

Vaccins méningococciques tétravalents A,C,Y,W135

Recommandations d'utilisation

**COMMISSION SPECIALISEE MALADIES TRANSMISSIBLES
COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS**

**Les vaccins méningococciques
tétravalents conjugués**

Rapport du groupe de travail

12 juillet 2012

SOMMAIRE

SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
DECLARATION PUBLIQUE D'INTERET	6
1 - Introduction	7
2 - Point épidémiologique	9
2.1 - Epidémiologie des infections invasives à méningocoque en France. Bilan des données de déclaration obligatoire (DO)	9
2.1.1 - Evolution de l'incidence	9
2.1.2 - Description selon les principaux sérogroupes	9
2.1.3 - Incidence et distribution par âges	12
2.1.4 - Sévérité des IIM	12
2.1.5 - Prophylaxies vaccinales autour des cas d'IIM Y ou W135	13
2.2 - Epidémiologie des infections invasives à méningocoque au niveau international	14
2.2.1 - Sérogroupes B et C	14
2.2.2 - Sérogroupes A, W135 et Y	14
3 - Vaccins disponibles en France, indications actuelles	17
3.1 - Les vaccins méningococciques polysidiques non conjugués	17
3.2 - Les vaccins méningococciques polysidiques conjugués	18
3.2.1 - Les vaccins méningococciques C conjugués	18
3.2.2 - Les vaccins méningococciques ACW135Y conjugués	18
4 - NIMENRIX®	22
4.1 - Immunogénicité	22
4.1.1 - Comparaison avec le vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX®	22
4.1.2 - Comparaison avec les vaccins monovalents C conjugués MENINGITEC® et MENJUGATE®	24
4.1.3 - Comparaison avec le vaccin tétravalent conjugué MENACTRA®	24
4.1.4 - Persistance des anticorps	25
4.1.5 - Effet mémoire et hyporéactivité	26
4.1.6 - Co-administration	27
4.2 - Tolérance	27
5 - MENVEO®	29
5.1 - Immunogénicité	29
5.1.1 - Comparaison avec les vaccins tétravalents ACWY polysidiques non conjugués MENCEVAX® et MENOMUNE®	29
5.1.2 - Comparaison avec les vaccins monovalents C conjugués	30

5.1.3 - Comparaison avec le vaccin tétravalent conjugué ACWY-DT MENACTRA®	30
5.1.4 – Comparaison des schémas à une et deux doses	31
5.1.5 - Persistance des anticorps	32
5.1.6 - Effet mémoire et hyporéactivité	33
5.1.7 - Co-administration	33
5.2 - Tolérance	33
6 - Immunogénicité comparée vaccins conjugués / non conjugués, hyporéactivité	35
6.1 - Augmentation de l'immunogénicité du vaccin tétravalent conjugué	35
6.2 - L'hyporéactivité	40
6.2.1 - Hyporéactivité au polyside C	40
6.2.2 - Hyporéactivité aux polysides A, Y et W135	40
7 - Niveau et durée de protection des vaccins	44
GLOSSAIRE	45
ANNEXE - Intérêts déclarés	46
TABLE DES MATIERES	47



Ministère du travail, de l'emploi et de la santé

Secrétariat d'état à la santé
Direction générale de la Santé
Sous-direction prévention des risques infectieux
Bureau risques infectieux et politique vaccinale
DGS-R11 - N° 36
Personne en charge du dossier :
Dr Sabine Henry
Tél. : 01 40 56 72 38

09 FEV 2012

000022

Monsieur le Président du
Haut Conseil de la santé publique
18 place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de la santé publique relative à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A/C/Y/W135 NIMENRIX® et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués

Dans le monde, l'épidémiologie des infections invasives à méningocoque (IIM) varie selon les périodes et les zones géographiques : le sérotype A est hyper endémique en Afrique et responsable d'épidémies en Asie, le sérotype W135 a été responsable d'épidémies en Arabie saoudite (pèlerinage de la Mecque) et en Afrique, les sérotypes B et C prédominent en Amérique et en Europe. Les autres sérotypes restent minoritaires mais le sérotype Y s'est récemment implanté de façon endémique en Amérique du Nord.

En France, les cas d'IIM restent majoritairement liés aux méningocoques de sérotype B, la baisse de l'incidence des IIM C a débuté depuis 2003 et devrait se poursuivre du fait de l'introduction du vaccin conjugué méningococcique C dans le calendrier vaccinal. L'incidence des IIM W135 reste stable. Une tendance à la hausse de l'incidence des IIM Y est observée depuis 2010. Les autres sérotypes restent exceptionnels, notamment le sérotype A retrouvé le plus souvent à la suite d'un voyage en zone endémique.

Deux vaccins méningococciques tétravalents A/C/Y/W135 sont actuellement disponibles en France : un vaccin de type non conjugué, MENCEVAX®, qui peut être administré à partir de 24 mois¹ et un de type conjugué, MENVEO®, qui, pour l'instant ne peut être administré qu'à partir de 11 ans².

Début 2012, un nouveau vaccin conjugué, NIMENRIX®, est susceptible d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour l'immunisation active des enfants, à partir de 12 mois, et des adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérotypes A, C, Y et W135.

Par rapport aux vaccins non conjugués, les vaccins conjugués offrent l'avantage d'une réponse immunitaire de type T dépendante, intense et prolongée, y compris chez le nourrisson, permettant la mise en place d'une immunité mémoire et ultérieurement d'un effet rappel. Par ailleurs, un phénomène d'interférence immunitaire, entraînant une hypo réactivité immunologique, est décrit après injections itératives de vaccins non conjugués.

En conséquence, sur la base des données épidémiologiques nationales et internationales des IIM et des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles, je demande aux experts du HCSP d'émettre un avis sur l'utilisation du vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135 NIMENRIX®. Dans ces recommandations, je demande également que soit précisée la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués, incluant la recommandation d'utilisation hors AMM du MENVEO®².

Je souhaite pouvoir disposer de cet avis dans les délais compatibles avec l'octroi de l'AMM du vaccin NIMENRIX®.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, en l'expression de ma haute considération.

Le Directeur Général de la Santé,

Dr Jean-Yves GRALL

¹ Cette limite de 24 mois peut être ramenée à 6 mois en cas de contact avec un cas d'IIM A. Il est à noter que le MENCEVAX® n'est pas disponible directement en officine.

² Avis relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A/C/Y/W135 MENVEO® (25 juin 2010). Dans l'avis complémentaire du 17 décembre 2010, le HCSP recommande que les enfants de 2 ans et plus présentant un risque élevé de survenue d'IIM soient vaccinés préférentiellement par le vaccin conjugué (utilisation du MENVEO® hors AMM à titre exceptionnel).

GROUPE DE TRAVAIL

Véronique DUFOUR, Médecin de PMI

Daniel FLORET, HCSP-CTV, Président du CTV,

Emmanuel GRIMPREL, HCSP-CTV, Président du groupe de travail

Thomas HANSLIK, HCSP-CTV

Alexis JACQUET, ANSM

Corinne LE GOASTER, SG - HCSP

Daniel LEVY-BRUHL, InVS

Isabelle MORER, ANSM

Isabelle PARENT du CHATELET, InVS

Personne auditionnée

Muhammed-Kheir TAHA, CNR méningocoques

DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERET

Les membres du groupe de travail ont rempli une déclaration publique d'intérêt. La liste des intérêts signalés au HCSP est publiée en annexe 1.

1 - Introduction

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi le 9 février 2012 par le Directeur général de la santé pour émettre un avis sur l'utilisation du vaccin méningococcique polysidique conjugué tétravalent A,C,Y,W135 NIMENRIX® et sur la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués NIMENRIX® et MENVEO®, par rapport au vaccin méningococcique tétravalent non conjugué MENCEVAX®. Cette saisine a été motivée par plusieurs éléments.

Un nouveau vaccin tétravalent A,C,Y,W135 NIMENRIX® était sur le point d'obtenir une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne. Son AMM a été effectivement obtenue le 20 avril 2012 avec pour indication « l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W135 et Y » [1]. Ce vaccin venait s'ajouter au vaccin tétravalent A,C,Y,W135 MENVEO® qui avait obtenu le 15 mars 2010 une AMM européenne pour « l'immunisation active des adolescents (âgés de plus de 11 ans) et les adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W135 et Y, pour prévenir la maladie invasive » [2] et ce même vaccin était sur le point d'obtenir une extension de son AMM européenne aux enfants de 2 à 10 ans (extension d'AMM effectivement obtenue le 24 avril 2012 [3]).

Ces deux vaccins méningococciques polysidiques conjugués tétravalents A,C,Y,W135, seraient ainsi amenés à entrer en concurrence avec d'autres vaccins méningococciques polysidiques disposant d'une AMM et disponibles en France pour la prévention des infections invasives méningococciques (IIM), et couvrant, selon leur composition, les sérogroupes C, A et C ou A,C,Y,W135.

Ces différents vaccins sont tous constitués de polysidiques capsulaires, conjugués ou non avec une protéine. Les polysides sont peu immunogènes chez le nourrisson mais la conjugaison protéique leur confère des avantages importants. Ils deviennent ainsi très immunogènes chez le nourrisson et ont la capacité de mettre en place une immunité mémoire avec effet rappel. De surcroît, les antigènes vaccinaux polysidiques non conjugués induisent un phénomène d'hyporéactivité immunologique lorsqu'ils sont administrés de façon itérative. Le seul corrélat de protection connu pour les vaccins méningococciques étant le taux d'anticorps sériques bactéricides du sujet, de telles différences d'immunogénicité pourraient avoir un impact sur la protection clinique et justifier en conséquence un choix préférentiel.

Pour répondre aux questions posées par la saisine, le groupe de travail du Comité technique des vaccinations (CTV) a analysé successivement :

- les données épidémiologiques récentes concernant les infections invasives à méningocoques en France et dans le monde ;
- l'état actuel de disponibilité des vaccins méningococciques en France et leurs AMM respectives ;
- les données disponibles concernant l'immunogénicité et la tolérance des vaccins méningococciques tétravalents conjugués A,C,Y,W135 MENVEO® et NIMENRIX® ;
- les données scientifiques concernant l'immunogénicité des vaccins conjugués et non conjugués ainsi que celles concernant le phénomène d'hyporéactivité immunologique observé avec les vaccins polysidiques non conjugués ;
- les données disponibles concernant le niveau et la durée de protection des différents vaccins.

Références

- [1] NIMENRIX® European Public Assessment Report (EPAR). European Medicine Agency, 2012, 84 pages
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002226/WC500127664.pdf (consulté le 26/06/2012).
- [2] MENVEO® European Public Assessment Report (EPAR). European Medicine Agency, 2012, 58 pages
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001095/WC500090150.pdf (consulté le 26/06/2012).
- [3] MENVEO® European Public Assessment Report (EPAR). European Medicine Agency, 2012, 57 pages
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001095/WC500128663.pdf
(consulté le 26/06/2012).

2 - Point épidémiologique

2.1 - Epidémiologie des infections invasives à méningocoque en France – Bilan des données de déclaration obligatoire (DO)

2.1.1 - Evolution de l'incidence

Le taux d'incidence annuel des infections invasives à méningocoque (IIM), corrigé pour la sous-notification, se situe entre 0,8 et 1,8 cas pour 100 000 habitants. Le nombre annuel de cas déclarés se situe depuis 2002 entre 500 et 800 cas par année. Le dernier pic d'incidence a été observé en 2003 illustrant le caractère cyclique de l'épidémiologie des IMM (Fig. 1). Le nombre de cas d'IIM notifiés en 2011 a été de 574 dont 15 résidant dans les départements d'outre-mer (DOM).

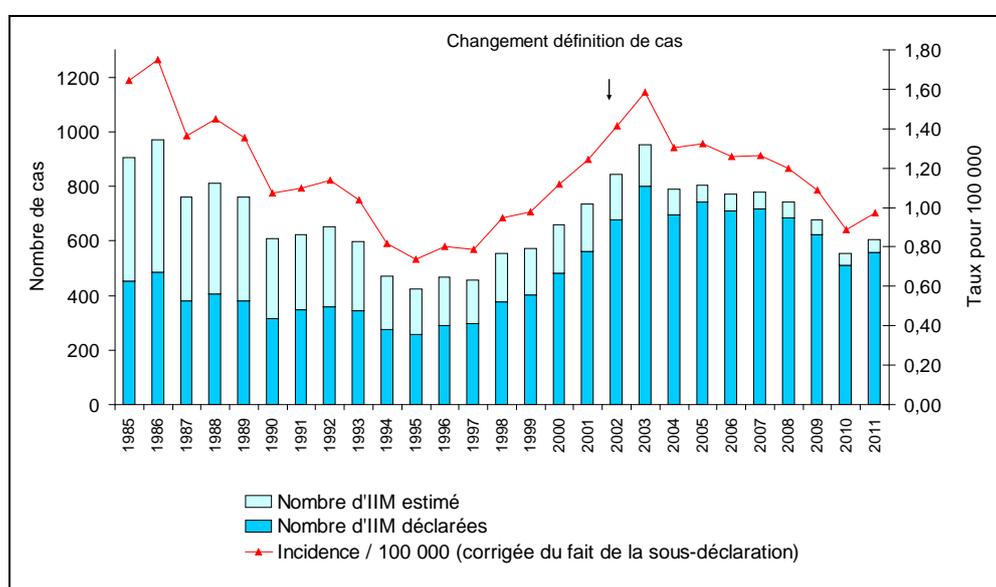


Fig. 1 - Nombre d'IIM notifiées par la DO (1985-2011) et incidence pour 100 000 habitants, France métropolitaine (1985-2011)

2.1.2 - Description selon les principaux sérogroupes

Dans les données de déclaration obligatoire (DO), la proportion de cas pour lesquels le séro groupe est connu était de 88 % sur les 25 dernières années. Elle était de 94 % en 2011 (542/574).

- L'évolution de l'incidence des IIM pour les principaux sérogroupes et la distribution des sérogroupes par année sont illustrées en Figures 2 et 3.
- Le séro groupe B est prédominant, représentant sur les 25 dernières années 64 % des cas pour lesquels le séro groupe est connu. Depuis 2002, le taux d'incidence annuel, corrigé pour la sous-notification, est entre 0,59 et 0,73 cas pour 100 000 habitants. En 2011, le nombre d'IIM B déclarées était de 395 (dont 9 dans les DOM) soit 73 % des cas pour lesquels le séro groupe est connu. En 2011, près de 80 % des souches de méningocoque B appartenait à cinq complexes clonaux (ST 32, ST-44/41, ST-269, ST-213, ST-461).

