

AVIS

relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C

Séances des 24 avril et 26 juin 2009

En octobre 2002, le Comité technique des vaccinations (CTV) a considéré qu'il n'y avait pas lieu de recommander la vaccination généralisée par le vaccin conjugué contre le méningocoque C aux nourrissons, enfants, adolescents ou adultes jeunes compte tenu [1] :

- du taux considéré alors comme faible (0,3/100 000 habitants en 2001, 0,4/100 000 après correction pour la sous-notification) des infections invasives à méningocoque du sérogroupe C (IIM C) en France par comparaison avec les pays d'Europe qui avaient mis en place une vaccination généralisée [2] ;
- de l'incertitude sur un éventuel déplacement des sérogroupes sous l'effet de la vaccination ;
- de la variabilité des taux d'incidence des IIM C d'une région ou d'un département à l'autre.

En conséquence, la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C n'est recommandée en France que pour les groupes à risque suivants [3] :

- enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- sujets contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque de sérogroupe C ;
- sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque du sérogroupe C est particulièrement élevée [4].

Epidémiologie actuelle des infections invasives à méningocoque du sérogroupe C en France

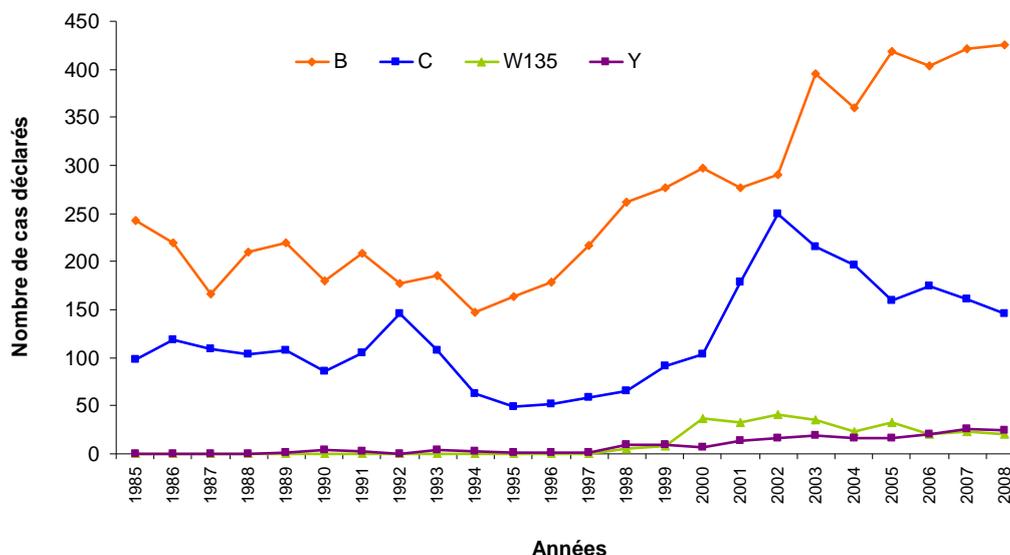
Les IIM sont dues dans plus de 99 % des cas aux souches des sérogroupes A, B, C, Y et W135 et sur les vingt-deux dernières années, le sérogroupe B est resté le plus fréquent, en moyenne 63 % parmi les sérogroupes connus (Figure 1).

Les souches de groupe C ne représentent que 25 à 30 % des IIM. Le nombre moyen annuel de cas notifiés par la déclaration obligatoire au cours des six dernières années (2003-2008) est de 175.

Cependant, la fréquence des souches invasives C connaît d'importantes fluctuations cycliques : un pic d'incidence est survenu en 1992 puis un second en 2002, année au cours de laquelle le taux d'incidence a atteint 0,42/100 000 (0,53 après correction pour la sous-notification). Le sérogroupe C représentait alors respectivement 42 % et 38 % des souches invasives identifiées au Centre national de référence des méningocoques (CNR). Entre 2002 et 2005, le nombre et le pourcentage d'IIM C ont progressivement diminué puis se sont stabilisés en 2006 et 2007 pour rediminuer légèrement en 2008. L'incidence des IIM C corrigée pour la sous-notification a été stable entre 2005 et 2007 et était de 0,29/100 000 en moyenne selon les données de déclaration obligatoire.

En 2008, l'incidence des IIM C corrigée pour la sous-notification a été estimée à environ 0,26/100 000 (données provisoires) et les souches de groupe C ont représenté 23 % des souches invasives identifiées au CNR.

