

AVIS

relatif à la vaccination antiméningococcique C

9 décembre 2016

En 2009, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé la vaccination systématique des nourrissons âgés de 12 mois à 24 mois avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué [1]. Il a été également recommandé pendant la période initiale de mise en place de cette stratégie, l'extension de la vaccination aux sujets âgés de 2 ans jusqu'à 24 ans révolus avec le même schéma vaccinal. L'objectif annoncé était de mettre en place rapidement une immunité de groupe afin de protéger indirectement les jeunes nourrissons de moins de 1 an non ciblés par cette stratégie mais pour lesquels l'incidence des infections méningococciques invasives (IIM) de sérotype C était la plus élevée. Selon l'étude médico-économique comparative type coût-efficacité réalisée à l'époque, seule la stratégie proposée présentait un rapport coût-efficacité acceptable à la différence de celle ciblant les petits nourrissons qui nécessitait un nombre plus élevé de doses (2 doses de primovaccination suivies d'un rappel pour la vaccination débutée avant un an). La protection des nourrissons de moins de un an non ciblés par cette stratégie devait être obtenue par une immunité de groupe installée grâce à l'extension de la vaccination jusqu'à l'âge de 24 ans révolus et l'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée.

Le choix de cette stratégie a été guidé par les expériences successives des pays européens qui avaient déjà mis en place avec succès une stratégie de vaccination universelle du nourrisson comportant systématiquement une extension (ou un rattrapage) transitoire au-delà de l'âge du nourrisson, couvrant l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Le Royaume-Uni, le premier, avait démontré qu'une vaccination méningococcique C conjuguée étendue du nourrisson de 2 mois à l'adulte jeune avec un taux élevé de couverture vaccinale (supérieur à 90 %) permettait d'établir rapidement une immunité de groupe apte à protéger de façon indirecte la population non vaccinée. Les Pays-Bas dans un second temps ont démontré qu'une immunité de groupe similaire pouvait être obtenue en limitant la vaccination au nourrisson de 1 an jusqu'à l'adulte jeune et permettait de protéger les nourrissons âgés de moins de 1 an non vaccinés.

Cette stratégie présentait l'avantage de réduire le schéma vaccinal déjà lourd chez le jeune nourrisson. C'est cette stratégie qui a été choisie en 2009 et mise en place en France à partir de 2010. Cette stratégie et la nécessité éventuelle d'un rappel à l'adolescence devaient être réévaluées secondairement en fonction des données de surveillance en France et dans les autres pays ayant introduit cette vaccination.

Enfin, dans son avis de 2009, le HCSP avait également demandé que, pour l'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée, des actions de communication institutionnelle soient mises en place soulignant notamment les points suivants :

- La vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C protège contre les infections invasives à méningocoque de sérotype C mais non contre celles liées aux méningocoques des autres sérotypes ;
- 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.

Le HCSP a reçu le 18 mars 2016 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) relative à la vaccination méningococcique C conjuguée.

L'objet de cette saisine porte sur une expertise sur les questions suivantes :

- S'agissant des vaccins antiméningococciques, quelle est la durée de protection assurée, d'une part par les monovalents C conjugués, d'une part et d'autre part par les vaccins tétravalents conjugués ?
- Des rappels doivent-ils être recommandés pour certaines populations (selon l'âge de primovaccination, selon des pathologies spécifiques) ?
- Quel est le type de vaccin recommandé (monovalent ou tétravalent) en fonction de l'âge de la primovaccination et, le cas échéant, lors d'un rappel ?
- En fonction des éléments de l'expertise, les recommandations vaccinales lors d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque (fiche 8-2 de l'instruction du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque) doivent-elles être redéfinies ?

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants :

I. Évolution de l'épidémiologie des IIM de sérotype C et d'autres sérotypes en France entre 2010 et 2015

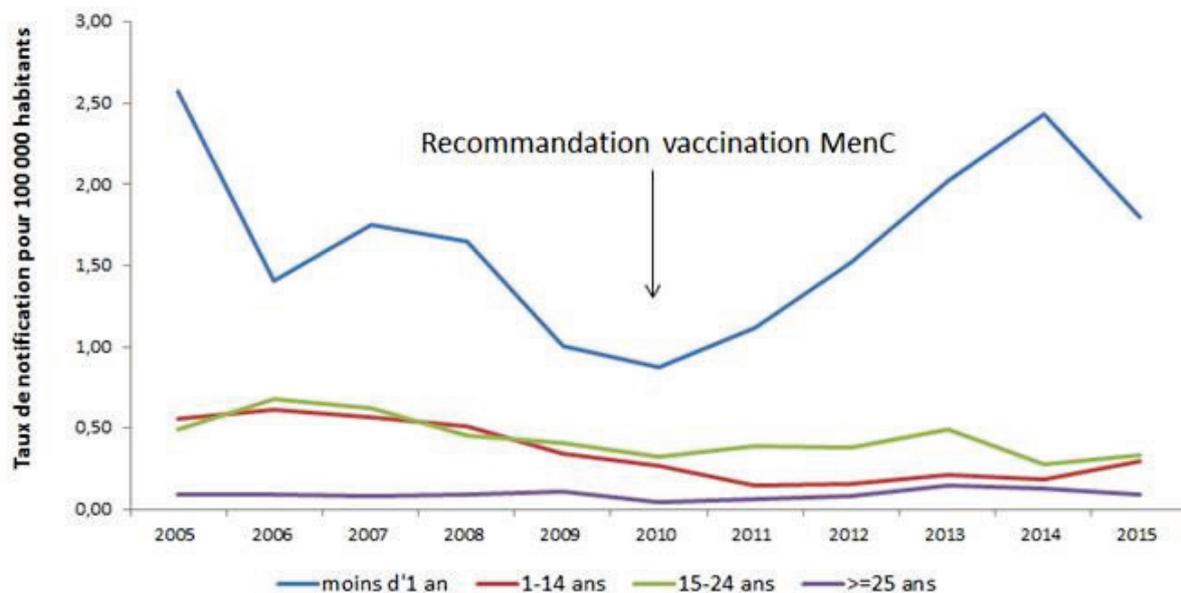
Entre 2010 et 2015, le nombre annuel de cas d'IIM déclarés a varié entre 426 cas et 583 cas. Le taux annuel d'incidence moyen était de 0,80/100 000 habitants (après correction pour la sous-notification). Les sérotypes les plus fréquents étaient le sérotype B (64 % des cas de sérotype connu), C (22 %), Y (9 %) et W (5 %).

Le nombre annuel de cas d'IIM C déclarés a varié entre 82 cas et 145 cas. Le taux d'incidence, corrigé pour la sous-notification, a augmenté entre 2010 et 2013 (de 0,14 à 0,24/100 000 habitants) et a diminué ensuite pour atteindre 0,19/100 000 habitants en 2015.