- Le sérotype C représente en moyenne sur les 25 dernières années, 28 % des cas de sérotype connu. 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, corrigé pour la sous-notification, a atteint 0,50 / 100 000. Le taux d'incidence est en baisse depuis 2002. La vaccination conjuguée méningococcique C a été introduite dans le calendrier vaccinal en 2010 auprès des 1-24 ans. En 2011, le nombre d'IIM C déclarées était de 84 (dont 2 cas dans les DOM) soit 15 % des cas pour lesquels le sérotype est connu. L'incidence globale est restée stable par rapport à 2010 mais a baissé de 43 % chez les 1-14 ans. En 2011, la majorité des souches de méningocoque C appartenait au complexe clonal ST-11.
- Le sérotype W135 a émergé en France en 2000 au décours de l'épidémie à la Mecque [1]. Il est installé depuis mais ne représente pas plus de 5 % des cas de sérotype connu depuis 2003 avec des taux d'incidence annuelle, corrigés pour la sous-notification, entre 0,06 et 0,02 cas pour 100 000 habitants. En 2011, le nombre d'IIM W135 déclarées était de 14 (dont aucun dans les DOM). Cependant, une augmentation des IIM W135 sur les trois premiers mois de 2012 a été observée avec 16 cas déclarés. Pour 8 cas, la notion d'un voyage récent en Afrique de l'ouest du cas lui-même ou de contacts proches a été retrouvée [2]. Cette augmentation du nombre de cas était concomitante de la période des épidémies en Afrique subsaharienne et, en date du 31 mai 2012, aucun nouveau cas de W135 n'a été rapporté depuis le 1^{er} avril. En 2011, les souches de méningocoque W135 étaient principalement du complexe clonal ST-22.
- La proportion du sérotype Y était inférieure à 5 % des cas pour lesquels le sérotype est connu avec un nombre annuel inférieur à 25 jusqu'en 2009. Une augmentation de l'incidence des IIM Y a été observée en 2010 (27 cas) et s'est poursuivie en 2011 où le nombre de cas déclarés a été de 45 (aucun dans les DOM) soit 8% des cas pour lesquels le sérotype est connu. Le taux d'incidence, corrigé pour la sous-notification, était estimé à 0,08 / 100 000 en 2011. Sur les cinq premiers mois de 2012, le nombre d'IIM Y est redevenu comparable à celui des années antérieures à 2011 sur les mêmes mois. En 2011, les souches de méningocoque Y étaient principalement du complexe clonal ST-23.
- Le sérotype A est très rarement rapporté en France (1 cas par an en moyenne).

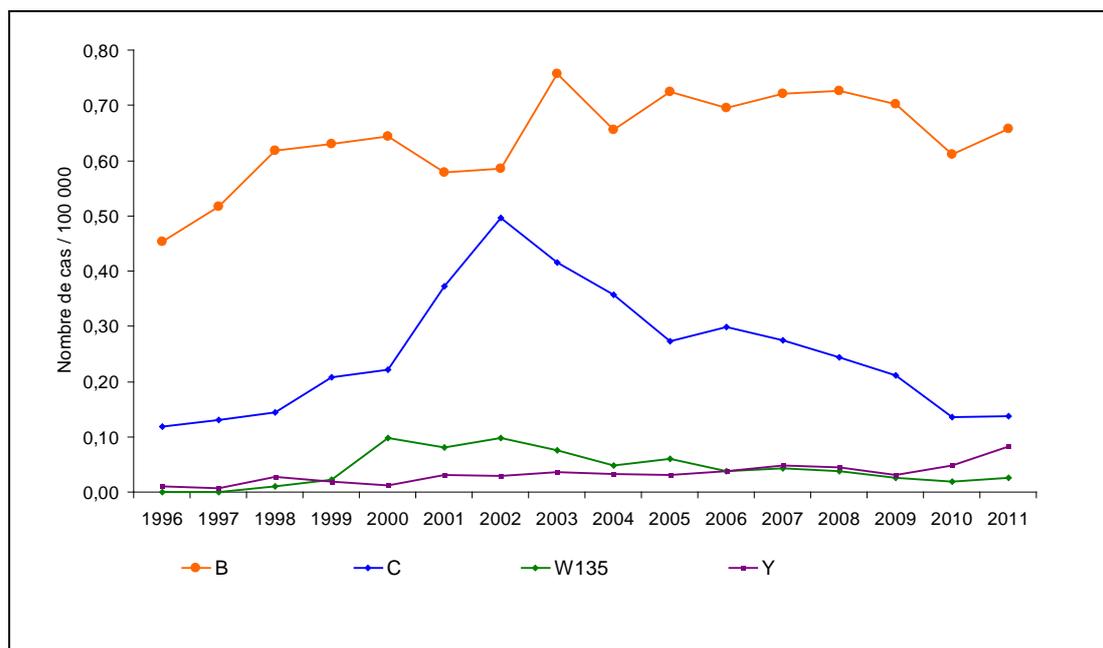


Fig. 2 - Taux d'incidence (pour 100 000) corrigés pour la sous-notification des IIM B, C, Y et W135, déclaration obligatoire, France métropolitaine (1996-2011)

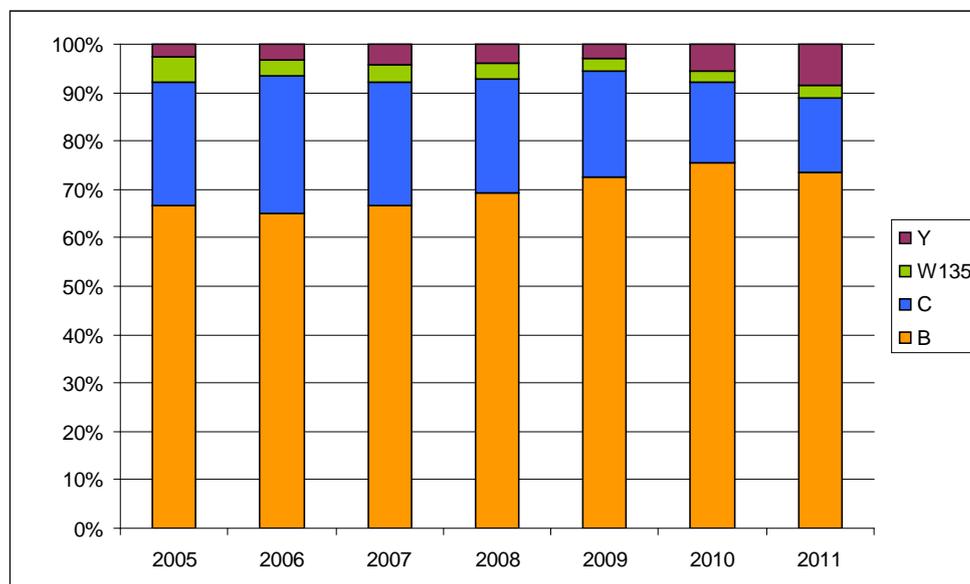


Fig. 3 - Distribution des IIM de sérogroupes B, C, W135 et Y par année, France entière (Déclaration obligatoire, 2005-2011)

2.1.3 - Incidence et distribution par âges (France entière)

Pour les IIM tous sérogroupes, deux pics d'incidence sont observés (taux annuels moyens 2005-2011) : 13 / 100 000 chez les enfants âgés de moins de 1 an et 3,1/100 000 à 18 ans.

Sur la période 2005-2011 :

- la répartition des cas par séro groupe et par groupe d'âges montre que le séro groupe B est prédominant dans toutes les tranches d'âges, sa proportion parmi les IIM de séro groupe connu étant maximum chez les moins de 1 an (541/650=83 %) et minimum chez les 60 ans et plus (191/393=49 %) (Fig. 4) ;
- la proportion du séro groupe C est maximum chez les 5-14 ans (152/498=30,5 %) ;
- les proportions du séro groupe W135 et du séro groupe Y sont respectivement de 12 % (46/393) et 19 % (75/393) chez les 60 ans et plus ;
- l'âge médian des IIM B est de 13 ans, des IIM C de 16 ans, des IIM W135 de 26 ans, et des IIM Y de 47 ans ;
- l'analyse de l'âge des IIM Y a montré une baisse significative de l'âge médian au cours des dernières années qui est passé de 73 ans en 2005 (extrêmes : 1-97) à 20 ans en 2010 (1-95). En 2011, il était de 21 ans (0-90).

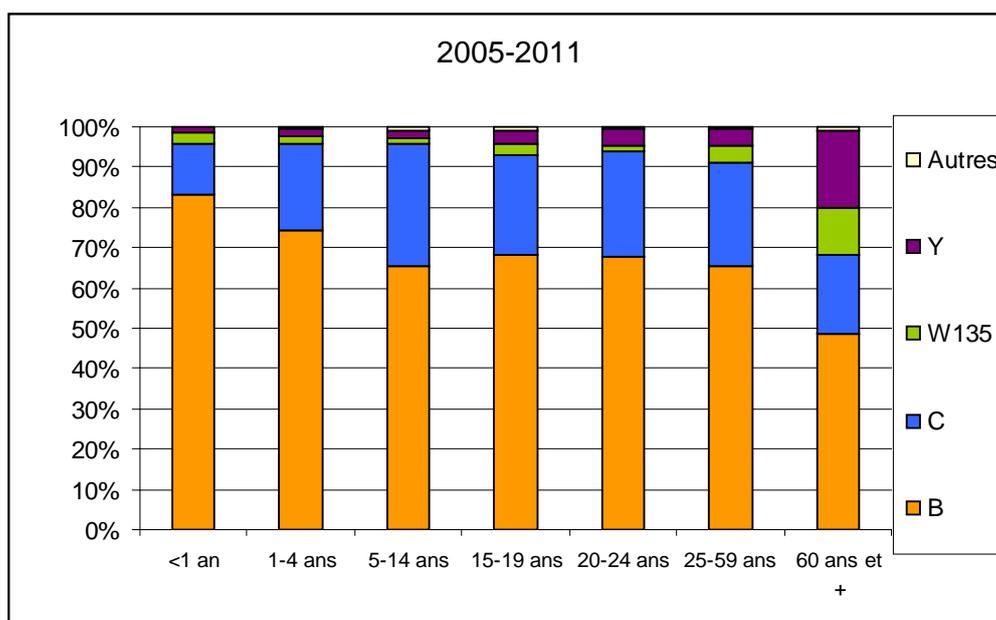


Fig. 4 - Répartition des IIM en fonction de l'âge et des sérogroupes, France entière (Déclaration obligatoire, 2005-2011)

2.1.4 - Sévérité des infections invasives à méningocoques (IIM)

La proportion de cas pour lesquels la DO rapporte la notion de *purpura fulminans* diffère avec le séro groupe, plus élevée pour les IIM C et les IIM B que pour les IIM Y et W135.

La létalité globale est de 11 %, plus élevée en présence d'un *purpura fulminans* (25 % versus 4 %, $p < 0,001$) et diffère selon le séro groupe ($p = 0,001$) et l'âge ($p < 0,001$) (Tableaux 1a et 1b). Cependant, la différence de létalité en fonction du séro groupe n'est plus observée après ajustement sur l'âge et la présence de *purpura fulminans*.

Tableau 1a - Sévérité des IIM B, C, Y et W135 (Déclaration obligatoire, 2005-2011)

	B	C	W	Y	Total
Total	2 847	932	136	176	4 091
<i>Purpura fulminans</i> α	25 %	31 %	10 %	12 %	26 %
Létalité*	10 %	14 %	11 %	16 %	11 %

$\alpha p < 10^{-3}$
* $p = 10^{-3}$

Tableau 1b - Létalité des IIM tous sérogroupes et sérogroupes B, C, W135 et Y par groupes d'âge (Déclaration obligatoire 2005-2011)

	Nombre de cas	Létalité toutes IIM*	Séro groupe B*	Séro groupe C\$	Séro groupe W135α	Séro groupe Yα
<1 an	690	11 %	10 %	21 %	0 %	0 %
1-4 ans	946	10 %	10 %	8 %	7 %	21 %
5-9 ans	360	7 %	6 %	11 %	0 %	0 %
10-14 ans	226	7 %	7 %	11 %	0 %	0 %
15-19 ans	695	11 %	8 %	17 %	13 %	17 %
20-24 ans	447	11 %	10 %	14 %	14 %	12 %
24-49 ans	514	8 %	6 %	10 %	0 %	7 %
50 ans et +	596	18 %	18 %	18 %	20 %	21 %
Total	4 474	11 %	10 %	14 %	11 %	16 %

Test chi2 :

* $p < 10^{-3}$

\$ $p = 0,05$

α NS

2.1.5 - Prophylaxies vaccinales autour des cas d'IIM Y ou W135

Entre 2005 et 2011, 312 cas d'IIM Y ou W135 sont survenues en France, soit en moyenne 44,6 cas par an.

Les informations collectées à partir des fiches de DO montrent que sur une période de sept années (2005-2011) 177 cas (57 %) ont conduit à une vaccination de l'entourage proche (famille et amis) et 53 cas (17 %) à une vaccination en collectivité.

Le nombre moyen de personnes vaccinées autour d'un cas était de 7,5 dans l'entourage proche et de 16,34 en collectivités.

Au total, sur cette période, 1336 personnes ont été vaccinées dans l'entourage proche d'un cas (soit 190 cas par an en moyenne) et 871 personnes ont été vaccinées en collectivités autour du cas (soit 124 personnes par an en moyenne) (Tableau 2).

Tableau 2 - Nombre moyen et médian de personnes vaccinées dans l'entourage proche et en collectivités autour d'un cas d'IIM Y ou W135 (2005-2011)

	Nombre de cas	Total vaccinées dans l'entourage proche	Moyen (écart-type)	Médiane (extrêmes)
Entourage proche	177	1336	7,5 (8,4)	5 (1-62)
Collectivités	53	871	16,4 (16,8)	9 (1-67)

2.2 - Epidémiologie des infections invasives à méningocoque au niveau international

Au niveau mondial, l'épidémiologie des IIM varie selon le temps et les zones géographiques [3,4] (Fig. 5).

2.2.1 - Sérogroupes B et C

Les méningocoques B et C sont responsables de la plupart des cas dans les Amériques, en Europe et en Océanie, ces cas étant principalement sporadiques avec une large diversité des souches impliquées. Un programme vaccinal spécifique contre un clone de méningocoque B en Nouvelle Zélande a conduit au contrôle d'une hyperendémie [5].

Le contrôle des infections dues au séro groupe C a été atteint dans la plupart des pays ayant introduit la vaccination conjuguée monovalente C ou tétravalente A,C,Y,W135. En Europe, l'incidence des IIM C a baissé de façon notable dans les pays ayant introduit la vaccination monovalente [6].

2.2.2 - Sérogroupes A, W135 et Y

Le séro groupe A est dominant en Afrique et en Asie et est responsable régulièrement d'épidémies de grande ampleur en Afrique subsaharienne (pays de la « ceinture méningitique ») [4]. L'introduction progressive d'un vaccin conjugué contre le séro groupe A dans la ceinture de la méningite devrait interrompre les épidémies cycliques dans les années futures [7].