Figure 1 : Nombre de cas d'IIM par sérotype déclarés en France (données de la déclaration obligatoire de 1985 à 2008).



Aujourd'hui, du fait de l'impact des stratégies de prévention promues dans de nombreux pays, la France a désormais un des taux d'incidence les plus élevés en Europe.

L'incidence varie selon les tranches d'âge. Calculée sur la période 2003-2007 (non corrigée pour la sous-notification), elle était maximale avant 1 an (2,07/100 000), élevée entre 1 et 4 ans (1,12/100 000) et entre 15 et 19 ans (0,86/100 000). La létalité globale des cas d'IIM C était de 16 % sur cette période, ce qui représente en moyenne près de 30 décès par an.

Dans ce contexte d'incidence globalement faible, à plusieurs reprises, des situations d'hyper endémie ou la survenue inhabituelle de cas groupés d'IIM C ont conduit les autorités sanitaires à proposer des mesures exceptionnelles, c'est-à-dire la mise en œuvre d'une campagne de vaccination ou une recommandation de vaccination élargie par un vaccin méningococcique conjugué C, en particulier [5-6-7] :

- en 2002 : dans le Puy-de-Dôme (70 000 vaccinations, couverture vaccinale de 74 %) et dans trois départements du sud-ouest (260 000 vaccinations, couverture vaccinale supérieure à 85 %) ;
- en 2006, dans la ville de Migennes située dans l'Yonne (2 500 vaccinations) ;
- en 2007, dans la ville de Barcelonnette, située dans les Alpes-de-Haute-Provence (3 000 vaccinations, couverture vaccinale de 67 %) et dans le département de la Haute-Vienne (72 000 vaccinations, couverture vaccinale de 86 %) ;
- en 2008, dans une commune du Doubs (700 vaccinations, couverture vaccinale de 86 %) ;
- en 2009, un groupe scolaire dans une commune de Haute-Marne (500 vaccinations).

Au total, ces différentes campagnes ont conduit à vacciner plus de 500 000 sujets, pour un coût logistique évalué à 900 000 euros et un coût de vaccins de 5,2 millions d'euros.

Emergence de nouveaux phénotypes parmi les souches de méningocoque de sérotype C en France

Les souches de méningocoque de sérotype C présentent une diversité phénotypique. La pathogénèse et la virulence d'une souche de méningocoque semblent être liées à son génotype. Dans ce contexte, les souches appartenant au complexe clonal ST-11 sont les plus pathogènes et les plus virulentes [8]. Le sérotype C:2a est le sérotype le plus fréquemment identifié à partir des cas d'IIM C en France et ces souches appartiennent le plus souvent au complexe clonal pathogène ST-11. Elles ont été à l'origine du pic d'IIM C de 2002.

Depuis quelques années en France, on observe l'implantation d'un phénotype/génotype particulier (C:2a:P1.7,1/complexe clonal ST-11) qui a comme principales caractéristiques une mortalité élevée, un décalage dans les tranches d'âge les plus élevées et une implication fréquente dans des cas groupés. Cette nouvelle souche pourrait, si elle s'expandait de façon importante, remplacer le phénotype/génotype majoritaire actuel C:2a:P1.5,2/ST-11 (et dérivés) et être responsable d'une augmentation d'incidence et de sévérité des IIM C dans le futur. La proportion de souches de sérotype C:2a:P1.7,1 parmi les souches invasives du sérotype C est passée progressivement de 1,1 % avant 2005 à 24 % en 2008 (données du CNR des méningocoques).

Les souches C:2a:P1.7,1 appartiennent au clone ET-15, membre particulier de la famille ST-11. Le clone ET-15 (avec un phénotype C:2a:P1.5) a déjà été à l'origine de l'augmentation de l'incidence des IIM C au début des années 1990 dans plusieurs pays [3-4]. Ce clone a été démontré associé à une mortalité élevée, la survenue de cas groupés et un déplacement de l'âge d'incidence [5]. Le changement phénotypique avec l'apparition du sous type P1.7,1 pourrait expliquer la réémergence de ce clone ET-15, ce qui fait craindre la survenue future d'un pic lié à ces nouvelles souches.