L'analyse des IIM C post-introduction du vaccin par groupes d'âge montre une augmentation significative du taux de notifications chez enfants âgés de moins de 1 an (de 0,88 en 2010 à 2,43/100 000 habitants en 2014) et chez les 25 ans et plus (de 0,04 en 2010 à 0,15/100 000 habitants en 2013). Le taux de notification a fluctué mais avec une tendance à la stabilisation chez dans la tranche des 1-14 ans et des 15-24 ans. En 2015, le taux de notification était inférieur à celui observé en 2014 chez les moins de 1 an et chez les 25 ans et plus mais l'inverse était observé chez les 1-24 ans.

Les IIM suivent des cycles naturels au gré de l'implantation des souches clonales invasives. Les données épidémiologiques et microbiologiques suggèrent le démarrage d'un nouveau cycle des IIM C en 2010. Les tendances d'incidence observées dans les différents groupes d'âge depuis 2010 reflètent vraisemblablement l'impact de la vaccination. Dans les groupes d'âge ciblés par la vaccination (1 an à 24 ans), la vaccination a eu un impact direct et entraîné une diminution de l'incidence des IIM C. Dans les groupes d'âge non ciblés (moins de 1 an et 25 ans et plus), la vaccination n'a pas eu l'effet indirect escompté et n'a pas permis d'empêcher une augmentation de l'incidence en lien avec le nouveau cycle. Néanmoins, un certain niveau de protection indirecte a peut-être atténué l'ampleur de ce cycle. La légère baisse d'incidence entre 2014 et 2015 pourrait annoncer la fin du cycle.

Figure 1 : Taux de notifications annuels des IIM de sérotype C par groupes d'âge (déclaration obligatoire, Santé publique France)



Au total, les données de surveillance des IIM C entre 2010, date de la mise en place de la stratégie vaccinale, et 2015, ne montrent pas d'impact significatif et similaire à celui qui a été observé au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Ces résultats français sont loin d'avoir la qualité de ceux obtenus au Royaume-Uni (couvertures vaccinales - CV) très élevées obtenues sur l'ensemble des groupes d'âge de 2 mois à 18 ans, au bout de seulement une année de mise en place de la stratégie en 1999). Quinze ans plus tard, le nombre de cas d'IIM C en Angleterre demeure très faible (aucun nouveau cycle visible) et l'installation d'une immunité de groupe solide a permis de réduire les schémas vaccinaux notamment chez le jeune nourrisson [2].

L'incidence des IIM C reste donc élevée en France, en particulier dans la tranche d'âge des nourrissons âgés de moins de 1 an, témoignant de l'absence de mise en place d'une immunité de groupe suffisante. Si une légère baisse d'incidence a été observée en 2015, on dénombre tout de même pendant ces six années de surveillance 77 cas d'IIM C chez le nourrisson de moins de 1 an, dont 28 (36 %) cas de *purpura fulminans* et 8 (10,4 %) cas de décès [3].

II. Couverture vaccinale

La couverture vaccinale (CV) méningococcique C conjuguée est estimée par l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM). Au niveau national, la CV a progressé dans tous les groupes d'âge depuis l'introduction du vaccin en 2010 (Tableau 1). Si la CV a lentement progressé entre 2011 et 2015 chez les nourrissons âgés de 12 mois à 24 mois, les tranches d'âge plus âgées, pleinement concernées par la stratégie gardent aujourd'hui des taux de couverture très insuffisants.

Les données de suivi des consommations de l'assurance maladie montrent également que les activités de vaccination en rattrapage, notamment chez les adolescents et les adultes jeunes restent très faibles sur les dernières années.

Tableau 1. Estimation de la couverture vaccinale méningococcique C conjuguée en France : données de remboursements par groupe d'âge (source : Échantillon généraliste des bénéficiaires) [4].

| Age | 24 mois | 3-9 ans | 10-14 ans | 15-19 ans | 20-24 ans |
|------------------|------------|------------|--------------|--------------|-----------|
| Au 31/12/2011 | 48,0% | 29,2% | 14,9% | 8,6% | 1,7% |
| Au 31/12/2012 | 54,1% | 36,8% | 20,6% | 13,3% | 2,8% |
| Au 31/12/2013 | 56,4% | 46,2% | 24,8% | 17,0% | 4,0% |
| Au 31/12/2014 | 64,0% | 53,6% | 28,7% | 20,5% | 5,4% |
| Au 31/12/2015 | 69,8% | 59,8% | 31,9% | 23,0% | 6,6% |

Ainsi, les deux objectifs d'extension transitoire de la vaccination (rattrapage) aux autres groupes d'âge (2 ans jusqu'à 24 ans) et d'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée qui étaient les éléments indispensables à l'obtention rapide d'une immunité de groupe n'ont pas été atteints en France. L'explication tient en grande partie à l'absence de communication institutionnelle accompagnant le lancement de la stratégie recommandée par le HCSP en 2009. *A contrario*, le remarquable succès obtenu outre manche est largement attribuable à la mise en place d'une véritable campagne de vaccination activement pilotée par les autorités de santé anglaises.

Avec des taux aussi insuffisants de CV chez l'adolescent et l'adulte jeune, il semble aujourd'hui illusoire de compter sur une immunité de groupe suffisante pour protéger indirectement les jeunes nourrissons âgés de moins de 1 an qui ne sont actuellement pas inclus dans la stratégie vaccinale choisie.

III. Impact de l'insuffisance de la vaccination

Entre 2011 et 2015, 263 cas d'IIM C sont survenus chez des personnes âgées de 1 an à 24 ans dont 255 n'étaient pas vaccinées avec un vaccin conjugué contre le méningocoque C (monovalent ou tétravalent), et parmi lesquels 25 décès ont été rapportés. Ces cas auraient très vraisemblablement été évités s'ils avaient été vaccinés.

Santé publique France a réalisé une estimation du nombre de cas qui seraient survenus en l'absence de vaccination, puis du nombre de cas non évités entre 2011 et 2013 en raison des niveaux de couverture vaccinale insuffisants (*données non publiées*). Cette estimation a été réalisée selon différents scénarios :

- deux scénarios de couverture vaccinale (CV de 85 % dès l'année suivant l'introduction du vaccin ou CV augmentant progressivement pour atteindre 85 % chez les 1-14 ans et 50 % chez les 15-24 ans en 5 ans) ;
- deux scénarios concernant l'effet indirect de la vaccination (sans et avec une immunité de groupe partielle induite chez les nourrissons par les activités de vaccination entre 2011 et 2013).

Entre 2011 et 2013, 329 cas d'IIM C ont été déclarés. Les résultats de la simulation montrent que sur cette période, le nombre de cas tous âges confondus qui seraient survenus en l'absence de vaccination aurait été compris entre 457 et 586 selon l'hypothèse retenue pour l'immunité de groupe induite par la vaccination.

Le nombre de cas non évités en raison d'une couverture vaccinale insuffisante en France varie entre 96 et 306 pour la période 2011 à 2013 selon le scénario de couverture vaccinale et selon les hypothèses d'immunité de groupe soit une moyenne de 32 à 102 cas par an. Sur les trois années, ceci correspond environ à une estimation de 11 à 45 décès parmi lesquels 2 à 4 chez des nourrissons de moins d'1 an.

