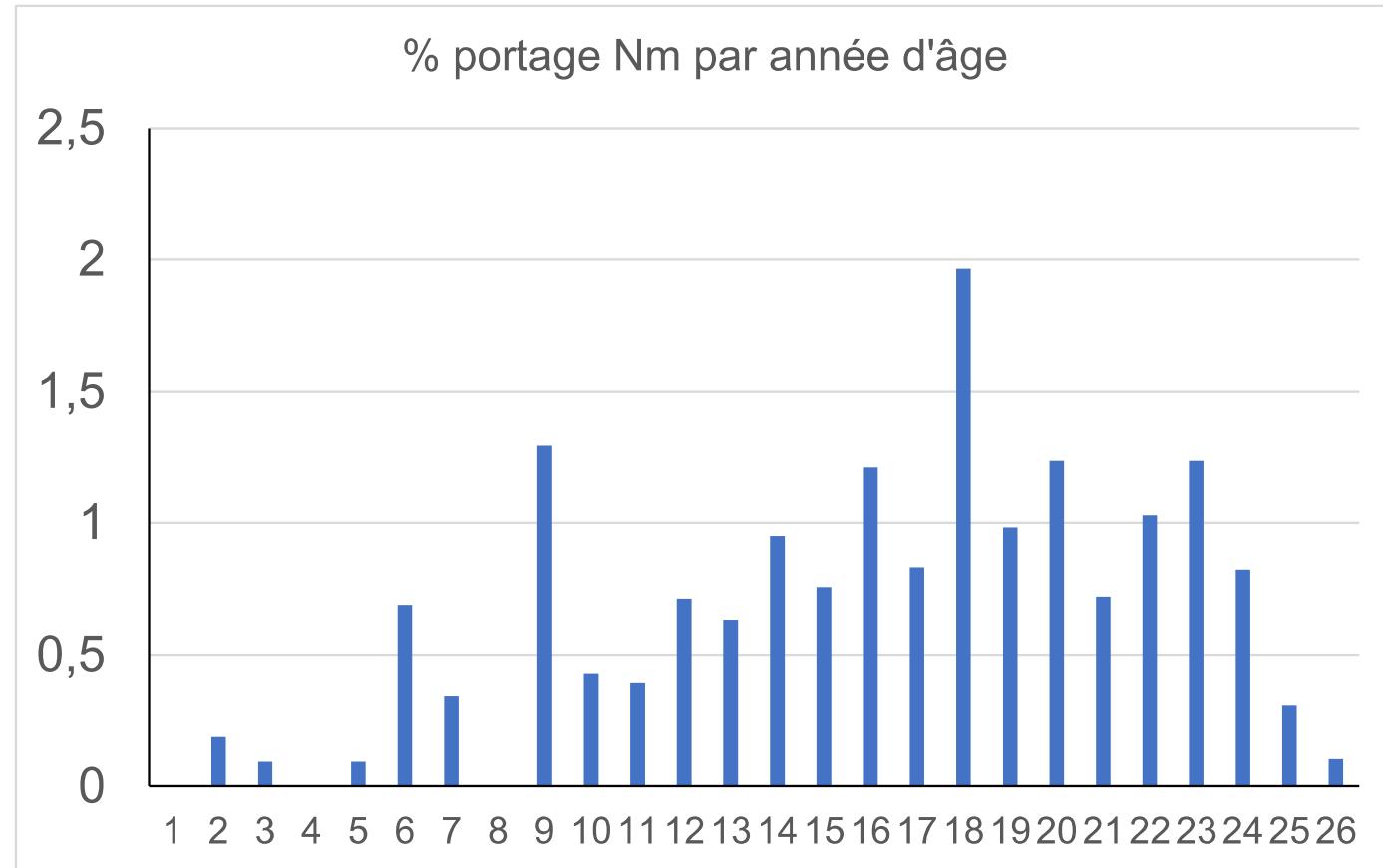
| | Argante et al. 2021 | Castilla et al. 2023 | Lodi et al. 2023 | Mac.Millan et al. 2021 | Wang et al. 2022 | Wang et al.2023 | Mac.Millan et al. 2021 | Mac.Millan et al. 2021 |
|-----------------------------------|------------------------|---|--|---------------------------|------------------------------------|--|---------------------------|---------------------------|
| | Royaume-Uni | Espagne | Italie | | Australie (du Sud) | | RCT | Méta-analyse |
| EV (nourrissons et enfants) | 80,1% | 71% vs B 76% vs tous sérogroupe 92% vs CWY | 91,7% à 94,9 % vs B (cohorte) 95,6% vs B (cas-témoin) | - | 94,2% - 94,7% | 90,7%-93,2% | - | - |
| EV (ados) | - | - | - | - | 100% (IC non estimé) | 83,5%-90,7% | - | - |
| Impact direct | - | - | 89% | 71% | 60% (nourrissons) 63% (ados) | 63,1% (nourrissons) 78,5% (ados) | - | - |
| Impact indirect | - | - | 50% (Overall : vaccinés et non vaccinés) | - | - | - | - | - |
| Effet sur le portage | - | - | - | - | - | - | NS | NS |