Par ailleurs, l'apparition de variants antigéniques du méningocoque (changement de sérotype capsulaire C vers le sérotype B par commutation de la capsule) constitue une préoccupation. Le risque théorique d'expansion de tels variants sous la pression de sélection immunologique introduite par une vaccination massive contre le méningocoque C impose une surveillance attentive. Actuellement, il n'existe pas de preuve de l'apparition de ce type de variant dans les pays qui ont mis en place une vaccination à large échelle comme en Angleterre et au Pays de Galles [9]. Cependant, une expansion limitée de souches B:2a du complexe clonal ST-11 a été observée en Espagne [10]. En France, le nombre de souches B:2a du complexe clonal ST-11 reste faible. Après un début d'augmentation entre 2002 et 2005 [11], ces souches sont réapparues en 2007 et 2008¹.

Au total, ces données suggèrent que l'introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque C n'a pas provoqué la sélection et l'expansion des souches issues de la commutation du sérotype C vers d'autres sérotypes.

Enfin, l'émergence de phénotypes particuliers de capsule conférant une résistance à l'activité bactéricide des anticorps vaccinaux par une mutation au niveau du gène *siaD* [12] est une autre préoccupation. Ce phénomène semble actuellement très limité et quelques souches de sérotype C portant une mutation du gène *siaD* ont été détectées en France en 2008, indépendamment d'une vaccination de masse.

L'évolution de l'épidémiologie des IIM C en France est caractérisée par des fluctuations cycliques. Alors que l'on pouvait attendre une poursuite plus franche de la baisse d'incidence des IIM C observée entre 2003-2008 liée au cycle naturel de la maladie, la baisse modérée de l'incidence peut être en partie expliquée par l'émergence d'un nouveau clone (C:2a:P1.7,1).

Association spatiotemporelle entre infections invasives à méningocoques et grippe

Dans la perspective de la survenue prochaine d'une pandémie grippale, l'association spatiotemporelle entre les infections invasives à méningocoques et la grippe mérite considération. Cette association est un fait bien établi : les épidémies de grippe sont suivies, avec un décalage de quelques semaines, d'une augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoque avec une augmentation du pourcentage de purpura fulminans et de la létalité [13-16]. Un travail collaboratif récent de l'Unité des infections bactériennes invasives (CNR des méningocoques) et l'Unité de génétique moléculaire des virus (CNR Nord du virus influenza) a confirmé cette observation et a proposé un mécanisme à cette association. La neuraminidase virale semble agir sur la capsule du méningocoque contenant l'acide poly sialique (notamment des souches du sérotype C). Cette action a pour conséquence l'augmentation de l'adhésion du méningocoque aux cellules infectées par le virus [17].

¹ Cinq cas ont été détectés en 2008 dont trois cas groupés dans la commune de Sisteron (Alpes-de-Haute-Provence).

Les vaccins méningococciques conjugués de sérotype C

Les vaccins disponibles sont :

- MENINGITEC® : contenant 10 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérotype C conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* (laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France) ;
- MENJUGATE®/MENJUGATE KIT® : contenant 10 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérotype C conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae* (laboratoire Novartis Vaccines and Diagnostics) ;
- NEISVAC® : contenant 10 µg de polyside (de-O-acétylé) de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérotype C conjugué à l'anatoxine tétanique (laboratoire Baxter).

Le schéma vaccinal est identique pour ces trois vaccins et comporte :

- chez le nourrisson entre 2 et 12 mois : deux doses de 0,5 ml chacune administrée avec un intervalle d'au moins deux mois et une dose de rappel dans la deuxième année de vie, en respectant un délai d'au moins six mois entre la seconde dose et le rappel ;
- chez l'enfant âgé de plus de un an, l'adolescent et l'adulte : une dose unique de 0,5 ml.

Les données d'immunogénicité de ces trois vaccins ont été comparées chez le nourrisson [13] et montrent un certain avantage pour le vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique, en termes de taux d'anticorps après la primo vaccination à deux doses et de persistance des anticorps avant l'âge du rappel et après administration d'une dose vaccin polysaccharidique à dose réduite. Toutefois, la différence d'immunogénicité observée ne permet pas de préjuger d'une plus grande efficacité de ce vaccin quant à la protection sur le plan clinique (test d'avidité des anticorps et surveillance des échecs vaccinaux non réalisés).