Les données de la déclaration obligatoire (DO) et des simulations montrent que les niveaux insuffisants de couverture vaccinale sont à l'origine d'un nombre important de cas qui auraient pu être évités par la vaccination (entre 32 cas et 102 cas par an entre 2011 et 2013 selon l'hypothèse considérée, et entre 11 et 45 décès sur l'ensemble de la période).

IV. Stratégies vaccinales dans les pays ayant mis en place une vaccination méningococcique C conjuguée universelle du nourrisson

Les stratégies vaccinales déployées à ce jour dans les pays occidentaux sont très variées.

- ✓ Au Royaume-Uni, les schémas vaccinaux ont évolué dans le temps. La campagne de vaccination a débuté en novembre 1999 ciblant initialement les nourrissons de moins de 1 an selon un schéma à 3 doses (2, 3, 4 mois) sans rappel mais avec un rattrapage (catch-up) chez le nourrisson de 12 mois à 15 mois (1 dose) et l'adolescent de 15 ans à 17 ans (1 dose). Dans un second temps, pendant l'année 2000, la vaccination sera étendue aux autres groupes d'âge pour couvrir *in fine* l'ensemble de la population, de 2 mois à 17 ans. Des couvertures vaccinales élevées seront très rapidement obtenues (supérieures à 90 %) et l'efficacité de cette stratégie incluant un rattrapage étendu sera rapidement observée puisqu'à partir de 2001 le nombre de cas d'IIM sera fortement réduit chez le nourrisson et l'adolescent. Le rattrapage sera étendu jusqu'à l'âge de 25 ans à partir de janvier 2002 devant la persistance d'une incidence élevée entre 20 ans et 24 ans et le schéma de routine du nourrisson sera modifié à partir de 2006 pour une primovaccination à deux doses à 2 et 4 mois avec ajout d'un rappel à 12 mois devant la persistance de cas (en nombre modéré) chez l'enfant de 3-4 ans [5]. Depuis 2013, le schéma de primovaccination du nourrisson a été réduit à 1 seule dose à 3 mois au Royaume-Uni avec ce vaccin, le rappel étant effectué à 12-13 mois avec le vaccin combiné Hib/MenC (Menitorix®). À partir de l'année académique 2013/14, une dose de rappel de vaccin méningococcique C conjugué a été recommandée chez l'adolescent (initialement 14 ans, puis à partir de l'année suivante à 13-14 ans) [6]. Depuis 2015, cette vaccination de rappel de l'adolescent a été étendue aux autres sérogroupes (A, W et Y) devant la survenue d'une épidémie d'infections invasives de séro groupe W touchant particulièrement l'adolescent [7].
- ✓ L'Irlande a mis en place un schéma vaccinal méningococcique C conjugué en routine similaire à celui du Royaume-Uni actuel (6 mois, 13 mois et 12-13 ans) mais n'a pas étendu le rappel de l'adolescent aux autres sérogroupes compte tenu de sa situation épidémiologique [8].
- ✓ En Espagne, une situation épidémique liée à une souche clonale hypervirulente [9] a justifié la mise en place d'une première campagne de vaccination généralisée en 1997 dans quelques régions (schéma à une dose de vaccin polysidique C non conjugué chez l'enfant entre 2 et 19 ans) donnant lieu à une efficacité forte mais transitoire [10]. Une seconde campagne a été mise en place en 2000 avec cette fois-ci les vaccins méningococciques conjugués C disponibles selon un schéma à trois doses avant un an (2, 4, 6 mois) sans rappel [11]. Des campagnes de rattrapage ont été également menées dans la plupart des régions jusqu'à l'âge de 6 ans et ont été étendues secondairement et de façon hétérogène dans certaines régions jusqu'à l'âge de 19 ans [12]. Avec une couverture globale comprise entre 90 et 95 % de 2001 à 2003, une réduction de 85 % des IIM C a été observée chez les enfants de moins de 10 ans faisant chuter le nombre annuel de cas d'IIM C dans la population cible de 268 à 42 et le nombre de décès de 33 à 3 [13]. L'efficacité vaccinale initiale

(à 1 an) a été estimée à 95,2 % chez les sujets vaccinés avant 1 an et à 97,8 % chez ceux plus âgés qui ont fait l'objet de la campagne de rattrapage. Pendant les trois premières années de surveillance, l'incidence des IIM C a baissé de façon importante par rapport à la période prévacinale (successivement 1,46, 1,26 et 1,08/100 000 vs 7,04/100 000). En 2006, le schéma vaccinal du nourrisson a été modifié pour une primovaccination à 2 doses à 2 et 4-6 mois suivie d'un rappel dans la deuxième année de vie. Le schéma vaccinal a été à nouveau modifié en 2014, avec une primovaccination à 2 et 4 mois, un premier rappel à 12 mois et l'ajout d'un second rappel à l'adolescence (12 ans) avec possibilité d'extension vers les autres sérogroupes [14].

- ✓ Les Pays-Bas ont mis en place en 2002 une vaccination du nourrisson à 14 mois, consécutivement à une campagne de rattrapage active et efficace chez les 1-18 ans, et ont obtenu rapidement des taux de couverture vaccinale élevés (94 % sur l'ensemble des tranches d'âge). Une diminution de l'incidence a été observée à la fois dans les groupes d'âge ciblés et non ciblés par la vaccination [15]. Les Pays-Bas n'ont toujours pas à ce jour introduit de vaccination à l'adolescence en rappel. Selon les données épidémiologiques disponibles des Pays-Bas, aucun échec vaccinal n'a été enregistré à l'adolescence chez des sujets vaccinés dans la première enfance témoignant jusqu'à ce jour d'une probable immunité collective forte [16].
- ✓ En Allemagne, la vaccination universelle du nourrisson a été mise en place à l'âge de 1 an avec un rattrapage prévu jusqu'à l'âge de 17 ans. Aucun rappel chez l'adolescent n'est actuellement recommandé [17].
- ✓ Le Canada a suivi une stratégie variable selon les régions.
 - Au Québec, une première campagne de vaccination méningococcique C massive a été conduite avec succès pendant l'hiver 1992-1993 avec des vaccins polysidiques C non conjugués devant une situation hyperendémique en relation avec l'implantation d'une souche clonale épidémique hypervirulente (C2a:P1.2,5 - ET-15; ST-11). Une seconde campagne a été conduite en 2001 avec les vaccins méningococciques C conjugués devant une nouvelle situation hyperendémique liée à l'implantation d'un nouveau clone virulent (C2a:P1.7,1 - ET-15; ST-11). Cette campagne a ciblé le nourrisson à partir de 2 mois avec rattrapage jusqu'à 20 ans. A partir de la seconde année de la campagne, le schéma vaccinal du nourrisson a été limité à une seule dose à l'âge de 1 an. L'efficacité sur le phénomène épidémique a été rapide avec démonstration d'une forte immunité de groupe. Depuis 2013-2014, une vaccination de rappel systématique méningococcique C conjuguée a été ajoutée au calendrier chez l'adolescent [18].
 - En Ontario, la vaccination méningococcique C conjuguée (schéma à 1 dose) a été mise en place en 2004 chez le nourrisson de un an puis en 2005 également chez l'adolescent (12 ans) sans rattrapage officiel dans les autres tranches d'âge. En 2009, la recommandation a été modifiée chez l'adolescent pour une vaccination tétravalente ACWY conjuguée. Avec cette stratégie menée depuis plus de dix années avec une CV élevée dans les deux groupes ciblés, une immunité de groupe partielle a pu être démontrée [19].
- ✓ Aux Etats-Unis, la situation épidémiologique est particulière avec une forte prévalence du séro groupe Y avec les sérogroupes B et C. La vaccination tétravalente ACWY conjuguée est recommandée en routine chez l'adolescent de 11-12 ans avec rattrapage des non vaccinés entre 13 ans et 18 ans. Seuls les nourrissons à risque élevé d'IIM relèvent d'une vaccination méningococcique tétravalente [20].
- ✓ En Europe, quelques pays ont mis en place une vaccination méningococcique C conjuguée, sans objectif d'immunité de groupe mais au profit d'une simple protection individuelle aux âges où la maladie est la plus fréquente. Ainsi, en Suisse, la vaccination méningococcique C conjuguée ne fait pas partie des vaccinations de base mais est recommandée à titre complémentaire et pour une protection individuelle, à 12-15 mois et à 11-15 ans [21]. En Autriche, le calendrier vaccinal