Vaccins dirigés contre sérogroupes B : Durée de la réponse immunitaire

| | Etudes | Nourrissons | | Enfants et/ou Adolescents | |
|-----------------|------------------|------------------|--------|---------------------------|------------|
| | | Primovaccination | Rappel | Primovaccination | Rappel |
| BEXSERO | Avant 2021 | 3 ans | | 4-7,5 ans | 36-40 mois |
| | Rollier et al. | - | - | - | * |
| TRUMENBA | Avant 2021 | - | - | 48 mois | ** |
| | Ostergard et al. | - | - | 48 mois | ≥ 26 mois |

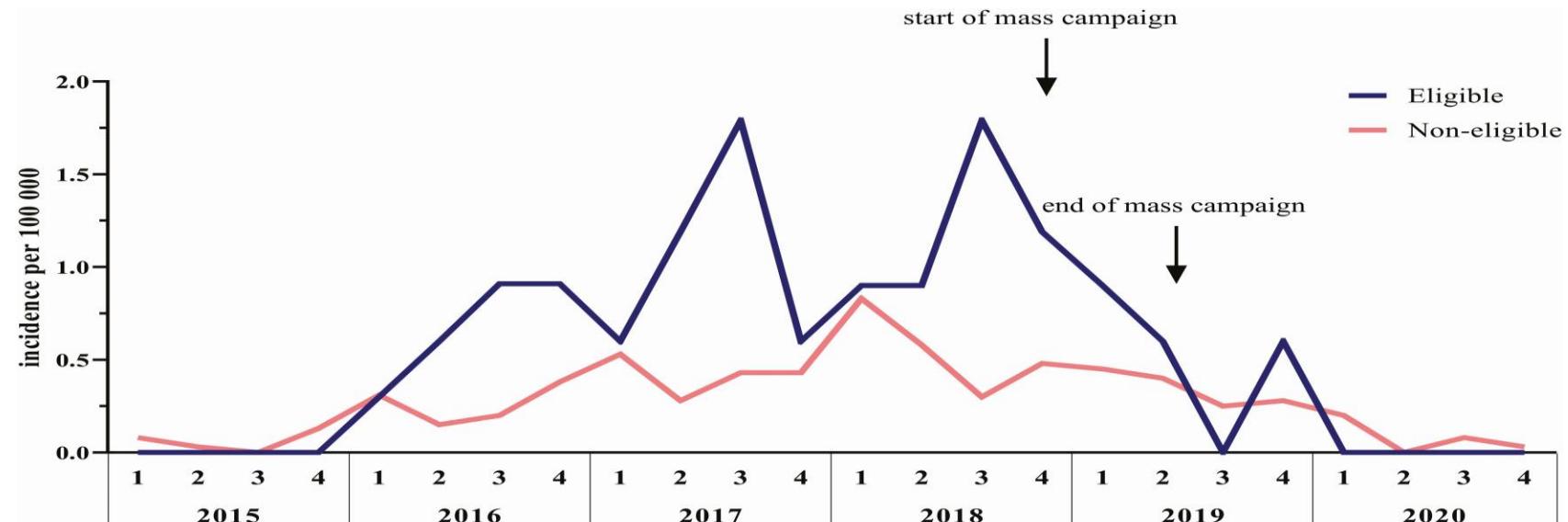
- * Persistance de l'immunité après dose de rappel supérieur chez les adolescents préalablement vaccinés dans la petite enfance
- ** Un rappel à M48 : Taux hSBA > seuil d'efficacité