Le séro groupe Y a émergé en Amérique du nord dans les années 90. Aux Etats-Unis, la proportion de cas d'IIM liés au séro groupe Y était passée de 2 % sur 1989-91 à 37 % en 1997-2002 [4]. Le vaccin tétravalent conjugué A,C,Y,W135 est recommandé aux Etats-Unis pour les adolescents depuis 2005 [8]. En Europe en 2010, une émergence des IIM Y impliquant notamment des souches du complexe clonal ST-23 a été constatée (Suède, Angleterre, Finlande, République tchèque) [9,10].

Le séro groupe W135 a été impliqué dans les épidémies liées aux pèlerinages en Arabie-Saoudite en 2000-2001 [11]. Une grande épidémie de méningite à W135 du complexe clonal ST-11 est survenue en 2002 au Burkina Faso [12]. Le W135 était prédominant en Afrique subsaharienne en 2010 et 2011 notamment au Niger et au Burkina Faso. Au cours de la saison épidémique de 2012 (à la semaine 17), 10 pays africains qui ont mis en œuvre une surveillance renforcée, avaient enregistré un total de 11 647 cas suspects, dont 960 décès

(8,2 %). Les épidémies ont été principalement causées par le sérotype W135 (Source : OMS).

Des épidémies dues au sérotype X ont été décrites en Afrique au cours des dernières années [13].

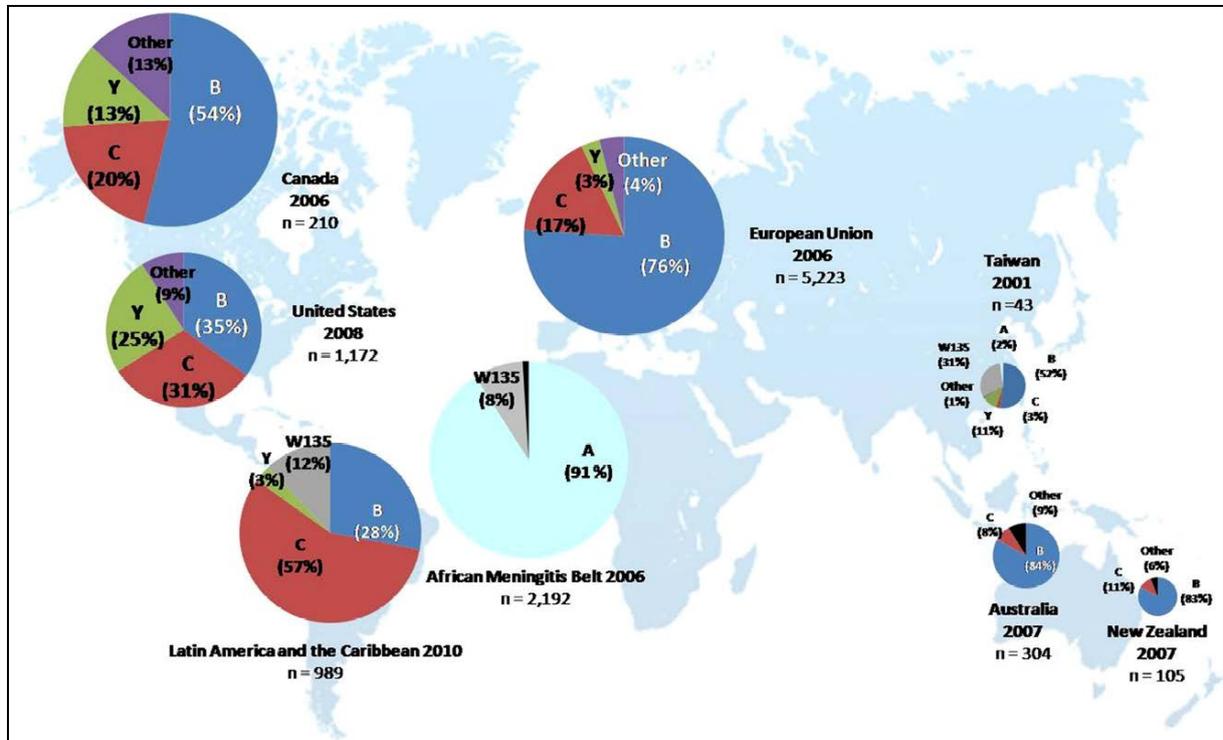


Fig. 5 - Distribution géographique des sérogroupes de méningocoque dans le monde (Source : S.A. Halperin et al. / *Vaccine 30S (2012) B26– B36*)

Références

- [1] Taha MK, Giorgini D, Ducos-Galand M, Alonso JM. Continuing diversification of *Neisseria meningitidis* W135 as a primary cause of meningococcal disease after emergence of the serogroup in 2000. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(9): 4158-63.
- [2] Parent du Châtelet I, Barboza P, Taha MK. W135 invasive meningococcal infections imported from Sub-Saharan Africa to France, January to April 2012. *Euro Surveill.* 2012; 17(21): pii=20181.
- [3] Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27 Suppl 2: B51-B63.
- [4] Halperin SA et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine 30S (2012) B26– B36.*
- [5] Arnold R, Galloway Y, McNicholas A, O'Hallahan J. Effectiveness of a vaccination programme for and epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine* 2011;29(40):7100–6.

- [6] European center for disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Stockholm: ECDC; 2011. Available at: <<http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/vpd/Pages/index.aspx>> [accessed 04.10.11].
- [7] LaForce FM, Ravenscroft N, Djingarey M, Viviani S. Epidemic meningitis due to Group A *Neisseria meningitidis* in the African meningitis belt: a persistent problem with an imminent solution. *Vaccine* 2009;27(Suppl. 2):B13–9.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2011 / 60(3);72-76.
- [9] Ladhani SN, Lucidarme J, Newbold LS et al. Invasive meningococcal capsular group Y disease, England and Wales, 2007-2009. *Emerg Infect Diseases* 2012, 18:63-70.
- [10] Hedberg ST, Toros B, Fredlund H, Olcen P, Molling P. Genetic characterisation of the emerging invasive *Neisseria meningitidis* serogroup Y in Sweden, 2000 to 2010. *Euro Surveill* 2011;16(23).
- [11] Wilder-Smith A, Goh KT, Barkham T, Paton NI. Hajj-associated outbreak strain of *Neisseria meningitidis* serogroup W135: estimates of the attack rate in a defined population and the risk of invasive disease developing in carriers. *Clin Infect Dis* 2003;36(6):679–83.
- [12] Nathan N, Rose AM, Legros D, Tiendrebeogo SR, Bachy C, Bjorlow E, et al. Meningitis serogroup W135 outbreak, Burkina Faso, 2002. *Emerg Infect Dis* 2007;13(6):920-3.
- [13] Delrieu I, Yaro S, Tamekloé TA, Njanpop-Lafourcade BM et al. Emergence of epidemic *Neisseria meningitidis* serogroup X meningitis in Togo and Burkina Faso. *PLoS One*. 2011; 6(5): e19513.

3 - Vaccins disponibles en France, indications actuelles

On dispose en France de plusieurs types de vaccin différents :

- les vaccins méningococciques non conjugués (bivalent A+C et tétravalent A/C/Y/W135) ;
- les vaccins méningococciques conjugués (C et tétravalent A/C/Y/W135) ;

Il n'existe pas actuellement de vaccin contre le méningocoque B disposant d'une AMM.

3.1 - Les vaccins méningococciques polysidiques non conjugués

Ces vaccins sont composés de polysides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis* :

- A et C commercialisé sous le nom de Vaccin méningococcique A + C polysidique® (Sanofi Pasteur MSD). Il contient 50 µg de chacun des deux polysides (Tableau 3) ;
- A,C,Y,W135 commercialisé sous le nom de MENCEVAX® (GlaxoSmithKline) (Tableau 4).

Tableau 3 - Vaccin méningococcique A + C polysidique® (Sanofi Pasteur MSD)

Composition qualitative et quantitative	
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe A Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe C	50 microgrammes 50 microgrammes
Indications thérapeutiques	
Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active contre les formes invasives des infections à méningocoques des sérogroupes A et C chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 2 ans (voir rubrique 4.4). L'utilisation du VACCIN MENINGOCOCCIQUE A+C POLYOSIDIQUE® doit être définie sur la base des recommandations officielles.	
Posologie	
Chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans : une seule dose (0,5 ml) de vaccin reconstitué. Une revaccination est indiquée après 2 à 4 ans en fonction de l'âge du patient lors de la première dose, du risque d'exposition, et du séro groupe impliqué.	

Tableau 4 – MENCEVAX®, vaccin méningococcique polysidique des groupes A, C, Y et W135 (GSK)

Composition qualitative et quantitative	
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe A	50 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe C	50 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe Y	50 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe W135	50 microgrammes
Indications thérapeutiques	
Immunisation active des adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans contre la maladie méningococcique invasive dues aux méningocoques des groupes A, C, W ₁₃₅ et Y. MENCEVAX® doit être utilisé selon les recommandations officielles.	
Posologie	
Une dose de 0,5 ml. Les sujets restant exposés à un risque accru de maladie méningococcique invasive peuvent être revaccinés (voir persistance de la réponse immunitaire dans la rubrique 5.1). Les intervalles de revaccination doivent être conformes aux recommandations officielles.	

3.2 - Les vaccins méningococciques polysidiques conjugués

3.2.1 - Les vaccins méningococciques C conjugués (Tableau 5)

Les vaccins conjugués disponibles sont :

- MENINGITEC® : vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (Pfizer Holding France) ;
- MENJUGATEKIT® : vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (Novartis Vaccines and Diagnostics SRL).
- NEISVAC® : vaccin méningococcique polysidique du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique (Baxter SAS).

Ces vaccins sont adsorbés sur sels d'aluminium.

3.2.2 - Le vaccin méningococcique A,C,Y,W135 conjugués (Tableau 6)

- MENVEO® (Novartis Vaccines and Diagnostics). Contient 10 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (Nm) du groupe A, 5 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* des groupes C, W 135 et Y, conjugués à la protéine CRM-197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae*.
- NIMENRIX® (GlaxoSmithKline). Contient 5 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (Nm) des groupes A, C, W, et Y, conjugués à l'anatoxine tétanique (44 µg)

- Tableau 5 - Vaccins méningococciques C conjugués

	MENINGITEC® Pfizer holding (France)	MENJUGATEKIT® (Novartis Vaccines and diagnostics SRL)	NEISVAC® (Baxter SAS)
Composition qualitative et quantitative			
	Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> (souche C11) séro groupe C 10 microgrammes	Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> (souche C11) séro groupe C 10 microgrammes	Polyoside (de-O-acétylaté) de <i>Neisseria meningitidis</i> , groupe C, (souche C11) 10 microgrammes
Conjugué à la	protéine porteuse CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> environ 15 microgrammes	protéine porteuse CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> 12,5-25,0 microgrammes	Anatoxine tétanique 10-20 microgrammes
Adsorbé sur	Phosphate d'aluminium 0,125 mg d'Al ³⁺	Phosphate d'aluminium 0,3 à 0,4 mg d'Al ³⁺	Hydroxyde d'aluminium hydraté 0,5 mg d'Al ³⁺
Indications thérapeutiques			
<p>Immunsation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à <i>Neisseria meningitidis</i> du séro groupe C.</p> <p>L'utilisation du vaccin doit suivre les recommandations officielles.</p>			
Posologie			
<p>Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de différents vaccins méningococciques du séro groupe C conjugués pour la primovaccination ou la dose de rappel. Dans la mesure du possible, le même vaccin doit être utilisé pour tout le schéma vaccinal.</p> <p><u>Primo-vaccination</u> Nourrissons de moins de 12 mois: deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins deux mois entre les doses. Enfants de 12 mois et plus, adolescents et adultes: une dose unique de 0,5 ml. La date d'administration des doses doit être conforme aux recommandations officielles (Meningitec)</p> <p><u>Doses de rappel</u> Il est recommandé qu'une dose de rappel soit administrée après la primovaccination effectuée chez les nourrissons de moins de 12 mois. La date d'administration de cette dose doit être conforme aux recommandations officielles disponibles. Les informations concernant les réponses obtenues après les doses de rappel et celles relatives à la co-administration avec d'autres vaccins pédiatriques sont décrites respectivement en rubriques 5.1 et 4.5. La nécessité de doses de rappel chez les sujets vaccinés par dose unique (c'est à dire les sujets âgés de 12 mois ou plus lors de la première immunisation) n'a pas encore été établie.</p>			

Tableau 6 - Vaccins méningococciques A, C, Y et W135 conjugués

	NIMENRIX® (GSK)	MENVEO® (Novartis Vaccines and diagnostics SRL)
Composition qualitative et quantitative		
	Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe A 5 microgrammes	Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe A 10 microgrammes Conjugué à la protéine porteuse CRM197 de <i>Corynebacterium</i> <i>diphtheriae</i> 16,7-33,3 microgrammes
	Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe C 5 microgrammes	Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe C 5 microgrammes Conjugué à la protéine porteuse CRM197 de <i>Corynebacterium</i> <i>diphtheriae</i> 7,1-12,5 microgrammes
	Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe Y 5 microgrammes	Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe Y 5 microgrammes Conjugué à la protéine porteuse CRM197 de <i>Corynebacterium</i> <i>diphtheriae</i> 3,3-8,3 microgrammes
	Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe W135 5 microgrammes	Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> groupe W135 5 microgrammes Conjugué à la protéine porteuse CRM197 de <i>Corynebacterium</i> <i>diphtheriae</i> 5,6-10,0 microgrammes
Conjugué à	Anatoxine tétanique 44 microgrammes	
Indications thérapeutiques		
	NIMENRIX® est indiqué dans l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux <i>Neisseria meningitidis</i> des groupes A, C, W135 et Y.	Menveo est indiqué pour l'immunisation active des enfants (à partir de 2 ans), des adolescents et des adultes à risque d'exposition à <i>Neisseria meningitidis</i> des sérogroupes A, C, W135 et Y, pour prévenir la maladie invasive. L'utilisation de ce vaccin doit être effectuée en suivant les recommandations officielles.

Posologie	
<p>NIMENRIX® doit être utilisé selon les recommandations officielles disponibles.</p> <p><u>Primovaccination :</u> Une dose de 0,5 ml du vaccin reconstitué est utilisée pour la vaccination.</p> <p><u>Rappel :</u> NIMENRIX® peut être administré comme dose de rappel chez les sujets ayant précédemment reçu un vaccin méningococcique polyosidique non conjugué (voir rubrique 4.4 et 5.1). La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets primovaccinés par NIMENRIX® n'a pas encore été établie (voir rubriques 4.4 et 5.1).</p> <p>Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de NIMENRIX® chez les enfants de moins de 12 mois n'a pas encore été établie. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p>Sujets âgés Aucune donnée n'est disponible chez les sujets de plus de 55 ans.</p>	<p><i>Enfants (âgés de plus de 2 ans), adolescents et adultes</i> MENVEO® doit être administré en une dose unique (0,5 ml).</p> <p><i>Personnes âgées</i> Il existe peu de données chez les sujets âgés de 56 à 65 ans et il n'existe pas de données chez les sujets âgés de plus de 65 ans.</p> <p><i>Vaccination de rappel</i> La nécessité d'une dose de rappel de MENVEO® et la date d'administration de cette dose n'ont pas encore été déterminées (voir rubriques 4.4 et 5.1).</p>

4 - Vaccin NIMENRIX® (A,C,Y,W-TT)

4.1 - Immunogénicité

Le dossier clinique sur lequel repose l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) comporte diverses études (Niveau 1) ayant permis d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance de ce vaccin dans une population de sujets d'âge compris entre 1 et 55 ans [1].

Selon les études, l'immunogénicité a été évaluée selon trois critères :

- Critère 1. Le pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps sériques bactéricides $\geq 1:8$ avec le complément de lapin (rSBA).
- Critère 2. La « réponse vaccinale » définie par le pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps sériques bactéricides en rSBA $\geq 1:32$ chez les sujets séronégatifs à l'inclusion ou une augmentation du titre bactéricide d'un facteur 4 chez les sujets séropositifs (taux $\geq 1:8$) à l'inclusion.
- Critère 3. Le pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps sériques bactéricides $\geq 1:8$ avec le complément humain (hSBA).

L'immunogénicité du vaccin NIMENRIX® a été comparée à celles :

- d'un vaccin méningococcique tétravalent polysidique non conjugué (MENGEVAX®) ;
- de deux vaccins méningococciques polysidiques conjugués monovalents C (MENINGITEC® et MENJUGATE®) ;
- et du vaccin méningococcique tétravalent conjugué ACWY-CRM (MENACTRA®).

4.1.1 - Comparaison avec le vaccin tétravalent polysidique non conjugué MENGEVAX®

L'étude 015/016/017 a été réalisée aux Philippines et en Arabie Saoudite sur 487 patients âgés de 11 à 55 ans. Les participants ont été stratifiés par âge (11-17 ans et 18-55 ans). La non-infériorité du vaccin NIMENRIX® a été démontrée pour les quatre antigènes vis-à-vis du comparateur non conjugué.

015/016/017 1 dose Réponse vaccinale (rSBA) à 1 mois	NIMENRIX®	MENGEVAX®
A	82,7 %	69,7 %
C	94,4 %	90,3 %
W135	96,3 %	91,7 %
Y	93,0 %	85,0 %

D'une façon générale, les moyennes géométriques des titres bactéricides (MGT) étaient plus élevées à un mois avec le vaccin conjugué. La différence était significative pour les valences A, W135 et Y, quels que soient les groupes d'âge. Pour la valence C, la différence n'était significative que dans le groupe 11-17 ans.

L'étude 036/043 a été réalisée aux Philippines, en Inde et à Taïwan sur 1012 adolescents âgés de 11 à 17 ans. A un mois post vaccination (1 dose), la non-infériorité du vaccin NIMENRIX® a été démontrée pour les quatre antigènes vis-à-vis du comparateur non conjugué MENGEVAX® (réponse vaccinale en rSBA). Les MGT mesurées à un mois avec le NIMENRIX® sont 1,5 à 3 fois supérieures à celles mesurées avec le MENGEVAX®.

036/043 1 dose rSBA \geq 1:8 / MGT à 1 mois	NIMENRIX®	MENCEVAX®
A	85,4 % / 6 218,8	79,5 % / 3 362,0
C	97,1 / 12 889,7	96,6 / 8 406,1
W135	96,5 % / 8 576,1	88,0 % / 2 735,9
Y	93,1 % / 14 020,1	78,0 % / 5 372,7

Chez l'enfant âgé de 2 à 10 ans (étude 038), la non infériorité du vaccin NIMENRIX® a été démontrée pour les quatre antigènes vis-à-vis du comparateur non conjugué MENCEVAX® (réponse vaccinale en rSBA) avec un avantage constant en faveur du vaccin conjugué NIMENRIX®. Cet avantage est significatif au regard des pourcentages de sujets ayant atteint des titres élevés \geq 1:128 et des MGT, et ce, pour les quatre antigènes, et dans les sous-groupes d'enfants âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans.

038 2-5 ans 1 dose Réponse MGT (rSBA) à 1 mois	NIMENRIX®	MENCEVAX®
A	6 150,9	1 954,9
C	3 395,9	796,5
W135	11 189,7	1 738,9
Y	10 160,8	2 095,5

038 6-10 ans 1 dose Réponse MGT (rSBA) à 1 mois	NIMENRIX®	MENCEVAX®
A	6 394,1	2 916,3
C	6 901,4	2 337,0
W135	12 041,5	2 753,1
Y	11 510,5	3 549,7

Chez l'adulte âgé de 18 à 25 ans (étude 093), la non-infériorité du vaccin NIMENRIX® a été démontrée pour les quatre antigènes vis-à-vis du comparateur non conjugué MENCEVAX® (% de sujets ayant atteint des titres \geq 1:8 et \geq 1:128 en rSBA). Deux lots de NIMENRIX® ont été évalués. En ce qui concerne les MGT, un avantage significatif est démontré pour le vaccin NIMENRIX® pour les valences A, W135, et Y.

093 1 dose Réponse rSBA \geq 1:8 à 1 mois	NIMENRIX® Lot A / lot B	MENCEVAX®
A	99,0 % / 98,9 %	99,0 %
C	99,0 % / 99,0 %	99,0 %
W135	99,0 % / 99,0 %	99,0 %
Y	99,0 % / 99,0 %	99,0 %

093 1 dose Réponse MGT (rSBA) à 1 mois	NIMENRIX® Lot A / Lot B	MENCEVAX®
A	4 846,0 / 5 064,6	3 421,0
C	6 025,4 / 7 070,7	5 953,1
W135	9 836,7 / 8 855,5	4 675,1
Y	11 632,5 / 10 386,7	6 315,9

4.1.2 - Comparaison avec les vaccins polysidiques conjugués monovalents C MENINGITEC® et MENJUGATE®

La première étude (027/028/029) conduite en Finlande a comparé l'immunogénicité (critères 1, 2, et 3) du vaccin tétravalent conjugué NIMENRIX® au vaccin monovalent C conjugué MENINGITEC® chez des nourrissons et enfants âgés de 1 à 2 ans. La non-infériorité du vaccin NIMENRIX® a été démontrée pour tout âge (1 à 2 ans et 2 à 11 ans) vis-à-vis du vaccin monovalent.

027/028/029 1 dose Réponse rSBA \geq 1:8 à 1 mois	NIMENRIX®	MENINGITEC®
C	100 %	98,5 %

En hSBA (critère 3), la supériorité du NIMENRIX® sur le vaccin monovalent C conjugué est établie, tant sur le pourcentage de réponse que sur les MGT obtenus.

027/028/029 1 dose Réponse hSBA \geq 1:8 / MGT à 1 mois	NIMENRIX®	MENINGITEC®
C	96,7 % / 187	60,4 % / 22

La seconde étude (081) conduite en Allemagne et en France a comparé l'immunogénicité (critères 1, 2, et 3) du vaccin tétravalent conjugué NIMENRIX® au vaccin monovalent conjugué C MENJUGATE® chez des enfants âgés de 2 à 10 ans. La non-infériorité du vaccin NIMENRIX® a été démontrée vis-à-vis du vaccin monovalent.

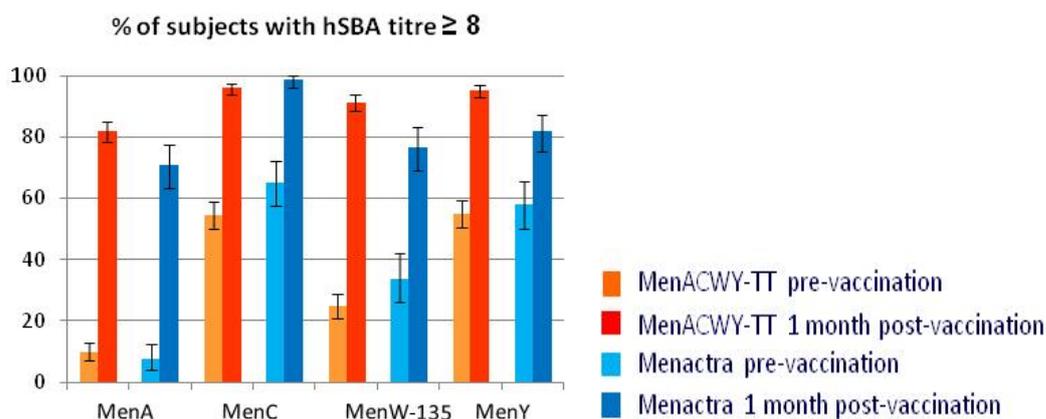
081 1 dose Réponse rSBA \geq 1:8 à 1 mois	NIMENRIX®	MENJUGATE®
C	94,8 %	95,7 %

La réponse en MGT (rSBA) est toutefois supérieure pour le vaccin conjugué monovalent, et ce, quel que soit le groupe d'âge, 2-5 ans ou 6-10 ans. Elle est également, pour chaque vaccin, plus importante dans le groupe des 6-10 ans *versus* 2-5 ans.

081 1 dose Réponse MGT 2-5 ans/6-10 ans à 1 mois	NIMENRIX®	MENJUGATE®
C	1 952,0 / 3 646,9	4 514,2 / 6 453,2

4.1.3 - Comparaison avec le vaccin tétravalent conjugué MENACTRA®

L'étude 052 a été réalisée aux Etats-Unis chez 784 patients adolescents et adultes jeunes âgés de 10 à 25 ans. La réponse vaccinale à 1 mois (% de sujets ayant atteint un titre \geq 1:8 en hSBA) est significativement plus forte avec le vaccin NIMENRIX® pour les valences A, W135 et Y. La réponse vaccinale est comparable entre les deux vaccins pour la valence C.



Les MGT à un mois sont significativement supérieurs pour le vaccin NIMENRIX® (rSBA).

052 10-25 ans 1 dose Réponse MGT (rSBA) à 1 mois	NIMENRIX®	MENACTRA®
A	5 635,9	4 353,4
C	4 471,0	1 939,2
W135	9 367,7	4 454,9
Y	11 371,4	3 705,2

De façon systématique avec le vaccin NIMENRIX® [conjugué avec une protéine (toxoid) tétanique (ACWY-TT)], la réponse vaccinale (MGT et % de sujets ayant atteint un titre $\geq 1:4$ ou $\geq 1:8$ en hSBA) diminue lorsque les titres d'anticorps antitétaniques (TT) pré-vaccinaux sont élevés ($> 1,0$ IU/ml). Ce phénomène n'est pas observé avec le vaccin comparateur MENACTRA® [conjugué avec une protéine (toxoid) diphtérique (ACWY-DT)].

052 10-25 ans hSBA $\geq 1:8$ à 1 mois	TT $< 1,0$ IU/ml	TT 1,0-3,0 IU/ml	TT $> 3,0$ IU/ml
A	89,8 %	79,8 %	79,3 %
C	100 %	98,2 %	91,9 %
W135	92,6 %	91,3 %	89,1 %
Y	96,9 %	94,6 %	94,1 %

052 10-25 ans MGT à 1 mois	TT $< 1,0$ IU/ml	TT 1,0-3,0 IU/ml	TT $> 3,0$ IU/ml
A	97,0	53,6	46,4
C	1080,1	655,0	304,0
W135	142,6	128,2	104,4
Y	288,1	282,3	221,0

Aucune étude d'immunogénicité n'a comparé le vaccin NIMENRIX® au vaccin MENVEO®.

4.1.4 - *Persistence des anticorps*

Au cours de l'étude 015/016/017 comparant NIMENRIX® au tétravalent non conjugué MENCEVAX® chez l'adolescent et l'adulte, la persistance des anticorps a été évaluée à deux ans. Une baisse des MGT est observée pour les deux vaccins et dans tous les groupes d'âges mais avec des taux qui demeurent supérieurs aux taux de base pré-vaccinaux.

L'étude finlandaise 027/028/029 comparant NIMENRIX® au vaccin monovalent conjugué C MENINGITEC® chez des nourrissons et enfants âgés de 1 à 2 ans, a suivi les patients pendant deux ans et évalué la persistance des anticorps. A un an puis à deux ans post vaccination (1 dose), une baisse progressive et continue de la réponse vaccinale est observée pour les quatre antigènes avec toutefois la persistance de taux élevés de séroprotection et de MGT élevés pour toutes les valences à l'exception de l'antigène A.

027/028/029 1 à 2 ans RV (hSBA) à 12 mois	hSBA ≥1:4	hSBA ≥1:8	MGT
A	23,4 %	20,4 %	3,6
C	96,0 %	96,0 %	88,7
W135	98,3 %	98,3 %	225,1
Y	93,5 %	93,5 %	105,1

015/016/017 1 à 2 ans RV (hSBA) à 24 mois		hSBA ≥1:8	MGT
A		23,0 %	3,8
C		86,9 %	50,2
W135		91,1 %	77,7
Y		87,0 %	58,1

4.1.5 - Effet mémoire et hyporéactivité

L'étude 013/014 a étudié la réponse anamnétique après l'administration d'une dose réduite (1/5^e) de vaccin polyosidique tétravalent non conjugué MENCEVAX® chez 240 enfants ayant reçu 15 mois plus tôt une dose de vaccin NIMENRIX® entre 1 et 2 ans (*toddlers*). La réponse vaccinale observée (% > 1:4 et 1:8 en hSBA et MGT) témoigne d'un important effet mémoire induit par la primo-vaccination effectuée avec le NIMENRIX®.

013/014 1 à 2 ans 1 dose RV (rSBA et MGT) à 15 mois	rSBA ≥1:4	rSBA ≥1:8	MGT
A	100 %	100 %	702,3
C	100 %	100 %	3 973,8
W135	100 %	100 %	14 527,7
Y	100 %	100 %	4 905,3

Pour la valence C, la réponse observée en MGT est identique à celle obtenue chez les sujets ayant été primés avec un vaccin monovalent C conjugué MENINGITEC® (MGT en rSBA = 3612,9).

L'étude 021 a évalué la réponse vaccinale au NIMENRIX® 30 à 42 mois après une vaccination avec le vaccin tétravalent polyosidique non conjugué MENCEVAX® chez 243 enfants, adolescents et adultes d'âge compris entre 4,5 et 34 ans. Un phénomène d'hyporéactivité immunologique est visible sur les MGT de façon significative et pour les quatre antigènes mais sans répercussion sur les taux de séroprotection en rSBA (1:8 et 1:128).