cible l'adolescent (vaccination tétravalente ACWY) mais n'a pas inclus initialement de vaccination du nourrisson ni de rattrapage [22]. D'autres pays comme la Belgique [23] et le Portugal [24] ont mis en place une vaccination limitée au nourrisson après 1 an sans rattrapage et sans rappel chez l'adolescent. En Italie, selon les régions, la vaccination monovalente C ou tétravalente ACWY est recommandée chez le nourrisson entre 13 mois et 15 mois [25], et une dose est recommandée à l'adolescence chez les enfants qui n'ont jamais été vaccinés auparavant [26]. Au Liechtenstein, la vaccination MenCC est recommandée chez le nourrisson et à l'adolescence mais ne fait pas partie du programme de vaccination de base [26].

D'autres pays en Europe n'ont toujours pas mis en place de vaccination MenCC. Ces pays sont la Bulgarie, la Croatie, le Danemark, l'Estonie, la Finlande, la Lituanie, la Hongrie, la Lettonie, Malte, la Norvège, la Roumanie, la Slovaquie, la Slovénie, la Suède [26].

La stratégie française recommandée en 2010 repose sur la mise en place d'une immunité collective forte à l'instar de celle obtenue au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. L'échec de cette stratégie est lié à l'obtention d'une couverture vaccinale insuffisante, notamment chez les adolescents et les adultes jeunes et de ce fait, à l'absence d'immunité de groupe. L'ajout d'un simple rappel à 11-13 ans ne permettrait pas à court terme une amélioration suffisante de la couverture vaccinale globale permettant d'obtenir une immunité de groupe apte à protéger les nourrissons de moins de 1 an. Ainsi, il apparaît que le rattrapage vaccinal de la totalité des tranches d'âge les moins bien vaccinées aujourd'hui est plus que jamais essentiel en France pour obtenir un véritable gain en termes de protection individuelle mais également collective.

Par ailleurs, la persistance des anticorps étant plus durable chez les enfants vaccinés après 5 ans, le vieillissement de cette population au fil du temps devrait permettre de renforcer la protection des adolescents dont le risque individuel est plus élevé [27]. Enfin, le rattrapage chez les sujets de 14-24 ans est également essentiel car, en plus d'une protection individuelle, il permettra de réduire le risque d'acquisition du méningocoque C dans cette tranche d'âge où le taux de portage est le plus élevé et réduira ainsi la transmission.

V. État des connaissances concernant la durée de protection des vaccins méningococciques conjugués monovalent C et tétravalents ACWY

L'efficacité du vaccin méningococcique C conjugué a été initialement mesurée en Angleterre et est apparue très élevée chez le nourrisson pendant la première année de surveillance (93 %, [IC95%, 67-99%]) mais elle chutait rapidement la seconde année au point de devenir quasi nulle [28]. Cette baisse d'efficacité était observée principalement chez les nourrissons vaccinés avant 5 mois et a été mise sur le compte de la rapide diminution des taux d'anticorps vaccinaux [28]. Cependant, peu d'échecs vaccinaux vrais ont été observés pendant les années qui ont suivi, le début des campagnes de vaccination témoignant de la mise en place d'une immunité de groupe solide et durable [29].

En l'absence d'immunité de groupe, par contre, la protection individuelle conférée par les vaccins méningococciques repose essentiellement sur les taux d'anticorps bactéricides circulants [30]. La technique sérologique reconnue mesure la dilution maximale du sérum du patient permettant une lyse bactérienne (activité bactéricide du sérum ou SBA) en présence de complément d'origine humaine (h) ou de jeune lapin (r). La « séroprotection » est ainsi considérée comme acquise avec un taux $\geq 1:4$ en hSBA et $\geq 1:8$ en rSBA. La surveillance des taux résiduels d'anticorps bactéricides après vaccination permet donc d'estimer la durée de protection de la population.

Depuis les premières études anglaises, il est apparu que les anticorps bactéricides post-vaccinaux diminuaient avec le temps en l'absence de rappel, l'âge de la primovaccination apparaissant en outre comme un élément majeur conditionnant la durée de séroprotection [31]. Les sujets vaccinés en rattrapage entre 5 et 18 ans avaient, cinq ans plus tard, des titres d'anticorps protecteurs dans plus de 70 % des cas, taux nettement supérieur à celui

observé chez ceux vaccinés avant l'âge de 5 ans (40 %) [31]. Une étude plus récente a étudié la persistance des anticorps chez l'adolescent après vaccination monovalente conjuguée C dans l'enfance. Une cohorte de 240 enfants australiens ayant reçu un schéma à une seule dose entre les âges de 2 ans et 8 ans a été suivie jusqu'à l'adolescence (soit au bout de 7 ans et plus) [32]. Cette étude confirme que l'âge de la primovaccination joue un rôle important sur la persistance de la séroprotection puisque 75 % des sujets vaccinés à 7 ans ont encore des anticorps à des taux protecteurs ($rSBA \geq 1:8$) contre seulement 22 % de ceux qui ont été vaccinés à 2 ans.

La persistance des anticorps après vaccination tétravalente conjuguée ACWY a été également étudiée. Chez le nourrisson, après une dose de vaccin tétravalent conjugué à l'anatoxine tétanique (MenACWY-TT) entre 1 an et 2 ans, un taux séroprotecteur ($rSBA \geq 1:8$) est retrouvé à l'âge de 4 ans pour les sérogroupes A, C, W et Y chez respectivement 74,1 %, 40,4 %, 49,3 % et 58,2 % des sujets [33]. Un effet rappel est cependant observé après une dose additionnelle administrée à 4 ans, et un an plus tard, plus de 97 % des sujets sont encore séroprotégés contre chacun des 4 sérogroupes. Une autre étude récente effectuée chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune, montre que cinq ans après une primovaccination à 1 dose de vaccin MenACWY-TT administrée chez des sujets de 10 à 25 ans, plus de 79 % des sujets vaccinés ont encore des anticorps à des taux protecteurs ($rSBA \geq 1:8$) vis-à-vis des sérogroupes C, W et Y [34]. Par contre, seulement 37 % des sujets demeurent séroprotégés vis-à-vis du séro groupe A [34].