Données de portage (CNR-SPF)



Impact de la stratégie vaccinale au Pays Bas sur le W

Invasive meningococcal disease W incidence per quartile during the calendar years 2015–2020 in vaccine-eligible (aged 15–36 months and 14–18 years) and vaccine-noneligible (aged <15 months, 3–13 years, and ≥19 years) groups.



Clin Infect Dis, Volume 74, Issue 12, 15 June 2022, Pages 2173–2180, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab91>

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.



SITUATION AU ROYAUME-UNI

- **Stratégie vaccinale**

- Depuis sept 2015 : 4CMenB recommandé aux nourrissons (2, 4, 12 mois)

CV 2021/22: 91,5% pour 2 doses à 12 mois et 88% pour la 3^e dose à 24 mois

- MenACWY recommandé aux adolescents (\approx 14 ans) depuis l'automne 2015 (+ rattrapage pendant 3 ans jusqu'à l'âge de 25 ans)

CV 2020/21: 76,5% (school year 9) and 80,9% (school year 10)

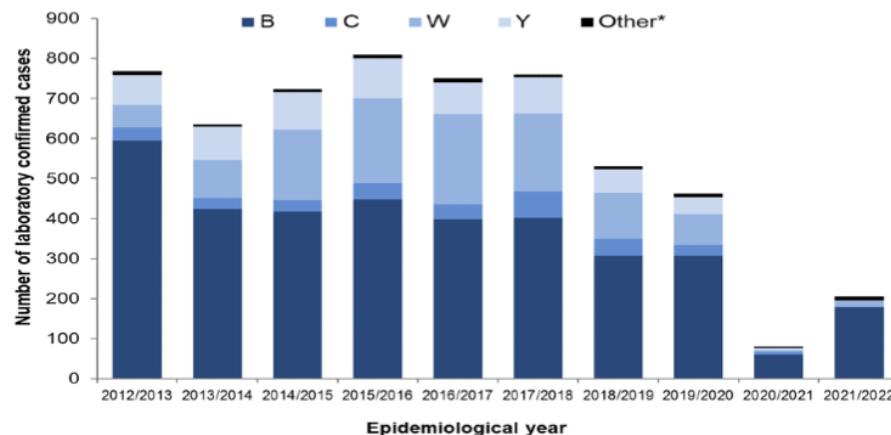
- **Impact de la vaccination ACWY**

- Campbell et al (2022) : 4 ans après le début du programme de vaccination ACWY

\downarrow IIM W IRR=0,35 [0,17-0,76]

\downarrow IIM Y IRR=0,21 [0,07-0,59]

⇒ Entre 205 et 1193 MenW cas évités par protection indirecte et 25 cas évités par protection directe



<https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-disease-laboratory-confirmed-cases-in-england-in-2021-to-2022/invasive-meningococcal-disease-in-england-annual-laboratory-confirmed-reports-for-epidemiological-year-2021-to-2022>

CTV - Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte

Modélisation mathématique de l'impact de la mise en place d'une vaccination tétravalente ACWY et d'une vaccination contre le sérogroupe B (Institut Pasteur)

Impact de la vaccination ACWY

Stratégies de vaccination MenACWY

- Stratégies pour les **nourrissons** :
 - **N0**: absence de vaccination
 - **N1**: 12 mois, couverture vaccinale de 95%
 - **N2**: 6 mois, couverture vaccinale de 95%
- Stratégies pour les **adolescents** :
 - **AD0**: absence de vaccination
 - **AD1**: 11 ans, couverture vaccinale de 40% (60% - 20% : analyses de sensibilité)
 - **AD2**: 14 ans, couverture vaccinale de 40% (60% - 20% : analyses de sensibilité)
- Campagne de rattrapage :
 - **R0**: Pas de campagne de rattrapage
 - **R1**: 15 - 24 ans, couverture vaccinale diminue de 10% pour chaque année supplémentaire (pour AD1 + R1: 12-14 ans, couverture vaccinale de 40%)