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié depuis plus de neuf années d'utilisation de ces vaccins dans le monde. L'analyse par l'Afssaps des données disponibles de suivi de pharmacovigilance confirme leur bonne tolérance ne justifiant pas un suivi de pharmacovigilance proactif.

Expérience des autres pays ayant mis en place une stratégie de vaccination universelle contre les IIM C en utilisant des vaccins conjugués C

De nombreux pays européens² ainsi que certaines provinces du Canada (dont le Québec) ont mis en place une stratégie de vaccination universelle contre les IIM C en utilisant des vaccins conjugués C.

Les résultats de ces expériences sont comparables malgré l'existence de différences portant sur les schémas vaccinaux, les cibles considérées et les modalités de mise en œuvre de campagne de rattrapage. Les données publiées à ce jour concernent quatre pays : Royaume-Uni [19], Espagne [20], Québec [21-22] et Pays-Bas [23]. Ces données montrent une réduction significative et importante de l'incidence des IIM C (supérieure à 90 %) témoignant d'un effet direct mais également indirect de la vaccination au-delà des populations cibles par un effet d'immunité collective dès la première année de surveillance.

Dans ces quatre pays, la campagne de vaccination a comporté un rattrapage étendu (le plus souvent jusqu'à 19 ans) et l'impact a été rapidement observé grâce à l'obtention immédiate d'un haut taux de couverture vaccinale (en général au-delà de 90 %) dans les populations cibles ainsi que celles concernées par le rattrapage (en général au-delà de 85 %). Le Royaume-Uni, l'Espagne et le Québec ont choisi le jeune nourrisson de moins d'un an comme cible avec un schéma à trois doses (2-3-4 mois ou 2-4-6 mois). Seuls les Pays-Bas ont fait le choix de vacciner les nourrissons plus âgés entre un et deux ans avec un schéma à une dose et ont obtenu un impact similaire tant direct qu'indirect. Cette efficacité importante est mise sur le compte du fort taux de couverture vaccinale obtenu chez le nourrisson (94 %) et chez les sujets ciblés pour le rattrapage, en particulier parmi les adolescents qui constituent un important foyer de portage et de

² Royaume-Uni en 1999 ; Espagne en 2000 ; Irlande en 2000 ; Pays-Bas en 2002 ; Belgique en 2002 ; Islande en 2002 ; Portugal en 2006 ; Allemagne en 2006 et Suisse en 2006.

transmission. Il faut noter cependant que le recul est encore modeste aux Pays-Bas pour statuer sur l'efficacité de cette stratégie à moyen terme.

L'étude des échecs vaccinaux dans ces pays montre que la vaccination entraîne une mémoire immunitaire mais suggère qu'elle est insuffisante et que la persistance d'un taux d'anticorps élevé est indispensable pour faire face au risque d'infection invasive par cette bactérie capsulée à multiplication extracellulaire. Toutefois, le nombre d'échecs vaccinaux est globalement faible, en grande partie du fait de la persistance d'une immunité de groupe.

Ainsi, le suivi épidémiologique à moyen terme (au-delà de la première année) au Royaume-Uni a montré que la protection diminuait significativement avec le temps mais de façon variable selon l'âge de vaccination de la population et le calendrier choisi. Chez les nourrissons vaccinés avec trois doses avant l'âge de 5 mois, l'efficacité au-delà d'un an après la vaccination diminue fortement au point d'être quasi nulle. Cette baisse de protection est la conséquence d'une importante chute des taux d'anticorps, en deçà du niveau admis de protection. Une réduction moindre a été observée chez les nourrissons ayant reçu deux doses entre 5 et 11 mois [19] et les enfants vaccinés adolescents conservent plus longtemps une efficacité protectrice vaccinale.

L'expérience espagnole est comparable, montrant une chute de la protection à 78 % (IC 95 % : 3,1 à 95 %) chez les sujets vaccinés avant un an, alors qu'elle se maintient à 94,3 % chez ceux qui ont été vaccinés dans le cadre du rattrapage entre 7 mois et 5 ans (IC 95 % : 71,2 à 98,8 %) [20].

Une incertitude persiste à l'heure actuelle sur la durée de protection à plus long terme induite par les vaccins méningococciques conjugués du séro groupe C et sur la nécessité de rappels tardifs. Une étude récente de séroprévalence des anticorps anti-méningocoque C effectuée cinq ans après le début de la campagne de vaccination au Royaume-Uni montre une différence selon l'âge de la vaccination. Les sujets vaccinés en rattrapage entre 5 et 18 ans ont, cinq ans après la vaccination, des taux protecteurs dans plus de 70 % des cas par opposition à ceux vaccinés avant 5 ans (40 %) [25].