Selon les données des AMM des vaccins méningococciques conjugués monovalents C ou quadrivalents ACYW, la durée de protection individuelle conférée par ces vaccins et la nécessité de rappels ne sont pas établies [35-38]

Les principaux pays et provinces ayant mis en place cette vaccination et un suivi spécifique de leur épidémiologie ont obtenu une immunité collective forte qui a quasiment éliminé la circulation du méningocoque C. Certains pays ont depuis mis en place une vaccination de rappel de l'adolescent comme l'Espagne, le Royaume-Uni et la province du Québec. Les Pays-Bas, qui ont un recul de plus de dix années d'application efficace d'une stratégie identique à celle de la France, n'ont pas, à ce jour, recommandé de rappel à l'adolescence.

En théorie, sur un plan strictement individuel la durée de protection peut être prédite de la persistance d'anticorps vaccinaux (ou naturels) à un taux élevé et bactéricide. En l'absence de rappel vaccinal, les taux d'anticorps diminuent rapidement avec le temps, ce d'autant que le sujet a reçu sa primovaccination tôt dans l'enfance (avant l'âge de 5 ans). Il est donc vraisemblable que la pratique de rappel soit nécessaire lorsqu'une immunité de groupe n'a pas été établie. Toutefois, cette donnée théorique doit être confrontée à l'analyse des échecs vaccinaux.

VI. Suivi des échecs vaccinaux

Au Québec, pendant les sept années qui ont suivi le début de la campagne de vaccination de 2001, et avant la mise en place d'une vaccination de rappel chez l'adolescent, 14 cas d'échec du vaccin ont été observés dont 7 chez des enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans. Les délais de survenue des échecs étaient compris entre 11 mois et 60 mois après la vaccination. Aucun cas n'est survenu chez l'adolescent [39].

En Espagne, la surveillance épidémiologique des IIM C depuis la mise en place de la vaccination conjuguée C a fait l'objet d'une analyse des échecs vaccinaux en relation avec l'âge auquel la vaccination a été effectuée et le délai post-vaccinal [40]. La période d'observation couvre les années 2000 à 2013 (période pendant laquelle aucun rappel n'était recommandé chez l'adolescent) et a permis de colliger 125 cas d'échec vaccinal. La distribution du nombre de cas d'échec montre un pic d'échec entre deux ans et trois ans après la vaccination, le nombre d'échecs étant très bas au-delà de 10 ans. L'interprétation de ce phénomène observé est difficile compte-tenu de l'hétérogénéité de la mise en place des stratégies vaccinales déployées successivement dans les différentes régions. Il pourrait refléter la diminution de l'incidence des infections invasives à méningocoque C dans le

temps et l'instauration d'une immunité de groupe protégeant indirectement les adolescents vaccinés dans l'enfance. Les échecs sont plus fréquents dans la population vaccinée avant l'âge de 1 an, ce groupe d'âge représentant 64 % des échecs contre 36,8 % chez les sujets vaccinés entre 1 an et 11 ans et 3,9 % chez ceux qui ont été vaccinés entre 12 ans et 19 ans.

En France, depuis 2010 (données au 25/11/2016), 8 cas d'IIM C, résidant en France, sont survenus chez des sujets préalablement vaccinés avec un vaccin conjugué monovalent C. Pour 7 d'entre eux, l'âge à la vaccination était entre 12 mois et 23 mois et le délai moyen entre la vaccination et la survenue de l'IIM était de 3,1 ans (médiane : 2,8 ans ; extrêmes : 1,0-6,3 années). Concernant l'âge lors de la survenue de l'IIM, 5 cas étaient âgés de 1 an à 4 ans et 3 cas étaient âgés de 5 ans à 9 ans. Six cas ont bénéficié d'une exploration immunologique au Centre national de référence (CNR) : pour 2 cas, les tests d'activité bactéricide du sérum étaient négatifs à l'admission et pour 3 autres cas pour lesquels les tests SBA n'étaient pas possibles (administration préalable d'antibiotiques) la recherche d'IgG anti-C était négative. Pour un cas, la détection d'IgG sur sérum à l'admission était positive et aucun déficit immunitaire n'a été retrouvé.

À ce jour, les rares échecs vaccinaux identifiés en France sont survenus chez des enfants de moins de 10 ans et n'auraient pas été prévenus par un rappel vaccinal à l'adolescence.

VII. Schéma réduit de primovaccination du nourrisson

Les deux vaccins méningococciques C conjugués monovalents actuellement commercialisés en France sont :

- Menjugate®, conjugué à la protéine CRM 197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (Novartis Vaccines and Diagnostics) ;
- NeisVac®, conjugué à la protéine de la toxine tétanique (Pfizer).

Ils ont tous les deux obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) initiale selon des schémas identiques qui sont :

- chez les jeunes nourrissons entre 2 mois et 12 mois : primovaccination à 2 doses de 0,5 ml chacune (séparées par un intervalle d'au moins deux mois) suivies d'1 dose de rappel dans la deuxième année de vie (délai d'au moins 6 mois entre la dernière dose de primovaccination et le rappel) ;
- chez les nourrissons âgés de plus de 1 an, les enfants, les adolescents et les adultes : 1 dose unique de 0,5 ml.

Deux études récentes ont contribué à faire évoluer le schéma de primovaccination du jeune nourrisson. La première étude a comparé l'immunogénicité du vaccin méningococcique C conjugué à l'anatoxine tétanique (NeisVac®) de deux schémas réduits à une seule dose chez le nourrisson de moins d'un an (soit à 4 mois et soit à 6 mois) au schéma enregistré dans l'AMM qui comporte deux doses (à 2 et 4 mois) [41]. Les trois schémas ont obtenu des taux de séroprotection (hSBA \geq 1:5) similaires et très élevés 1 mois après la fin de la primovaccination, supérieurs à 99 % (Tableau 2). En pré rappel, c'est-à-dire à 12 mois, les taux de séroprotection des schémas réduits à une seule dose sont comparables (1 dose à 4 mois), voire plus élevés (1 dose à 6 mois) que celui obtenu avec le schéma classique à 2 doses (à 2 et 4 mois). Un mois après le rappel effectué à 12-13 mois, les taux de séroprotection (hSBA \geq 1:5) sont très élevés (supérieurs à 98 %) et comparables quels que soient les schémas. Cependant, le schéma qui obtient la moyenne géométrique des titres bactéricides la plus élevée est le schéma à 1 dose à 4 mois.

| Tableau 2 | % de séroprotection (hSBA \geq 1:5) N = 250 à 270 / groupe | | |
|----------------------------|---|----------------------|----------------------|
| | 4 mois | 6 mois | 2 et 4 mois |
| Schéma de primovaccination | | | |
| Post primo-vaccination | 99,6% (98,3-100) | 99,2% (97,6-99,9) | 99,0% (98,1-100) |
| Pré rappel | 78% (73,4-82,2) | 90,7% (87,2-93,5) | 67,8% (62,5-72,7) |
| Post rappel | 98,9% (97,1-99,7) | 99,6% (98,2-100) | 99,6% (98,1-100) |

La seconde étude a comparé l'immunogénicité d'un schéma réduit à 1 seule dose de primovaccination chez le jeune nourrisson avec deux vaccins méningococciques C conjugués différents, MenC-TT (NeisVac®) et MenC-CRM (Menjugate®) [42]. Ce schéma à une dose a été comparé au schéma classique comportant 2 doses à 2 et 4 mois avec le vaccin MenC-CRM (Menjugate®). L'immunogénicité a été également mesurée à l'âge de 13 mois et 24 mois, soit 1 mois et 12 mois après un rappel effectué à 12 mois.