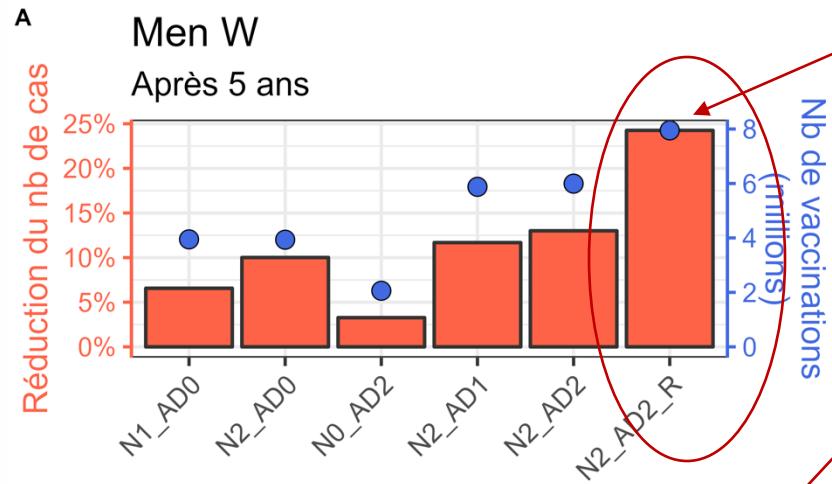
Impact de la vaccination ACWY

Comparaison des stratégies MenACWY

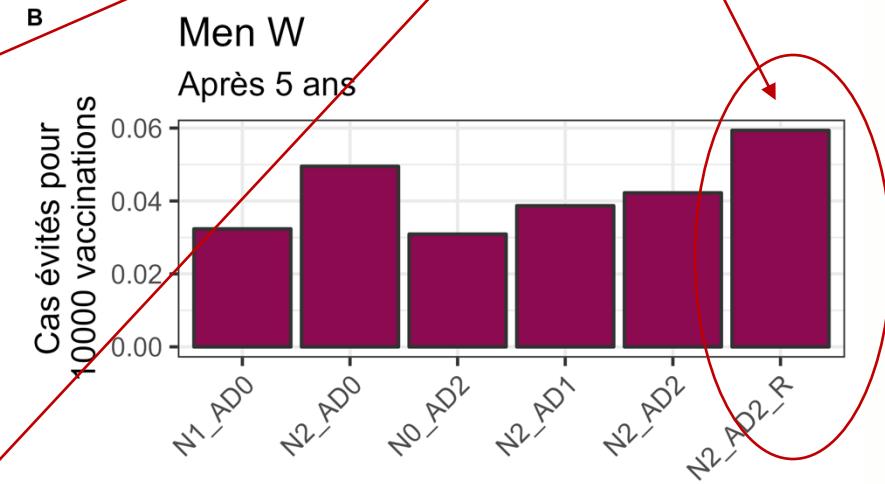
Nourrissons + ado + rattrapage

Après 5 ans

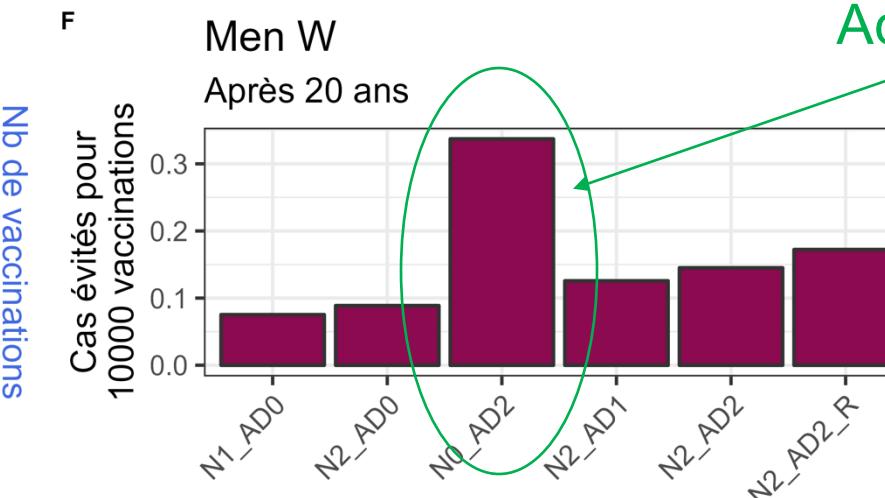
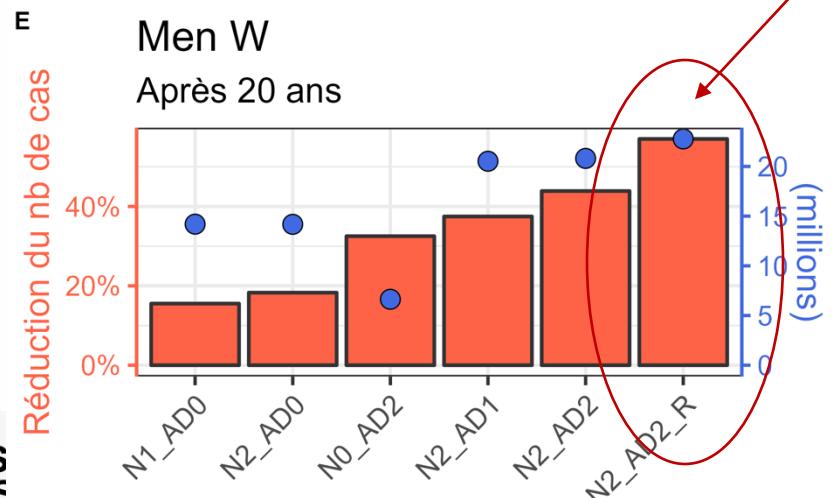
Reduction nb de cas



Cas évités par 10000 vac.



Après 20 ans

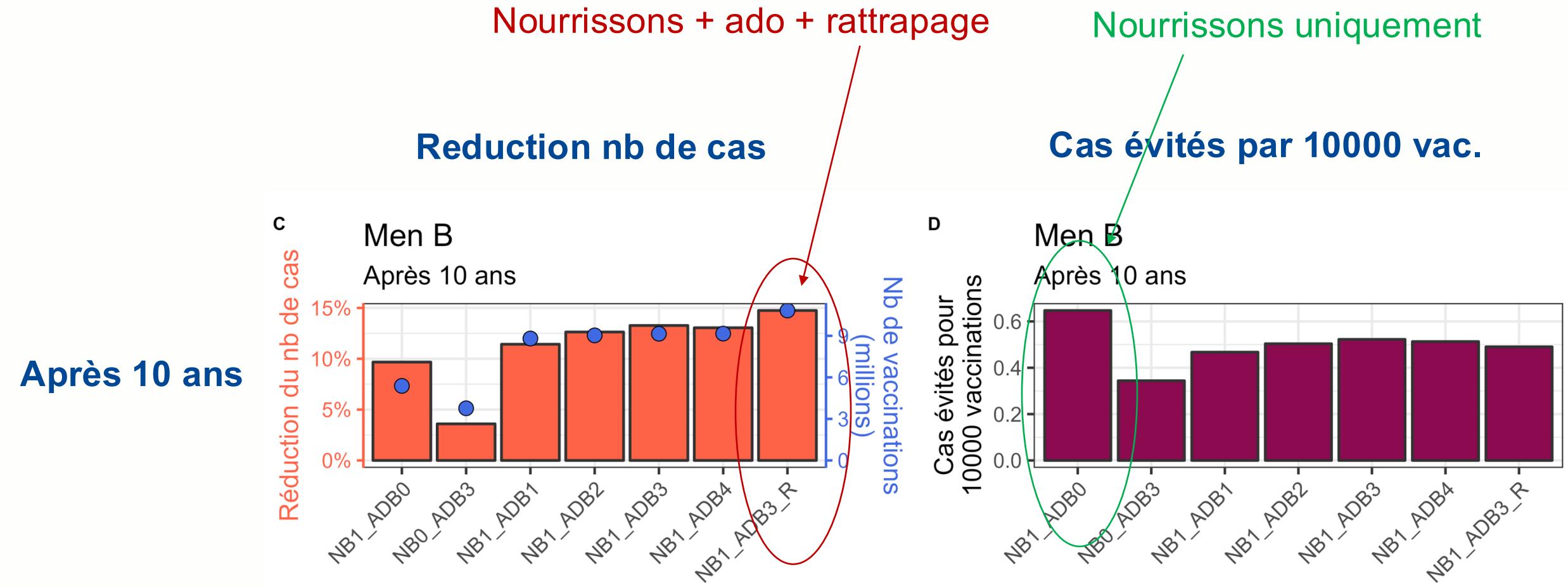


Impact de la vaccination B

Stratégies de vaccination MenB

- Stratégies pour les **nourrissons** :
 - **NB0**: absence de vaccination
 - **NB1**: 6 mois, couverture vaccinale de 70% (55% - 85% : analyses de sensibilité)
- Stratégies pour les **adolescents** :
 - **ADB0**: absence de vaccination
 - **ADB1**: 11 ans, couverture vaccinale de 40% (60% - 20% : analyses de sensibilité)
 - **ADB2**: 14 ans, couverture vaccinale de 40% (60% - 20% : analyses de sensibilité)
 - **ADB3**: 16 ans, couverture vaccinale de 40% (60% - 20% : analyses de sensibilité)
 - **ADB4**: 18 ans, couverture vaccinale de 40% (60% - 20% : analyses de sensibilité)
- Campagne de rattrapage :
 - **RB0**: Pas de campagne de rattrapage
 - **RB1**: Rattrapage l'année du démarrage de la campagne, en 2024, pour les classes d'âge entre l'âge retenu pour la vaccination adolescente (par exemple 11 ans pour la stratégie ADB1) et 24 ans, sous l'hypothèse que la couverture vaccinale diminue de 10% pour chaque année supplémentaire.

Impact de la vaccination B



Données de pharmacovigilance : Issues de la littérature + ANSM (3)

Bilan de pharmacovigilance effectuée par l'ANSM, l'analyse des données issues de la BNPV et des rapports Européens

Rapports Européens

- Vaccins indiqués dans l'immunisation contre les IIM ACWY (20/04/2022 au 19/04/2023 pour Nimenrix et Menquadfi et 14/03/2017 au 14/03/2020 pour Menveo) :
 - Données en accord avec le profil de sécurité du vaccin présenté dans son RCP
- Vaccins indiqués dans l'immunisation contre les IIM B
 - Bexsero (14/01/2018 au 13/01/2021) : 28 367 effets indésirables rapportés. Nombre et répartition des effets indésirables par Classe de Système d'Organe (SOC) signalés conformes au profil de sécurité
 - Trumenba (29/10/2020 au 28/10/2021) : 627 effets indésirables rapportés. Données en accord avec le profil de sécurité du vaccin présenté dans son RCP

Données d'acceptabilité

En France : Résultats d'enquête réalisées par les instituts de sondage/ étude Infovac

Freins

- Lacunes dans la connaissance des adolescents concernant les infections à méningocoques en général, et l'existence des vaccins contre les IIM en particulier.
- Absence de recommandation et de remboursement

Atouts/Leviers

- 86% des professionnels de santé recommanderait la vaccination tétravalente chez les jeunes enfants
- 84% des parents feraient vacciner leurs enfants si une recommandation était adoptée
- 40% des médecins pourraient recommander les vaccins contre les méningocoques aux adolescents, vers l'âge de 11-12 ans, en dehors des facteurs de risque d'IIM



Résultats à interpréter avec précaution (représentativité de l'échantillon des enquêtes en ligne, absence de validation des questionnaires utilisés)

Débat sur l'obligation vaccinale B chez les nourrissons

" Agnes Buzyn juillet 2015 « Nous ne pouvons pas accepter que des enfants et des adolescents meurent alors qu'il existe un vaccin susceptible de les protéger. Car c'est bien de cela qu'il s'agit. Une maladie mortelle qui toucha avant tout les nourrissons de moins de 5 ans et en particulier de moins de 1 an qui sont particulièrement vulnérable »