A ce jour, seule la Suisse recommande un rappel à l'adolescence des sujets vaccinés dans la première enfance mais dans le cadre d'une stratégie de vaccination mise en place sans rattrapage.

Étude médico-économique comparative, de type coût-efficacité, entre une recommandation vaccinale limitée aux groupes à risque et celle d'une vaccination généralisée contre le méningocoque de séro groupe C des enfants.

Le modèle utilisé est un modèle markovien évaluant l'impact épidémiologique et le ratio coût-efficacité de différentes stratégies vaccinales. Il permet de prendre en compte l'immunité de groupe, en s'appuyant principalement sur les données issues de l'expérience anglaise, caractérisée par un taux de couverture élevé rapidement atteint dans toutes les tranches d'âge ciblées.

Les stratégies évaluées sont :

1. Une vaccination du petit nourrisson à trois doses selon un schéma 3 mois-5 mois-12 ou 18 mois (CV à 65 %).
2. Une vaccination du grand nourrisson à 12 ou 18 mois avec une seule dose (CV à 80 %) avec prise en compte de la possibilité pour certains enfants d'être vaccinés dans la première année de vie selon le schéma à 3 doses (CV entre 0 et 30 %).
3. Un rattrapage pour les classes d'âge supérieures, jusqu'à 19 ans ou 24 ans révolus (CV à 30 %, 50 % ou 80 %).

Chaque stratégie est évaluée selon deux paramètres supplémentaires que sont : la durée du rattrapage (sur une ou cinq années) et l'addition d'une dose de rappel à 12 ans pour les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans (CV 80 % des sujets primo-vaccinés).

Les données économiques prises en compte comportent les coûts directs liés à la vaccination et ceux liés à la prise en charge de la maladie et de ses séquelles.

Les principaux résultats de cette étude montrent, sous les hypothèses retenues, que :

1. Sur le plan efficacité :

- L'intérêt populationnel de la vaccination contre les IIM C repose très largement sur l'immunité de groupe, induite par une action du vaccin sur le portage.
- La stratégie de vaccination du grand nourrisson (CV à 80 %, rattrapage jusqu'à 19 ans révolus avec une CV à 50 % et rappel à 12 ans) permet de réduire l'incidence des IIM C de 53 %, 69 %, 81 % à des horizons respectifs de 10, 20 et 40 ans (en prenant en compte l'immunité de groupe).

Sous les mêmes hypothèses de couverture vaccinale, l'extension du rattrapage jusqu'à 24 ans révolus permet de réduire l'incidence des IIM C de 60 %, 73 %, 82 % à des horizons respectifs de 10, 20 et 40 ans (en prenant en compte l'immunité de groupe).

A court terme, l'élargissement de la population-cible du rattrapage des moins de 20 ans aux 20-24 ans, lorsque l'immunité de groupe est prise en considération, permet, en moyenne sur les 5 premières années et pour une couverture de 50 %, un gain d'environ 13 cas évités par an et apparaît comme une option coût/efficace si le taux de couverture du rattrapage reste inférieur à 50 %.

- L'impact épidémiologique des stratégies vaccinales ciblant le petit nourrisson est très proche. Le nombre de cas non évités chez les enfants de moins de un an par la vaccination des grands nourrissons est de l'ordre de quelques cas par an à court terme (estimé à moins de cinq sous les hypothèses retenues dans le modèle). L'écart entre les deux stratégies diminue au cours du temps au fur et à mesure que l'immunité de groupe s'installe.
- A court terme, l'immunité de groupe obtenue essentiellement par la mise en œuvre du rattrapage jusqu'à 24 ans révolus dans les 5 premières années permet de faire passer, au bout de ces 5 années, le taux de réduction de l'incidence d'environ 28 % à 61 %.
- A long terme, l'immunité de groupe permet de doubler le nombre de cas évités par rapport à celui des cas évités chez les seuls sujets protégés par la vaccination.
- L'adjonction d'un rappel à 12 ans permet d'atteindre, à long terme, une incidence annuelle inférieure à 40 cas.

2. Sur le plan coût

- Les rapports coût-efficacité sur lesquels s'appuient les recommandations ont été évalués en prenant en compte les DALYs. L'utilisation des DALYs comme mesure de l'efficacité permet de prendre en compte l'impact de la vaccination tant sur la mortalité (létalité des IIM C) que sur la morbidité (nombre d'IIM C et séquelles à long terme). Cette mesure synthétique a donc été préférée au nombre de cas évités et au nombre de décès dans l'analyse coût-efficacité. Les rapports coût-efficacité obtenus en considérant des mesures d'efficacité partielles (nombre de cas évités ou nombre de décès) ne seraient plus comparables aux référentiels fournis dans la littérature ;
- Au prix de 38 € la dose (prix conseillé 2007 pour l'une des spécialités), l'opportunité de l'introduction de la vaccination contre les IIM C doit être interrogée au regard des standards habituellement retenus dans le cadre des analyses coût-efficacité ;
- Au prix de 15 € la dose (calculé à partir du prix auquel le vaccin est mis à disposition des autorités par les laboratoires lors d'épidémies localisées en tenant compte des marges des grossistes-répartiteurs et des pharmaciens d'officine), en actualisant les conséquences de santé à 2 % et les coûts à 4 %, les stratégies vaccinales à une seule dose ciblant les grands nourrissons présentent un rapport coût-efficacité acceptable, à la différence de celle ciblant les petits nourrissons, ce qui reflète essentiellement le nombre de doses supplémentaires requises pour la vaccination avant 1 an ;

- Lorsque les conséquences de santé et les coûts sont actualisés identiquement à 4%, le rapport coût-efficacité de la vaccination contre les IIM C devient défavorable même au prix de 15 € la dose ;
- La vaccination concomitante des petits nourrissons dégrade le rapport coût-efficacité de la stratégie de vaccination des grands nourrissons ;
- L'adjonction potentielle d'un rappel à 12 ans, déjà inclus dans la modélisation, pour les enfants vaccinés avant deux ans, s'il s'avérait justifié sur le plan immunologique, ne remet pas en cause, à long terme, les conclusions de l'analyse coût-efficacité de la vaccination des jeunes enfants contre les IIM C.

En conséquence, sur proposition du Comité technique des vaccinations, le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination systématique des nourrissons âgés de 12 à 24 mois avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué.

Par ailleurs, durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, le Haut Conseil de la santé publique recommande l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus selon le même schéma vaccinal à une dose.

Cette stratégie et la nécessité éventuelle d'un rappel à l'adolescence seront réévaluées en fonction des données de surveillance en France et dans les autres pays ayant introduit cette vaccination.

Le Haut Conseil de la santé publique demande que, pour l'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée, soient prises les mesures suivantes :

- Mise en place d'actions de communication institutionnelle soulignant notamment les points suivants :
 - La vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C protège contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe C mais non contre celles liées aux méningocoques des autres sérogroupe ;
 - Cette stratégie vaccinale comporte une composante de protection individuelle mais également une composante de protection collective ;
 - L'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée conditionne l'efficacité de ce programme de vaccination ;
- Maintien et renforcement de la surveillance de l'incidence des IIM C, notamment chez le jeune enfant avec détermination de l'impact de la vaccination, de la durée de protection et de la nécessité d'une dose de rappel (Institut de veille sanitaire et Centre national de référence).
- Evaluation de la couverture vaccinale par l'Institut de veille sanitaire.

Enfin, le Haut Conseil de la santé publique rappelle que la modélisation, dont les principaux résultats sont présentés *supra*, montre qu'au prix public conseillé en 2007, la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C présente un ratio coût-efficacité défavorable au regard des standards habituels reconnus en matière de coût-efficacité.

Les trois vaccins méningococciques conjugués de séro groupe C peuvent être utilisés indifféremment.

Références

1. Avis relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C (Comité technique des vaccinations du 3 octobre 2002 – Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 15 novembre 2002).
2. Trotter, C. L., M. Chandra, R. Cano, A. Larrauri, M. E. Ramsay, C. Brehony, K. A. Jolley, M. C. Maiden, S. Heuberger, and M. Frosch. 2007. *A surveillance network for meningococcal disease in Europe*. FEMS Microbiol Rev 31:27-36.
3. Calendrier vaccinal 2008. BEH, 21 avril 2008, n° 16-17.
4. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif aux critères devant faire envisager une intervention vaccinale contre les infections invasives à méningocoque C (15 novembre 2002).
5. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans la ville de Migennes dans le département de l'Yonne - 24 mars 2006.
6. Avis du Comité technique des vaccinations relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans la commune de Barcelonnette (département des Alpes-de-Haute-Provence) - 18 janvier 2007.
7. Avis du Comité technique des vaccinations relatif à la mise en place d'une vaccination contre les infections invasives à méningocoque C dans le département de la Haute-Vienne (87) – mars 2007.
8. Zarantonelli ML, Lancellotti M, Deghmane AE, et al. *Hyperinvasive genotypes of Neisseria meningitidis in France*. Clin Microbiol Infect 2008; 14:467-72.
9. Trotter CL, Ramsay ME, Gray S, Fox A, Kaczmarski E. *No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales*. Lancet Infect Dis 2006; 6:616-7; author reply 617-8.
10. Perez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Cisterna R. *Positive effect of meningococcal C vaccination on serogroup replacement in Neisseria meningitidis*. Lancet 2002; 360:953.
11. Lancellotti M, Guiyoule A, Ruckly C, Hong E, Alonso JM, Taha MK. *Conserved virulence of C to B capsule switched Neisseria meningitidis clinical isolates belonging to ET-37/ST-11 clonal complex*. Microbes Infect 2006; 8:191-6.
12. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. *A generic mechanism in Neisseria meningitidis for enhanced resistance against bactericidal antibodies*. J Exp Med 2008; 205:1423-34.
13. 6- Moore P.S., Hierholzer J., DeWitt W., Gouan K., Djore D., Lippeveld T., Plikaytis B., Broome C.V. *Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis*. Jama 1990; 264: 1271-5
14. 7- Cartwright KA, Jones DM, Smith AJ, Stuart JM, Kaczmarski EB, Palmer SR. *Influenza A and meningococcal disease*. Lancet. 1991;338: 554-7.
15. 8- Abramson J.S. *The pathogenesis of bacterial infections in infants and children: the role of viruses*. Perspect Biol Med 1988; 32: 63-72.
16. 9- Hubert B., Watier L., Garnerin P., Richardson S. *Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question*. J Infect Dis 1992; 166: 542-5.
17. 10- Rameix-Welti M.-A., Zarantonelli M.L., Giorgini D., Ruckly C., Marasescu M., van der Werf S., Alonso J.-M., Naffakh N., Taha M.-K. *Influenza A virus neuraminidase enhances meningococcal adhesion to epithelial cells through interaction with sialic acid-containing meningococcal capsules*. Infect Immun. A paraître en 2009
18. Richmond P, Barrow R, Findlow J, Martin S, Morris R, Cartwright K, Goldblatt D, Miller E. *Ability of three different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunological memory after a single dose in UK toddlers*. J. Infect. Dis. 2001 183:160–163.
19. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. *Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction*. Lancet 2004; 364: 36.
20. Larrauri A, Cano R, Garcia M, de Mateo S. *Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain*. Vaccine 23 (2005) 4097–4100.
21. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N et al. *Serogroup C Meningococcal Conjugate Vaccine Effectiveness of a Mass Immunization Campaign Using*. JAMA. 2004;292(20):2491-2494.
22. De Wals P. *Meningococcal C Vaccines: The Canadian Experience*. Pediatr Infect Dis J 2004;23: S280–S284.
23. De Greeff S, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van DerEnde A. *Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup c conjugate vaccine in the Netherlands*. Pediatr Infect Dis J 2006 Volume 25, Number 1, January 2006.
24. Trotter CL, Borrow R, Findlow J, Holland A, Frankland S, Andrews NJ, Miller E. *Seroprevalence of Antibodies against Serogroup C Meningococci in England in the Postvaccination Era*. Clin. Vaccine Immunol, Nov. 2008, p. 1694–1698.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Les 24 avril et 26 juin 2009

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

ANNEXE : Mentions minimales obligatoires pour la publicité

1. Le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C protège contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe C et non contre celles liées aux méningocoques des autres sérogroupe.
2. La vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C est recommandée chez le sujet à partir de 12 mois et jusqu'à 24 ans révolus. Une seule dose de vaccin est nécessaire.
3. L'obtention d'une couverture vaccinale rapidement élevée conditionne l'efficacité du programme de vaccination en permettant notamment de réduire la circulation de la bactérie et la protection des nourrissons non encore vaccinés.