Un mois après la primovaccination, les deux vaccins obtiennent des taux de séroprotection (rSBA \geq 1:8) élevés comparables à celui obtenu avec le schéma à deux doses de référence.

Un mois après le rappel de 12 mois, les deux vaccins obtiennent également des taux de séroprotection (rSBA \geq 1:8) élevés comparables à celui obtenu avec le schéma à deux doses.

Toutefois, les taux de séroprotection et les moyennes géométriques des titres bactéricides résiduels mesurés plus tardivement, à l'âge de 24 mois, sont plus élevés après un schéma à une dose avec le vaccin MenC-TT par comparaison avec les schémas à 1 et 2 doses avec le vaccin MenC-CRM [42].

Ces résultats ont justifié l'obtention en 2015 d'une extension d'AMM pour le vaccin NeisVac® autorisant son utilisation selon un schéma de primovaccination à une seule dose chez le jeune nourrisson à partir de l'âge de 4 mois suivie d'un rappel à 12 mois. [43].

VIII. Revaccination des sujets à risque élevé durable d'IIM

Selon ses avis successifs du 25 juin 2010, 17 décembre 2010 et du 12 juillet 2012, le HCSP a recommandé la vaccination méningococcique tétravalente conjuguée ACWY chez les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque [44-46] :

- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti C5, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (Soliris®),
- celles qui sont porteuses d'un déficit en properdine,
- celles qui ont une asplénie anatomique ou fonctionnelle,
- et les sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La vaccination méningococcique tétravalente conjuguée ACWY est également recommandée chez les sujets infectés par le VIH et présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique ou un déficit en complément ou en properdine selon le rapport du HCSP du 7 novembre 2014 concernant la vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques [47].

Chez les nourrissons appartenant à ces groupes à risque et dont le statut a été découvert précocement (maladie familiale, drépanocytose...), la vaccination doit être effectuée précocement, dès l'âge de 2 mois avec un vaccin méningococcique C monovalent conjugué

(en respectant le schéma d'AMM selon l'âge) et doivent ensuite recevoir un rappel tétravalent conjugué ACWY à l'âge de 12 mois.

Aucune recommandation n'a été émise à ce jour en France sur la nécessité de rappels vaccinaux tétravalents conjugués ACWY dans cette population en fonction du temps, faute de données sur la durée de protection.

Quelques pays ont cependant émis des recommandations de revaccination itérative des sujets à risque élevé d'IIM prenant en compte la persistance dans la durée du risque d'infection et la baisse progressive des taux d'anticorps bactéricides sériques post-vaccinaux avec le temps.

Aux États-Unis, depuis 2014, la vaccination de rappel tétravalente conjuguée est recommandée chez les sujets à risque élevé d'IIM. Le délai est de trois ans si la primovaccination a été effectuée avant l'âge de 7 ans sinon, le délai de revaccination est de cinq ans [48]. Depuis 2015, les sujets infectés par le VIH sont également concernés par cette recommandation [49].

En Suisse, la revaccination conjuguée tétravalente des sujets à risque élevé d'IIM est recommandée tous les cinq ans [50].

Compte tenu de l'ensemble de ces données, le HCSP rappelle l'impérieuse nécessité d'augmenter la couverture vaccinale méningococcique C conjuguée sur l'ensemble de la population ciblée par les recommandations de 2010 afin d'obtenir une immunité de groupe.

Pour cela, le HCSP recommande l'application des recommandations vaccinales en vigueur qui comportent un schéma de vaccination à 1 dose pour tous les sujets dont l'âge est compris entre 1 an et 24 ans.

Le HCSP insiste sur l'importance de la vaccination des adolescents (11-13 ans) et des jeunes adultes (14-24 ans). Ces tranches d'âge sont à risque élevé de survenue d'une IIM C sur le plan individuel. Cette vaccination doit être considérée comme essentielle car leur immunisation est susceptible de participer à l'établissement d'une protection de groupe du fait de la fréquence du portage dans ces tranches d'âge et du rôle du portage dans la transmission interhumaine des méningocoques invasifs.

Le HCSP recommande également de susciter toutes les actions susceptibles d'améliorer la couverture vaccinale actuelle. Les actions recommandées sont les suivantes :

1) Profiter de toute occasion pour mettre à jour le calendrier vaccinal :

- en particulier, les rendez-vous vaccinaux du calendrier actuel, à 11- 13 ans mais également à 6 ans ;
- mais aussi au cours de toutes les consultations quelles que soient leur motif chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte, en particulier à l'occasion de demandes de certificats médicaux scolaires et sportifs.

2) Mettre en place par les autorités de santé une véritable campagne nationale de vaccination de rattrapage :

- en appliquant le schéma de vaccination à une dose pour tous les sujets dont l'âge est compris entre 1 an et 24 ans
- en vérifiant particulièrement à l'âge de 11-13 ans que la vaccination a été réalisée.

Compte tenu des données épidémiologiques actuelles, le HCSP n'envisage pas dans l'immédiat de mettre en place un rappel à l'adolescence des sujets vaccinés à l'âge du nourrisson. Cette position pourra être réévaluée en fonction de l'évolution de l'épidémiologie.

Le niveau de couverture vaccinale et la situation épidémiologique devront être réévalués au plus tard dans quatre ans, période où les premiers sujets vaccinés à l'âge du nourrisson dans le cadre de la stratégie de 2010 seront devenus adolescents et à nouveau particulièrement exposés.

En attendant la mise en place d'une immunité de groupe susceptible de protéger les jeunes nourrissons de moins de 1 an qui sont les plus à risque de contracter une IIM C en France, le

HCSP recommande de façon transitoire la vaccination des nourrissons dès la première année de vie selon un schéma à une seule dose de primovaccination à 5 mois avec le vaccin MenCC-TT (NeisVac®) suivi d'un rappel à 12 mois en conformité avec son AMM.

Cette recommandation devra être réévaluée chaque année en fonction de l'évolution de l'épidémiologie et des couvertures vaccinales.