Argument favorable à l'obligation

1- B= 57% des cas d'IMM avant 5 ans

2- Pas de protection indirecte des nourrissons par la vaccination d'autre groupe d'âge

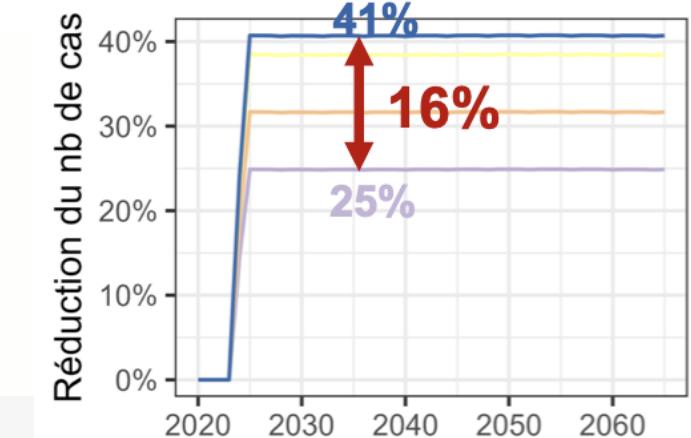
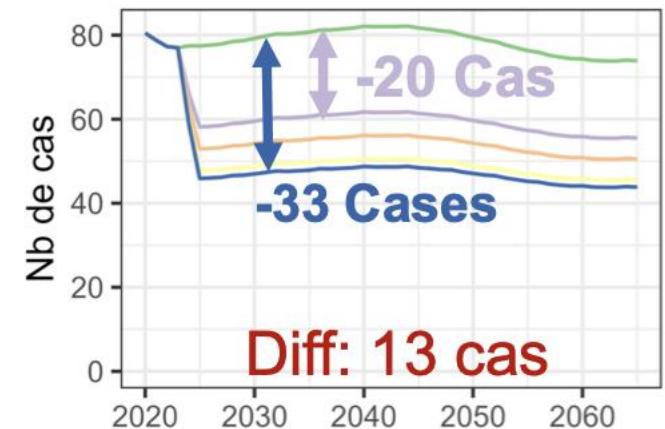
3- Intérêt d'obtenir une CV rapide 90% pour baisser le nombre de cas

4- Cohérence avec les autres vaccins méningocoque

5- Efficacité et sécurité du vaccin bien démontré



B
Men B
nourrissons < 2 ans



Infections invasives à méningocoques : des recommandations vaccinales actualisées (27 mars 2024)

En ce qui concerne la vaccination contre les sérogroupes A, C, W et Y, la

HAS préconise de la rendre obligatoire chez tous les nourrissons de moins d'un an, en remplacement de la vaccination dirigée contre le seul séro groupe C, selon un schéma vaccinal à deux doses. Pour les adolescents, elle recommande la vaccination selon un schéma à une dose administrée entre 11 et 14 ans et ce, qu'ils aient déjà été vaccinés ou non, ainsi qu'un rattrapage vaccinal chez les 15-17.

Concernant le séro groupe B, la HAS préconise de rendre obligatoire la vaccination chez les nourrissons de moins d'un an. En effet, le séro groupe B étant majoritaire parmi les cas de méningite à méningocoque chez les jeunes enfants, la HAS recommande de renforcer la stratégie en vigueur afin d'augmenter rapidement la couverture vaccinale qui était de 48,8 % en 2022.

En revanche, elle ne recommande pas, à ce stade, d'élargir cette vaccination à tous les adolescents et jeunes adultes. L'incidence des infections invasives à méningocoques B, plus faible chez les 11-24 ans que chez les nourrissons et l'absence d'efficacité du vaccin à conférer une protection indirecte aux populations non vaccinées, ont été les arguments principaux qui ont conduit à cette conclusion.

Remerciements

Equipe de la HAS (SESPEV) = Andrea Lasserre, Fréderique d'Herbe, Nassim Brahimi, Jean-Charles Lafarge et chefs de projets

Membres de la CTV

Experts extérieurs participants aux GT et aux auditions

SPF : Isabelle Parent, Caroline Sémaille

⋮

ANSM : Samuel Crommelynck, Céline Chartier