021 4,5 à 34 ans 1 dose Réponse rSBA (≥1:8/≥1:128/MGT) à 1 mois	Après MENCEVAX®	Sans MENCEVAX®
A	100%/100%/6 868,8	100%/100%/13 014,9
C	100%/97%/1 945,8	100 %/100%/5 494,6
W135	100%/100%/4 635,7	100 %/100%/9 078,0
Y	100%/100%/7 799,9	100 %/100%/13 895,5

4.1.6 - Co-administration

Le vaccin NIMENRIX® a été évalué pour son immunogénicité en co-administration avec divers vaccins :

- TWINRIX® étude 037 11-17 ans
- PRIORIX TETRA® étude 039 12-23 mois
- INFANRIX HEXA® (rappel) étude 040 12-23 mois
- INFANRIX HEXA® étude 014 12-15 mois
- SYNFLORIX® (rappel) étude 080 12-23 mois
- FLUARIX® étude 035 18-55 ans

L'étude 040 a étudié la co-administration d'une dose de vaccin NIMENRIX® avec le rappel de vaccin INFANRIX HEXA® chez le nourrisson âgé de 12 à 23 mois. L'immunogénicité de NIMENRIX® a été mesurée à un mois dans trois groupes de 180 nourrissons recevant les schémas respectifs : INFANRIX HEXA® en administration simultanée avec NIMENRIX® ; INFANRIX HEXA® un mois après NIMENRIX® ; INFANRIX HEXA® un mois avant NIMENRIX®.

Lorsque le rappel de vaccin INFANRIX HEXA® était effectué un mois avant le NIMENRIX®, la réponse vaccinale de ce dernier était réduite de façon significative au regard des MGT pour les quatre antigènes. Toutefois, les taux de séroprotection en rSBA ($\geq 1:8$ et $\geq 1:128$) restaient comparables.

040 12-23 mois rSBA $\geq 1:8$ /rSBA $\geq 1:128$ /MGT	NIMENRIX®	NIMENRIX® 1 mois après INFANRIX HEXA®
A	98,4 %/97,8 %/3 169,9	100 %/100 %/1 938,3
C	97,3 %/94,0 %/828,7	100 %/88,2 %/386,0
W135	98,4 %/96,8 %/4 022,3	100 %/99,4 %/2 466,4
Y	97,3 %/96,2 %/3 167,7	99,4 %/99,4 %/2 446,9

Ce phénomène n'est pas observé si la vaccination de rappel avec le vaccin INFANRIX TETRA® était effectuée après la vaccination avec le NIMENRIX®.

L'étude 035 a montré qu'une interférence immune était observée lors de la co-administration du vaccin NIMENRIX® avec le vaccin FLUARIX®, avec une baisse significative de la réponse vaccinale en MGT pour les valences A et C, mais non significative pour les taux de séroprotection en rSBA.

Pour les autres co-administrations, aucun phénomène d'interférence n'a été observé.

4.2 - Tolérance

Les données de tolérance disponibles ont été extraites des dossiers cliniques et réunissent plus de 7 300 sujets vaccinés avec une dose de NIMENRIX®.

Âge	12-23 mois	2-5 ans	6-10 ans	11-17 ans	> 18 ans
Effectifs	2 237	909	900	2 010	1 271
Signes généraux J0-J4					
Irritabilité	40,6 %	9,2 %			
Somnolence	32,1 %	10,8 %			
Perte appétit	24,8 %	8,2 %			
Fièvre	20,3 %	8,1 %	8,4 %	5,3 %	4,0 %
Céphalée			15,6 %	20,8 %	15,8 %
Fatigue			15,1 %	20,9 %	13,0 %
S. gastro-intestinaux			9,1 %	8,9 %	4,7 %
Signes locaux J0-J4					
Rougeur	33,0 %	23,3 %	26,1 %	14,3 %	10,3 %
Oedème	17,9 %	13,4 %	17,7 %	11,5 %	8,5 %
Douleur	27,4 %	24,1 %	33,8 %	39,9 %	25,3 %

L'analyse des données de tolérance générale du vaccin NIMENRIX® montre une augmentation de la fréquence de certains symptômes généraux par comparaison avec les vaccins monovalents C conjugués MENINGITEC® (irritabilité 40,2 % *versus* 33,2 %), MENJUGATE® (céphalées entre 6 et 10 ans 16,2 % *versus* 4,0 %) et le vaccin tétravalent polysidique non conjugué MENCEVAX® (céphalées entre 11 et 17 ans 12,1 % *versus* 8,5 %). Toutefois, le profil global de tolérance générale observé avec le vaccin NIMENRIX® est considéré comme acceptable.

Aucune étude n'a comparé la tolérance du vaccin NIMENRIX® à celle du vaccin MENVEO®.

Les effets secondaires graves sont rapportés chez 0,4 % des patients (0,8 % avant deux ans, < 0,3 % au-delà). Seuls deux événements ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination dans le groupe des 11-17 ans : une syncope et une commotion cérébrale. Deux autres événements ont été considérés comme possiblement liés à la vaccination chez les adultes : douleurs abdominales et gastrite.

Aucun décès n'a été rapporté au cours des études portées au dossier.

5- Vaccin MENVEO® (ACWY-CRM)

Des données complémentaires d'immunogénicité et de tolérance (Niveau 1) du vaccin MENVEO® ont été fournies à l'EMA concernant la population d'enfants de 2 à 10 ans pour laquelle une extension d'AMM a été demandée par la firme (laboratoires Novartis Vaccines and Diagnostics) [1]. Ces données complètent celles déposées par la firme pour l'obtention de son AMM chez les sujets de 11 ans et plus en 2009 [2].

Quelques patients ont été vaccinés entre 1 et 2 ans, et pour un sous-groupe d'enfants âgés de 2 à 5 ans, un schéma à deux doses a été comparé au schéma classique à une dose.

L'immunogénicité du vaccin MENVEO® a été comparée à celles :

- des vaccins méningococciques tétravalents polysidiques non conjugués (MENCEVAX® et MENOMUNE®),
- et du vaccin méningococcique tétravalent polysidique conjugué ACWY-CRM (MENACTRA®).

5.1 - Immunogénicité

5.1.1 - Comparaison avec les vaccins tétravalents ACWY polysidiques non conjugués MENCEVAX® et MENOMUNE®

L'étude V59P7 est une étude randomisée, menée en simple insu, multicentrique, *versus* MENCEVAX®, réalisée en Finlande et Pologne chez 623 enfants âgés de 3 à 5 ans. Le critère principal d'immunogénicité retenu est le pourcentage de sujets ayant atteint un titre bactéricide $\geq 1:4$ ou $\geq 1:8$ en hSBA (séroréponse). La séroréponse mesurée à un mois est supérieure avec le vaccin tétravalent conjugué MENVEO® pour les quatre valences. Les moyennes géométriques des titres d'anticorps en hSBA (MGT) mesurées à un mois sont plus élevées avec le vaccin MENVEO® pour les valences A, W135, et Y, et comparables pour la valence C.

V59P7 3-5 ans 1 dose hSBA $\geq 1:4$ / MGT à 1 mois	MENVEO® ACWY-CRM-197	MENCEVAX® ACWY-PS
A	75 % / 15	55 % / 6,82
C	60 % / 7,12	52 % / 7,16
W135	91 % / 24	67 % / 12
Y	77 % / 21	67 % / 14

L'étude V59P8 est une étude randomisée, menée en simple insu, *versus* MENOMUNE®, réalisée aux USA chez des 619 enfants âgés de 2 à 10 ans. Le critère principal d'immunogénicité retenu est identique à celui de l'étude V59P7. L'immunogénicité du vaccin MENVEO® apparaît significativement supérieure à celle du MENOMUNE® un mois après vaccination, et ce, pour les quatre valences A, C, W135 et Y.

V59P8 2-10 ans 1 dose hSBA $\geq 1:4$ / MGT à 1 mois	MENVEO® ACWY-CRM-197	MENOMUNE® ACWY-PS
A	81% / 36	44% / 6,31
C	83% / 26	64% / 15
W135	94% / 60	72% / 14
Y	91% / 54	59% / 11

L'étude V59P10 est une étude randomisée, menée en simple insu, multicentrique, *versus* MENOMUNE® réalisée en Argentine chez des 350 enfants âgés de 2 à 10 ans. Le critère principal d'immunogénicité retenu est identique à celui de l'étude V59P7. Ici encore, l'immunogénicité du vaccin MENVEO® apparaît significativement supérieure à celle du MENOMUNE® un mois après vaccination, et ce, pour les quatre valences A, C, W135 et Y.

V59P10 2-10 ans 1 dose hSBA \geq 1:4 / MGT à 1 mois	MENVEO® ACWY-CRM-197	MENOMUNE® ACWY-PS
A	93% / 66	55% / 11
C	82% / 41	52% / 20
W135	74% / 74	46% / 21
Y	82% / 47	63% / 26

La séroréponse au vaccin MENVEO® mesurée à un mois est meilleure pour les valences C, W135 et Y chez les enfants de 6-10 ans que chez les 2-5 ans.

V59P10 1 dose hSBA \geq 1:8 / MGT à 1 mois	MENVEO® 2-5 ans	MENVEO® 6-10 ans
A	96% / 56	95% / 76
C	79% / 25	96% / 66
W135	98% / 60	100% / 90
Y	82% / 33	95% / 14

5.1.2 - Comparaison avec les vaccins monovalents C conjugués

Il n'y a pas de données disponibles comparant l'immunogénicité du vaccin MENVEO® avec des vaccins polysidiques monovalents C conjugués.

5.1.3 - Comparaison avec le vaccin tétravalent conjugué ACWY-DT MENACTRA®

L'étude V59P20 a évalué l'immunogénicité du vaccin MENVEO® en comparaison avec un autre vaccin tétravalent conjugué commercialisé aux Etats-Unis, le MENACTRA®. Il s'agit d'une étude randomisée, menée en simple insu, multicentrique, réalisée aux USA et au Canada chez des 2907 enfants âgés de 2 à 10 ans. Les participants ont été stratifiés par âge [2 à 5 ans (N=1751) et 6 à 10 ans (N=1156)]. Les sujets ont reçu une ou deux doses de MENVEO® entre 2 et 5 ans et une seule dose entre 6 et 10 ans.

- La « réponse vaccinale » est définie par l'obtention soit d'un titre bactéricide \geq 1:8 en hSBA lorsque le titre pré vaccinal est <1:4, soit d'un titre multiplié par 4 lorsque le titre pré vaccinal est \geq 1:4.
- La non-infériorité (MENVEO® *versus* MENACTRA®) est définie par la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % qui doit être inférieure à -10 % pour la différence de pourcentage de sujets ayant une réponse vaccinale mesurée un mois après la vaccination.

Selon ces critères, la non-infériorité a été démontrée pour les trois valences C, W135 et Y et dans les deux groupes d'âge. Pour la valence A, le critère de non-infériorité n'est pas atteint mais les réponses vaccinales sont proches.

V59P20 2-5 ans 1 dose Réponse vaccinale à 1 mois	MENVEO® ACWY-CRM-197	MENACTRA® ACWY-DT
A	72 %	77 %
C	60 %	56 %
W135	72 %	58 %
Y	66 %	45 %

V59P20 6-10 ans 1 dose Réponse vaccinale à 1 mois	MENVEO® ACWY-CRM-197	MENACTRA® ACWY-DT
A	77 %	83 %
C	63 %	57 %
W135	57 %	44 %
Y	58 %	39 %

La séroréponse (% $\geq 1:8$ en hSBA) est comparable entre les groupes 2-5 ans et 6-10 ans avec toutefois des MGT plus élevées dans le groupe 6-10 ans.

V59P20 1 dose hSBA $\geq 1:8$ / MGT à 1 mois	MENVEO® 2-5 ans	MENVEO® 6-10 ans
A	72% / 26	77% / 35
C	68% / 18	77% / 36
W135	90% / 43	91% / 61
Y	76% / 24	79% / 34

Aucune étude d'immunogénicité n'a comparé le vaccin NIMENRIX® au vaccin MENVEO®.

5.1.4 – Comparaison des schémas à une et deux doses

L'étude V59P20 a également évalué l'immunogénicité du vaccin MENVEO® après une ou deux doses de MENVEO® entre 2 et 5 ans. La séroréponse définie par un % $\geq 1:8$ en hSBA et les MGT sont plus élevés après deux doses de MENVEO® qu'après une seule dose dans ce groupe d'âges.

V59P20 2-5 ans hSBA $\geq 1:8$ / MGT à 1 mois	MENVEO® 1 dose	MENVEO® 2 doses
A	72 % / 27	91 % / 64
C	68 % / 18	99 % / 144
W135	90 % / 41	99 % / 132
Y	76 % / 23	98 % / 102

Ce point a fait l'objet d'une discussion par le CHMP lors de l'évaluation du dossier. Il apparaît qu'une seconde dose entre 2 et 5 ans permet d'augmenter la réponse anticorps, ce qui permettrait d'anticiper une protection plus durable. **Toutefois, la réponse après une seule dose de MENVEO® est au moins égale à celle obtenue après une seule dose des vaccins polysidiques non conjugués MENCEVAX® et MENOMUNE® auxquels le vaccin MENVEO® a été comparé et une AMM a été octroyée à ces vaccins selon ce schéma à une dose dès l'âge de 2 ans.** Ainsi, la réponse immune après une seule dose a été considérée comme adéquate pour justifier une AMM avec ce schéma, en prenant en compte le bénéfice additionnel de la conjugaison sur la mise en place d'une réponse T dépendante. Il a été cependant mentionné que le choix d'un schéma à une seule dose pour les vaccins polysidiques méningococciques non conjugués reposait plus sur le souhait d'éviter un phénomène d'hyporéactivité que sur celui d'obtenir une réponse anticorps optimale (Niveau 3).

Une étude complémentaire comparant la tolérance et l'immunogénicité avec persistance des anticorps des deux schémas chez l'enfant de 2 à 10 ans est programmée pour évaluer le rapport bénéfice/risque d'une seconde dose.

5.1.5 - Persistance des anticorps

Deux études ont évalué la persistance des anticorps.

L'étude V59P8 a comparé l'immunogénicité du vaccin MENVEO® à celle du vaccin tétravalent non conjugué MENOMUNE® chez 619 enfants âgés de 2 à 10 ans aux USA. Après un délai de 12 mois après vaccination, la séroréponse vaccinale ((% \geq 1:4 en hSBA) des deux vaccins baisse de façon importante pour la valence A et de façon plus modeste pour la valence C. Pour les deux autres valences W135 et Y, la séroréponse reste élevée avec le vaccin MENVEO® alors qu'elle a baissé de façon sensible avec le vaccin non conjugué comparateur.

V59P8 2-10 ans hSBA \geq 1:4 / MGT à 12 mois	MENVEO® ACWY-CRM-197	MENOMUNE® ACWY-PS
A	28 % / 3,88	18 % / 3
C	68 % / 11	53 % / 9,02
W135	94 % / 42	50 % / 7,57
Y	86 % / 27	38 % / 5,29

L'étude V59P10 a comparé l'immunogénicité du vaccin MENVEO® à celle du vaccin tétravalent non conjugué MENOMUNE® chez des 350 enfants âgés de 2 à 10 ans en Argentine. Six mois après vaccination, la séroréponse vaccinale (% \geq 1:8 en hSBA) des deux vaccins baisse de façon importante pour la valence A. Pour les trois autres valences C, W135 et Y, la séroréponse reste comparable à celle mesurée à un mois.

V59P10 2-10 ans hSBA \geq 1:8 / MGT à 6 mois	MENVEO® ACWY-CRM-197	MENOMUNE® ACWY-PS
A	35 % / 5,06	38 % / 5,85
C	81 % / 22	55 % / 11
W135	96 % / 69	66 % / 16
Y	89 % / 39	59 % / 14

La séroréponse au vaccin MENVEO® résiduelle à six mois est meilleure chez les enfants de 6-10 ans que chez les 2-5 ans.

V59P10 hSBA \geq 1:8 / MGT à 6 mois	MENVEO® 2-5 ans	MENVEO® 6-10 ans
A	29 % / 4,27	41 % / 5,93
C	69 % / 16	92 % / 29
W135	92 % / 58	100 % / 82
Y	85 % / 35	93 % / 42

5.1.6 - Effet mémoire et hyporéactivité

Il n'y a pas de données explorant l'existence d'un effet mémoire dans la tranche d'âge 2-10 ans. La seule étude disponible explorant ce phénomène a été effectuée chez l'adulte (V59P1) et a été versée au dossier correspondant à l'AMM européenne de 2009 pour l'indication initiale chez les sujets âgés de plus de 11 ans [1]. Dans cette étude, une dose réduite (1/10^e) de vaccin tétravalent polysidique non conjugué MENCEVAX® avait été administrée chez des adultes ayant reçu un an auparavant une dose de MENVEO®. Selon cette méthodologie, un effet mémoire avait été démontré.

Il n'y a aucune étude disponible ayant exploré le phénomène d'hyporéactivité immunologique, tant entre 2 et 10 ans qu'au-delà.

5.1.7 - Co-administration

Il n'y a pas de données disponibles d'immunogénicité en cas de co-administration dans la tranche d'âge 2-10 ans.

5.2 - Tolérance

Les données disponibles de tolérance cumulées au cours des études d'immunogénicité portent sur plus de 3100 sujets entre 2 et 10 ans.

La réactogénicité locale est similaire pour le vaccin MENVEO® et ses comparateurs conjugué MENACTRA® et non conjugué MENOMUNE®. Les réactions locales qualifiées de sévères dans les sept jours suivant la vaccination sont peu fréquentes (douleur < 1 % ; érythème 4 % ; induration 2 %). Aucune étude n'a comparé la tolérance du vaccin MENVEO® à celle du vaccin NIMENRIX®.

D'une façon générale, la réactogénicité générale apparaît légèrement augmentée avec les vaccins tétravalents conjugués par comparaison avec le vaccin non conjugué MENOMUNE®. Toutefois, le profil de tolérance générale observé avec le vaccin MENVEO® est considéré comme acceptable.

Les effets généraux les plus fréquemment rapportés sont l'irritabilité (16-18 %), la somnolence (12-14 %), et les modifications de l'alimentation (7-10 %).

Réaction J1-J7	MENVEO®	MENACTRA®	MENOMUNE®
Frissons	5 %	5 %	5 %
Nausées	6 %	6 %	4 %
Malaise	12 %	11 %	8 %
Myalgies	9 %	10 %	7 %
Arthralgies	4 %	4 %	4 %
Céphalée	11 %	9 %	10 %
Eruption	5 %	4 %	-
Modif. alimentation	10 %	10 %	10 %
Somnolence	14 %	18 %	9 %
Irritabilité	18 %	22 %	11 %
Vomissements	4 %	3 %	4 %
Diarrhée	7 %	8 %	6 %
Fièvre	4 %	2 %	5 %

Lors de la seconde dose, la réactogénicité observée est moins importante tant sur le plan local (37 % *versus* 43 %) que général (27 % *versus* 35 %).

Les effets secondaires graves sont rapportés chez moins de 1 % des patients. Un patient a fait une convulsion fébrile considérée comme possiblement liée à la vaccination et un autre a fait un épisode de « convulsion tonique post-vaccinale » considérée par l'investigateur comme non lié au vaccin mais à l'acte vaccinal.

Aucun décès n'a été rapporté au cours des études portées au dossier.

Références

- [1] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report (Variation) for Menveo, meningococcal group A, C, W135 and Y conjugate vaccine. Procedure No.: EMEA/H/C/001095/II/0017.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001095/WC500128663.pdf
- [2] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report for Menveo. Common Name: Meningococcal Group A, C, W135 and Y Conjugate vaccine. Procedure No. EMEA/H/C/001095.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001095/WC500090150.pdf

6 - Immunogénicité comparée vaccins conjugués / non conjugués, hyporéactivité

Les réponses en anticorps contre les antigènes polysidiques ont été classées comme thymo-indépendantes (TI) [1]. Les antigènes TI peuvent induire des réponses anticorps en l'absence des cellules T et ils sont divisés en deux types TI-1 et TI-2. Les antigènes TI-2, contrairement aux antigènes TI-1, ne sont pas capables d'induire de réponse immunitaire chez le nouveau-né [1]. Parmi les exemples d'antigènes TI-2 figurent les polysides (ou polysaccharides) capsulaires (PS) des bactéries telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* et *Neisseria meningitidis*. La capacité du système immunitaire à réagir au PS se développe après la naissance, et la plupart des PS (TI-2 antigènes) sont faiblement immunogènes chez les nourrissons jusqu'à l'âge de 18-21 mois [1,2].

N. meningitidis, le méningocoque, est une bactérie capsulée. Cette capsule est de composition polysidique dont la nature détermine le sérotype du méningocoque. La capsule joue un rôle important dans la résistance à l'activité bactéricide du sérum et à la phagocytose. La capsule polysidique de *N. meningitidis* est donc un facteur majeur de virulence car elle permet l'échappement à la phagocytose primaire par les macrophages et à la lyse complément-dépendante [3]. Ainsi, la capacité de l'hôte à produire des anticorps spécifiques contre les PS joue un rôle central dans la défense contre la plupart des bactéries encapsulées et en particulier contre le méningocoque.

C'est à partir des antigènes capsulaires que sont fabriqués les vaccins actuels contre les méningocoques des sérotypes A, C, Y et W135. Il n'existe pas de vaccin polysidique contre les méningocoques du sérotype B. Ce polyside est peu immunogène car il est similaire à un antigène du soi présent sur les cellules neurales (le NCAM : *Neural Cell Adhesion Molecule*) [4-6].

6.1 - Augmentation de l'immunogénicité du vaccin tétravalent conjugué

Les PS des sérotypes A, C, Y et W135 sont des antigènes TI-2 et ne sont donc pas immunogènes chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans. De plus, ils induisent des réponses immunitaires de courte durée chez les enfants plus âgés et chez les adultes et aucune réponse mémoire n'est générée quel que soit l'âge [7]. Le couplage d'un PS à une protéine porteuse (vaccins conjugués) permet aux cellules B stimulées par le PS d'induire une mémoire immunologique.

Ainsi, un élément clé des vaccins conjugués est leur capacité à induire un amorçage immunologique chez les nourrissons, une réponse mémoire avec une forte réponse lors des rappels ultérieurs avec le PS conjugué [8] (Niveau 1).

A la différence de la vaccination avec le PS simple (vaccins polysidiques), la vaccination avec les vaccins conjugués augmente :

- la quantité d'anticorps IgG ;
- le ratio IgG:IgM après la vaccination répétée ;
- les sous-classes IgG1 et IgG2 lors d'une vaccination rappel [9]. A noter que l'isotype IgG2 est considéré comme l'immunoglobuline la plus efficace/active contre certains PS [10]¹⁰ ;
- la maturation d'avidité des anticorps après la vaccination primaire et le rappel [11].

Le « corrélât de protection » établi entre le titre bactéricide de sérum et la protection contre une infection invasive à méningocoque varie en fonction de la source du complément utilisée. Ce titre est défini par la dilution du sérum ayant la capacité de réduire de 50 % la viabilité bactérienne. Le seuil de protection correspond au titre bactéricide de 4 en utilisant le

complément humain (hSBA) [12]. Lorsque le complément de lapereau est utilisé (rSBA), le seuil de corrélation avec la protection est établi à un titre plus élevé d'au moins 1 :128. En effet, les titres rSBA <1:8 ou ≥1:28 ont été jugés discriminatoires en ce qui concerne respectivement la susceptibilité et la protection clinique vis-à-vis des infections invasives méningococciques, et ce, en comparaison avec les titres hSBA [13].

Au cours du développement des vaccins anti-méningococciques, les études cliniques mesurent :

- le pourcentage des sujets vaccinés ayant obtenu un titre bactéricide supérieur ou égal au seuil de protection ;
- la moyenne géométrique des titres bactéricides (MGT) chez les sujets vaccinés.

La comparaison de l'immunogénicité entre le vaccin NIMENRIX® (conjugué TT) et le MENCEVAX® (vaccin polyosidique ACYW135 non conjugué) montre que le pourcentage de sujets ayant un titre rSBA ≥ 1 :128 un mois après une dose de vaccin est similaire entre les deux vaccins et pour les groupes d'âge 2-10ans, 11-17 ans et ≥ 18 ans (Tableau 7).

Tableau 7 - Pourcentages des sujets ayant un titre rSBA ≥ 1 :128 un mois après une dose de vaccin

Âge	12-23 mois*	2-10 ans	11-17 ans	≥18ans
NIMENRIX® Sérogroupe A	100 (98,4-100)	99,6 (97,5-100)	100 (98,3-100)	99,5 (98,9-99,9)
MENCEVAX® Sérogroupe A		100 (95,2-100)	100 (95,1-100)	99,7 (98,1-100)
NIMENRIX® Sérogroupe C	99,1 (96,8-99,9)	99,6 (97,5-100)	99,6 (97,5-100)	98,9 (97,9-99,5)
MENCEVAX® Sérogroupe C	82,4 (Meningitec®) (71,2-90,5)	94,6 (86,7-98,5)	97,4 (90,8-99,7)	98,6 (96,5-99,6)
NIMENRIX® Sérogroupe W135	100 (98,4-100)	100 (98,4-100)	99,1 (96,8-99,9)	99,2 (98,4-99,7)
MENCEVAX® Sérogroupe W135		100 (95,2-100)	100 (95,3-100)	98 (95,6-99,2)
NIMENRIX® Sérogroupe Y	99,5 (97,5-100)	99,6 (97,5-100)	99,6 (97,5-100)	99,4 (98,7-99,8)
MENCEVAX® Sérogroupe Y		97,3 (90,7-99,7)	100 (95,3-100)	99,7 (98,1-100)

* Pour le groupe 12-23 mois, les réponses induites par le NIMENRIX® sont indiquées. Ce groupe n'a pas reçu le MENCEVAX® mais le MENINGITEC®. La comparaison est seulement pour le sérogroupe C.

Cependant, les MGT en rSBA sont significativement supérieures pour les quatre sérogroupe (A, C, Y et W135) et dans les tranches d'âge comprises entre 2 et 10 ans et 11 et 17 ans. Ces MGT sont également plus élevées chez les adultes vaccinés avec le vaccin conjugué NIMENRIX® pour les sérogroupe A, Y et W135. Pour les enfants âgés entre 12 et 24 mois, les MGT sont significativement plus élevées contre le sérogroupe C avec le NIMENRIX® qu'avec le MENINGITEC® (vaccin polyosidique conjugué monovalent C) (Tableau 8).

Tableau 8 - MGT (rSBA) dès un mois après une dose de vaccin

Âge	12-23 mois*	2-10 ans	11-17 ans	≥18ans
NIMENRIX® Sérogroupe A	3706,5 (3327,2-4128,9)	7300,9 (6586-8093,4)	5484,1 (4832,4-6223,6)	3624,7 (3371,7-3896,8)
MENCEVAX® Sérogroupe A		2033,4 (1667,1-2480,2)	2640,8 (2180,6-3198)	2127,2 (1909,2-2370,1)
NIMENRIX® Sérogroupe C	878,7 (779,4-990,7)	2453,3 (2105,8-2816,3)	10727,4 (9017,9-12761)	8865,9 (8011-9812)
MENCEVAX® Sérogroupe C	415 (Meningitec®) (269,9-580)	750,2 (555,2-1013,7)	6112,2 (4352,7-8582,9)	7371,2 (6297,4-8628,2)
NIMENRIX® Sérogroupe W135	5394,6 (4869,9-5975,7)	11777 (10666,2- 13003,5)	10562,9 (9179,5- 12154,9)	5136,2 (4698,8-5614,3)
MENCEVAX® Sérogroupe W135		2186,3 (1723,1-2773,9)	3548,7 (2837-4438,9)	2461,3 (2081-2911)
NIMENRIX® Sérogroupe Y	2823,8 (2529-3 153,1)	6641,4 (6044,3-7297,4)	12536,3 (11171,5-14068)	7710,7 (7100,1-8373,8)
MENCEVAX® Sérogroupe Y		1 409,9 (1085,9-1830,5)	5 103 (4197,2-6204,4)	4 314,3 (3782,1-4921,5)

* Pour le groupe 12-23 mois, les réponses induites par le NIMENRIX® sont indiquées. Ce groupe n'a pas reçu le MENCEVAX® mais le MENINGITEC®. La comparaison est seulement pour le sérogroupe C.

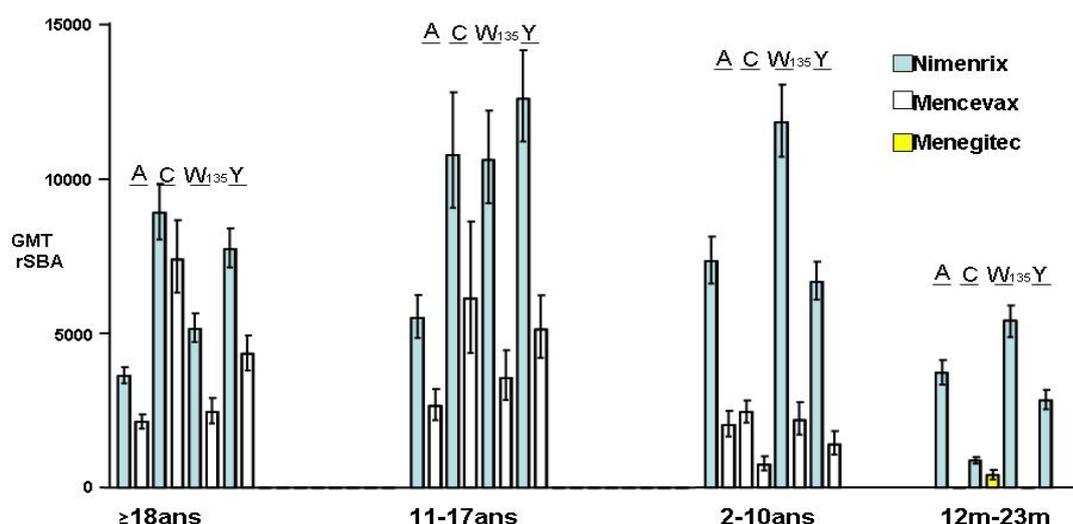


Fig.6 - MGT des titres rSBA contre les sérogroupe A, C, W135 et Y un mois après une dose du vaccin

Le fait d'avoir des titres MGT significativement plus élevés avec le vaccin conjugué permet d'anticiper une meilleure persistance de la réponse. Cela semble être le cas pour les quatre sérogroupes (A, C, W135 et Y) lorsque les MGT sont mesurées 15 mois après une dose de NIMENRIX® chez les 2-10 ans respectivement. Chez les 11-17 ans, cela est observé pour les sérogroupes A, W135 et Y. Pour les adultes, la persistance des titres rSBA est similaire entre le NIMENRIX® et le MENCEVAX®.

Pour les enfants âgés entre 12 mois et 23 mois, les MGT sont significativement plus élevés contre le séro groupe C avec le NIMENRIX® qu'avec le MENINGITEC® (vaccin polysidique monovalent conjugué C) et cela 15 mois après une dose du vaccin.

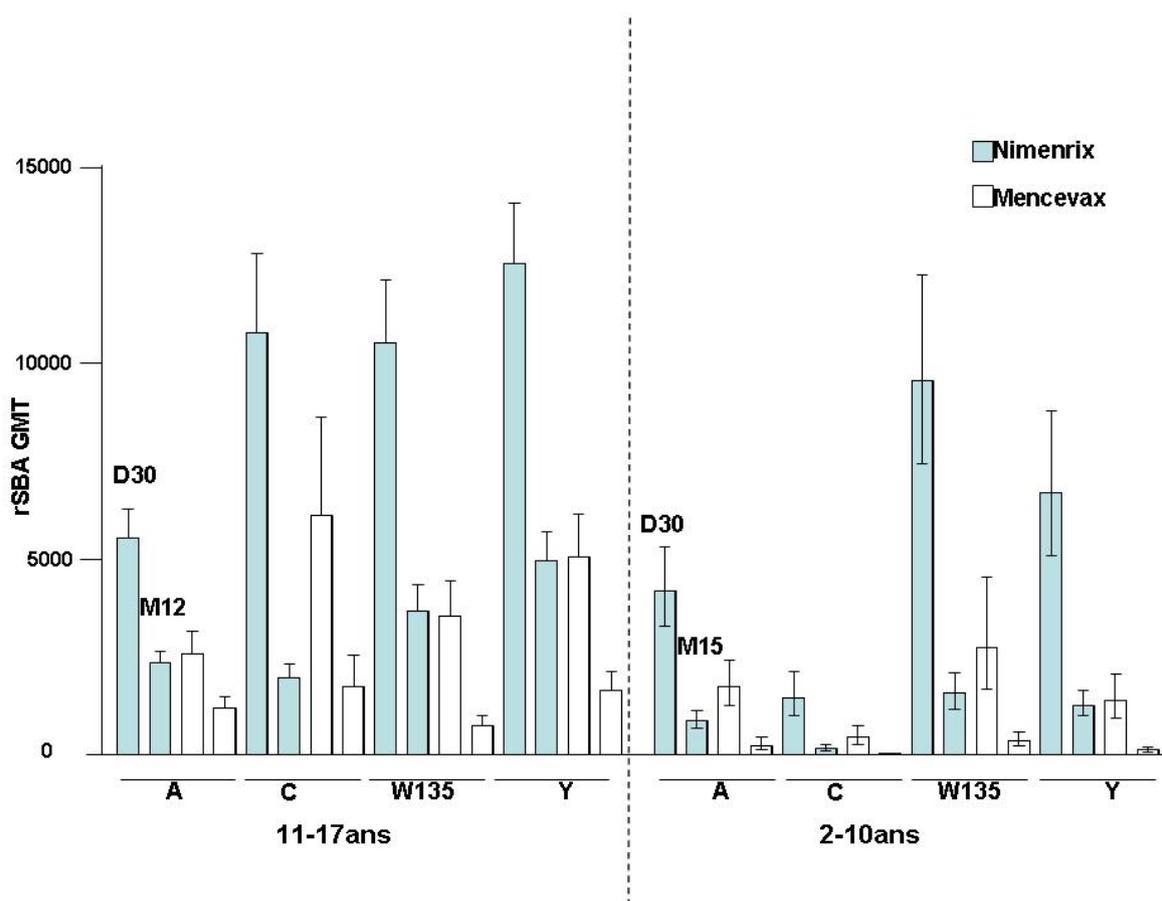


Fig.7 - MGT des titres rSBA contre les sérogroupes A, C, W135 et Y un mois, 12 mois et 15 mois après une dose du vaccin chez les 11-17 ans et chez les 2-10 ans respectivement.

Tableau 9- Evolution des MGT rSBA

	≥ 18 ans				11-17 ans				2-10 ans			
	Timing	Value	MGT 95% CI LL UL		Timing	Value	MGT 95% CI LL UL		Timing	Value	MGT 95% CI LL UL	
Nimenrix® A	PI (D30)	9417	6092.5	14555.6	P1(M1)	5519.6	4856.8	6273	PI(M1)	4187.8	3296.7	5319.9
	PI (M18)	2710.6	1931.3	3804.3	P1I(M12)	2369.1	2111.5	2658	P1I(M15)	891.1	693.1	1145.8
Mencevax® A	PI (D30)	8060	5584.4	11633.1	P1(M1)	2598.1	2145.6	3145.9	PI(M1)	1750.3	1272.9	2406.9
	PI (M18)	2474.6	1698.2	3606.2	P1I(M12)	1211.4	986.8	1487.3	P1I(M15)	251.3	137.4	459.8
Nimenrix® C	PI (D30)	4604	2424.7	8742.1	P1(M1)	10743.3	9030.9	12780.4	PI(M1)	1456.7	997.7	2126.9
	PI (M18)	389.2	232.3	652.1	P1I(M12)	1966.5	1660.4	2329	P1I(M15)	187.6	124.3	283.2
Mencevax® C	PI (D30)	1841.5	996.2	3403.9	P1(M1)	6112.4	4332.8	8623.1	PI(M1)	453.9	266.7	772.5
	PI (M18)	448.3	200.2	1003.7	P1I(M12)	1739.9	1182.5	2560.2	P1I(M15)	28.6	13.3	57.1
Nimenrix® W135	PI (D30)	4855.5	3147.5	7490.3	P1(M1)	10475.2	9083.3	12080.2	PI(M1)	9522.4	7424.1	12214
	PI (M18)	1579.8	979.8	2547.4	P1I(M12)	3676.7	3111.5	4344.6	P1I(M15)	1564.1	1174.1	2082.7
Mencevax® W135	PI (D30)	3227.1	2150.9	4841.6	P1(M1)	3526.9	2811.9	4423.6	PI(M1)	2745.7	1670.1	4513.8
	PI (M18)	762.2	441.3	1316.3	P1I(M12)	773.8	595.8	1005	P1I(M15)	365.9	228.4	586.2
Nimenrix® Y	PI (D30)	2871.6	2053.9	4014.9	P1(M1)	12518.9	11145.4	14061.6	PI(M1)	6667.6	5077.6	8755.5
	PI (M18)	1508.5	908	2506.2	P1I(M12)	4943.7	4298.3	5686.1	P1I(M15)	1287.4	1001.8	1654.3
Mencevax® Y	PI (D30)	3444.6	2028.7	5848.7	P1(M1)	5047.2	4145.4	6145.2	PI(M1)	1399.5	951	2059.5
	PI (M18)	1592.1	931.6	2720.8	P1I(M12)	1641.1	1272	2117.4	P1I(M15)	139.4	66.9	209.7

6.2 - L'hyporéactivité

Un fait intéressant et qu'à la différence des vaccins polysidiques non conjugué, les vaccins conjugués n'entraînent pas d'hyporéactivité après l'administration répétée du vaccin. Cela a même poussé certains experts dès 2007 [14] puis le Haut Conseil de la santé publique en 2010 à recommander hors AMM, l'administration du vaccin tétravalent A,C,Y,W135 conjugué pour les enfants âgés entre 2 et 10 ans à risque élevé d'infection à méningocoque (Avis du HCSP du 25 juin 2010)¹.

L'hyporéactivité ou tolérance immunitaire, est l'incapacité de l'individu à développer, après une dose rappel de vaccination, une réponse immunitaire d'une amplitude égale ou supérieure à la réponse qui a été induite après la primo-vaccination.

L'hyporéactivité peut se produire lorsque la vaccination commence très tôt dans la vie, et a été observée, par exemple, après l'administration de vaccin diphtérie-tétanos chez les nouveau-nés [15]. Mais ce phénomène a également été observé après des doses répétées de certains vaccins polysidiques, dirigés notamment contre le méningocoque du séro groupe C (quel que soit l'âge du sujet vacciné) [16]. Ce phénomène est particulièrement observé lors des vaccinations répétées avec des intervalles rapprochés (<1 an) [17] (Niveau 1).

Plusieurs aspects mécanistiques suggèrent qu'un vaccin non conjugué polysidique peut entraîner une hyporéactivité :

- la longue persistance du polyside capsulaire purifié (en particulier après la dose importante, 50 µg, du vaccin non conjugué). Les polysides capsulaires peuvent provoquer une régulation négative des cellules B par apoptose et par l'induction d'IL-10 plutôt qu'IL-12 [18,19] ;
- la différenciation finale des cellules B mémoire (acquise par le vaccin conjugué) en plasmocytes sans possibilité de remplacer ces cellules mémoires.

6.2.1 - Hyporéactivité au polyside C

Cette hyporéactivité au polyside capsulaire de *N. meningitidis* du séro groupe C a été démontrée chez l'adulte [20], les adolescents [21], les enfants [8] et les nourrissons [22] (Niveau 1). La primo-vaccination avec le vaccin conjugué monovalent C (MenC-CV) n'empêche pas le développement d'une hyporéactivité ultérieure au polyside non conjugué [23]. De plus, une hyporéactivité au polyside C induite par la vaccination répétée PS n'est pas complètement inversée par la poursuite de la vaccination avec un vaccin conjugué [16,17,24-27]. Ainsi, l'introduction d'un vaccin polysidique dans un schéma avec un vaccin conjugué, quelque soit l'ordre, peut entraîner une réduction des réponses immunitaires sur une exposition ultérieure [23].

6.2.2 - Hyporéactivité aux polysides A, Y et W135

Les résultats des études sur l'hyporéactivité aux polysides A, Y et W135 sont plus rares que pour les séro groupe C et les résultats sont parfois contradictoires. La raison de cette différence entre certaines études n'est pas claire, mais pourrait être liée à un certain nombre de facteurs :

- les populations retenues dans les études différaient en ce qui concerne l'âge, d'éventuels contacts antérieurs avec les méningocoques (par exemple : étude réalisée après une épidémie) ;

¹ Avis du HCSP relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A,C,Y,W135 MENVEO® du 25 juin 2010
Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100625_vaccmeninMenveo.pdf
(consulté le 12/06/2012).

- les vaccins utilisés sont souvent produits par différents fabricants.

Une seconde dose de vaccin polysidique non conjugué bivalent A+C (MenAC-PS), administrée six mois après une première dose chez les adultes, induit des titres SBA contre le sérotype A réduits au tiers de ceux observés après la première dose [28].

Les réponses à une exposition répétée aux polysides des sérotypes W135 et Y ont été moins bien étudiées. Le vaccin conjugué MenACWY administré chez les adolescents déjà vaccinés avec un tétravalent non conjugué MenACWY-PS induit contre tous les sérotypes y compris W135 et Y, des réponses inférieures à celles observées chez les adolescents naïfs. Cependant, l'impact sur la réponse contre le sérotype C était plus important que celui sur les réponses contre les sérotypes A, Y et W135 [16].

Après une dose du vaccin tétravalent conjugué MenACWY-CV chez les enfants âgés de 5-8 ans, les titres SBA contre le sérotype C, mais pas contre les sérotypes A, Y et W-135, étaient significativement plus faibles chez les enfants qui avaient déjà reçu deux doses du vaccin tétravalent polysidique MenACWY-PS, par opposition aux enfants naïfs [29].

En conclusion

Les études évaluant l'impact des doses multiples de vaccins polysidiques ont montré une modification de la réponse immunitaire en particulier contre le sérotype C. Bien que les implications cliniques n'aient pas été étudiées, il existe néanmoins un risque théorique (Niveau 3) de susceptibilité accrue aux infections invasives à méningocoque (IIM) lorsque l'hyporéactivité se produit. Le risque clinique pourrait en théorie être plus grand lorsque l'exposition récurrente aux bactéries pathogènes est plus probable.

Tandis que les vaccins polysidiques ont eu un succès dans la lutte contre les épidémies d'infections invasives à méningocoque, et ce à faible coût, leur utilisation à long terme est compromise en particulier à cause du phénomène d'hyporéactivité et de leur incapacité à induire une immunité de groupe.

Pour les vaccins conjugués, le problème de l'hyporéactivité semble avoir été surmonté et l'utilisation des vaccins polysidiques non conjugués devrait être évitée autant que possible.

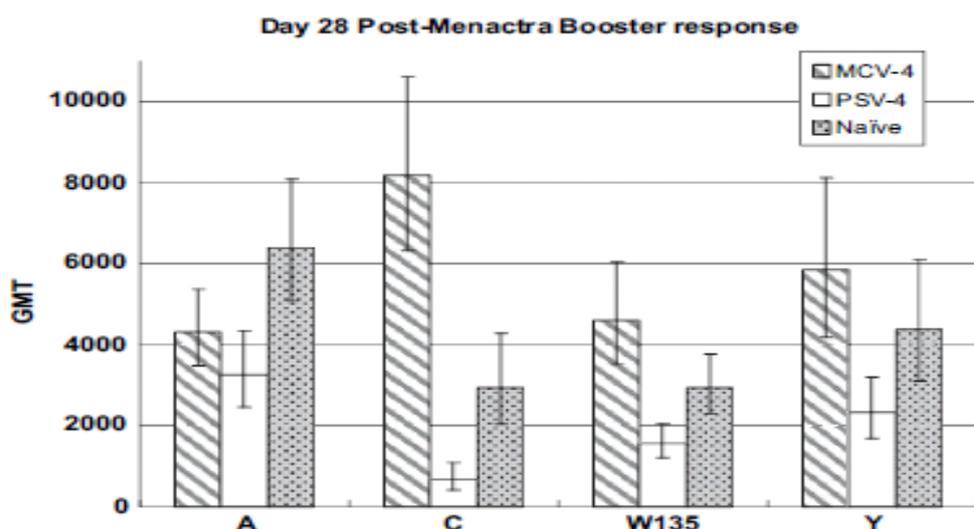


Fig. 8 - Moyennes géométriques des titres (IC 95%) de rSBA 28 jours après une seule dose de vaccin conjugué ACYW (MCV-4) chez des adolescents entre 11 et 18 ans vaccinés 3 ans auparavant avec soit MCV-4 (N=76) soit le vaccin tétravalent non conjugué MPS-4 (N=77), et un groupe naïf sans vaccination préalable (N=88).

Références

- [1] Bondada S, Wu H, Robertson DA, Chelvarajan RL. Accessory cell defect in unresponsiveness of neonates and aged to polysaccharide vaccines. *Vaccine* 2001; 19:557-65.
- [2] Gonzalez-Fernandez A, Faro J, Fernandez C. Immune responses to polysaccharides: lessons from humans and mice. *Vaccine* 2008; 26:292-300.
- [3] Vogel U, Frosch M. Mechanisms of neisserial serum resistance. *Mol Microbiol* 1999; 32:1133-9.
- [4] Finne J, Leinonen M, Makela PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet* 1983; 2:355-7.
- [5] Eckhardt M, Muhlenhoff M, Bethe A, Koopman J, Frosch M, Gerardy-Schahn R. Molecular characterization of eukaryotic polysialyltransferase-1. *Nature* 1995; 373:715-8.
- [6] Finne J, Bitter-Suermann D, Goridis C, Finne U. An IgG monoclonal antibody to group B meningococci cross-reacts with developmentally regulated polysialic acid units of glycoproteins in neural and extraneural tissues. *J Immunol* 1987; 138:4402-7.
- [7] Soriano-Gabarro M, Stuart JM, Rosenstein NE. Vaccines for the prevention of meningococcal disease in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13:182-9.
- [8] MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *Jama* 1998; 280:1685-9.
- [9] Ambrosino DM, Sood SK, Lee MC, et al. IgG1, IgG2 and IgM responses to two *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:855-9.
- [10] Barrett DJ, Ayoub EM. IgG2 subclass restriction of antibody to pneumococcal polysaccharides. *Clin Exp Immunol* 1986; 63:127-34.
- [11] Harris SL, Finn A, Granoff DM. Disparity in functional activity between serum anticapsular antibodies induced in adults by immunization with an investigational group A and C *Neisseria meningitidis*-diphtheria toxoid conjugate vaccine and by a polysaccharide vaccine. *Infect Immun* 2003; 71:3402-8.
- [12] Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969; 129:1307-26.
- [13] Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Miller E. Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the United Kingdom: reevaluation of correlates of protection. *Infect Immun* 2001; 69:1568-73.
- [14] Granoff DM, Pollard AJ. Reconsideration of the use of meningococcal polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:716-22.
- [15] Lieberman JM, Greenberg DP, Wong VK, et al. Effect of neonatal immunization with diphtheria and tetanus toxoids on antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Pediatr* 1995; 126:198-205.
- [16] Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:907-13.
- [17] MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Danzig LE, Granoff DM. Can meningococcal C conjugate vaccine overcome immune hyporesponsiveness induced by previous administration of plain polysaccharide vaccine? *Jama* 2000; 283:1826-7.

- [18] Yokochi T, Kato Y, Sugiyama T, et al. Lipopolysaccharide induces apoptotic cell death of B memory cells and regulates B cell memory in antigen-nonspecific manner. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996; 15:1-8.
- [19] Meltzer U, Goldblatt D. Pneumococcal polysaccharides interact with human dendritic cells. *Infect Immun* 2006; 74:1890-5.
- [20] Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998; 178:870-4.
- [21] Jokhdar H, Borrow R, Sultan A, et al. Immunologic hyporesponsiveness to serogroup C but not serogroup A following repeated meningococcal A/C polysaccharide vaccination in Saudi Arabia. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11:83-8.
- [22] Leach A, Twumasi PA, Kumah S, et al. Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1997; 175:200-4.
- [23] Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10:307-22.
- [24] Borrow R, Southern J, Andrews N, et al. Comparison of antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naïve controls. *Vaccine* 2001; 19:3043-50.
- [25] Vu DM, de Boer AW, Danzig L, et al. Priming for immunologic memory in adults by meningococcal group C conjugate vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13:605-10.
- [26] Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181:761-4.
- [27] Southern J, Deane S, Ashton L, et al. Effects of prior polysaccharide vaccination on magnitude, duration, and quality of immune responses to and safety profile of a meningococcal serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccination in adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11:1100-4.
- [28] Borrow R, Joseph H, Andrews N, et al. Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine in adults. *Vaccine* 2000; 19:1129-32.
- [29] Borrow R. Meningococcal disease and prevention at the Hajj. *Travel Med Infect Dis* 2009; 7:219-25.

7 - Niveau et durée de protection des vaccins

La persistance de la réponse immune induite par le NIMENRIX® a été évaluée :

- chez les adultes âgés de plus de 18 ans ;
- chez les enfants entre 2-17 ans, cette persistance a été évaluée après 12, 15 et 24 mois dans plusieurs études.
- chez les nourrissons entre 12 et 23 mois, la persistance de la réponse immune a été évaluée après 12 mois, 15 mois et 24 mois.

La persistance des titres rSBA $\geq 1 : 128$ est $> 90 \%$ pour l'ensemble des sérogroupe chez les adultes et les enfants de 11 à 17 ans. Cela est également observé chez les enfants entre 12 mois et 10 ans sauf pour le sérogroupe C pour lequel les pourcentages des sujets avec des titres rSBA $\geq 1 : 128$ est moins important. Mais la persistance des titres rSBA induits par le NIMENRIX® reste supérieure à celle observée avec le MENINGITEC® pour le sérogroupe C.

Pourcentages des titres rSBA $\geq 1 : 128$

	<2 ans			2-10 ans			11-17 ans	
	12m	15m	24m	12m	15m	24m	12m	24m
Sérogroupe A	98,1	92,5	93,7	99,5	97,8	99	99,5	100
Sérogroupe C	69,3	69,2	55,8	89,3	65,2	75,4	97,7	97,7
Sérogroupe W135	98,1	90	91	99	99	99	99,5	99,1
Sérogroupe Y	94,9	90	88,8	99,5	100	99,5	99,5	99,2

Pourcentages des titres rSBA $\geq 1 : 128$

	Adultes ≥ 18 ans				
	12 m	18 m	24 m	30 m	42 m
Sérogroupe A	99,3	100	99,5	100	100
Sérogroupe C	96,3	85,7	93,6	77,8	78,9
Sérogroupe W135	99,3	100	97,6	100	100
Sérogroupe Y	100	100	100	100	94,7

GLOSSAIRE

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARS	Agence régionale de santé
CNR	Centre national de référence
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations
DGS	Direction générale de la santé
DO	Déclaration obligatoire
DOM	Département d'outre-mer
hSBA	Activité bactéricide du complément sérique humain
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
IIM	Infection invasive à méningocoque
InVS	Institut de veille sanitaire
MGT	Moyenne géométrique des titres

ANNEXE – INTERETS DECLARES

Véronique Dufour	Pas d'intérêt déclaré
Daniel Floret	Pas d'intérêt déclaré
Emmanuel Grimprel	Pas d'intérêt déclaré
Thomas Hanslik	Pas d'intérêt déclaré
Alexis Jacquet	Pas d'intérêt déclaré
Corinne Le Goaster	Pas d'intérêt déclaré
Daniel Lévy-Bruhl	Pas d'intérêt déclaré
Isabelle Morer	Pas d'intérêt déclaré
Isabelle Parent du Châtelet	Pas d'intérêt déclaré
Muhamed-Kheir Taha	Contrats de collaboration et/ou de conseil avec Novartis et GSK <i>via</i> l'Institut Pasteur Meeting ESPID Novartis 2010

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	3
SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
DECLARATION PUBLIQUE D'INTERET	6
1 - Introduction	7
2 - Point épidémiologique	9
2.1 - Epidémiologie des infections invasives à méningocoque en France. Bilan des données de déclaration obligatoire (DO)	9
2.1.1 - Evolution de l'incidence	9
2.1.2 - Description selon les principaux sérogroupes	9
2.1.3 - Incidence et distribution par âges	12
2.1.4 - Sévérité des IIM	12
2.1.5 - Prophylaxies vaccinales autour des cas d'IIM Y ou W135	13
2.2 - Epidémiologie des infections invasives à méningocoque au niveau international	14
2.2.1 - Sérogroupes B et C	14
2.2.2 - Sérogroupes A, W135 et Y	14
3 - Vaccins disponibles en France, indications actuelles	17
3.1 - Les vaccins méningococciques polysidiques non conjugués	17
3.2 - Les vaccins méningococciques polysidiques conjugués	18
3.2.1 - Les vaccins méningococciques C conjugués	18
3.2.2 - Les vaccins méningococciques ACW135Y conjugués	18
4 - NIMENRIX®	22
4.1 - Immunogénicité	22
4.1.1 - Comparaison avec le vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX®	22
4.1.2 - Comparaison avec les vaccins monovalents C conjugués MENINGITEC® et MENJUGATE®	24
4.1.3 - Comparaison avec le vaccin tétravalent conjugué MENACTRA®	24
4.1.4 - Persistance des anticorps	25
4.1.5 - Effet mémoire et hyporéactivité	26
4.1.6 - Co-administration	27
4.2 - Tolérance	27
5 - MENVEO®	29
5.1 - Immunogénicité	29
5.1.1 - Comparaison avec les vaccins tétravalents ACWY polysidiques non conjugués MENCEVAX® et MENOMUNE®	29

5.1.2 - Comparaison avec les vaccins monovalents C conjugués	30
5.1.3 - Comparaison avec le vaccin tétravalent conjugué ACWY-DT MENACTRA®	30
5.1.4 - Comparaison des schémas à une et deux doses	31
5.1.5 - Persistance des anticorps	32
5.1.6 - Effet mémoire et hyporéactivité	33
5.1.7 - Co-administration	33
5.2 - Tolérance	33
6 - Immunogénicité comparée vaccins conjugués / non conjugués, hyporéactivité	35
6.1 - Augmentation de l'immunogénicité du vaccin tétravalent conjugué	35
6.2 - L'hyporéactivité	40
6.2.1 - Hyporéactivité au polyside C	40
6.2.2 - Hyporéactivité aux polysides A, Y et W135	40
7 - Niveau et durée de protection des vaccins	44
GLOSSAIRE	45
ANNEXE - Intérêts déclarés	46
TABLE DES MATIERES	47
TABLEAUX & FIGURES	
Tableau 1a - Sévérité des IIM B, C, Y et W135 (Déclaration obligatoire, 2005-2011)	13
Tableau 1b - Létalité des IIM tous sérogroupes et sérogroupes B, C, W135 et Y par groupes d'âge (Déclaration obligatoire 2005-2011)	13
Tableau 2 - Nombre moyen et médian de personnes vaccinées dans l'entourage proche et en collectivités autour d'un cas d'IIM Y ou W135 (2005-2011)	14
Tableau 3 - Vaccin méningococcique A + C polysidique® (Sanofi Pasteur MSD)	17
Tableau 4 – MENCEVAX®, vaccin méningococcique polysidique des groupes A, C, Y et W135 (GSK)	18
Tableau 5 - Vaccins méningococciques C conjugués	19
Tableau 6 - Vaccins méningococciques A, C, Y et W135 conjugués	20
Tableau 7- Pourcentages des sujets ayant un titre rSBA $\geq 1 :128$ un mois après une dose de vaccin	36
Tableau 8 - MGT (rSBA) des un mois après une dose de vaccin	37
Tableau 9- Evolution des MGT rSBA	39
Fig. 1 - Nombre d'IIM notifiées par la DO (1985-2011) et incidence pour 100 000 habitants, France métropolitaine (1985-2011)	9
Fig. 2 - Taux d'incidence (pour 100 000) corrigés pour la sous-notification des IIM B, C, Y et W135, déclaration obligatoire, France métropolitaine (1996-2011)	11

Fig. 3 - Distribution des IIM de sérogroupe B, C, W135 et Y par année, France entière (Déclaration obligatoire, 2005-2011)	11
Fig. 4 - Répartition des IIM en fonction de l'âge et des sérogroupe, France entière, (Déclaration obligatoire, 2005-2011)	12
Fig. 5 - Distribution géographique des sérogroupe de méningocoque dans le monde (source : S.A. Halperin et al. / Vaccine 30S (2012) B26– B36)	15
Fig.6 - MGT des titres rSBA contre les sérogroupe A, C, W135 et Y un mois après une dose du vaccin	37
Fig.7 - MGT des titres rSBA contre les sérogroupe A, C, W135 et Y un mois, 12 mois et 15 mois après une dose du vaccin chez les 11-17 ans et chez les 2-10 ans respectivement.	38
Fig. 8 - Moyennes géométriques des titres (IC 95%) de rSBA 28 jours après une seule dose de vaccin conjugué ACYW (MCV-4) chez des adolescents entre 11 et 18 ans vaccinés 3 ans auparavant avec soit MCV-4 (N=76) soit le vaccin tétravalent non conjugué MPS-4 (N=77), et un groupe naïf sans vaccination préalable (N=88)	41

Vaccins méningococciques tétravalents A,C,Y,W135

Recommandations d'utilisation

Afin d'émettre des recommandations sur l'utilisation des vaccins méningococciques tétravalents A,C,Y,W135 et la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués, le Haut Conseil de la santé publique a analysé les données épidémiologiques récentes concernant les infections invasives à méningocoque en France et les données disponibles concernant l'immunogénicité et la tolérance des vaccins méningococciques tétravalents conjugués A, C, Y, W135 MENVEO® et NIMENRIX® ainsi que celles concernant l'hyporéactivité immunologique observée avec les vaccins polyosidiques non conjugués.

A l'issue de ce travail, le HCSP rappelle la liste des personnes relevant d'une vaccination par un vaccin méningococcique tétravalent A,C,Y,W135 et recommande que l'utilisation des vaccins tétravalents méningococciques conjugués soit privilégiée dès l'âge autorisé par leurs Autorisations de mise sur le marché respectives (1 an pour le NIMENRIX®, 2 ans pour le MENVEO®).