Par ailleurs, le HCSP recommande qu'une vaccination de rappel tétravalente ACWY conjuguée soit effectuée tous les cinq ans chez les sujets à risque élevé et durable d'IIM tels qu'ils ont été définis dans ses avis antérieurs :

- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti C5, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (Soliris®),
- celles qui sont porteuses d'un déficit en properdine,
- celles qui ont une asplénie anatomique ou fonctionnelle,
- les sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Enfin, les recommandations d'antibioprophylaxie et de vaccination lors d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque (instruction du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque) devront faire l'objet d'une mise à jour et intégrer les cas d'infection respiratoire et urétrale avec isolement d'une souche de méningocoque.

Ces préconisations élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis sont susceptibles d'évoluer en fonction des nouvelles données.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du HCSP, autour de la Commission spécialisée Maladies transmissibles. Avis minoritaires retracés dans la fiche de traçage des divergences (p. 16).

La Commission spécialisée « Maladies transmissibles » a tenu séance le 9 décembre 2016 ; 8 membres qualifiés sur 13 membres qualifiés votant étaient présents : le texte a été adopté par 6 voix pour, 1 abstention, 1 non votant.

Références

1. Haut Conseil de la santé publique. Vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C- 24 avril 2009.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=71>
2. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/401064/Table_8_Invasive_meningococcal_C_infections_lab_reports_E_W_by_age_group_epi_year.pdf
3. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Donnees-epidemiologiques>
4. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Meningocoque-C>
5. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: The experience in England and Wales. *Vaccine*, Volume 27, Supplement 2, 24 June 2009, B20–B29
6. <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-c-conjugate-vaccine-schedule-2013-training-slideset>
7. <https://www.gov.uk/government/publications/menacwy-programme-training-slides-for-healthcare-professionals>
8. <http://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/guidelines/chapter13.pdf>
9. de Mateo Ontañón S.[Meningococcal disease in Spain, 1990-1997. Change in its epidemiological pattern]. [Article in Spanish] *Rev Esp Salud Publica*. 2000 Jul-Aug ; 74 (4) : 387-96.
10. Salleras L, Domingues A, Prats G, Parron I, Munoz P. Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease incidence in Catalonia (Spain) 24 months after a mass vaccination programme of children and young people. *J Epidemiol Community Health* 2001 ; 55 : 283-7.
11. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez JA. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill*. 2004 ; 9(7) : pii=474. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=474>
12. Garrido-Esteba M, León-Gómez I, Herruzo R, Cano R. Changes in meningococcal C epidemiology and vaccine effectiveness after vaccine introduction and schedule modification. *Vaccine*. 2014 May 7;32(22):2604-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.010. Epub 2014 Mar 21.
13. Larrauri A, Cano R, García M, Mateo S et al. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005 Jul 14 ; 23 (32) : 4097-100.
14. Garrido-Esteba M, Nuñez OG, León-Gómez I, Cano R, Herruzo R. Meningococcal C conjugate age-dependant long-term loss of effectiveness. *Vaccine*. 2015 May 5;33(19):2221-7.
15. Bijlsma MW, Bekker V, Brouwer MC, Spanjaard L, van de Beek D, van der Ende A. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960-2012: an analysis of national surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2014 Sep; 14 (9) : 805-12. <http://cid.oxfordjournals.org/content/59/9/1216.long#ref-4>
16. Kaaijk P, van der Ende A, Berbers G, van den Dobbelsteen GP, Rots NY. Is a single dose of meningococcal serogroup C conjugate vaccine sufficient for protection? experience from the Netherlands. *BMC Infect Dis*. 2012 Feb 8 ; 12: 35. <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-12-35>
17. <http://www.nitag-resource.org/uploads/media/default/0001/02/c5396aa6ebd1798b2667ade47b264897104e6e6d.pdf>
18. <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2013/13-278-20W.pdf>
19. Wormsbecker AE, Wong K, Jamieson FB, et al. Epidemiology of serogroup C and Y invasive meningococcal disease (IMD) in Ontario, 2000-2013: Vaccine program impact assessment. *Vaccine*. 2015 ; 33 : 5678-83.
20. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>
21. <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/02535/index.html?lang=fr>
22. http://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/2/8/1/CH1100/CMS1452867487477/kinde_rimpfprogramm_plakat.pdf

23. <http://www.vaccination-info.be/vaccinations-recommandees/calendrier-vaccinal>
24. <http://guiadagravida.com/calendario-de-vacinacao-portugal/>
25. http://www.adnkronos.com/r/Pub/AdnKronos/Assets/PDF/piano_prevenzione_vaccini.pdf
26. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
27. Ishola DA Jr, Borrow R, Findlow H, et al. Prevalence of serum bactericidal antibody to serogroup C *Neisseria meningitidis* in England a decade after vaccine introduction. *Clin Vaccine Immunol* 2012 ; 19 : 1126-30.
28. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004 Jul 24-30 ; 364 : 365-7.
29. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: The experience in England and Wales. *Vaccine* 2009 ; Volume 27, Supplement 2, B20–B29.
30. McIntosh ED, Bröker M, Wassil J, Welsch JA, Borrow R. Serum bactericidal antibody assays – The role of complement in infection and immunity. *Vaccine*. 2015 ; 33 : 4414-21.
31. Trotter CL, Borrow R, Findlow J, et al. Seroprevalence of antibodies against serogroup C meningococci in England in the postvaccination era. *Clinical and Vaccine Immunology* 2008 ; 15 : 1694-8.
32. Perret KP, Richmond PC, Borrow R et al. Antibody persistence in Australian adolescents following meningococcal C conjugate vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ; 34 : 279–85.
33. Vesikari T, Forsten A, Bianco V et al. *Pediatr Infect Dis j* 2015 ; 34 : e298–e307. Immunogenicity, Safety and Antibody Persistence of a Booster Dose of Quadrivalent Meningococcal ACWY-tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Compared with Monovalent Meningococcal Serogroup C Vaccine Administered Four Years After Primary Vaccination Using the Same Vaccines. DOI: 10.1097/INF.0000000000000897
34. Baxter R, Bayne Y, Kohle D et al. Five-year Antibody Persistence and Booster Response to a Single Dose of Meningococcal A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Adolescents and Young Adults: An Open, Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ; 34 : 1236–1243.
35. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69261547&typedoc=R>
36. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63301248&typedoc=R>
37. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160302134271/anx_134271_fr.pdf
38. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136577/anx_136577_fr.pdf
39. De Wals et al. Effectiveness of Serogroup C Meningococcal Conjugate Vaccine. A 7-Year Follow-up in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2011 ; 2011;30: 566–569 .
40. Garrido-Esteba M, Nuñez OG, León-Gómez I, Cano R, Herruzo R. Meningococcal C conjugate age-dependant long-term loss of effectiveness. *Vaccine*. 2015 May 5; 33 (19) :2221-7.
41. Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S et al. Vaccine 2013 Single priming dose of meningococcal group C conjugate vaccine (NeisVac-C®) in infants. *Vaccine* 2013 ; 31 : 3611-6.
42. Pace D, Khatami A, McKenna J, et al. Immunogenicity of reduced dose priming schedules of serogroup C meningococcal conjugate vaccine followed by booster at 12 months in infants: open label randomised controlled trial. *BMJ* 2105 ; 350 : h1554.
43. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69261547&typedoc=R>
44. Haut Conseil de la santé publique. Utilisation du vaccin méningococcique A, C, Y, W135 Menveo®- 25 juin 2010 Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=159>
45. Haut Conseil de la santé publique. Utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent Menveo®- 17 décembre 2010 Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=178>
46. Haut Conseil de la santé publique. Vaccins méningococciques tétravalents A, C, Y, W135 : recommandations d'utilisation- 12 juillet 2012 Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=281>

47. Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées - 7 novembre 2014.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
48. MacNeil JR, Rubin L, MD2, McNamara L et al Use of MenACWY-CRM Vaccine in Children Aged 2 Through 23 Months at Increased Risk for Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013. CDC/Morbidity and Mortality Weekly Report. June 20, 2014. Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6324.pdf>
49. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons – Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. CDC/Morbidity and Mortality Weekly Report. 2016 / 65(43);1189–1194
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6543a3.htm>
50. Plan de vaccination suisse 2016.
Disponible sur http://www.infovac.ch/fr/?option=com_gd&view=listing&fid=941&task=ofile.



Haut Conseil de la santé publique

Fiche de traçage des divergences (TAD)

| Saisine sur laquelle porte la divergence | Saisine de la DGS relative à la vaccination antiméningococcique C | |
|--|--|----------------|
| Position initiale | Expert soutenant cette position : | François Caron |
| Section de l'avis sur lequel porte la divergence : Recommandations finales. Rattrapage à l'adolescence | <p>Énoncé de la position : Le point majeur reste le positionnement ou pas d'une vaccination de rattrapage en population générale, à 11-13 ans, monovalente C ou quadrivalente.</p> <p>Pour ma part je reste en désaccord avec l'orientation qui est prise là :</p> <ul style="list-style-type: none"> - À plusieurs reprises (notamment dans l'encadré de la page 6-7) l'avis semble mettre en opposition la stratégie de rappel (à 11-13 ans) et celle de rattrapage (sur 1-24 ans). Or ce n'est pas antinomique : il serait tout à fait possible de prôner une dose systématique à 11-13 ans (qu'il s'agisse d'un rappel ou d'un rattrapage) et un rattrapage pour les autres tranches d'âge, en particulier les plus âgés. - Le panorama international (paragraphe IV) montre une très large dominance de pays ayant choisi une dose à l'adolescence qu'il s'agisse d'un rappel (Royaume-Uni, Irlande, Espagne, Québec, Ontario, Suisse) ou d'une première dose (États-Unis, Autriche, Italie). Seule une minorité de pays appliquant une vaccination C ont choisi l'absence de rappel (Pays-Bas, Belgique, Allemagne, Portugal). Présentées ainsi, les données ne peuvent qu'interroger sur le positionnement de la France par rapport aux pays les plus actifs dans la stratégie vaccinale, notamment vis-à-vis du Royaume-Uni dont la stratégie globale est si valorisée, y compris en termes de communication. - Le chapitre sur la durée de protection (chapitre V) conclut également en faveur d'un intérêt à la revaccination. - Finalement le non rappel est essentiellement fondé sur l'absence d'échecs vaccinaux constatés en France. Mais ceci est à double tranchant, puisque précisément l'objectif du rappel est d'anticiper leur survenue, laquelle a été observée dans d'autres pays. De surcroît la discussion n'aborde pas un rappel quadrivalent qui permettrait évidemment d'apporter une couverture plus large. - L'avis dénonce "<i>l'absence de communication institutionnelle accompagnant le lancement de la stratégie recommandée par le HCSP en 2009</i>"... "<i>expliquant en grande partie l'échec de la politique de rattrapage prônée</i>". Cela me semble trop sévère, et potentiellement contre-productif. L'autorité de santé, notamment grâce à l'INPES, multiplie quand même les actions d'information sur le calendrier vaccinal auprès des soignants et des usagers. Les IIM C n'ont pas représenté dans le pays un problème si considérable de santé publique qu'il ait justifié à lui seul une campagne majeure de communication. Quand bien même se serait-elle tenue, rien ne dit qu'elle aurait nécessairement abouti, car chacun sait les difficultés d'obtenir de bonnes couvertures vaccinales dans le pays au-delà de la petite enfance. Dès lors la recommandation de "mettre en place par les autorités de santé une véritable campagne nationale de vaccination de rattrapage" peut interroger, en se demandant ce qui pourra réellement être fait de plus dans le contexte actuel, et avec quel bénéfice ? | |

| | | |
|--|--|------------------|
| Position initiale | Expert soutenant cette position : | Véronique Dufour |
| Section de l'avis sur lequel porte la divergence : Recommandations finales. Rattrapage à l'adolescence | <p>Énoncé de la position : « rappel » à 11-13 ans et rattrapage</p> <p>1. Tout à fait d'accord pour la recommandation transitoire pour MenC-TT à l'âge de 5 mois et rappel à l'âge de 12 mois,</p> <p>2. Mais pas d'accord sur la notion d'un simple rattrapage qui comme cela a été constaté, n'est dans les faits pas réalisé, ce qui conduit à argumenter qu'il faut vraiment non pas un SIMPLE, ni SYSTEMATIQUE rappel à l'âge de 11-13 ans, mais un rappel "affiché et bien identifié" à 11-13 ans au moment du rendez-vous vaccinal de cet âge. Cela n'exclut pas le rattrapage à l'âge de 6 ans et au-delà de 14 ans et lors des autres consultations, ...</p> <p>François Caron a écrit tout le reste de l'argumentaire et j'y souscris.</p> <p>De plus, il faut prendre en compte que le fait d'ajouter une nouvelle injection à l'âge de 5 mois n'est pas négligeable dans le calendrier vaccinal pour les médecins généralistes, les pédiatres et les médecins de PMI (tous les vaccinateurs d'enfants). La réflexion est similaire pour le rappel à l'adolescence : même si c'est une mesure transitoire en attendant que la couverture vaccinale augmente, pourquoi alors ne pas faire le maximum et recommander aussi et de façon transitoire le rappel à l'âge de 11-13 ans (qui n'exclut pas le rattrapage).</p> <p>- à noter que le coût augmente pour les familles du fait d'une à deux injections supplémentaires, la prise en charge financière totale de tous ces vaccins (gratuité) faciliterait l'augmentation de la couverture vaccinale.</p> | |

| | | |
|--|--|------------------------|
| Position initiale | Nom des experts qui s'entendent sur la position | Elisabeth Nicand (GTV) |
| Section de l'avis concerné : Recommandations chez les sujets à risque élevé et durable d'IIM | <p>Énoncé de la position finale : Ajouter « avis d'expert » à la recommandation suivante : <i>"le HCSP recommande qu'une vaccination de rappel tétravalente ACWY conjuguée soit effectuée tous les 5 ans chez les sujets à risque élevé et durable d'IIM tels qu'ils ont été définis dans ses avis antérieurs "</i></p> <p>Il est recommandé le vaccin méningocoque ACYW tous les 5 ans, jusqu'à la fin de la vie des personnes mais on n'a pas de données sur ce point (c'est un avis d'expert).</p> | |

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles

Le 9 décembre 2016

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr