



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**RECOMMANDER**  
LES BONNES PRATIQUES

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y

Révision de la stratégie vaccinale  
et détermination de la place des  
vaccins méningococciques tétra-  
valents

Validé par le Collège le 11 mars 2021

---

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Recommandation vaccinale contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W et Y</b>  Révision de la stratégie vaccinale et détermination de la place des vaccins méningococciques tétravalents
<b>Méthode de travail</b>	RECOVAC longue
<b>Objectif(s)</b>	<p>Compte tenu de l'évolution de l'épidémiologie des IIM avec l'augmentation du nombre de cas liés au séro groupe W et de la disponibilité de nouvelles données, en particulier sur la durée de protection conférée par les vaccins méningococciques conjugués, il convient de réévaluer la stratégie vaccinale méningococcique. Les travaux conduits par la HAS viseront à évaluer la pertinence de l'intégration dans le calendrier vaccinal :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– D'une vaccination chez les nourrissons contre les IIM de sérogroupes A, C, W et Y en remplacement ou en complément de la vaccination contre les IIM de séro groupe C, en définissant le cas échéant le schéma de vaccination, les vaccins à utiliser et la stratégie de rattrapage.</li><li>– D'une revaccination contre les IIM de séro groupe C chez les adolescents et/ou les jeunes adultes antérieurement vaccinés ou d'une vaccination contre les IIM de sérogroupes A, C, W et Y de cette même population, en définissant le cas échéant les vaccins à utiliser et la stratégie de rattrapage.</li></ul>
<b>Cibles concernées</b>	Ce type de recommandation vaccinale s'adresse à un large public : patients, usagers, pouvoirs publics, professionnels concernés par le thème.
<b>Demandeur</b>	Direction générale de la santé
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Clément PIEL
<b>Recherche documentaire</b>	Aurélien DANCOISNE, Sylvie LASCOLS
<b>Auteurs</b>	Denise ANTONA, Anne-Sophie BARRET, Thierry DEBORD, Alexis JACQUET, Stéphanie LECLERC, Clément PIEL
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Le rapport sera examiné par la Commission technique des vaccinations (CTV), puis soumis au Collège pour validation finale
<b>Actualisation</b>	Actualisation de la recommandation du HCSP de décembre 2016
<b>Autres formats</b>	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – mars 2021 – ISBN :

# Sommaire

---

<b>1. Introduction</b>	<b>10</b>
<b>2. Les infections invasives à méningocoque et leur épidémiologie en France</b>	<b>12</b>
2.1. Les infections invasives à méningocoques	12
2.1.1. Agent pathogène	12
2.1.2. Transmission	12
2.1.3. Symptômes	13
2.1.4. Diagnostic	13
2.1.5. Traitement	13
2.1.6. Facteurs de risque	14
2.2. Surveillance épidémiologique en France	14
2.2.1. Incidence des infections invasives à méningocoque	14
2.2.1.1. Caractéristiques des cas selon le sexe et l'âge	15
2.2.1.2. Distribution des cas et évolution des taux de déclaration par séro groupe	16
2.2.1.3. Focus sur les infections invasives à méningocoque W	20
2.2.1.4. Régions de résidence	21
2.2.1.5. Gravité et pronostic de la maladie	22
2.2.1.6. Confirmation du diagnostic et caractérisation des souches	23
2.2.2. Évolution récente de l'épidémiologie en 2020	24
2.2.3. Évolution de la couverture vaccinale	25
2.2.4. Suivi des échecs vaccinaux dans le contexte des IIM C	26
2.2.5. Conclusions	27
<b>3. Les vaccins méningococciques conjugués</b>	<b>29</b>
3.1. Généralités et rappels sur les vaccins méningococciques disponibles en France	29
3.2. Données de vente et de remboursement	33
3.3. Efficacité et impact	36
3.4. Immunogénicité, persistance de la réponse immunitaire et co-administration avec d'autres vaccins	49
3.4.1. MENVEO	50
3.4.2. NIMENRIX	60
3.4.3. MENQUADFI	75
3.4.4. Les vaccins méningococciques C conjugués monovalents	84
3.5. Tolérance	87
3.5.1. Données de pharmacovigilance	87
3.5.2. Données issues de la littérature	87
3.5.2.1. MENVEO (données RCP)	87

3.5.2.2.	NIMENRIX (données RCP)	90
3.5.2.3.	MENQUADFI (données RCP)	91
3.5.2.4.	MENJUGATE (données RCP)	93
3.5.2.5.	NEISVAC (données RCP)	96
3.6.	Effet sur le portage (immunité de groupe)	99
<b>4.</b>	<b>Stratégie de vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y</b>	<b>101</b>
4.1.	Évolution des recommandations vaccinales en France	101
4.1.1.	Recommandations actuelles (calendrier vaccinal 2020)	102
4.1.1.1.	Recommandations générales	102
4.1.1.2.	Recommandations particulières	102
4.1.1.3.	Recommandations pour les professionnels	102
4.1.1.4.	Recommandations autour d'un cas d'IIM	103
4.2.	État des lieux des recommandations internationales	103
4.3.	Actualisation des données d'acceptabilité en France	110
<b>5.</b>	<b>Recommandations</b>	<b>112</b>
	<b>Table des annexes</b>	<b>118</b>
	<b>Références bibliographiques</b>	<b>122</b>
	<b>Participants</b>	<b>129</b>
	<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>130</b>

## Table des figures

Figure 1 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9).....	14
Figure 2 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2019 d'après Santé publique France, 2020 (9) .....	15
Figure 3 : Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2006-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9) .....	16
Figure 4 : Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par séro groupe, France entière, 2000-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9). .....	17
Figure 5 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9). .....	18
Figure 6 : Proportion de cas par séro groupe et par classe d'âge, France entière, 2019 d'après Santé publique France, 2020 (9).....	19
Figure 7 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque W par an, 2010-2019, France entière d'après Santé publique France, 2020 (9). .....	20
Figure 8 : Nombre de cas d'infections et taux de déclaration des infections invasives à méningocoque W par classe d'âge et année, 2014-2019, France entière d'après Santé publique France, 2020 (9) .....	21
Figure 9 : Taux de déclaration et nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par département de résidence (après standardisation sur l'âge), France, 2019 d'après Santé publique France, 2020 (9) .....	22
Figure 10 : Répartition des cas d'infections invasives à méningocoque notifiées selon les principaux complexes clonaux (Multi Locus Sequence Type) et les sérogroupes identifiés par le CNR des méningocoques et Haemophilus influenzae, France entière, 2019 d'après Santé publique France, France, 2020 (9) .....	24
Figure 11 : Nombre cumulé de cas d'infections invasives à méningocoque W, par mois, 2015-2020, France entière (données provisoires pour 2020).....	25
Figure 12 : Couverture vaccinale pour le méningocoque C dans les classes d'âge ciblées par la vaccination depuis 2010, France (source : SNDS-DCIR, données au 31/12/19) d'après Santé publique France, 2020 (9).....	26
Figure 13 : Répartition des dispensations des vaccins monovalents méningococciques entre 2010 et 2019 .....	35
Figure 14 : Évolution des dispensations des vaccins tétravalents méningococciques entre 2010 et 2019 .....	36
Figure 15 : Taux d'incidence des IIM W en Angleterre et aux Pays-Bas d'après Knol et al., 2017 (16) .....	39
Figure 16 : Nombre de cas observés et attendus d'IIM W, Y et B en Angleterre déterminés à partir des tendances observées avant l'introduction de la vaccination et extrapolés à l'année 2015-2016 dans la cohorte des sujets quittant l'école d'après Campbell et al., 2017 (13).....	39
Figure 17 : Cas observés d'IIM W chez les enfants de moins de 5 ans et cas estimés à partir des tendances d'IIM W dans les cohortes d'enfants non vaccinés âgés de moins de 12 ans en Angleterre	

pendant les années de surveillance 2011/2012 à 2018/2019 (de septembre à aout) d'après Ladhani <i>et al.</i> , 2020 (18).....	41
Figure 18 : Incidence par tranche d'âge des IIM W aux Pays-Bas de 2015 à 2020 (juin) d'après le National Institute for Public Health and the Environment, 2020 (20).....	43
Figure 19 : Nombre de cas annuels et incidence d'IIM W aux Pays-Bas entre 2010 et février 2020.....	44
Figure 20 : Incidence des IIM par séro groupe, 1992 – juin 2020 d'après le National Institute for Public Health and the Environment, 2020 (20).....	44
Figure 21 : Nombre de cas d'IIM C et taux de déclaration chez les nourrissons de moins d'un an, 2006-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9) .....	46
Figure 22 : Nombre de cas d'IIM C selon la classe d'âge, 2006-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9) .....	46
Figure 23 : Pourcentage de sujets (IC 95%) avec des titres hSBA $\geq 1:8$ dans les groupes 2 doses (ACWY2) et 1 dose (ACWY1) avant vaccination (jour 1), 1 mois (jour 86) et 1 an (jour 422) après la dernière vaccination d'après Johnston <i>et al.</i> , 2016 (32) .....	53
Figure 24 : Titres rSBA pour les sérogroupe A (A), W (B) et Y (C) mesurés avant administration de la dose de rappel (T0), 1 mois après la dose de rappel (T1) et 1 an après (T2) dans la population ATP- Toutes les valeurs p ont été ajustées pour les trois comparaisons avec la correction de Bonferroni. Les moyennes géométriques des titres sont exprimées par des barres représentant un intervalle de confiance à 95% d'après van Ravenhorst <i>et al.</i> , 2017 (44) .....	73
Figure 25 : Proportion de participants présentant une séroréponse au vaccin au jour 30 contre les méningocoques des sérogroupe A, C, W et Y (PPAS) évaluée par (A) hSBA* et (B) rSBA† d'après Vesikari <i>et al.</i> , 2020 (48) .....	78
Figure 26 : Séroprotection contre le méningocoque de séro groupe C mesurée par la proportion de titres d'anticorps bactéricides $\geq 1:8$ d'après Findlow <i>et al.</i> , 2019 (52).....	86
Figure 27 : Taux d'incidence des IIM C en Angleterre (courbe bleue) et aux Pays-Bas (courbe rouge). Les flèches marquent la mise en place de la vaccination MenC. d'après Knol <i>et al.</i> , 2017 (16). .....	105
Figure 28 : Nombre de cas d'IIM par séro groupe rapportés aux Pays-Bas entre 2001 et juin 2020 d'après le National Institute for Public Health and the Environment, 2020 et Knol <i>et al.</i> , 2018 (20, 69) .....	106

## Table des tableaux

Tableau 1 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par classe d'âge et par séro groupe, France entière, 2019 d'après Santé publique France, 2020 (9).....	19
Tableau 2 : Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoque par groupe d'âge et par séro groupe, France entière, 2019 d'après Santé publique France, 2020 (9).....	23
Tableau 3 : Nombre de cas d'IIM déclarés entre le 1er avril et le 30 novembre, France 2018-2020 (données provisoires pour l'année 2020) .....	25
Tableau 4 : Les vaccins méningococciques conjugués dirigés contre les sérogroupes C ou ACWY disponibles en France.....	30
Tableau 5 : Évolution du nombre de cas d'IIM en Angleterre par année épidémiologique (juillet – juin), selon les sérogroupes d'après Public Health England, 2019 (15).....	38
Tableau 6 : Évolution du taux d'incidence (pour 100 000) des IIM W en Angleterre d'après Campbell et al., 2017 (13).....	38
Tableau 7 : Évolution du nombre de cas d'IIM en Angleterre par année épidémiologique pour les sérogroupes C et W selon les groupes d'âge au moment du diagnostic d'après Public Health England, 2019 (17).....	40
Tableau 8 : Réponses en anticorps bactéricides sériques un mois après la vaccination par MENVEO chez les sujets âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6) .....	51
Tableau 9 : Immunogénicité d'une dose de MENVEO ou ACWY-PS chez des sujets âgés de 2 à 10 ans, mesurée un mois et douze mois après la vaccination d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6).....	52
Tableau 10 : Tableau 10 : Persistance des réponses immunitaires 5 ans après la primovaccination par MENVEO et réponses immunitaires 1 mois après la dose de rappel chez des sujets âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans au moment de la primovaccination d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6)...	54
Tableau 11 : Réponses en anticorps bactéricides sériques un mois après la vaccination par MENVEO chez les sujets âgés de 11 à 18 ans d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6) .....	55
Tableau 12 : Persistance des réponses immunitaires environ 21 mois, 3 ans et 5 ans après la vaccination par MENVEO (sujets âgés de 11 à 18 ans au moment de la vaccination) d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6) .....	56
Tableau 13 : Réponse à la dose de rappel : réponses en anticorps bactéricides à la dose de rappel de MENVEO administrée 3 ou 5 ans après la primovaccination par MENVEO ou ACWY-PS chez des sujets âgés de 11 à 17 ans d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6) .....	57
Tableau 14 : Titres SBA* suite à une dose unique de NIMENRIX (ou MenC-CRM) chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois (études MenACWY-TT-039/040) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7) .....	61
Tableau 15 : Titres rSBA et hSBA suite à l'administration d'une dose unique de NIMENRIX (ou de MENJUGATE) chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois, persistance jusqu'à 10 ans après la vaccination, et après le rappel administré 10 ans après la primovaccination (études MenACWY-TT-027/032/100) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7) .....	62
Tableau 16 : Titres rSBA et hSBA après une dose unique de NIMENRIX (ou de MENJUGATE) chez les nourrissons âgés de 12 à 23 mois, persistance à 4 ans et réponse après un rappel 4 ans après la vaccination initiale et persistance jusqu'à 6 ans après la vaccination de rappel (études MenACWY-TT-039/048/102) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7) .....	64

Tableau 17 : Titres rSBA et hSBA suite à l'administration d'une dose unique de NIMENRIX (ou de ACWY-PS) chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, persistance jusqu'à 10 ans, et après le rappel administré 10 ans après la vaccination initiale (études MenACWY-TT-027/032/100) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7).....	66
Tableau 18 : Titres rSBA* suite à l'administration d'une dose unique de NIMENRIX (ou de ACWYPS) chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans, persistance jusqu'à 10 ans, et après le rappel administré 10 ans après la primovaccination (études MenACWY-TT-036/043/101) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7).....	69
Tableau 19 : Titres hSBA* suite à l'administration d'une dose unique de NIMENRIX chez des adolescents et des adultes âgés de 11 à 25 ans et persistance jusqu'à 5 ans après la vaccination d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7) .....	70
Tableau 20 : Titres rSBA* suite à l'administration d'une dose unique de NIMENRIX (ou de ACWYPS) chez les adolescents et les adultes âgés de 11 à 55 ans, persistance jusqu'à 10 ans, et après le rappel administré 10 ans après la primovaccination (études MenACWY-TT-015/020/099) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7).....	71
Tableau 21 : Proportion de sujets avec un titre rSBA $\geq 1:8$ et $\geq 1:128$ pour le séro groupe C mesuré avant administration de la dose de rappel (T0), 1 mois après la dose de rappel (T1) et 1 an après (T2) dans la population ATP d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7) .....	72
Tableau 22 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et NIMENRIX 30 jours après vaccination des sujets âgés de 12 à 23 mois : sujets sans antécédents de vaccination méningococcique uniquement (Naïfs) ou ensemble des sujets ((Naïfs) ou ensemble des sujets ((Naïfs+Primo MenC) (étude MET51*) d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10) .....	76
Tableau 23 : Moyenne géométrique des titres hSBA et rSBA à J0 et J30 après vaccination d'après Vesikari et al., 2020 (48) .....	78
Tableau 24 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENVEO 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 2 à 5 et de 6 à 9 ans (Étude MET35*) d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10).....	79
Tableau 25 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENVEO 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 10 à 17 ans (Étude MET50*) d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10) .....	80
Tableau 26 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENACTRA 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 10 à 17 ans (Étude MET43*) d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10) .....	81
Tableau 27 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENACTRA 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 18 à 55 ans (Étude MET43*) (RCP EMA) d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10) .....	82
Tableau 28 : Comparaison de l'immunogénicité du vaccin NEISVAC avec 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) (3) .....	85
Tableau 29 : Effets indésirables observés après vaccination par MENVEO chez les enfants âgés de 2 à 10 ans dans les essais cliniques d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6) .....	88

Tableau 30 : Effets indésirables observés après vaccination par MENVEO chez les sujets âgés de 11 à 65 ans dans les essais cliniques d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6) .....	89
Tableau 31 : Surveillance après commercialisation (toutes tranches d'âges) d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6) .....	89
Tableau 32 : Effets indésirables rapportés au cours des études menées chez les sujets âgés de 6 semaines à 55 ans et lors de l'expérience post-commercialisation de NIMENRIX d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7) .....	90
Tableau 33 : Résumé tabulé des effets indésirables suivant une administration de MENQUADFI lors des essais cliniques chez les sujets âgés de 2 ans et plus d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10) .....	92
Tableau 34 : Résumé tabulé des effets indésirables suivant une administration de MENQUADFI lors des essais cliniques chez les sujets âgés de 12 à 23 mois d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10) .....	93
Tableau 35 : Effets indésirables rapportés avec MENJUGATE dans toutes les classes d'âge d'après le RCP de MENJUGATE, 2020 (4) .....	94
Tableau 36 : Tableau 36 : Autres réactions rapportées avec MENJUGATE chez les nourrissons (première année de vie) et les jeunes enfants (deuxième année de vie) d'après le RCP de MENJUGATE, 2020 (4) .....	94
Tableau 37 : Autres réactions rapportées avec MENJUGATE chez les enfants plus âgés et les adultes d'après le RCP de MENJUGATE, 2020 (4) .....	94
Tableau 38 : Effets indésirables rapportés avec MENJUGATE après commercialisation (toutes tranches d'âge confondues) d'après le RCP de MENJUGATE, 2020 (4) .....	95
Tableau 39 : Effets indésirables rapportés avec NEISVAC lors d'essais cliniques d'après le RCP de NEISVAC, 2019 (5) .....	96
Tableau 40 : Effets indésirables rapportés avec NEISVAC dans le cadre de la surveillance après-commercialisation d'après le RCP de NEISVAC, 2019 (5) .....	98
Tableau 41 : Prévalence du portage de N. meningitidis de 2 à 12 mois après vaccination par MENVEO d'après Read et al., 2014 (56) .....	100
Tableau 42 : Incidence des IIM W et nombre de cas annuels en Angleterre (A) entre 2013 et 2020 (années épidémiologiques) selon les tranches d'âge vs France (Fr) en 2019 (année civile) d'après Public Health England, 2018-2020 et Santé publique France, 2020 (9, 17, 64-67) .....	104

# 1. Introduction

En France, la vaccination contre les méningocoques C a été mise en place dans les recommandations générales à partir de 2010 (1). Le calendrier vaccinal prévoyait l'administration d'une seule dose de vaccin méningococcique C pour les nourrissons âgés de 12 à 24 mois associée à un rattrapage jusqu'à 24 ans révolus.

Compte tenu de la circulation *a minima* des sérogroupes A, W et Y en France à cette période, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé dès 2012 l'utilisation des vaccins méningococciques conjugués tétravalents uniquement pour les individus à risque d'infections invasives à méningocoques (IIM) (déficit en complément, traitement anti-C5, déficit en properdine, asplénie, greffe de cellules souches hématopoïétiques), les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque et les voyageurs se rendant en zone d'endémie (2).

En 2016, constatant que le niveau de couverture vaccinale atteint pour le séro groupe C ne permettait pas de protéger indirectement les nourrissons de moins de 1 an qui sont les plus à risque de contracter une IIM C, le HCSP a recommandé la vaccination des nourrissons dès la première année selon un schéma à une seule dose de primovaccination à 5 mois suivi d'un rappel à 12 mois (3). Cette vaccination est devenue obligatoire chez l'enfant depuis le 1er janvier 2018. Seul le vaccin NEISVAC a une autorisation d'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.

Pour les individus vaccinés à l'âge du nourrisson, compte tenu du manque de données disponibles sur la durée de protection et de l'absence d'échec vaccinal observé chez ces individus à l'adolescence, le HCSP n'a pas recommandé la mise en place, dès 2016, d'une vaccination de rappel à l'adolescence, en précisant toutefois que cette position pourrait être réévaluée en fonction de l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale (3).

En 2020, quatre vaccins méningococciques conjugués disposaient d'une AMM en France dont deux vaccins monovalents ciblant le séro groupe C (MENJUGATE 10 µg et NEISVAC) (4, 5) et deux vaccins tétravalents ciblant les sérogroupes A, C, W et Y (MENVEO et NIMENRIX) (6, 7). En outre, le vaccin MENQUADFI a reçu le 18 novembre 2020 une AMM par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et une demande en vue de l'évaluation selon la procédure RECOVAC a été déposée à la Commission technique des vaccinations (CTV). Les populations éligibles et la posologie diffèrent selon les vaccins et de nouvelles données sont disponibles depuis la dernière évaluation du HCSP, en particulier sur la durée de protection.

Compte tenu de l'évolution récente de l'épidémiologie des IIM en France au cours des dernières années, avec notamment l'augmentation du nombre de cas dus au séro groupe W, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS en mars 2018 afin d'évaluer la pertinence d'introduire dans les recommandations générales la vaccination par un des vaccins méningococciques tétravalents disponibles en France (Annexe 1). La DGS souligne que l'intégration de la vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y au calendrier vaccinal permettrait la réalisation d'un rappel de la vaccination contre le méningocoque C, si cette dernière a été effectuée auparavant. Une réponse d'ici le 3<sup>e</sup> trimestre 2018 était attendue par la DGS.

Étant donné la pression épidémique et le délai de réponse souhaité, une première recommandation vaccinale contre les IIM W avec un vaccin tétravalent dans les situations d'hyperendémie a été publiée en février 2019 (8). Cette recommandation a permis d'établir des critères de décision spécifiques au méningocoque W, qui justifieraient des interventions de vaccination localisées en cas de survenue de nouveaux foyers de cas groupés ou d'hyperendémicité.

En parallèle, une recommandation vaccinale contre les IIM B et sur la place respective des vaccins BEXSERO et TRUMENBA est en cours d'élaboration par la HAS. La prévention vaccinale des IIM B ne sera donc pas abordée dans la recommandation vaccinale relative aux IIM A, C, W et Y, mais ces deux travaux seront élaborés en cohérence, en particulier sur la question d'une éventuelle protection croisée conférée par les vaccins dirigés contre le séro groupe B sur les autres sérogroupes.

La présente recommandation vaccinale consiste à réévaluer la stratégie globale de vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y en population générale et la place des vaccins méningococciques tétravalents. Les travaux conduits par la HAS visent à évaluer la pertinence de l'intégration dans le calendrier vaccinal :

- D'une vaccination chez les nourrissons contre les IIM de sérogroupes A, C, W et Y en remplacement ou en complément de la vaccination contre les IIM de séro groupe C, en définissant le cas échéant le schéma de vaccination, les vaccins à utiliser et la stratégie de rattrapage.
- D'une revaccination contre les IIM de séro groupe C chez les adolescents et/ou les jeunes adultes antérieurement vaccinés ou d'une vaccination contre les IIM de sérogroupes A, C, W et Y de cette même population, en définissant le cas échéant les vaccins à utiliser et la stratégie de rattrapage.

Une analyse systématique de la littérature a été réalisée (actualisation depuis la dernière recommandation du HCSP en décembre 2016). Ce rapport présente l'ensemble des données analysées et, en conclusion, les recommandations proposées par la CTV.

## 2. Les infections invasives à méningocoque et leur épidémiologie en France

### 2.1. Les infections invasives à méningocoques

#### 2.1.1. Agent pathogène

Le méningocoque est une bactérie très fragile qui ne survit pas dans le milieu extérieur. Elle est retrouvée exclusivement chez l'être humain, le plus souvent comme espèce bactérienne commensale du rhinopharynx (portage). Il existe une grande diversité de souches de méningocoques, classées en sérogroupes selon la structure antigénique du polysaccharide capsulaire. Parmi les douze sérogroupes décrits, les souches des sérogroupes A, B, C, W et Y sont les plus répandues dans les infections invasives à méningocoque (IIM). Les sérogroupes sont eux-mêmes divisés en sérotypes et séro-sous-types, selon les structures antigéniques de protéines de la membrane externe (porines). Des méthodes de génotypage permettent de grouper les souches de méningocoques en complexes clonaux (cc). Les souches considérées comme « hyperinvasives » (fréquemment impliquées dans des IIM et des épidémies), appartiennent à un nombre limité de complexes clonaux. Les souches de ces complexes possèdent des facteurs de virulence essentiels impliqués dans le « pouvoir invasif » de *Neisseria meningitidis*.

#### 2.1.2. Transmission

La transmission est uniquement directe, interhumaine, par voie aérienne à partir des sécrétions rhinopharyngées (gouttelettes de Flügge) du fait de contacts proches et répétés. Le risque de transmission est fonction de la nature et de la durée de l'exposition : on estime que la transmission nécessite une exposition à courte distance, à moins d'un mètre, en face à face et que la probabilité de transmission, hors contact intime, augmente avec la durée du contact. Bien que rare, la transmission sexuelle est possible.

L'infection par le méningocoque débute par l'acquisition d'une souche au niveau du rhinopharynx. L'acquisition conduit le plus souvent à un portage asymptomatique avec colonisation du rhinopharynx. Le portage pharyngé du méningocoque est fréquent et concerne 5 à 10 % de la population générale à un instant donné. Les souches isolées de malades diffèrent génotypiquement et phénotypiquement des souches isolées du portage asymptomatique. A l'occasion du portage successif de différentes souches, le sujet développe des anticorps spécifiques de ces souches dans les 10 jours. Il acquiert ainsi une protection durable et croisée envers d'autres souches de méningocoques génétiquement proches. Plusieurs situations augmentent le portage : entourage immédiat d'un cas d'IIM, promiscuité et vie en collectivité fermée (internat, casernes, prisons, etc.), tabagisme, précarité.

Le risque de développer une IIM existe dans les 10 premiers jours d'acquisition du portage d'une souche virulente, avec plusieurs étapes :

- Translocation de la bactérie de la muqueuse rhino-pharyngée vers le sang ;
- Résistance aux défenses de l'organisme et multiplication dans le sang ;
- Traversée de la barrière hémato-méningée et multiplication dans le liquide cérébro-spinal (LCS).

On considère que la période de contagiosité débute dix jours avant l'hospitalisation et se termine après la première administration parentérale de ceftriaxone ou 24 h après l'administration d'un autre antibiotique efficace sur le portage.

### 2.1.3. Symptômes

Les infections invasives à méningocoques sont dominées par les méningites et les méningococcémies (bactériémies à méningocoques) aiguës, dont le *purpura fulminans*.

Les méningites associent classiquement un syndrome infectieux et un syndrome méningé. Le tableau clinique peut être atypique chez le nourrisson et le petit enfant.

Le *purpura fulminans* associe un syndrome infectieux sévère avec choc septique et un purpura rapidement extensif et nécrotique.

D'autres formes cliniques plus rares peuvent s'observer : arthrites septiques, péricardites septiques, pneumonies, atteintes digestives avec troubles gastro-intestinaux aigus (nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales) associés ou suivis de diarrhée (en particulier lors d'IIM dues au sérogroupe W).

### 2.1.4. Diagnostic

Le diagnostic d'IIM repose sur :

- L'isolement bactériologique de méningocoques ou une PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, LCS, liquide articulaire, pleural, péritonéal, péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique ;
- Ou la présence de diplocoques Gram négatif à l'examen microscopique direct du LCS ;
- Ou l'examen d'un LCS évocateur d'une méningite purulente bactérienne (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et présence d'éléments purpuriques cutanés ;
- Ou la présence d'un *purpura fulminans* non attribué à une autre étiologie.

La détermination du sérogroupe d'un méningocoque isolé chez un patient atteint d'IIM est indispensable.

La culture du méningocoque à partir des prélèvements biologiques reste difficile (positive dans environ 70 % des cas en l'absence d'antibiothérapie précoce) du fait de la fragilité de ces bactéries, de la nécessité de conditions de transport et de conservation contraignantes ainsi que de l'antibiothérapie précoce de plus en plus pratiquée en cas de suspicion de méningococcie. Les méthodes moléculaires (PCR) permettent désormais un diagnostic, même en cas d'échec de la culture, avec indication du sérogroupe. Le Centre national de référence (CNR) des méningocoques et *Haemophilus influenzae* a mis au point une technique de diagnostic direct sur produit pathologique permettant d'établir l'étiologie lorsque la culture a échoué. Cette technique est utilisable par tout laboratoire disposant des compétences et installations pour le diagnostic par PCR. Cette technique permet de détecter la présence de l'ADN du méningocoque et de déterminer les groupes les plus fréquents dans les IIM (A, B, C, Y, W et X).

La PCR ne remplace pas la mise en culture qui est indispensable pour la réalisation de l'antibiogramme permettant d'étudier la sensibilité du germe aux antibiotiques.

### 2.1.5. Traitement

La suspicion d'une IIM impose le transfert en urgence en milieu hospitalier.

Le traitement curatif repose sur une antibiothérapie en urgence, faisant appel à la classe des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération injectables : ceftriaxone ou céfotaxime.

En cas de suspicion clinique de *purpura fulminans*, cette antibiothérapie doit être administrée en préhospitalier.

### 2.1.6. Facteurs de risque

En dehors des facteurs de risque d'acquisition du portage, les facteurs de risque pour développer une IIM sont :

- Une altération de la muqueuse respiratoire par une infection concomitante (grippe, autre virose) ;
- Une altération des défenses immunitaires : déficit en fraction terminale du complément, personnes recevant un traitement anti-C5A, porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

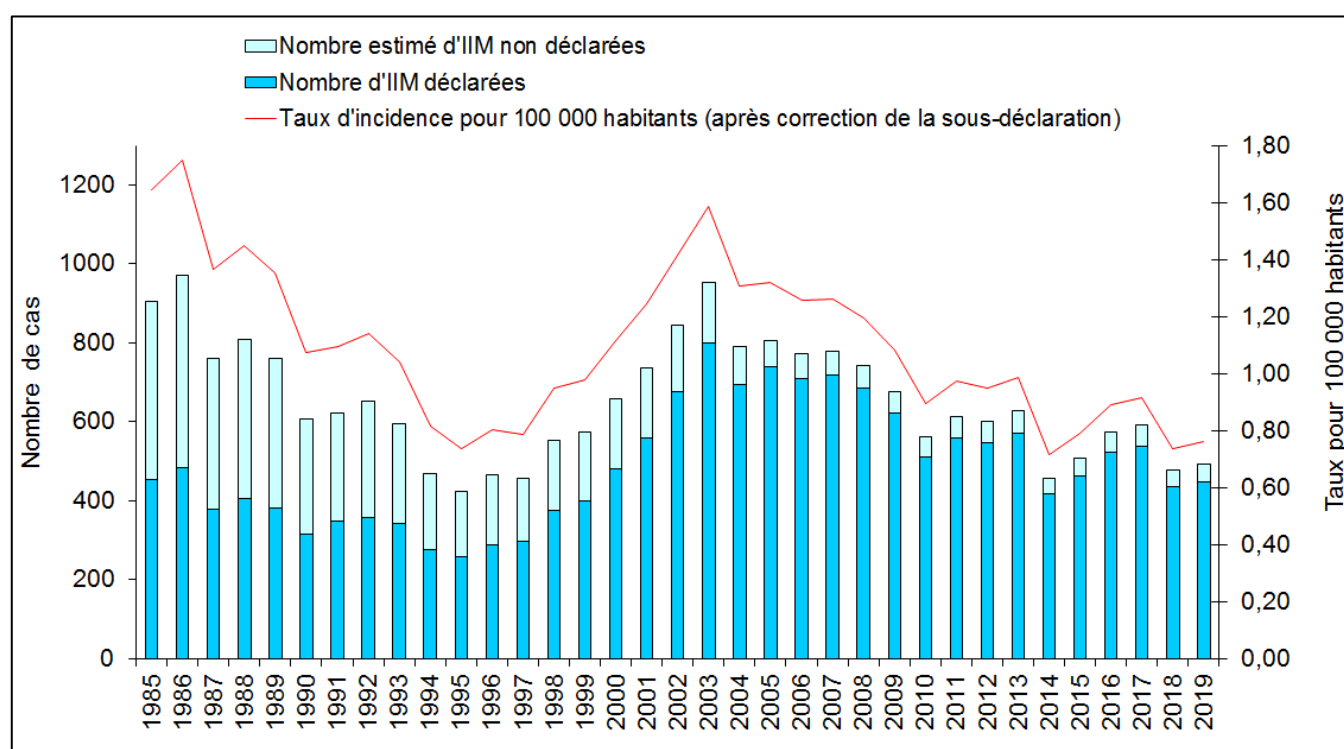
## 2.2. Surveillance épidémiologique en France

### 2.2.1. Incidence des infections invasives à méningocoque

Les infections invasives à méningocoque (IIM) sont à déclaration obligatoire (DO) en France. Elles sont déclarées par les cliniciens et les biologistes aux Agences régionales de santé (ARS) qui mettent en œuvre les mesures de prophylaxie pour les contacts proches. La surveillance des IIM repose sur les données cliniques et épidémiologiques recueillies par la DO et sur les données de caractérisation des souches par le CNR (9).

En 2019, 459 cas d'IIM ont été notifiés dont 448 en France métropolitaine et 11 dans les départements d'outre-mer (DOM). Le taux de déclaration était de 0,69 / 100 000 habitants pour la France entière.

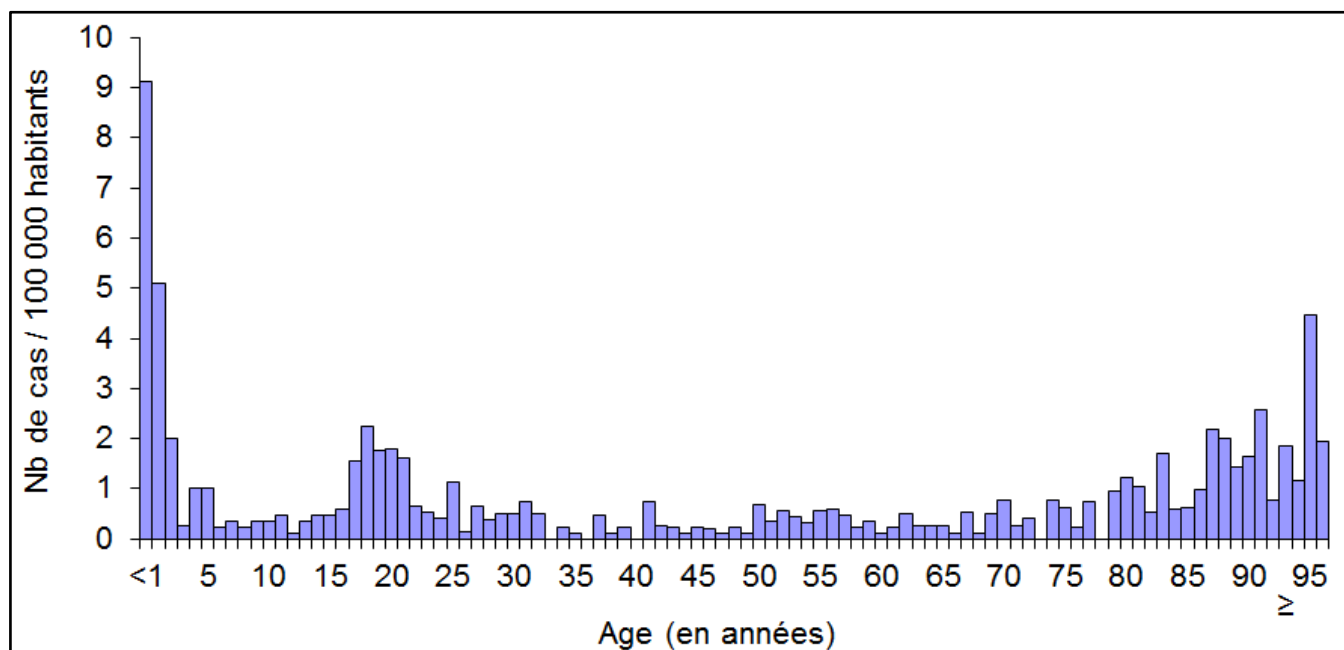
En France métropolitaine, le taux d'incidence après correction pour la sous-déclaration était estimé à 0,76 / 100 000 habitants, soit un taux stable par rapport à 2018 (0,74 / 100 000 habitants) (Figure 1).



**Figure 1 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque et taux d'incidence corrigé pour la sous-notification, France métropolitaine, 1985-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9)**

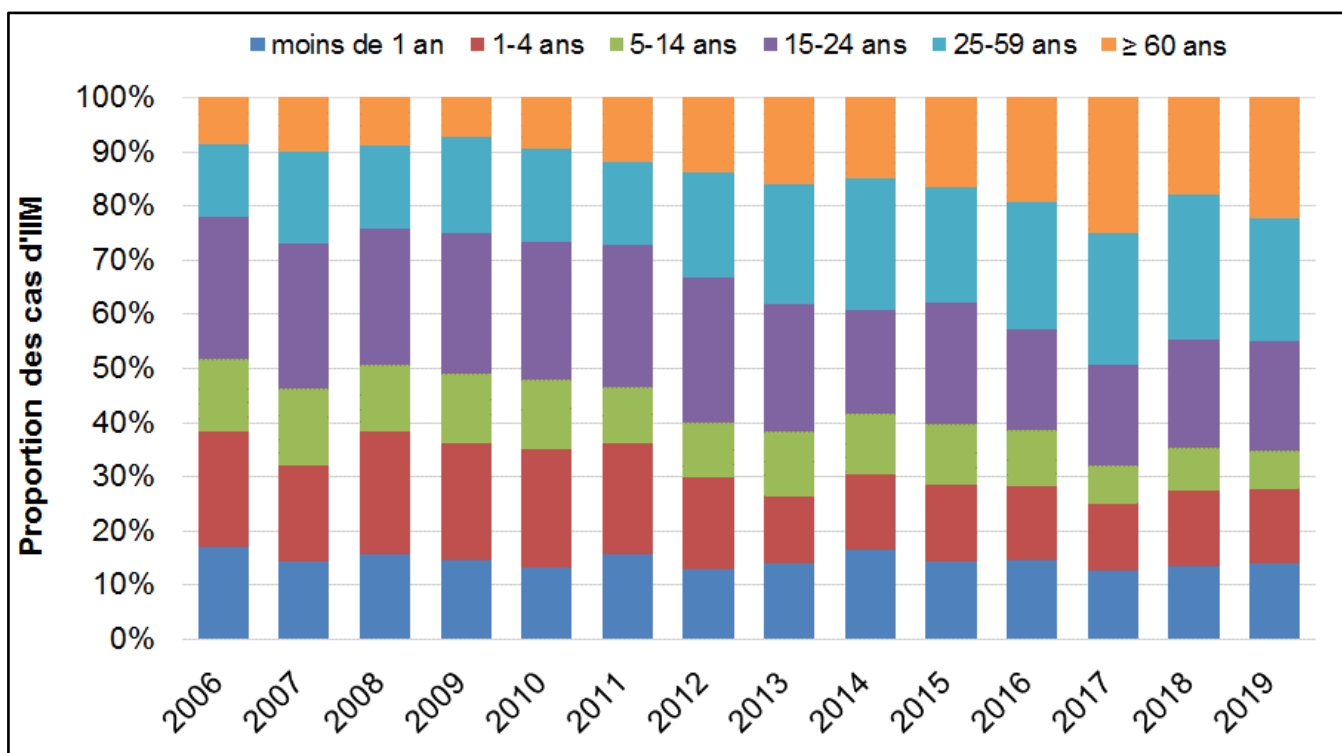
### 2.2.1.1. Caractéristiques des cas selon le sexe et l'âge

Le sexe ratio H/F était de 0,8 avec 206 cas de sexe masculin et 253 de sexe féminin. L'âge médian était de 21 ans et l'âge moyen de 31 ans. Le taux de déclaration le plus élevé était observé chez les enfants âgés de moins d'un an (65 cas, soit 9,1 cas / 100 000 habitants). Les autres classes d'âge les plus affectées étaient les enfants âgés de 1 à 4 ans (62 cas, soit 2,0 cas / 100 000 habitants), les jeunes adultes âgés de 15 à 24 ans (93 cas, soit 1,2 cas / 100 000 habitants) et les personnes âgées de 90 ans et plus mais le nombre de cas était faible dans cette classe d'âge (15 cas, soit 1,9 / 100 000 habitants) (9) (Figure 2).



**Figure 2 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2019 d'après Santé publique France, 2020 (9)**

La distribution des cas par âge était la suivante : 35 % chez des enfants âgés de moins de 15 ans, 20 % chez les 15-24 ans, 23 % chez les adultes de 25-59 ans, et 22 % chez des personnes âgées de 60 ans et plus (Figure 3). Ces proportions étaient comparables à celles observées les années précédentes. Depuis 2012, les cas âgés de moins de 15 ans représentent entre 30 % et 40 % des cas, alors que cette proportion était de 50 % environ entre 2006 et 2011 (9).



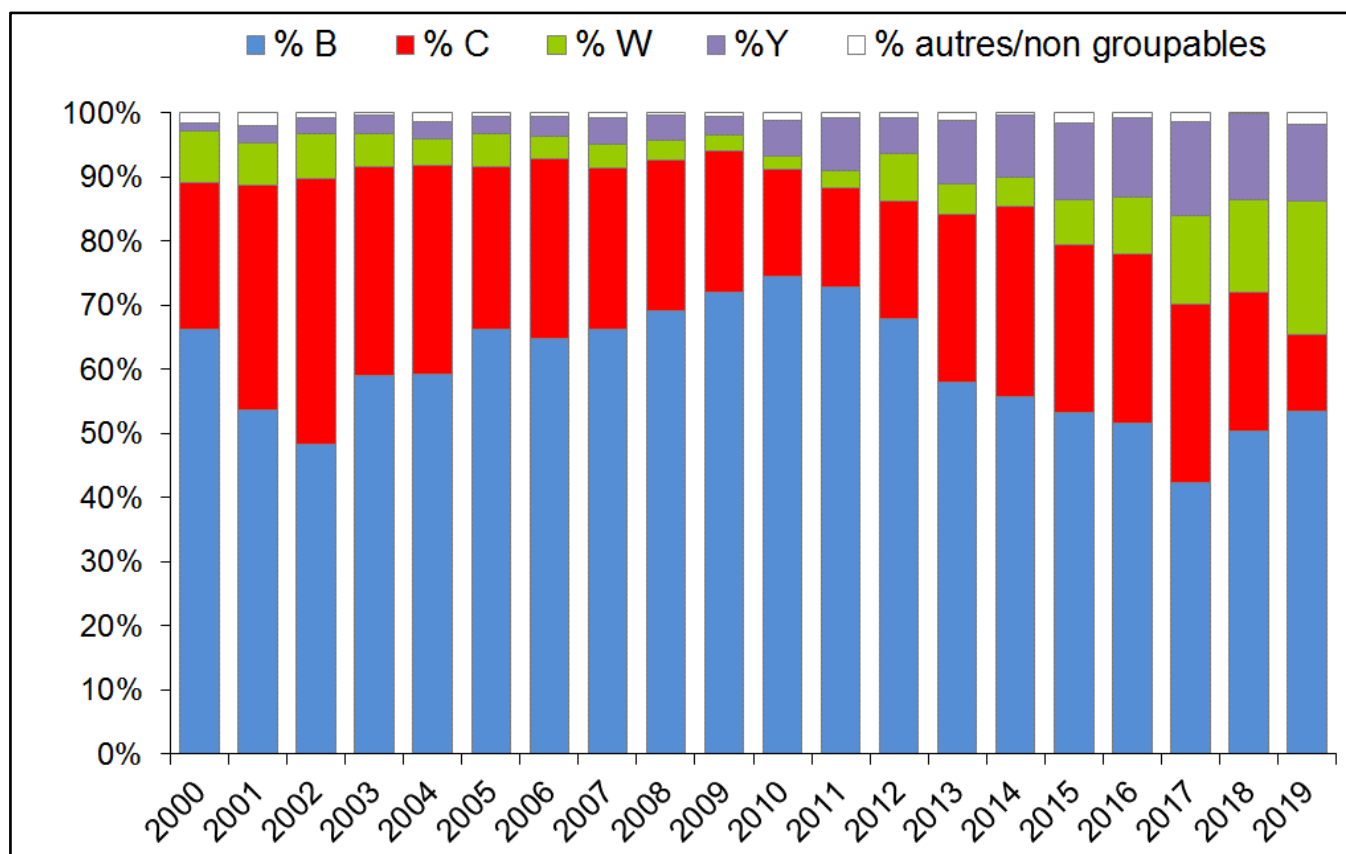
**Figure 3 : Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par âge, France entière, 2006-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9)**

#### 2.2.1.2. Distribution des cas et évolution des taux de déclaration par séro groupe

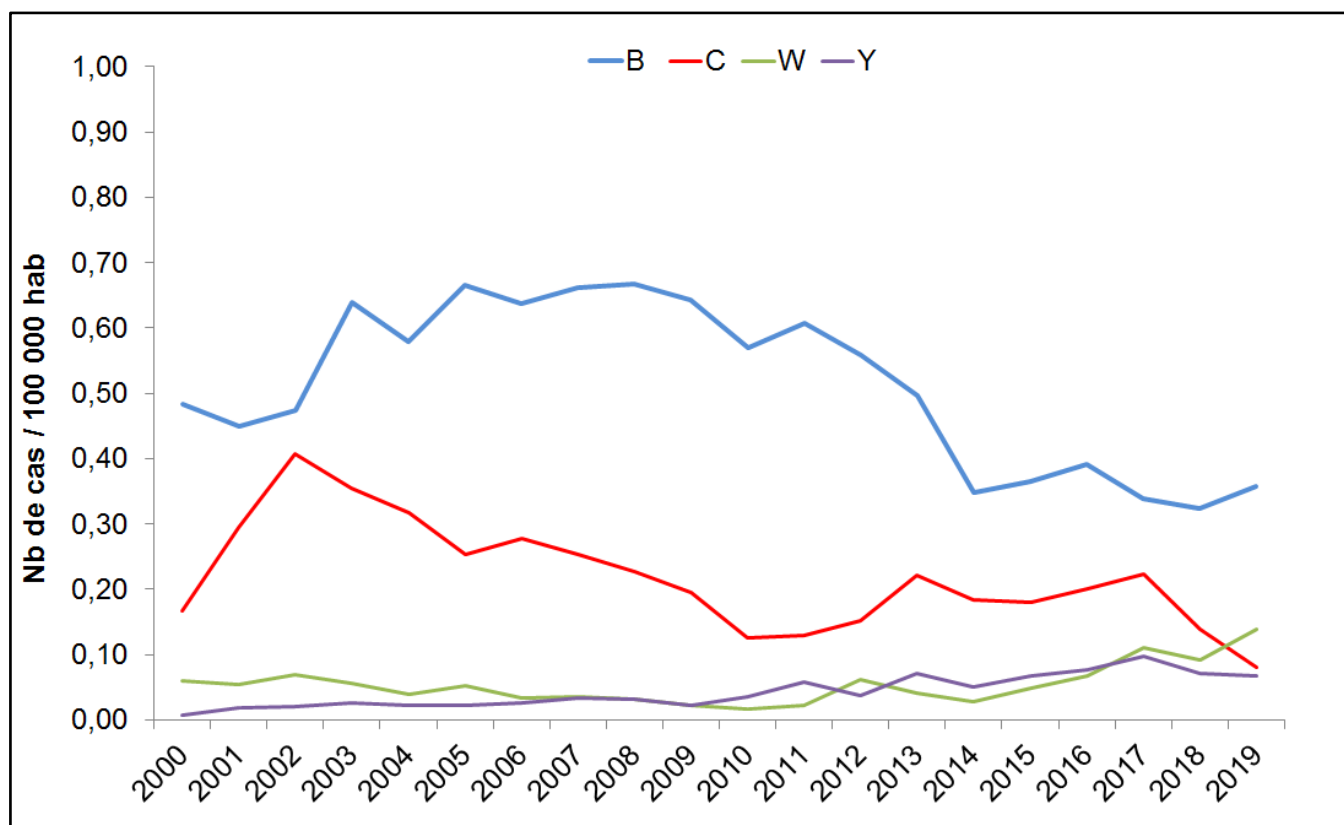
Parmi les 459 cas, le séro groupe a été caractérisé pour 449 cas (98 %) : 240 cas du séro groupe B, 93 cas du séro groupe W, 54 cas du séro groupe C et 54 cas du séro groupe Y. Sept cas étaient liés au séro groupe X et un cas au séro groupe 29E.

Les IIM B représentaient 53 % des IIM de séro groupe connu en 2019, soit une proportion stable par rapport aux années précédentes. La part des IIM C a diminué en comparaison des années précédentes (12 % en 2019, contre 22 % en 2018). En revanche, les IIM W représentaient 21 % des cas en 2019 (contre 14 % en 2018) et les IIM Y représentaient 12 % des cas (contre 13 % en 2018) (Figure 4) (9).

En 2019, le taux de déclaration pour 100 000 habitants était de 0,36 pour les IIM B, 0,14 pour les IIM W, 0,08 pour les IIM C, et 0,08 pour les IIM Y. Le taux de déclaration des IIM B est assez stable depuis 2014. Concernant les IIM C, le nombre de cas d'IIM C a diminué de 68 % entre 2017 et 2019 : il est passé de 149 cas en 2017 (soit 0,22 / 100 000 habitants) à 54 cas en 2019 (soit 0,08 / 100 000 habitants). Les IIM W étaient de nouveau en hausse en 2019 avec une augmentation relative de 50 % par rapport à 2018. Enfin, le nombre de cas d'IIM Y était stable entre 2018 et 2019 (Figure 5) (9).



**Figure 4 : Proportion de cas d'infections invasives à méningocoque par séroroupe, France entière, 2000-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9).**



**Figure 5 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque liées aux principaux sérogroupes, France entière, 2000-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9).**

La distribution des sérogroupes variait selon la classe d'âge (Figure 6) (9). Chez les nourrissons et les enfants, plus de 70 % des cas étaient dus au séro groupe B, alors que cette proportion était plus faible chez les personnes plus âgées. Le séro groupe W était le deuxième séro groupe le plus fréquent quelle que soit la classe d'âge : il représentait entre 10 % des cas chez les 5-14 ans et 27 % des cas chez les personnes âgées de 60 ans et plus. En 2019, le séro groupe C était rare chez les nourrissons, les enfants et adolescents. En revanche, il représentait 11 % des cas chez les 15-24 ans, 18 % chez les 25-59 ans et 23 % chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Enfin, le séro groupe Y était peu fréquent globalement, mais la part des IIM Y était plus élevée chez les personnes âgées de 60 ans et plus (23 %) (9).

Les taux d'incidence par séro groupe et par classe d'âge sont présentés dans le Tableau 1 (9).

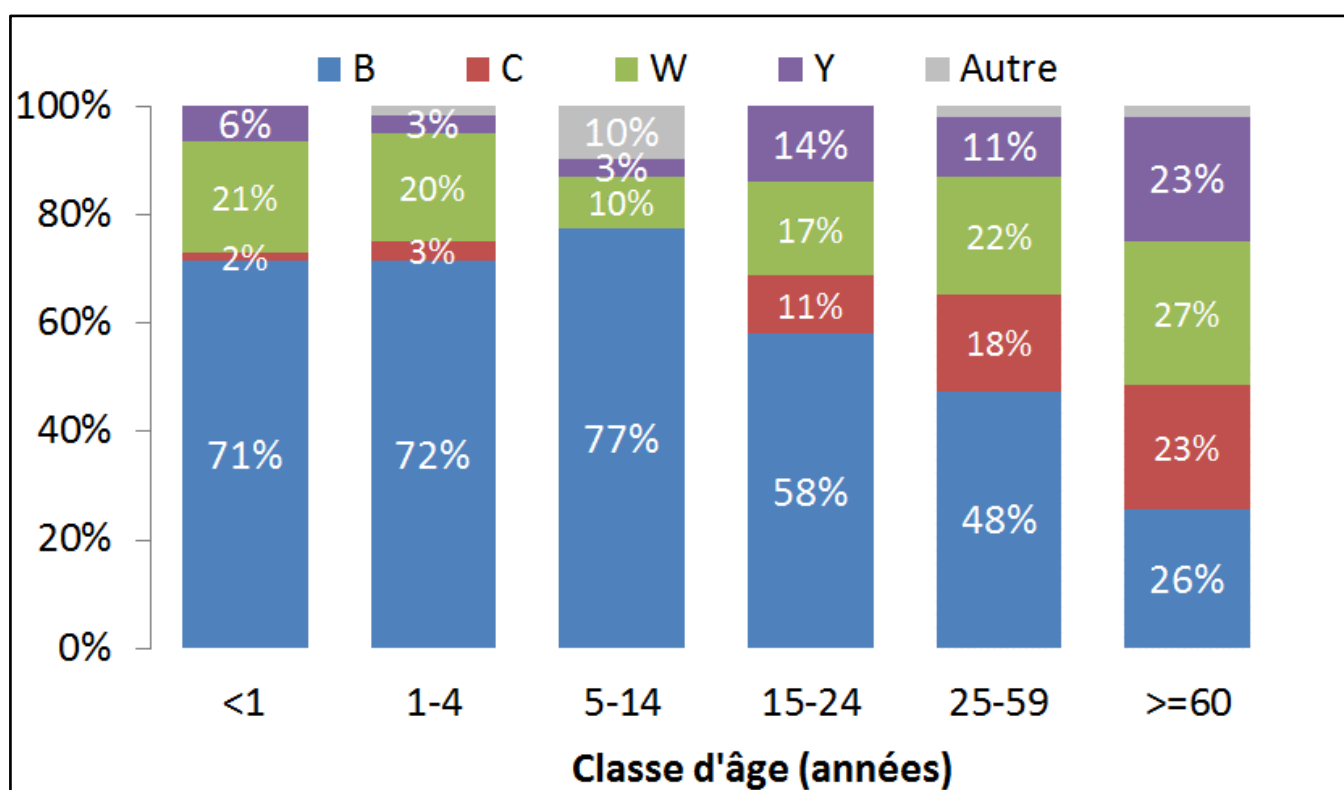


Figure 6 : Proportion de cas par séroroupe et par classe d'âge, France entière, 2019 d'après Santé publique France, 2020 (9)

Tableau 1 : Taux de déclaration des infections invasives à méningocoque par classe d'âge et par séroroupe, France entière, 2019 d'après Santé publique France, 2020 (9).

Classe d'âge	Taux de déclaration / 100 000 personnes				Total IIM
	B	C	W	Y	
< 1 an	6,32	0,14	1,83	0,56	9,13
1-4 ans	1,42	0,07	0,40	0,07	2,05
5-14 ans	0,29	-	0,04	0,01	0,40
15-24 ans	0,69	0,13	0,20	0,17	1,18
25-59 ans	0,16	0,06	0,07	0,04	0,35
≥ 60 ans	0,15	0,13	0,15	0,13	0,58
<b>Total</b>	<b>0,36</b>	<b>0,08</b>	<b>0,14</b>	<b>0,08</b>	<b>0,69</b>

### 2.2.1.3. Focus sur les infections invasives à méningocoque W

Depuis 2015, le nombre de cas d'IIM W a nettement augmenté en France en lien avec l'expansion de souches appartenant au lignage « South American / UK ». Cette tendance a également été observée dans d'autres pays européens.

Après une baisse en 2018, le nombre de cas d'IIM W est reparti à la hausse avec 93 cas en 2019 (vs. 74 cas en 2017, 62 cas en 2018) (Figure 7) (9). Du fait de cette augmentation, et de la diminution en parallèle des IIM C, le sérotype W devient le deuxième sérotype le plus fréquent (21 %) après le sérotype B (53 %).

En 2019, les caractéristiques des cas d'IIM W étaient similaires aux années précédentes. Les cas étaient répartis dans différentes classes d'âge, mais les groupes les plus affectés étaient les nourrissons, les jeunes adultes et les personnes âgées (Figure 8) (9). La létalité était élevée avec 25 décès rapportés (27 %). Le nombre de décès par classe d'âge et par sérotype est présenté dans le tableau 2 (9).

Parmi les 85 souches caractérisées au Centre national de référence des méningocoques : 61 souches appartenaient au complexe clonal ST-11 dont 31 étaient des souches UK-2013 (34 % en 2019 vs. 56 % en 2018), 29 des souches *Original UK* (34 % en 2019 vs. 24 % en 2018) et 1 souche de type Hajj. De plus, 24 souches appartenaient à d'autres groupes sur le plan génomique. En particulier, 17 de ces 24 souches correspondaient à un nouveau complexe clonal ST-9316 qui est en expansion, et représentait 20 % des souches de sérotype W en 2019 (vs. 10 % des souches en 2018). Ce nouveau complexe clonal a initialement été identifié dans les Hauts de France, mais il semble maintenant diffuser à d'autres régions (9).

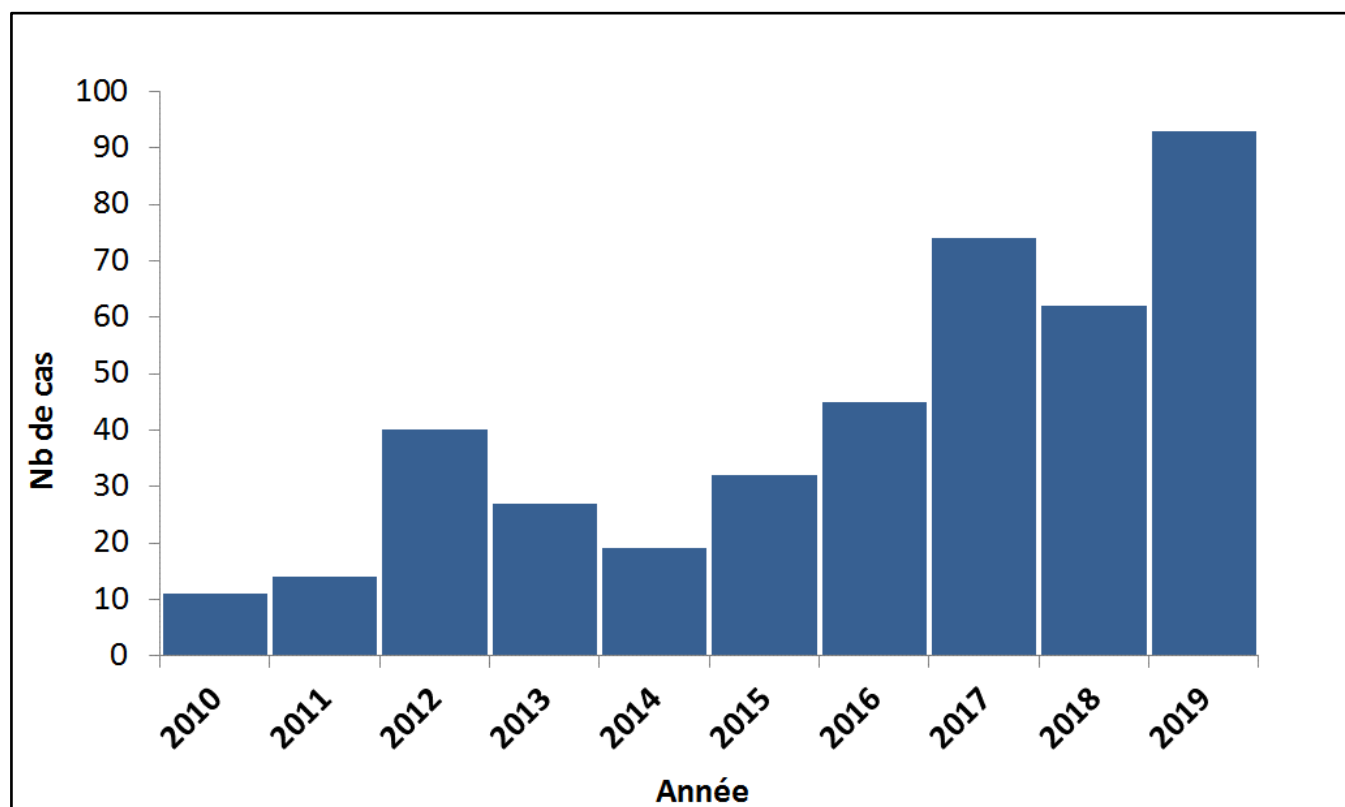
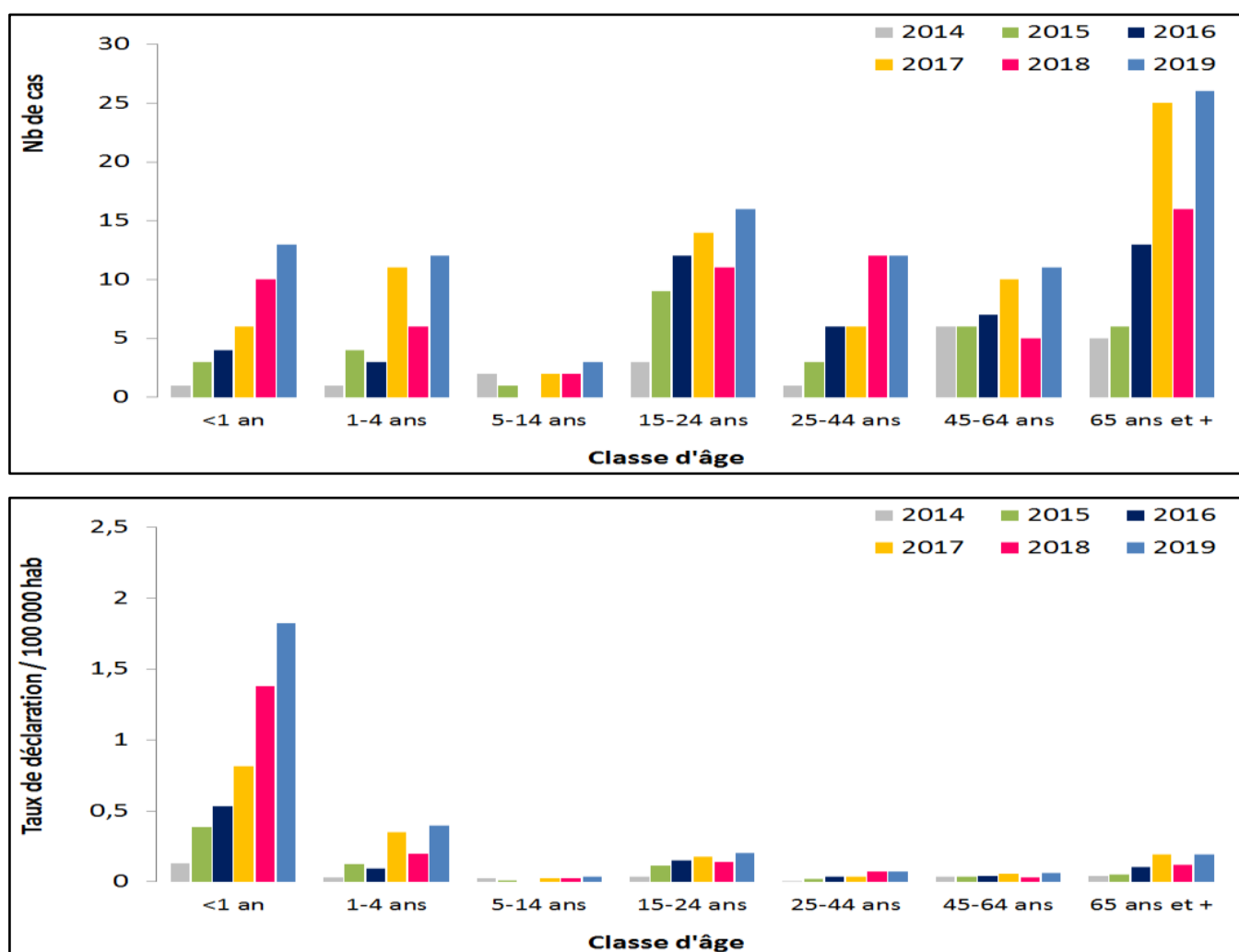


Figure 7 : Nombre de cas d'infections invasives à méningocoque W par an, 2010-2019, France entière d'après Santé publique France, 2020 (9).



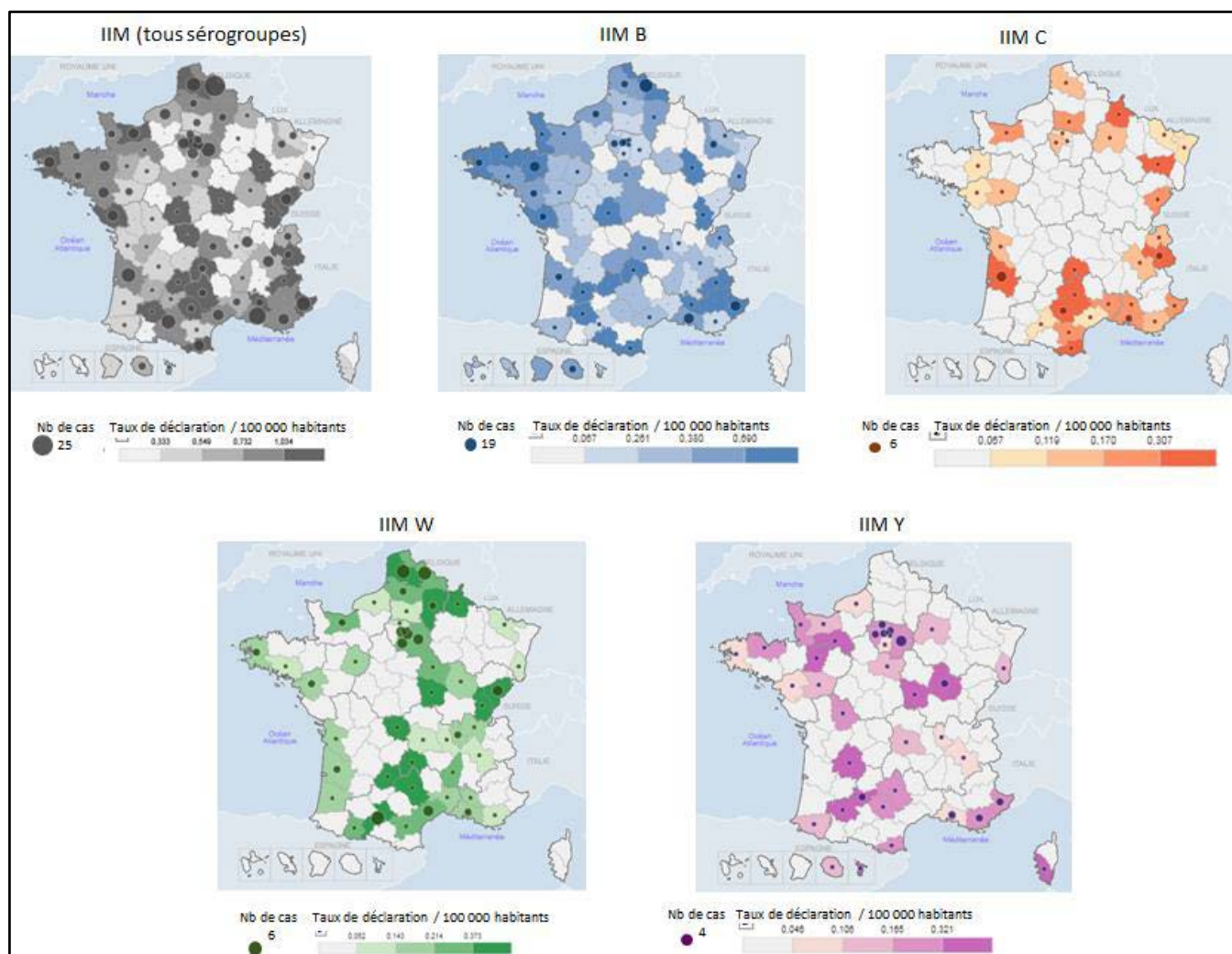
**Figure 8 : Nombre de cas d'infections et taux de déclaration des infections invasives à méningocoque W par classe d'âge et année, 2014-2019, France entière d'après Santé publique France, 2020 (9)**

#### 2.2.1.4. Régions de résidence

Les taux départementaux de déclaration des IIM variaient selon le sérotype (Figure 9) (9). En ne considérant que les régions métropolitaines, les régions présentant un taux de déclaration standardisé supérieur ou égal au 90<sup>e</sup> percentile étaient les suivantes :

- IIM B (90<sup>e</sup> percentile : 0,56) : Bretagne avec un taux de 0,79 / 100 000 habitants et Provence-Alpes Côte d'Azur (PACA) avec un taux de 0,57 / 100 000 habitants ;
- IIM C (90<sup>e</sup> percentile : 0,16) : Occitanie avec un taux de 0,18 / 100 000 habitants et PACA avec un taux de 0,16 cas / 100 000 habitants ;
- IIM W (90<sup>e</sup> percentile : 0,28) : Bourgogne Franche Comté avec un taux de 0,30 / 100 000 habitants et Hauts de France avec un taux de 0,28 / 100 000 habitants ;
- IIM Y (90<sup>e</sup> percentile : 0,13) : Ile-de-France avec un taux de 0,14 / 100 000 habitants.

Pour aucune de ces régions et aucun des sérotypes, ces taux de déclaration ne représentaient une alerte en l'absence de regroupements spatio-temporels de cas.



**Figure 9 : Taux de déclaration et nombre de cas d'infections invasives à méningocoque par département de résidence (après standardisation sur l'âge), France, 2019 d'après Santé publique France, 2020 (9)**

Cartes disponibles sur GÉODES, l'observatoire cartographique de Santé publique France (<https://geodes.santepublique-france.fr>)

### 2.2.1.5. Gravité et pronostic de la maladie

Parmi les 459 cas notifiés, la notion de *purpura fulminans* était rapportée dans la fiche de DO pour 92 cas (20 %). Cette proportion variait selon le séro groupe : 25 % pour les IIM B, 13 % pour les IIM C, 19 % pour les IIM W et 7 % pour les IIM Y ( $p=0,02$ ) (9).

L'évolution clinique était renseignée pour 409 cas (89 %). La proportion de données manquantes pour l'évolution clinique était de 11 % alors qu'elle était inférieure à 2 % les années précédentes. Cette diminution de la complétude pour l'évolution clinique est à mettre en relation avec les difficultés à recueillir rétrospectivement cette information lors de la validation des données en 2020 dans le contexte de l'épidémie de COVID-19. En considérant que les décès surviennent dans un délai court après l'hospitalisation des cas, et que ces épisodes sont le plus probablement rapportés dès le signalement aux ARS, la létalité a été calculée en considérant comme survivants les cas ayant une évolution clinique non renseignée pour avoir des données comparables aux années précédentes.

En 2019, 55 (12 %) décès ont été rapportés et 24 cas ont présenté des séquelles précoces (diagnostiquées en phase aiguë et notifiées sur la fiche de DO). La létalité était comparable à celle observée les années précédentes (létalité comprise entre 9 et 12 % depuis 2013) (9).

Comme les années précédentes, la létalité était plus importante en présence (23 %) qu'en l'absence (9 %) de *purpura fulminans* ( $p < 10^{-3}$ ). Les données de létalité par âge et par séro groupe sont présentées dans le tableau 2. La létalité la plus faible était observée pour les IIM B (7 %) et la plus élevée pour les IIM W (27 %) (9).

**Tableau 2 : Létalité rapportée pour les cas d'infections invasives à méningocoque par groupe d'âge et par séro groupe, France entière, 2019 d'après Santé publique France, 2020 (9)**

	IIM (tous sérogroupes)		IIM B		IIM C		IIM W		IIM Y	
	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)	Nb cas	Décès n (%)
<1 an	65	6 (9%)	45	1 (2%)	1	-	13	4 (31%)	4	1
1-4ans	62	4 (6%)	43	2 (5%)	2	-	12	2 (17%)	2	-
5-14 ans	33	1 (3%)	24	-	0	-	3	1	1	-
15-24 ans	93	4 (4%)	54	-	10	1 (10%)	16	3 (19%)	13	-
25-59 ans	104	16 (15%)	48	5 (10%)	18	3 (17%)	22	8 (36%)	11	-
60 ans et +	102	24 (23%)	26	8 (31%)	23	3 (13%)	27	7 (26%)	23	6 (26%)
<b>Total</b>	<b>459</b>	<b>55 (12%)</b>	<b>240</b>	<b>16 (7%)</b>	<b>54</b>	<b>7 (13%)</b>	<b>93</b>	<b>25 (27%)</b>	<b>54</b>	<b>7 (13%)</b>

NB 1 : 50 cas avec évolution non renseignée considérés comme guéris dans les calculs de létalité

NB 2 : la létalité n'est calculée que pour les catégories dans lesquelles le dénominateur est supérieur à 10

#### 2.2.1.6. Confirmation du diagnostic et caractérisation des souches

En 2019, 454 cas ont été confirmés biologiquement dont 448 (98 %) par culture et/ou PCR. La culture (associée ou non à une PCR) a été réalisée pour 365 cas, soit 80 % des cas déclarés (9).

Les complexes clonaux (cc) des méningocoques invasifs ont été déterminés à partir des données de séquençage du génome entier par le Centre national de référence (CNR) des méningocoques et *Haemophilus influenzae* pour 358 cas (78 %), correspondant aux cas pour lesquels un isolat, un extrait d'ADN ou un échantillon positif lui ont été transmis. Les complexes clonaux les plus fréquents en 2019 étaient le cc11 (29 %), le cc32 (19 %), le cc41/44 (7,5 %) et le cc23 (9,5 %). Les souches du séro groupe B étaient hétérogènes et appartenaient à plusieurs complexes clonaux, alors que les souches des autres sérogroupes étaient plus homogènes et dominées par un complexe clonal majoritaire (Figure 10) (9). Comme les années précédentes, les méningocoques B appartenaient quasiment exclusivement aux cc32, cc41/44, cc269, cc213, cc461, cc162. Les souches de séro groupe C et W appartenaient en majorité au cc11, et les souches Y au cc23.

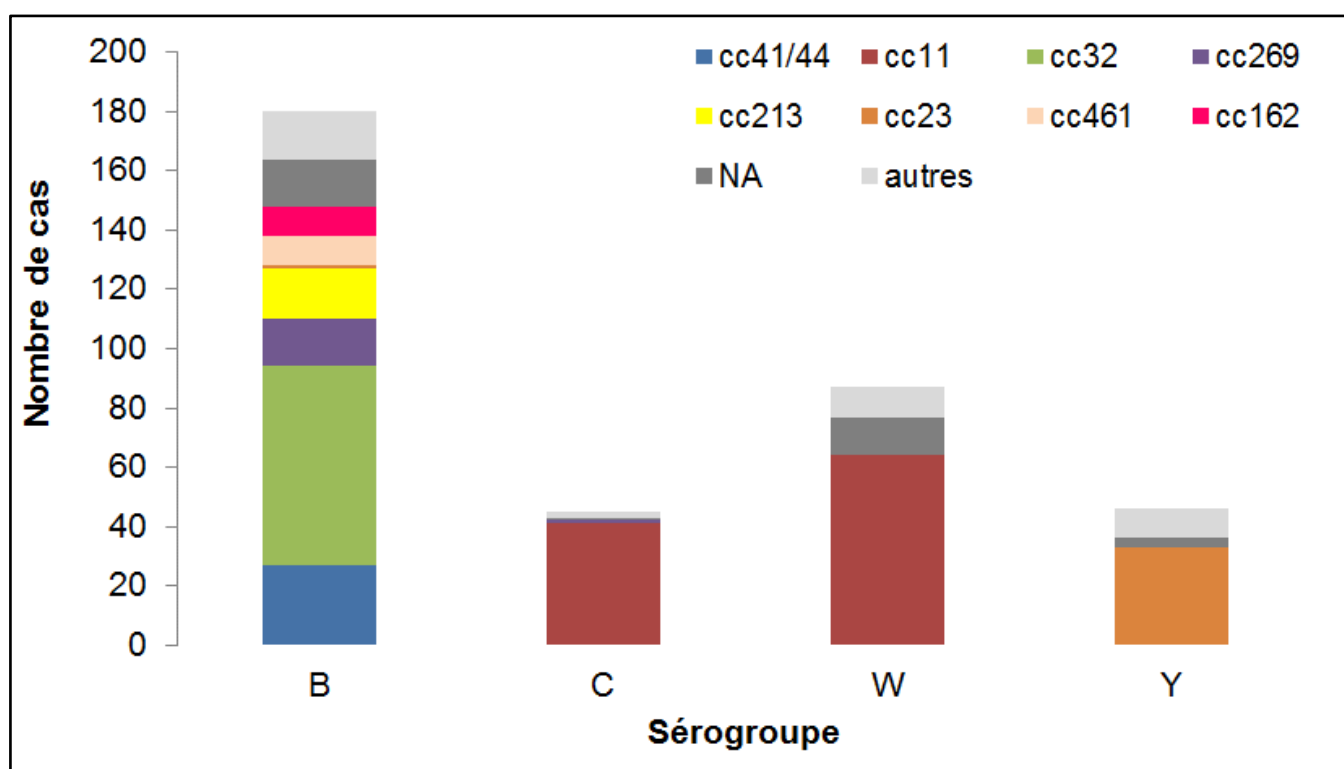


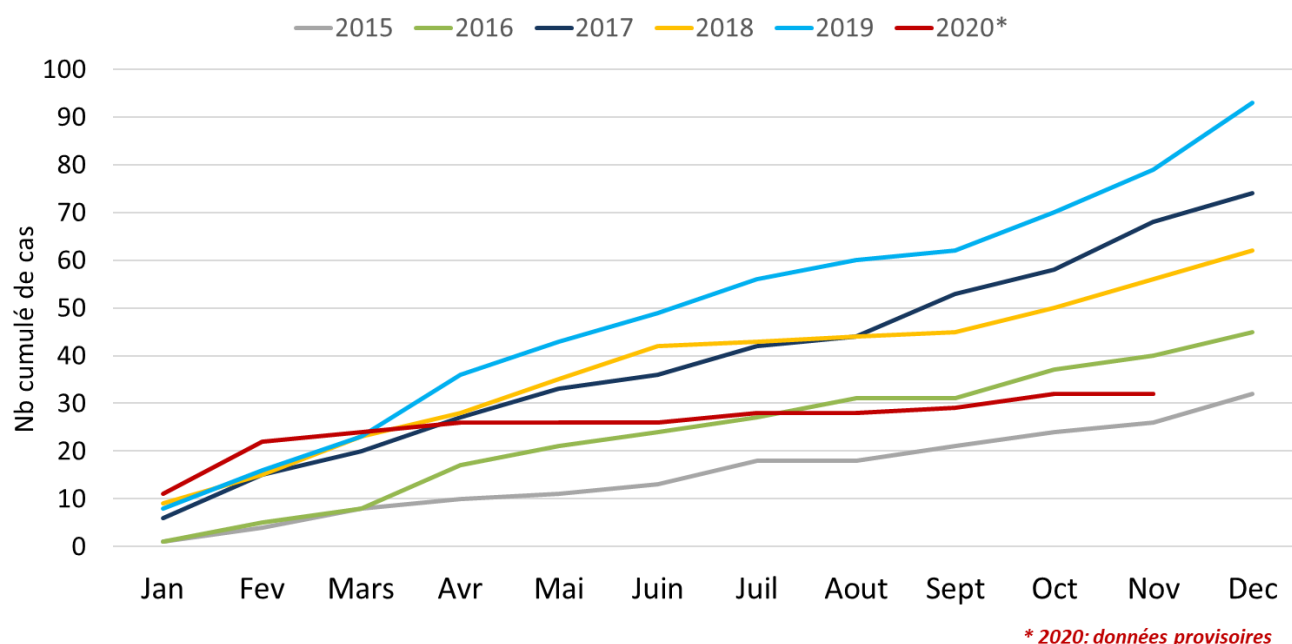
Figure 10 : Répartition des cas d'infections invasives à méningocoque notifiées selon les principaux complexes clonaux (Multi Locus Sequence Type) et les sérogroupe identifiés par le CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*, France entière, 2019 d'après Santé publique France, France, 2020 (9)

### 2.2.2. Évolution récente de l'épidémiologie en 2020

Cependant, les données préliminaires pour l'année 2020 montrent une chute du nombre de cas d'IIM à partir du mois d'avril 2020 par rapport aux années précédentes : 87 cas ont été déclarés entre les mois d'avril et novembre 2020 (vs. 239 cas pour la même période en 2018, 269 cas en 2019). La diminution concerne l'ensemble des sérogroupe (Tableau 3), et est particulièrement marquée pour le sérogroupe W, avec une rupture nette de l'augmentation des IIM W qui était observée jusqu'en 2019 (Figure 11). Cette diminution est le plus probablement liée au confinement instauré en France entre les mois de mars et de mai 2020, ainsi qu'au maintien des mesures recommandées à la population pour lutter contre l'épidémie de COVID-19 (distanciation, gestes barrières, port du masque) ayant un effet sur la transmission des autres pathogènes respiratoires. Cette évolution entraîne des incertitudes sur la situation épidémiologique future et sur les modifications de la stratégie vaccinale qu'elle ferait envisager.

**Tableau 3 : Nombre de cas d'IIM déclarés entre le 1er avril et le 30 novembre, France 2018-2020 (données provisoires pour l'année 2020)**

Année	Nb cas de d'IIM B, C, W, Y (déclarés d'avril à novembre)				
	IIM B	IIM C	IIM W	IIM Y	Total
2018	123	48	33	30	234
2019	144	27	53	29	253
2020*	57	10	7	4	78



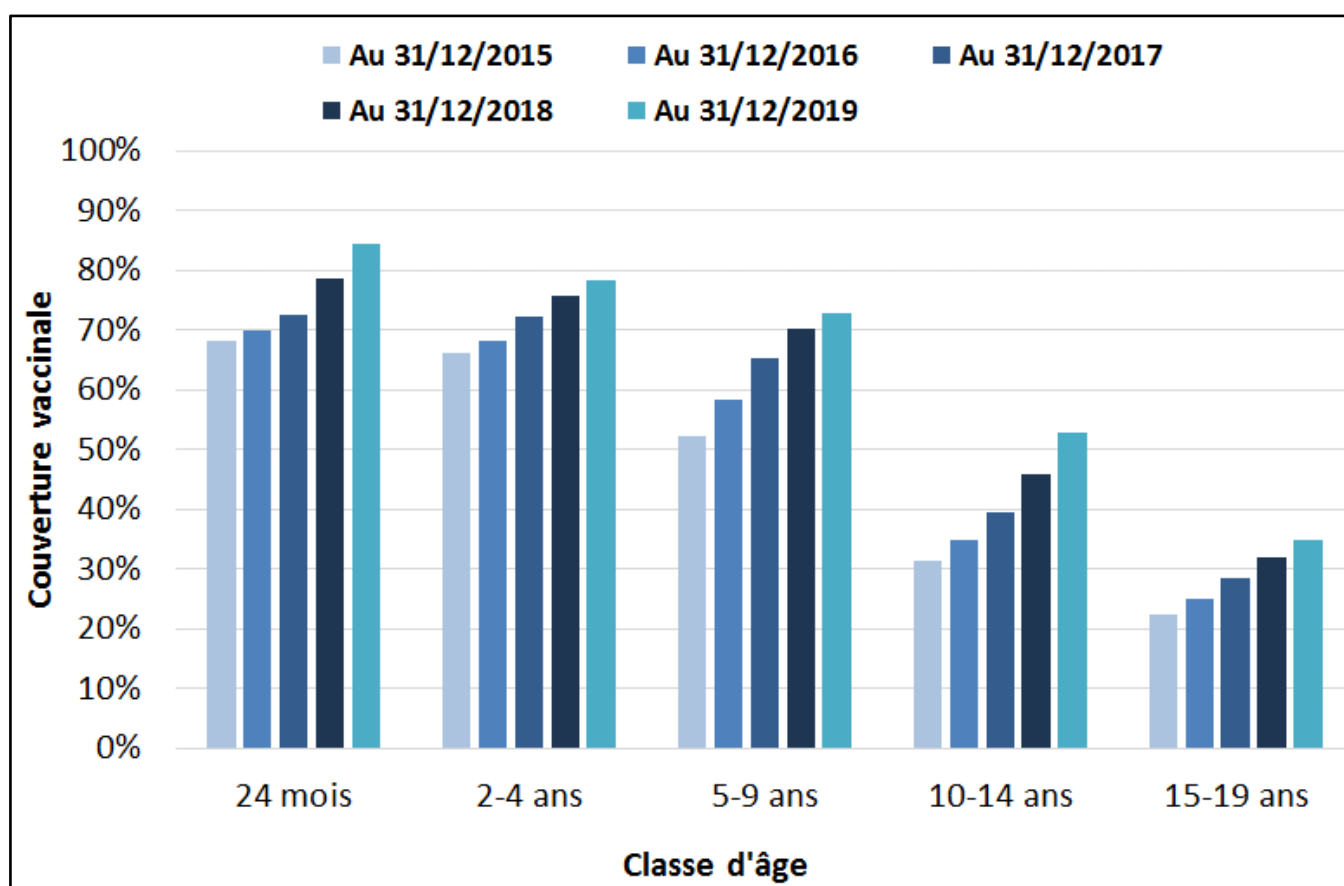
**Figure 11 : Nombre cumulé de cas d'infections invasives à méningocoque W, par mois, 2015-2020, France entière (données provisoires pour 2020)**

### 2.2.3. Évolution de la couverture vaccinale

La vaccination contre le méningocoque C est obligatoire pour tous les enfants nés depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018. Elle inclut deux doses de vaccin à l'âge de 5 mois et 12 mois.

La couverture vaccinale pour la 1<sup>ère</sup> dose avant l'âge de 8 mois a été estimée à 85 % chez les enfants nés au premier trimestre 2019 (vs. 76 % avant l'âge de 8 mois chez les enfants nés au premier trimestre 2018).

La couverture vaccinale était en progression dans les autres classes d'âge. Elle était de 85 % chez les enfants âgés de 2 ans, 78 % chez les enfants de 2-4 ans et 73 % chez les 5-9 ans. Elle était plus faible chez les adolescents, mais en nette progression par rapport aux années précédentes (53 % chez les 10-14 ans, 35 % chez les 15-19 ans) (Figure 12) (9).



**Figure 12 : Couverture vaccinale pour le méningocoque C dans les classes d'âge ciblées par la vaccination depuis 2010, France (source : SNDS-DCIR, données au 31/12/19) d'après Santé publique France, 2020 (9)**

#### 2.2.4. Suivi des échecs vaccinaux dans le contexte des IIM C

Le suivi des échecs vaccinaux dans le contexte des IIM C a été mis en place à la suite de l'introduction de la vaccination méningococcique C dans le calendrier vaccinal en 2010. En cas d'identification d'un cas d'IIM C chez un sujet antérieurement vacciné *via* la DO, l'ARS envoie au clinicien deux formulaires : un formulaire d'investigation biologique à destination du CNR, ainsi qu'un formulaire épidémiologique « Suivi d'un cas d'IIM C chez des patients antérieurement vaccinés », à compléter par le clinicien et renvoyer à l'ARS et SpF. En outre, tout échec vaccinal (confirmé par une sérologie) doit être déclaré au réseau des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Sur les 10 années de surveillance (2011-2020), 17 échecs vaccinaux ont été identifiés, dont 3 ont pu être classés par le CNR : 1 cas primaire (manque d'efficacité initiale du vaccin) et 2 cas secondaires (baisse progressive de la réponse immunitaire). Pour les 14 autres cas, la distinction entre échec primaire et secondaire est difficile à établir car en majorité, un seul prélèvement réalisé à l'admission et souvent sous antibiothérapie a été envoyé au CNR, empêchant la réalisation des tests d'activité bactéricide du sérum (SBA). En l'absence d'un 2<sup>ème</sup> prélèvement 1 mois après l'admission, il est difficile de conclure formellement. Toutefois, pour huit de ces cas d'échec, l'absence des IgG anti-C et/ou un titre de hSBA (test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément humain) inférieur à 4 à l'admission sont en accord avec un déclin du taux d'anticorps bactéricides environ 5 ans après la vaccination, correspondant plutôt à des échecs secondaires, mais sans toutefois pouvoir le certifier.

Le délai de survenue de l'IIM C depuis la vaccination était connu pour 16 cas : il est en moyenne de 4,3 ans, identique à la médiane, avec des extrêmes allant de 1 à 7 ans (Source SpF et CNR, données non publiées).

Il faut noter que, compte tenu de l'âge de survenue de ces cas, un rappel de vaccination méningococcique C à l'adolescence n'aurait pas empêché ces échecs vaccinaux.

### 2.2.5. Conclusions

En 2019, 459 cas d'IIM ont été déclarés en France, dont 449 avec un sérotype caractérisé : 240 (53 %) cas de sérotype B, 93 (21 %) cas de sérotype W, 54 (12 %) cas de sérotype C, 54 (12 %) cas de sérotype Y, et 8 (2 %) cas dus à un autre sérotype. Avec 55 décès, la létalité était de 12 % et elle était comparable aux années précédentes<sup>1</sup>.

L'incidence se situe dans les fluctuations observées les années précédentes. Toutefois, les tendances sont différentes selon le sérotype. En particulier, le nombre de cas d'IIM C a chuté, tandis que le nombre de cas d'IIM W a présenté une tendance à la hausse en 2019.

Concernant les IIM C, la baisse est remarquable chez les nourrissons et les jeunes enfants, témoignant de l'impact des recommandations du HCSP en 2016 avec la vaccination du nourrisson à 5 mois suivie d'un rappel à 12 mois avec le vaccin NEISVAC<sup>2</sup> et de l'obligation vaccinale mise en œuvre en 2018. L'incidence a également chuté chez les 5-14 ans et a fortement diminué chez les 15-24 ans. Ces diminutions sont probablement liées à l'augmentation de la couverture vaccinale du vaccin contre le méningocoque C pour l'ensemble des enfants et adolescents au cours des dernières années. Enfin, une diminution a également été observée chez les adultes de 25-64 ans pour la deuxième année consécutive. Cette tendance pourrait être liée à un changement du cycle des IIM C, mais elle reflète plus probablement la mise en place d'une immunité de groupe induite par l'amélioration de la couverture vaccinale des enfants et adolescents. L'impact de la vaccination se traduit par une incidence plus faible de la maladie, et également par une diminution de la mortalité liée aux IIM C avec 7 décès liés à des IIM C rapportés en 2019 (contre 21 en 2017 et 11 en 2018).

L'année 2019 est également marquée par une reprise de l'augmentation des IIM W, qui devient donc le deuxième sérotype le plus fréquent en France. L'augmentation observée depuis 2015 est particulièrement notable chez les jeunes enfants (y compris les nourrissons âgés de moins d'un an), les jeunes adultes et les personnes âgées de 65 ans et plus. La létalité associée aux IIM W restait élevée en 2019 (25 décès, soit 27 %), et bien supérieure à celle observée pour les autres sérotypes. Les souches rattachées à la branche « South American/UK » restaient majoritaires avec une petite diminution de la part relative de souches UK-2013 et une augmentation des souches Original UK par rapport aux années précédentes. D'autre part, l'émergence d'un nouveau complexe clonal, caractérisé par les souches du ST-9316, est préoccupante et la diffusion de ces souches reste suivie avec attention. Les souches UK-2013 ont été à l'origine de plusieurs phénomènes épidémiques ou hyperendémiques au cours des dernières années, en particulier parmi les étudiants. Le foyer d'hyperendémie caractérisé dans l'Essonne

1 Santé publique France, Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae* - Institut Pasteur Paris. Les infections invasives à méningocoques en 2019. Saint-Maurice : SPF; 2020.

<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/288813/2762761>

2 Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. NEISVAC, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique polysidique du groupe C (conjugué, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis : ANSM; 2019. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69261547&typedoc=R&ref=R0334206.htm>

en 2019 illustre une nouvelle fois le potentiel de transmission de ce variant dans la population des jeunes adultes<sup>3</sup>.

Concernant les IIM Y, l'incidence était comparable aux années précédentes avec une prédominance de cas rapportés parmi les personnes âgées. Enfin, 7 cas d'IIM dus au séro groupe X ont été rapportés en 2019 (vs. entre 0 et 3 cas les années précédentes). Ce séro groupe, comme le séro groupe A, est assez rare en France, mais est plus fréquent dans les pays d'Afrique subsaharienne (2<sup>e</sup> séro groupe le plus fréquent en 2019 dans les pays de la ceinture africaine de la méningite). Les 7 cas rapportés en France résidaient dans des régions différentes et aucun regroupement de cas n'a été identifié. Les souches du séro groupe X responsables de ces cas (à l'exception d'un cas) n'appartenaient pas au même génotype que les souches isolées dans les pays de la ceinture africaine de méningite.

Les données préliminaires pour l'année 2020 montrent une chute du nombre de cas d'IIM à partir du mois d'avril 2020 par rapport aux années précédentes : 87 cas ont été déclarés entre les mois d'avril et novembre 2020 (vs. 239 cas pour la même période en 2018, 269 cas en 2019). La diminution concerne l'ensemble des séro groupes et est particulièrement marquée pour le séro groupe W, avec une rupture nette de l'augmentation des IIM W qui était observée jusqu'en 2019. Cette diminution est le plus probablement liée au confinement instauré en France entre les mois de mars et de mai 2020, ainsi qu'au maintien des mesures recommandées à la population pour lutter contre l'épidémie de COVID-19 (distanciation, gestes barrières, port du masque) ayant un effet sur la transmission des autres pathogènes respiratoires.

Le CNR des méningocoques (Institut Pasteur) a également rapporté une forte diminution des prélèvements et souches adressés, et en particulier pour les IIM C et IIM W par les laboratoires hospitaliers. Les mesures sanitaires peuvent avoir un impact plus important sur la transmission des souches hyperinvasives comme les souches du séro groupe W qui sont associées à une forte transmission mais un portage court. Il est noté que l'impact observé sur le méningocoque B était moindre. Pour la période du 1<sup>er</sup> mars au 15 septembre, le nombre de cas d'IIM B a diminué de 54 % entre 2019 et 2020, alors que le nombre de cas d'IIM W a diminué de 87 %. Les souches de séro groupe B sont plus diverses avec davantage de génotypes non hyper-invasifs qui peuvent être portés plus longtemps (données provisoires pour 2020).

**L'évolution des IIM au cours des prochaines années reste sujette à de fortes incertitudes, en raison du maintien des recommandations visant à prévenir la transmission de la COVID-19, et de leur impact possible sur la transmission des méningocoques. L'effet des mesures de contrôle passées pourrait être observé pendant plusieurs mois et il est possible que certaines souches disparaissent naturellement. Cependant, une reprise de la transmission pourrait également être observée. Ainsi, compte-tenu de la diminution importante de l'incidence des IIM observée en 2020 et des incertitudes sur la situation épidémiologique future, il paraît opportun de reporter les recommandations sur la révision de la stratégie de vaccination méningococcique par les vaccins tétravalents.**

<sup>3</sup> Santé publique France, Centre national de référence des méningocoques et Haemophilus influenzae - Institut Pasteur Paris. Les infections invasives à méningocoques en 2019. Saint-Maurice: SPF; 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/288813/2762761>

## 3. Les vaccins méningococciques conjugués

### 3.1. Généralités et rappels sur les vaccins méningococciques disponibles en France

Actuellement, quatre vaccins méningococciques conjugués disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France (Tableau 4) dont deux vaccins monovalents ciblant le séro groupe C (MENJUGATE 10 µg et NEISVAC) et deux vaccins tétravalents ciblant les sérogroupes A, C, W et Y (MENVEO et NIMENRIX). Les populations éligibles et la posologie diffèrent selon les vaccins.

En outre, une demande d'AMM est en cours d'évaluation au niveau européen pour un nouveau vaccin tétravalent conjugué à l'anatoxine tétanique MENQUADFI (Sanofi Pasteur) indiqué chez les nourrissons à partir de 12 mois. Ce vaccin a reçu le 18 novembre 2020 une AMM par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et une demande en vue de l'évaluation selon la procédure RECOVAC a été déposée à la CTV.

Les vaccins conjugués offrent l'avantage, par rapport aux vaccins non conjugués, d'une réponse immune 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. Aucun vaccin méningococcique non conjugué n'est plus commercialisé en France et leur utilisation n'est plus recommandée du fait de l'induction d'une hyporéactivité risquant d'obérer la réponse immune ultérieure à une vaccination par un vaccin méningococcique conjugué. De plus, les vaccins non conjugués n'agissent pas sur le portage et de ce fait n'induisent pas d'immunité de groupe (3).

La durée de protection conférée par les vaccins méningococciques conjugués monovalents C ou quadrivalents ACWY et la nécessité de rappels ne sont pas établies selon les données des AMM. 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). Sur la base de la baisse progressive des taux d'anticorps bactéricides sériques post-vaccinaux avec le temps et de la persistance dans la durée du risque d'infection, le HCSP a recommandé en 2016 qu'une vaccination de rappel tétravalente ACWY conjuguée soit effectuée tous les cinq ans chez les sujets à risque élevé et durable d'IIM (3).

**Tableau 4 : Les vaccins méningococciques conjugués dirigés contre les sérogroupes C ou ACWY disponibles en France**

Sérogroupes	Vaccins	Indications	Dates d'AMM	Prix public TTC
Vaccins monovalents (séro-groupe C)	MENJUGATE 10 µg (GSK Vaccines), conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (4)	A partir de 2 mois	1ère autorisation en 2001	19,79€
	NEISVAC (Pfizer), conjugué à l'anatoxine tétanique (5)	A partir de 2 mois	1ère autorisation en 2003, modification d'AMM en 2015 (passage d'un schéma de 2 doses à un schéma à 1 dose pour la primovaccination chez le nourrisson à partir de l'âge de 4 mois)	19,79€
Vaccins tétravalents (séro-groupes ACWY)	MENVEO (GSK Vaccines), conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (6)	A partir de 2 ans	1ère autorisation en 2010 (chez l'adulte et l'enfant à partir de 11 ans), extension d'indication en 2012 (chez les enfants entre 2 et 10 ans)	40,50€
	NIMENRIX (Pfizer), conjugué à l'anatoxine tétanique (7)	A partir de 6 semaines	1ère autorisation en 2012 (chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson à partir de 12 mois), extension d'indication en 2016 (chez les nourrissons à partir de 6 semaines)	40,50€
	MENQUADFI (Sanofi Pasteur), conjugué à l'anatoxine tétanique (10)	A partir de 12 mois	18 novembre 2020 : 1ère autorisation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Une demande en vue de l'évaluation selon la procédure RECOVAC a été déposée à la HAS.	

**Le vaccin MENJUGATE** est un vaccin méningococcique monovalent C, conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae*. Il a obtenu une première AMM en France le 7 août 2001. Chez le nourrisson de 2 à 12 mois, le schéma vaccinal comporte deux doses, administrées avec un intervalle d'au moins deux mois entre les doses, suivies d'1 dose de rappel dans la deuxième année de vie. Chez l'enfant de plus d'1 an, l'adolescent et l'adulte, il est administré en une injection unique (4).

Composition :

1 dose (0,5 ml) contient

Oligoside de *Neisseria meningitidis* groupe C (souche C11).....10 microgrammes

conjugué à la Protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae*.....12,5-25,0 microgrammes

Adsorbé sur Hydroxyde d'aluminium..... 0,3 à 0,4 mg Al<sub>3</sub>+

1CRM-197 (Cross Reacting Material 197)

**Le vaccin NEISVAC** est un vaccin méningococcique monovalent C, conjugué à l'anatoxine tétanique. Il a obtenu une première AMM en France en 2003, avec une extension en 2015 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 (5).

Composition :

1 dose (0,5 ml) contient :

Polyoside (de-O-acétylaté) de <i>Neisseria meningitidis</i> , groupe C (souche C11) :	10 microgrammes
conjugué à l'anatoxine tétanique	10-20 microgrammes
Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,5 mg Al <sup>3+</sup> ).	

**Le vaccin MENVEO** est un vaccin méningococcique tétravalent A, C, W, Y conjugué à la protéine CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (MenACWY-CRM). Il a obtenu le 15 mars 2010 une AMM européenne pour l'immunisation active des adolescents (âgés de plus de 11 ans) et des adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W et Y, pour prévenir la maladie invasive. Le vaccin MENVEO a obtenu le 24 avril 2012 une extension de son AMM européenne aux enfants de 2 à 10 ans. Le schéma recommandé comporte l'administration d'une seule dose. Les dernières données disponibles pour MENVEO en termes d'immunogénicité, de durée de protection et de co-administration sont présentées dans le paragraphe 3.4.1 (6).

Composition :

Une dose (0,5 ml de vaccin reconstitué) contient :

- Initialement contenu dans la poudre :

Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe A :	10 microgrammes
--	-----------------

Conjugué à la protéine CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> :	16,7 - 33,3 microgrammes
---	--------------------------

- Initialement contenu dans la solution :

Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe C :	5 microgrammes
--	----------------

Conjugué à la protéine CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> :	7,1 - 12,5 microgrammes
---	-------------------------

Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe W :	5 microgrammes
--	----------------

Conjugué à la protéine CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> :	3,3 - 8,3 microgrammes
---	------------------------

Oligoside de <i>Neisseria meningitidis</i> du groupe Y :	5 microgrammes
--	----------------

Conjugué à la protéine CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> :	5,6 - 10,0 microgrammes
---	-------------------------

**Le vaccin NIMENRIX** est un vaccin méningococcique tétravalent A, C, W, Y conjugué à l'anatoxine tétanique. Il a obtenu une première autorisation le 20 avril 2012 pour l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y uniquement dans la population des sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoques. L'AMM de NIMENRIX a ensuite été étendue aux nourrissons âgés de 6 semaines à 1 an en décembre 2016, avec un schéma de primovaccination à 2 doses administrées en respectant un intervalle de 2 mois entre les deux doses et une dose de rappel à l'âge de 12 mois. Un dossier a été déposé par le fabricant en mai 2020 pour une modification de la posologie chez le nourrisson visant à administrer à partir de l'âge de

6 mois une seule dose de primovaccination suivie d'un rappel à l'âge de 12 mois en respectant un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière vaccination par NIMENRIX (7).

Composition :

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient :

Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe A <sup>1</sup>	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe C <sup>1</sup>	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe W <sup>1</sup>	5 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe Y <sup>1</sup>	5 microgrammes

<sup>1</sup> Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice 44 microgrammes

**Le vaccin MENQUADFI** est un vaccin méningococcique tétravalent A, C, W, Y conjugué à l'anatoxine tétanique. Ce vaccin a reçu le 18 novembre 2020 une AMM par l'EMA et une demande en vue de l'évaluation selon la procédure RECOVAC a été déposée à la CTV. Il est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y, avec un schéma de vaccination à 1 dose quel que soit l'âge (10).

Composition :

Une dose (0,5 ml) contient :

Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe A <sup>1</sup>	10 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe C <sup>1</sup>	10 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe W <sup>1</sup>	10 microgrammes
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe Y <sup>1</sup>	10 microgrammes

<sup>1</sup>Conjugué à l'anatoxine tétanique en tant que protéine vectrice 55 microgrammes

**Tableau 5 : tableau récapitulatif des vaccins et sigles utilisés dans le rapport**

vaccin méningococcique monovalent C, conjugué	MenC MCC
vaccin méningococcique tétravalent A, C, W, Y conjugué	MenACWY MCV4
vaccin méningococcique tétravalent A, C, W, Y polyosidique non conjugué	MenACWY-PS
MENJUGATE	MenC-CRM MCC-CRM
NEISVAC	MenC-TT MCC-TT

MENVEO	MenACWY-CRM MCV4-CRM
NIMENRIX	MenACWY-TT MCV4-TT
MENACTRA (non commercialisé en France)	MenACWY-DT MCV4-DT
Le vaccin MENQUADFI est toujours nommé sous son nom commercial, sans sigle	

## 3.2. Données de vente et de remboursement

### Les caractéristiques des bases de données

#### GERS-Officine

Le GIE GERS est un groupement d'intérêt économique créé par les entreprises du médicament. Plus de 90% des laboratoires pharmaceutiques sont adhérents et les données recueillies sont exhaustives de ces adhérents. Les données concernent le 'Sell in' c'est-à-dire toutes spécialités pharmaceutiques livrées aux officines dans la France métropolitaine et DOM-TOM.

Les données recueillies ne concernent que les laboratoires et grossistes adhérents et correspondent au 'sell in' des officines. Il ne s'agit pas de données de délivrance/dispensation et en aucun cas, ces données ne permettent de faire un suivi longitudinal des patients.

#### Medic'AM/ AMELI

Medic'AM est une base de données de l'assurance maladie qui contient des informations détaillées sur les médicaments remboursés par l'ensemble des régimes d'assurance maladie, en France entière. Les données ont été extraites de la base de Médic'AM labellisée, qui permet une sélection des données par classe ATC ou code CIP.

Les données ne concernent que les spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursées et pour lesquelles une demande de remboursement a été faite.

### Sélection des spécialités

La sélection des vaccins méningococciques est basée sur la classe ATC : J07AH07. Les vaccins ont été classés en 2 catégories :

- Vaccins tétravalents : NIMENRIX, MENVEO.
- Vaccins monovalents : MENJUGATE, MENJUGATE KIT, MENINGITEC, NEISVAC. Lors de l'analyse, les données des spécialités MENJUGATE KIT et MENJUGATE ont été regroupées sous MENJUGATE.

Période d'étude : janvier 2010 à décembre 2019.

### Résultats :

#### Les vaccins monovalents (Figure 13)

Le vaccin NEISVAC est commercialisé depuis décembre 2003 et inscrit sur la liste des spécialités remboursable depuis février 2010. La commercialisation et l'inscription sur la liste des spécialités remboursées du vaccin MENJUGATE a eu lieu simultanément fin septembre 2015. MENJUGATE KIT est en arrêt de commercialisation depuis avril 2016, son AMM a été abrogée en mars 2017 et la radiation de la liste des spécialités remboursables a été effective en août 2018. Le vaccin MENINGITEC est en arrêt de commercialisation depuis fin septembre 2014 et son AMM a été archivée le 26 septembre 2017. Néanmoins, il reste inscrit sur la liste des spécialités remboursable jusqu'en janvier 2025.

### **Données du GERS Officine :**

En 2019, le nombre de boîtes vendues aux officines était de plus 1,7 million. Entre 2010 et 2016, le nombre de boîtes de vaccins a décru de 53% c'est-à-dire de 1,8 million à 850 000 boîtes vendues par an. Depuis 2017, après la recommandation de décembre 2016, les vaccins monovalents vendus ont repris une croissance avec une augmentation de 47% entre 2017 et 2019.

Plus précisément, NEISVAC, en 2019, était le vaccin le plus vendu avec plus de 1,6 million de boîtes annuelles soit 98% des dispensations, les vaccins MENJUGATE et MENJUGATE KIT représentaient 2% des ventes avec 37 000 boîtes vendues. Depuis 2010, le nombre de boîtes vendues des vaccins MENJUGATE, MENJUGATE KIT a diminué de 37% au profit du vaccin NEISVAC qui a augmenté de 275%. En ce qui concerne MENINGITEC, le nombre de boîtes vendues dans les officines n'a cessé de diminuer de 1,3 million en 2010 à moins de 500 000 en 2014, année de l'arrêt de sa commercialisation (site de l'ANSM). Depuis 2015, aucune donnée de vente n'a été retrouvée.

### **Données de l'Assurance Maladie (Medic'AM) :**

En 2019, le nombre de boîtes de vaccins remboursées était de plus de 1,7 million de boîtes. De même que les données du GERS, le nombre de boîtes remboursées a décru entre 2010 et 2016 de 45% c'est-à-dire de 1,6 million à 900 000 boîtes remboursées. Depuis 2017, la croissance a repris avec une augmentation de 48% de boîtes remboursées par l'assurance maladie.

En 2019, le vaccin NEISVAC était le plus remboursé par l'assurance maladie avec plus 1,6 million de boîtes et représentait plus de 95% des vaccins monovalents remboursés. Les vaccins MENJUGATE, MENJUGATE KIT représentaient les 5% restant avec plus de 100 000 boîtes remboursées.

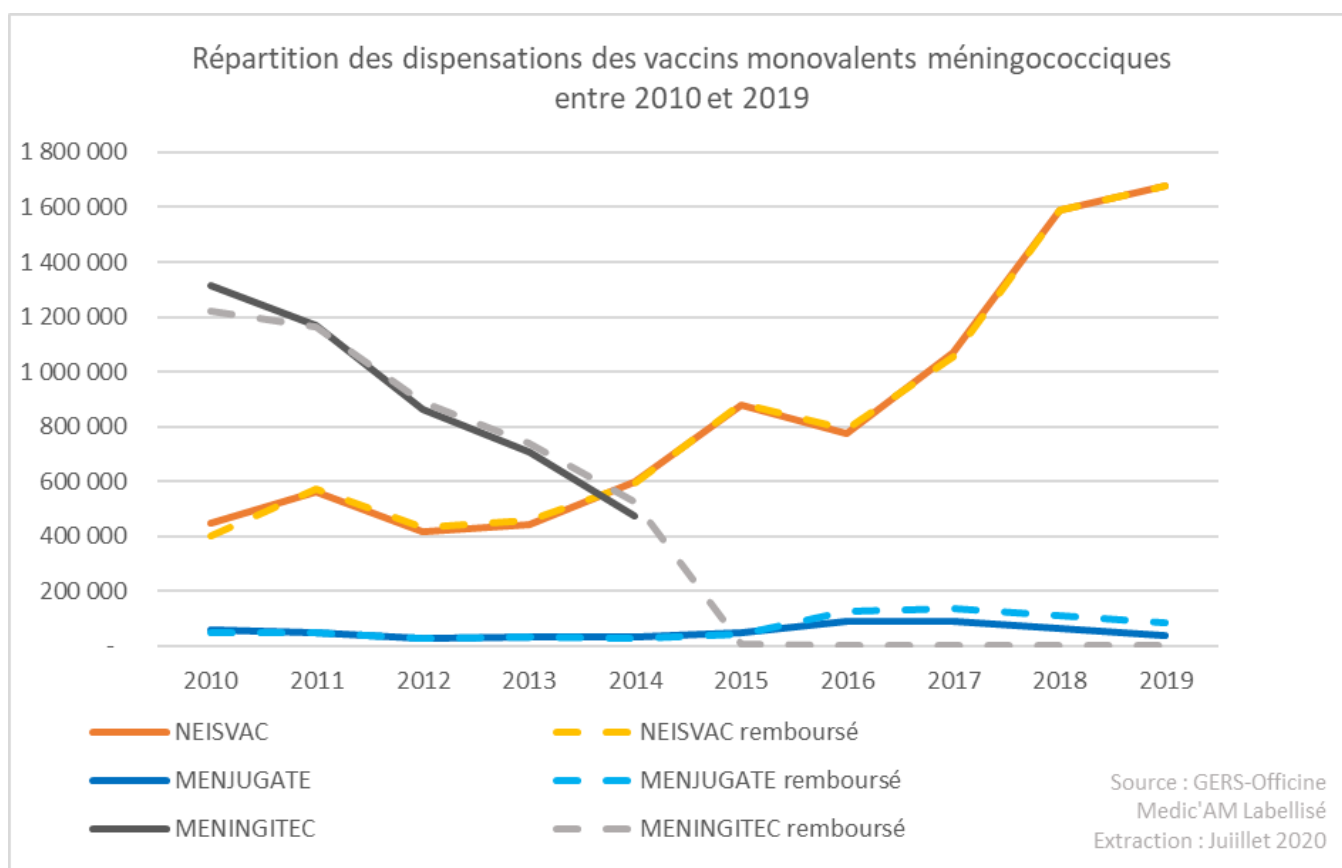
Pour le vaccin MENINGITEC, entre 2010 et 2014, le nombre de boîtes remboursées a diminué passant de 1,2 million de boîtes à 500 000. Depuis 2015 et jusqu'en 2019, quelques boîtes ont été remboursées passant de 8000 boîtes en 2015 à moins de 50 en 2019.

### **Mise en perspective :**

Concernant le vaccin MENINGITEC, les différences de données entre les deux bases peuvent être expliquées par les raisons suivantes. Selon le site de l'ANSM, le vaccin MENINGITEC a été commercialisé jusqu'à fin 2014 par l'exploitant, ce qui explique les données de ventes du GERS. Cependant son AMM ayant été archivée fin 2017, les stocks du vaccin détenus dans les officines ont pu être écoulés durant cette période et jusqu'à sa date de péremption. Nous pouvons supposer que les données issues de Medic'AM correspondent à l'écoulement des stocks restants.

Concernant les autres vaccins monovalents, l'analyse des deux sources de données montre des évolutions similaires. En effet, en 2010, NEISVAC a été inscrit sur la liste des spécialités remboursables et la mise à disposition du vaccin monovalent MENJUGATE dans les officines a été simultanée à l'inscription

sur la liste des spécialités remboursables. Par conséquent, la majorité des ventes des vaccins monovalents effectuées en officine ont été remboursées par l'AM.



**Figure 13 : Répartition des dispensations des vaccins monovalents méningococciques entre 2010 et 2019**

### Les vaccins tétravalents (Figure 14)

Selon la liste de l'ANSM, l'AMM du vaccin MENVEO a été octroyée en mars 2010. Il est mis à disposition à partir de juin 2010, et en janvier 2011, il est inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités. Depuis 2015, la spécialité est inscrite sur la liste des spécialités remboursables.

Le vaccin NIMENRIX est commercialisé depuis 2013. Depuis 2015, il est inscrit sur la liste des spécialités remboursables par l'Assurance Maladie.

### Données du GERS Officine

Selon les données du GERS Officine, en 2019, 68 000 boîtes de vaccins méningococciques tétravalents ont été dispensées en officines (versus 3 000 en 2010). Depuis le remboursement en 2015, les dispensations de NIMENRIX ont augmenté de plus de 1000% et de 7% pour MENVEO.

### Données de l'Assurance Maladie (Médic'AM)

Selon les données d'Ameli, en 2019, le nombre de boîte de vaccins remboursées était de plus de 54 000 boîtes. De même que les données du GERS, le nombre de boîtes remboursées a augmenté entre 2015 et 2019 de plus de 3000% pour NIMENRIX et plus 400% pour MENVEO.

## Mise en perspective

Avant 2015, les vaccins tétravalents n'étant pas remboursés, les dispensations réalisées dans les officines restaient à la charge du patient. Depuis le remboursement, même si la plupart des vaccins sont remboursés, il semble qu'une partie des dispensations des vaccins tétravalents ne soit pas présentée au remboursement. Cette différence peut s'expliquer par les recommandations actuelles qui préconisent l'utilisation de ces vaccins pour les voyageurs.

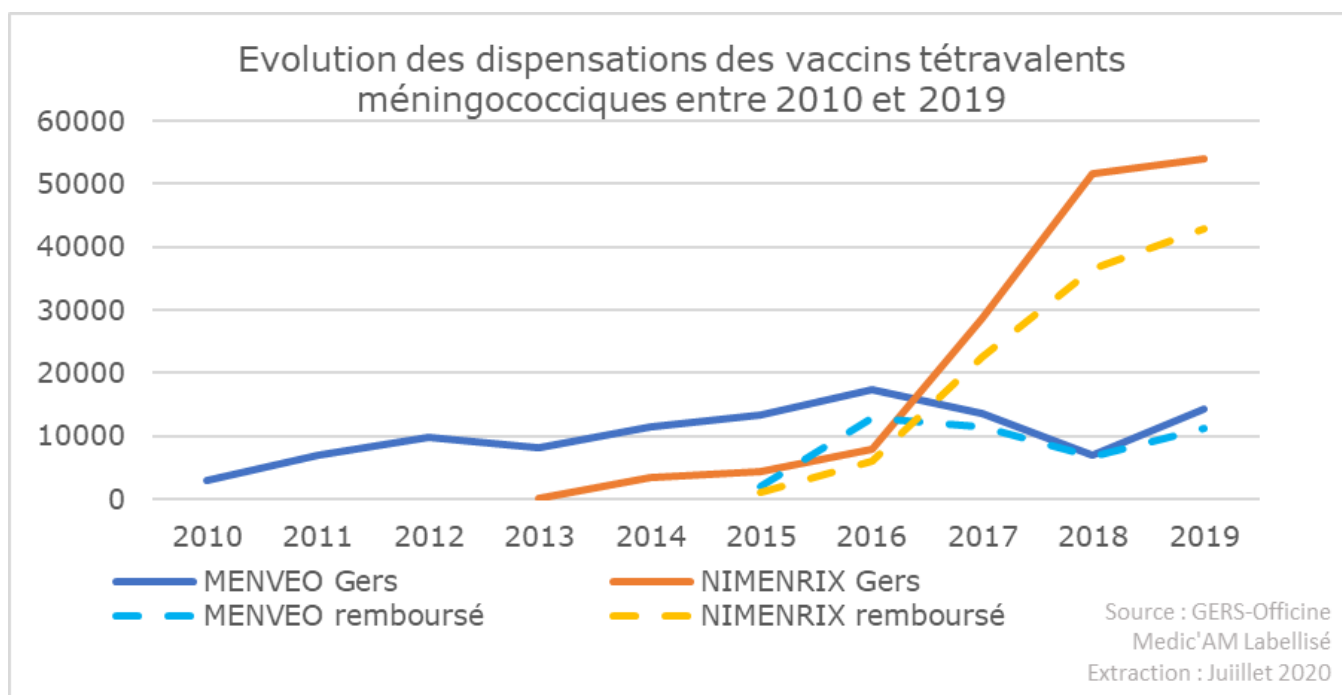


Figure 14 : Évolution des dispensations des vaccins tétravalents méningococciques entre 2010 et 2019

### 3.3. Efficacité et impact

Plusieurs études publiées après 2016 ont évalué l'impact et l'efficacité de différents vaccins méningococciques conjugués sur l'incidence des IIM A, C, W et Y.

**En Europe**, il y a eu dans de nombreux pays une augmentation de l'incidence des IIM du sérotype C (IIM C) à la fin des années 1990, liée principalement à la circulation du clone hypervirulent ST-11. Quatorze pays européens ont par la suite successivement introduit le vaccin méningococcique C conjugué (MCC) dans leur programme de vaccination chez l'enfant, commençant par le Royaume Uni en 1999. En 2011, le vaccin méningococcique quadrivalent conjugué (MCV4) a été introduit au Royaume Uni, en Grèce, en Autriche et en République Tchèque. L'épidémiologie des IIM dans les pays de l'UE pendant la période 2004-2014 a été suivie par le European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) qui assure la coordination de la surveillance des IIM en Europe (11). Cette surveillance a permis de comparer les évolutions selon la période d'introduction du MCC.

Les données de 25 pays ont été analysées. Concernant les cas d'IIM C, il y a eu une baisse de 10,2 % du taux de notification dans les pays ayant introduit la vaccination MCC avant 2004 (MCC pré-2004) et de 8,8 % dans les pays ayant introduit la vaccination MCC entre 2004 et 2014 (MCC 2004-2014). Il n'y a eu aucune évolution significative dans les pays sans vaccination MCC. En 2014, le sérotype C

représentait 6,2 % des IIM dans les pays MCC pré-2004, 23,4 % dans les pays MCC 2004-2014 et 27,6 % dans les pays sans MCC (différence statistiquement significative).

**Dans les pays ayant introduit la vaccination MCC avant 2004 le taux de notification des cas d'IIM C parmi les 1-4 ans a baissé de 19,3 % par an. Des baisses significatives ont été observées dans tous les groupes d'âges de moins de 15 ans. Dans les pays ayant introduit la vaccination MCC 2004 et 2014, il y a eu des baisses significatives des IIM dues au séro groupe C dans tous les groupes d'âges de moins de 25 ans, notamment de 17,5 % parmi les 1-4 ans. Il n'y a pas eu d'évolution significative des IIM dues aux sérogroupes B, W ou Y dans les différents groupes d'introduction du MCC. Il faut cependant noter que la baisse du séro groupe C peut ne pas être directement attribuée à la seule vaccination.** En Allemagne par exemple, le taux de notification était déjà en baisse avant l'introduction de la vaccination. L'âge médian des cas liés au séro groupe C était le plus élevé dans les pays MCC pré-2004 et le plus bas dans les pays sans MCC, mettant en évidence le décalage vers les âges plus élevés après introduction de la vaccination dans certains pays.

**En Finlande**, où les vaccins méningococciques conjugués n'ont pas été introduits dans le programme de vaccination, de 1995 à 2014, l'incidence annuelle globale des IIM est passée de 0,88 cas/100 000 en 1995 à 0,07 cas/100 000 en 2014, soit une décroissance annuelle de 9 %. La baisse a été observée dans toutes les tranches d'âge sauf chez les moins de 2 ans et les plus de 65 ans. Elle était de 6 % chez les 2-4 ans, de 8 % chez les 5-17 ans, de 10 % chez les 18-49 ans et de 12 % chez les 50-64 ans (12).

**En Angleterre**, les IIM W ont rapidement augmenté dans les années 2010, passant de 22 cas en 2009-2010 à 218 cas en 2015-2016, avec un pic à 225 cas en 2016-2017 (Tableau 5 et Tableau 6). En réponse à cette augmentation, à partir de septembre 2015 (Figure 15), le vaccin méningococcique quadrivalent ACWY conjugué (MCV4) a remplacé le vaccin monovalent méningococcique C conjugué pour la vaccination des adolescents de 13-14 ans, avec un programme de rattrapage pour les 14-18 ans et les jeunes adultes jusqu'à 25 ans entrant à l'université. Les vaccins utilisés lors de cette campagne ont été MenACWY-CRM197 (MENVEO) et MenACWY-TT (NIMENRIX), puis NIMENRIX exclusivement à partir de décembre 2016. Une étude de l'efficacité vaccinale a été menée en 2016 chez des jeunes adultes sortant de l'école en 2015-2016 (13). En juin 2016, la couverture vaccinale chez ces sujets était de 36,6 %. Pendant les 12 premiers mois du programme de vaccination, il y a eu 6 cas d'IIM W (tous non vaccinés) parmi les 650 000 adolescents sortant de l'école, comparé avec une projection sans le programme de vaccination de 19,4 cas, soit une réduction de 69 % (IC95 % 18 %–88 %) par rapport au nombre attendu (Figure 16). L'efficacité de la vaccination était estimée à 100 % mais avec des intervalles de confiance à 95 % larges (de – 47 % à 100 %) en raison des faibles effectifs de cas. Le vaccin méningococcique B 4CMenB (Bexsero) a été ajouté au programme de vaccination national chez les enfants en septembre 2015. À la différence des vaccins méningococciques polysaccharidiques conjugués, le vaccin 4CMenB n'est pas spécifique de la capsule et a le potentiel d'offrir une plus large protection contre d'autres souches de méningocoques que le séro groupe B. Les anticorps d'enfants vaccinés par le 4CMenB ont montré une activité bactéricide importante en hSBA contre la souche hypervirulente W ST-11 (14). Ceci est cohérent avec la baisse des cas d'IIM W observée chez les enfants (13).

**Tableau 5 : Évolution du nombre de cas d'IIM en Angleterre par année épidémiologique (juillet – juin), selon les sérogroupes d'après Public Health England, 2019 (15)**

Année épidémiologique	Sérogroupe capsulaire					
	B	C	W	Y	Autres	Total
2009/2010	751	17	22	57	11	858
2010/2011	844	22	36	84	23	1009
2011/2012	587	29	30	77	7	730
2012/2013	595	33	55	75	11	769
2013/2014	424	27	95	83	7	636
2014/2015	418	29	176	93	8	724
2015/2016	447	42	211	101	10	811
2016/2017	396	37	225	80	9	747
2017/2018	403	64	194	88	5	754
2018/2019	305	43	113	59	5	525
2019/2020	292	26	75	39	12	444

**Tableau 6 : Évolution du taux d'incidence (pour 100 000) des IIM W en Angleterre d'après Campbell et al., 2017 (13)**

	2012/2013	2013 /2014	2014/2015	2015/2016
Taux d'incidence IIM W	0,11	0,17	0,35	0,40

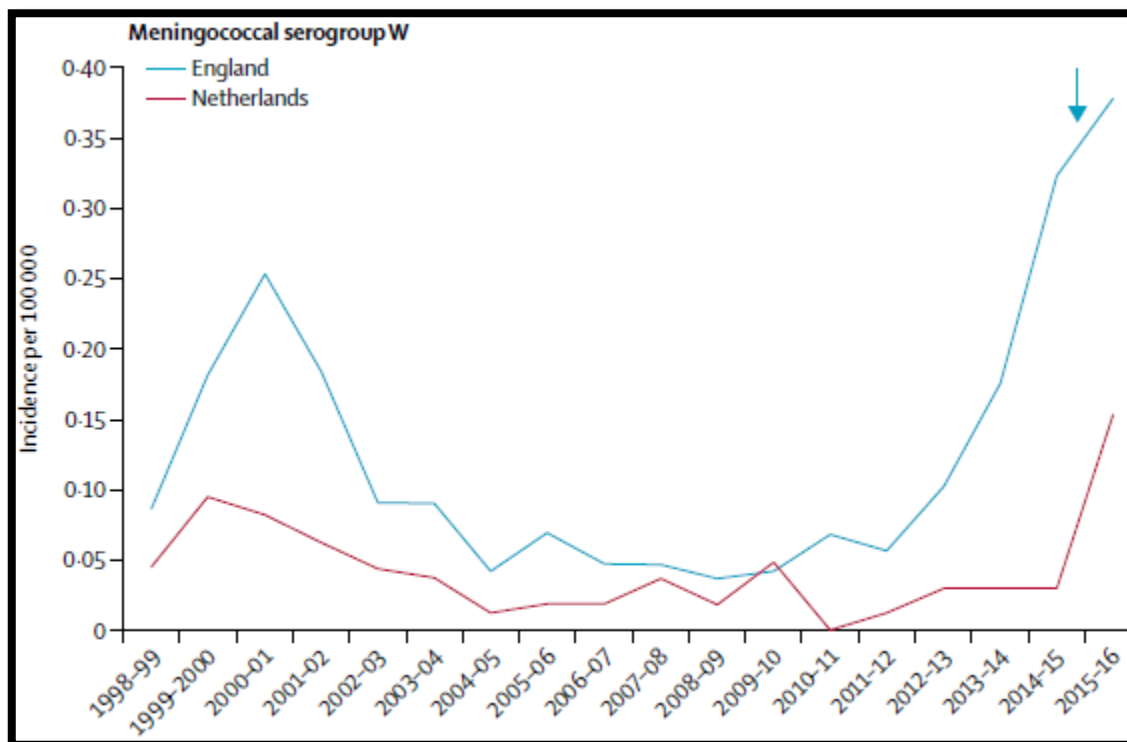


Figure 15 : Taux d'incidence des IIM W en Angleterre et aux Pays-Bas d'après Knol et al., 2017 (16)

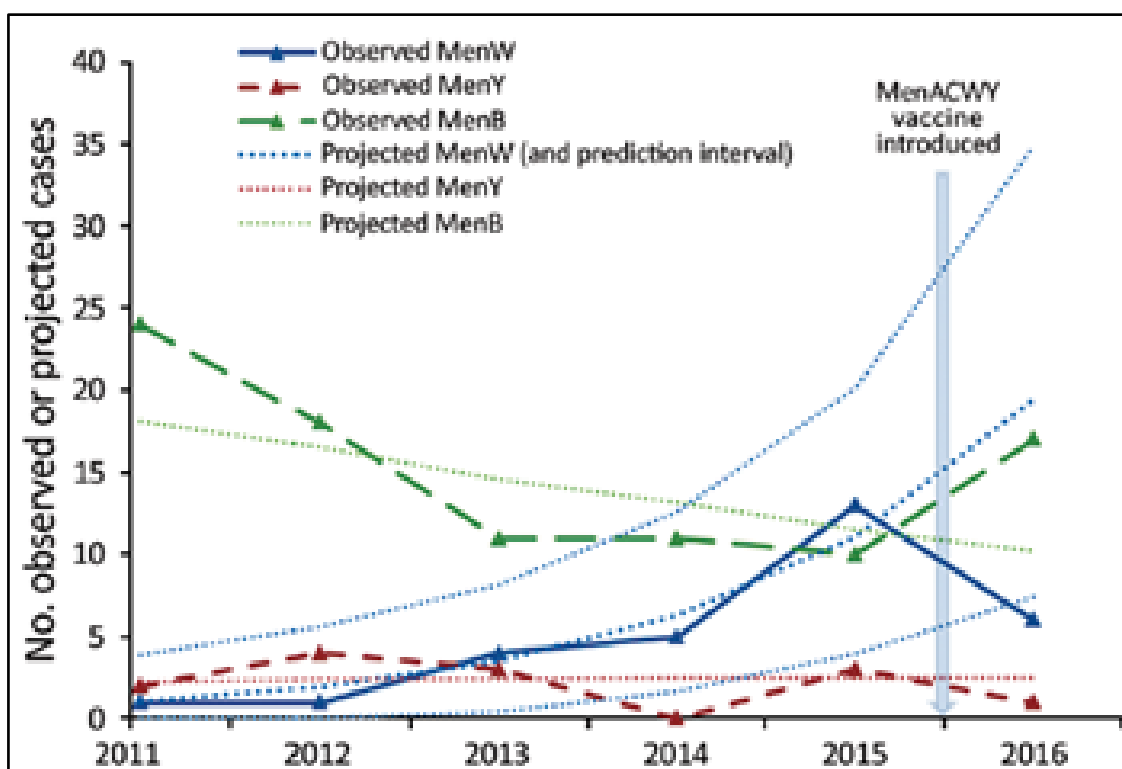


Figure 16 : Nombre de cas observés et attendus d'IIM W, Y et B en Angleterre déterminés à partir des tendances observées avant l'introduction de la vaccination et extrapolés à l'année 2015-2016 dans la cohorte des sujets quittant l'école d'après Campbell et al., 2017 (13)

Fin août 2018, la couverture vaccinale contre les sérogroupes ACWY était de 86,2 % chez les adolescents de 14 ans et de 84,6 % chez les adolescents de 15 ans (17). Les cas d'IIM W ont baissé de 42 % en 2018-2019 par rapport à 2017-2018 (113 vs 194) (Tableau 7). La diminution du nombre de cas a été observée non seulement pour les populations vaccinées mais également pour certaines tranches d'âge non ciblées par la campagne de vaccination, notamment les nourrissons et enfants de moins de 5 ans et les adultes de plus de 45 ans. Ceci suggère un fort effet indirect du fait du ciblage de la population adolescente la plus porteuse. La baisse a également été de 33 % pour le séro groupe C (43 vs 64) et pour le séro groupe Y (59 vs 88), les adultes de plus de 25 ans représentant la majorité des cas d'IIM Y. Depuis 2018, l'objectif est également d'améliorer la couverture vaccinale chez les jeunes adultes entre 18 et 25 ans afin de réduire les cas d'IIM C et W dans la population.

**Tableau 7 : Évolution du nombre de cas d'IIM en Angleterre par année épidémiologique pour les sérogroupes C et W selon les groupes d'âge au moment du diagnostic d'après Public Health England, 2019 (17)**

Groupes d'âge	Séro groupe C					Séro groupe W				
	Nombre de cas (%)					Nombre de cas (%)				
	2014/ 2015	2015/ 2016	2016/ 2017	2017/ 2018	2018/ 2019	2014/ 2015	2015/ 2016	2016/ 2017	2017/ 2018	2018/ 2019
< 1 an	1 (4)	1 (2)	4 (11)	15 (23)	2 (5)	21 (12)	22 (10)	17 (8)	24 (12)	6 (5)
1-4 ans	0	1 (2)	2 (5)	4 (6)	3 (7)	18 (10)	26 (12)	29 (13)	11 (6)	11 (10)
5-9 ans	5 (18)	4 (10)	4 (11)	6 (9)	2 (5)	2 (1)	5 (2)	5 (2)	1 (1)	3 (3)
10-14 ans	0	3 (7)	2 (5)	3 (5)	5 (12)	2 (1)	1 (0)	4 (2)	2 (1)	3 (3)
15-19 ans	3 (11)	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0	25 (14)	20 (10)	19 (8)	5 (3)	4 (4)
20-24 ans	0	1 (2)	1 (3)	0	1 (2)	6 (3)	15 (7)	12 (5)	9 (5)	4 (4)
> 25 ans	19 (68)	29 (69)	22 (59)	35 (55)	30 (70)	102 (58)	121 (58)	139 (62)	141 (73)	82 (73)
<b>Total</b>	28	42	37	64	43	176	210	225	193	113

Une publication récente suggère une protection directe du vaccin méningococcique B 4CMenB (Bexsero) contre les IIM dues séro groupe W : cc11 (18). En septembre 2015, le Royaume-Uni a été le premier pays à introduire la vaccination 4CMenB dans son calendrier vaccinal de l'enfant avec une dose à l'âge de 8 et 16 semaines et un rappel à 1 an. En août 2015, en réponse à une situation épidémique d'IIM W :cc11, un programme de vaccination méningococcique ACWY de 3 ans avait été lancé chez les adolescents de 13 à 18 ans et les nouveaux entrants à l'université. Les nourrissons et les enfants ne recevaient pas le vaccin MenACWY. Il a été précédemment montré que les anticorps induits par le vaccin 4CMenB sont bactéricides pour la souche W :cc11. Les auteurs rapportent l'impact du vaccin 4CMenB sur les IIM W en plus de l'impact indirect du programme de vaccination des adolescents par le vaccin MenACWY pendant les 4 premières années des 2 programmes (Figure 17). D'après leurs estimations, chez les enfants de moins de 5 ans, le vaccin 4CMenB aurait directement évité 98 cas d'IIM W. De plus, entre 114 et 899 cas d'IIM W (selon les scénarios étudiés) ont été potentiellement évités par l'impact indirect du programme de vaccination MenACWY chez les adolescents. Globalement, il y a eu une réduction de 69% des cas d'IIM W dans les cohortes éligibles au vaccin 4CMenB.

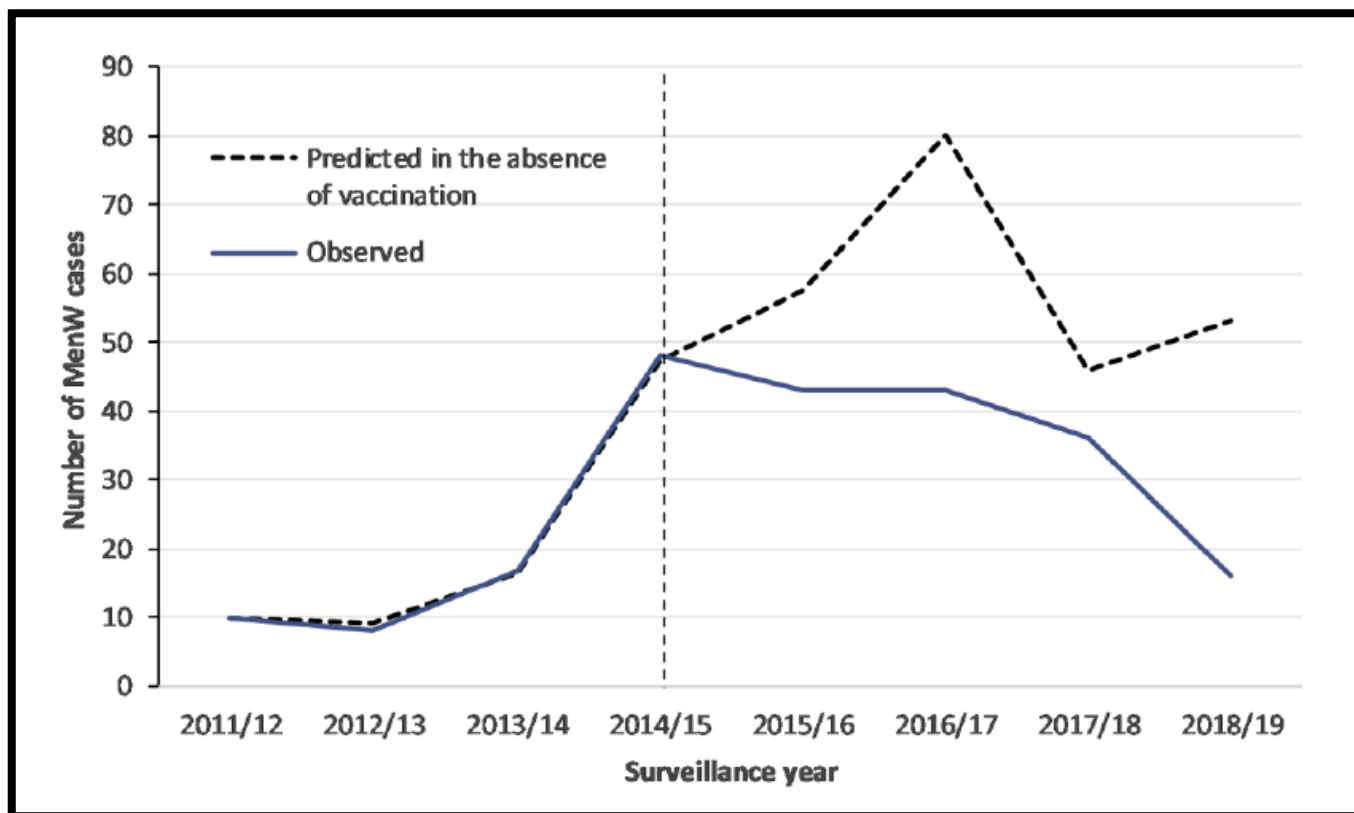


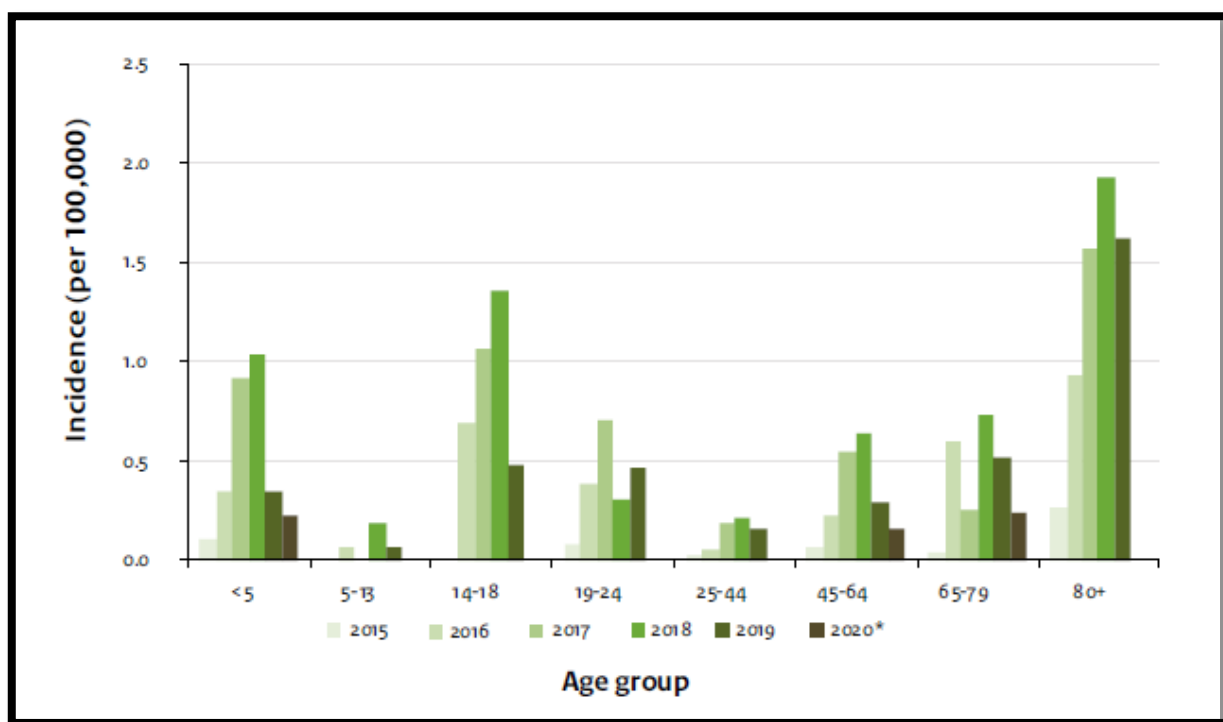
Figure 17 : Cas observés d'IIM W chez les enfants de moins de 5 ans et cas estimés à partir des tendances d'IIM W dans les cohortes d'enfants non vaccinés âgés de moins de 12 ans en Angleterre pendant les années de surveillance 2011/2012 à 2018/2019 (de septembre à aout) d'après Ladhani *et al.*, 2020 (18)

Il y a eu une réduction importante (69 %) des cas observés d'IIM W comparativement au nombre de cas attendus dans une cohorte de sujets quittant l'école à la suite de la première année de vaccination des adolescents par un vaccin contre les IIM ACWY, en Angleterre. Cette réduction a été observée malgré la faible couverture vaccinale (36,6 %). Tous les cas observés d'IIM W étaient chez des sujets n'ayant pas été vaccinés. Ces données coïncident avec les données nationales montrant une forte diminution des IIM W et des IIM Y dans la population générale (42 % et 33 % de réduction pour la période 2018-2019 comparativement à la période 2017-2018, respectivement pour les IIM W et IIM Y) suggérant un effet indirect de la vaccination des adolescents et confirmant l'efficacité d'une stratégie de ciblage de la population la plus porteuse.

**En Italie**, le vaccin méningococcique C conjugué (MCC) a été recommandé pour la première fois dans le programme de vaccination en 2005, avec 1 seule dose à 13-15 mois (19). À partir de 2006, certaines régions ont mis en place une stratégie de rattrapage chez les 11-20 ans avec le vaccin méningococcique quadrivalent ACWY conjugué (MCV4). La Toscane a été la première région italienne à introduire 1 seule dose de MCC à 13-15 mois en 2006 avec un programme de rattrapage chez les 11-20 ans avec le MCV4 depuis 2007. En réponse à une augmentation importante des cas d'IIM C dues au clone hypervirulent ST-11 depuis janvier 2015, une campagne de vaccination de masse a débuté en mars 2015, ciblant les personnes entre 11 et 45 ans avec les vaccins MCC/MCV4. La vaccination a été étendue aux plus de 45 ans en janvier 2016. Après l'épidémie, en 2017, une dose de rappel de MCC à 6-9 ans a été introduite. Pendant la période 2006-2016, 85 cas d'IIM C ont été rapportés, dont 61 (71,8 %) dans les années 2015-

2016 (31 en 2015 et 30 en 2016). Donc pour la période 2006-2014, 24 cas d'IIM C ont été rapportés, tous chez des personnes non vaccinées, allant de 0 en 2010 à 5 en 2008, avec un taux d'incidence global de 0,07 cas/100 000/an. Il n'y a eu aucun cas chez les vaccinés pendant cette période. En 2015-2016, sur les 61 cas, il y a eu 12 cas chez les vaccinés et 49 chez les non vaccinés (28 en 2015 et 21 en 2016). Le taux d'incidence global a augmenté significativement en 2015-2016 (0,81 cas/100 000/an ;  $p < 0,01$ ). La couverture vaccinale a augmenté pendant la période d'étude, avec sa plus haute valeur en 2016 (83,6 %). Il n'y a pas eu d'échec vaccinal pendant la période pré-épidémique (2006-2014), tandis que 12 échecs ont été rapportés en 2015-2016 (21 % de 61), 3 (25 %) en 2015 et 9 (75 %) en 2016. Parmi eux, 3 étaient vaccinés avec le MCV4 et 9 avec le MCC ; aucun n'avait reçu 2 doses de MCC et/ou de MCV4. L'intervalle entre la vaccination et le début des symptômes était  $> 7$  ans dans 5 cas,  $< 3$  ans pour 6 cas et 20 jours dans 1 cas. L'âge médian des vaccinés avec échecs vaccinaux était de 14,5 ans, comparé à un âge médian de 28 ans chez les non vaccinés. Le taux de létalité était de 18,8 % pendant la période 2005-2016, de 21,3 % pendant la période épidémique (2015-2016), comparé à un taux de 12,5 % dans la période précédente. Le taux de létalité augmentait de 1,47 par tranche de 10 ans. Il était plus bas chez les vaccinés (1 décès) que chez les non vaccinés, mais la différence n'est pas significative. **L'efficacité de la vaccination a été évaluée à 100% en 2006-2014 et 77% en 2015-2016 avec une efficacité globale de 80% (19). L'introduction des vaccins méningococciques C chez l'enfant et l'adolescent réduit de façon importante la dissémination du sérogroupe C. En raison de la possible perte rapide de protection, une dose de rappel serait utile pour maintenir une protection de masse dans la population.**

**Aux Pays-Bas**, après l'introduction d'une vaccination méningococcique C au calendrier en 2002 (14 mois et rattrapage jusqu'à 18 ans), il a été observé comme au Royaume-Uni une augmentation rapide de l'incidence des IIM W entre 2014 et 2016 (de 0,02/100 000 sur 2003–2014 à 0,29/100 000 en 2016 et 0,42/100 000 sur le dernier trimestre 2016). La proportion d'IIM W représentait en 2016 33 % des IIM au total. L'incidence était plus élevée en 2016 chez les adolescents et jeunes adultes (15-24 ans : 0,53 /100 000), les 65 ans et plus (0,68/100 000) ainsi que les moins de 5 ans (0,34/100 000) (16, 20) (Figure 15 et Figure 18).



**Figure 18 : Incidence par tranche d'âge des IIM W aux Pays-Bas de 2015 à 2020 (juin) d'après le National Institute for Public Health and the Environment, 2020 (20).**

Face à cette forte augmentation de l'incidence des IIM W, les recommandations ont été actualisées afin d'intégrer une vaccination ACWY chez le nourrisson ainsi que chez l'adolescent : une dose à 14 mois en mai 2018 et à 14 ans en octobre 2018, avec un rattrapage chez les 15-18 ans en janvier 2019 (20, 21). L'objectif de cette stratégie vaccinale était de protéger directement les groupes d'âge ayant une incidence élevée (nourrissons et adolescents) et de cibler la population adolescente la plus porteuse afin d'obtenir un effet indirect pour l'ensemble des autres groupes d'âge non ciblés.

En 2018 et 2019, plus d'un million de jeunes âgés de 14 à 18 ans ont été invités à se faire vacciner contre les IIM A, C, W, Y (cohorte de naissance 2001-2005). Parmi eux, plus de 845 000 jeunes ont été vaccinés. Dans cette population, la couverture vaccinale est estimée à 86%. La vaccination ACWY était exclusivement réalisée avec le vaccin NIMENRIX à partir de 2018.

Depuis la mise en place de la vaccination, on observe une diminution des IIM W dans l'ensemble de la population néerlandaise, à la fois dans les populations vaccinées et les populations non vaccinées (Figure 19). En 2018, 103 cas d'IIM W avaient été rapportés, en 2019, 62 cas ont été rapportés. La plupart des sujets des groupes d'âge susceptibles d'être vaccinés (<5 ans et 14-18 ans) ont déclarés leur IIM juste avant la campagne de vaccination ou étaient tout simplement trop jeunes ou trop âgés pour être admissibles à la vaccination. Il convient de surveiller l'épidémiologie afin de déterminer si la baisse des cas d'IIM W dans les groupes d'âges non vaccinés est reliée à un effet indirect de la vaccination. En 2019, l'incidence des IIM W était de 0,39/100 000 (62 cas), après un pic en 2018 à 0,6/100 000. Seulement 8 cas ont été rapportés dans les 6 premiers mois de 2020, aucun cas entre avril et juin.

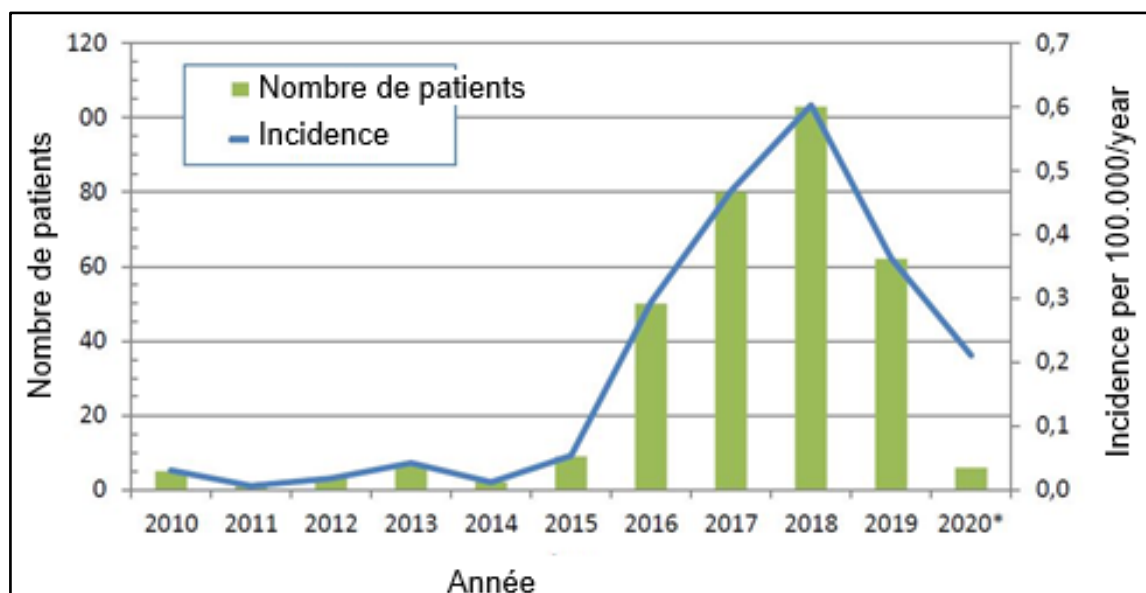


Figure 19 : Nombre de cas annuels et incidence d'IIM W aux Pays-Bas entre 2010 et février 2020

Concernant le sérotype C, depuis la campagne de vaccination en 2002, le nombre de cas d'IIM C a diminué de façon significative avec une moyenne de 6 cas par an depuis 2005. L'incidence a diminué dans toutes les tranches d'âge en raison de l'immunité de groupe et se maintient à moins de 0,1/100 000 depuis 2005 (Figure 20).

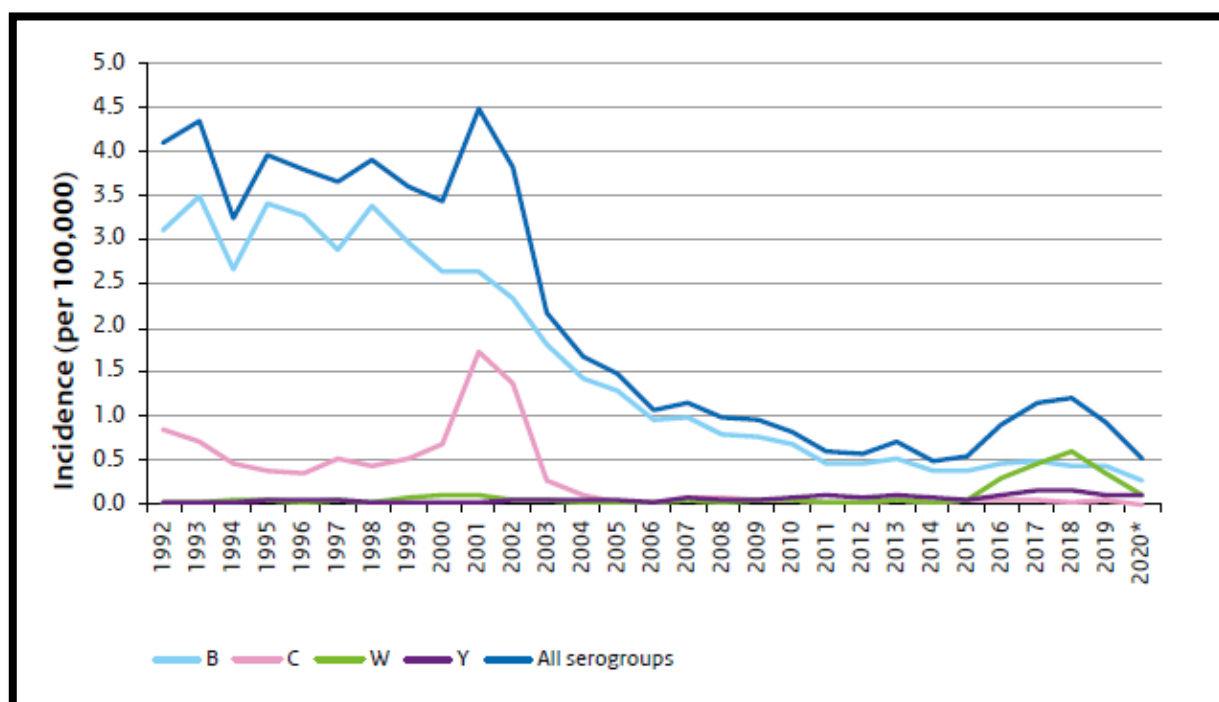


Figure 20 : Incidence des IIM par sérotype, 1992 – juin 2020 d'après le National Institute for Public Health and the Environment, 2020 (20).

**A la suite d'une campagne de vaccination ACWY dans la population générale chez les adolescents, mais également avec une dose recommandée à 14 mois, aux Pays-Bas, on observe une diminution du nombre de cas d'IIM W, à la fois dans les populations vaccinées et non vaccinées. Il convient de surveiller l'épidémiologie afin de déterminer si l'impact observé dans les populations non vaccinées est relié à un effet indirect de la vaccination.**

**En Grèce**, l'épidémiologie des méningites bactériennes a changé avec l'introduction des vaccins conjugués, comme le montre une étude rétrospective de ces infections en Crète chez les enfants et adolescents âgés de 1 mois à 14 ans, entre 1991 et 2017. Le vaccin MCC a été introduit en routine en 2000. Avant la vaccination, les IIM C représentaient 15,1 % des méningites. Après la vaccination, la proportion est passée à 4,3 % ( $p < 0,01$ ). Le taux d'incidence des IIM C a également diminué, passant de 1,5 cas/100 000 à 0,34 cas/100 000. Les sérogroupes W et Y étaient peu fréquents pendant la période d'étude et il n'y a pas eu de différence observée après l'implémentation de la vaccination des adolescents avec le MCV4 en 2011, même chez les enfants de plus de 11 ans (22).

**En France**, la vaccination contre le méningocoque C est obligatoire pour tous les enfants nés depuis le 1er janvier 2018. Elle inclut deux doses de vaccin à l'âge de 5 mois et 12 mois. Les données sur la couverture vaccinale sont présentées dans le chapitre 1.3. Le nombre de cas d'IIM C est passé de 149 cas en 2017 à 54 cas en 2019 (diminution de 64%). Cette diminution a été particulièrement importante chez les nourrissons âgés de moins de 1 an : 15 cas en 2017, 4 cas en 2018 et 1 cas en 2019. L'évolution des recommandations du HCSP en 2016 avec la vaccination du nourrisson à 5 mois suivie d'un rappel à 12 mois avec le vaccin NEISVAC (3) et l'obligation vaccinale mise en œuvre en 2018 ont donc été suivies dès la première année d'une diminution importante du nombre de cas chez les nourrissons (Figure 21). Le cas rapporté en 2019 concernait un nourrisson âgé de 2 mois, trop jeune pour être vacciné.

Chez les enfants plus âgés (Figure 22), le nombre de cas a également fortement diminué en 2019 : 2 cas chez les 1-4 ans (vs. 11 cas en moyenne entre 2012 et 2018), et aucun cas chez les 5-14 ans (vs. 10 cas en moyenne entre 2012 et 2018). Enfin le nombre de cas a également baissé chez les 15-24 ans avec 10 cas en 2019 (vs. 29 cas en moyenne entre 2012 et 2018). Aucun antécédent de vaccination n'était rapporté pour l'ensemble des cas d'IIM C survenus en 2019.

Chez les adultes âgés de 25 ans et plus, le nombre de cas était en diminution chez les 25-64 ans (49 cas en 2017, 35 cas en 2018, 21 cas en 2019) tandis qu'il fluctuait chez les 65 ans et plus (38 cas en 2017, 8 cas en 2018, 20 cas en 2019).

La diminution chez les adultes âgés de 25-64 ans, observée à partir de 2018, pourrait être liée à un changement du cycle des IIM C mais elle reflète plus probablement la mise en place d'une immunité de groupe induite par l'amélioration de la couverture vaccinale des enfants et adolescents (9).

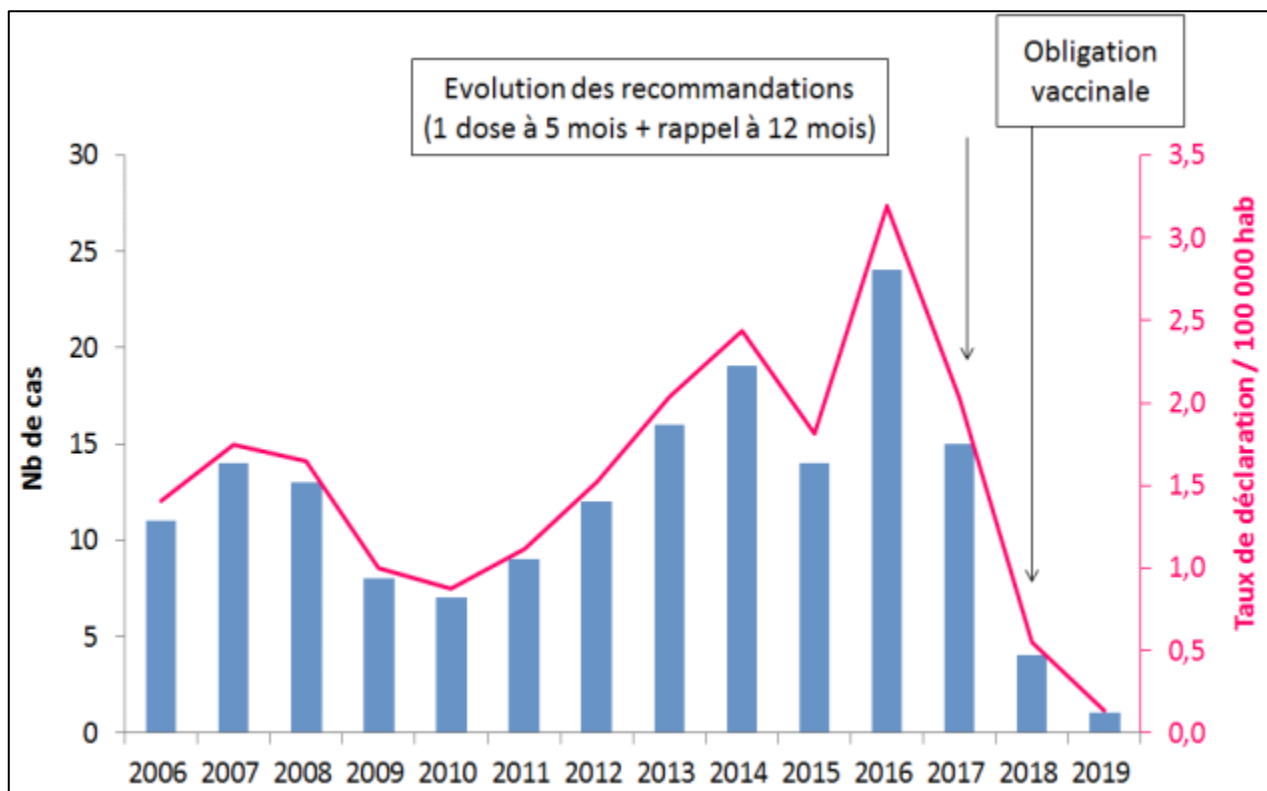


Figure 21 : Nombre de cas d'IIM C et taux de déclaration chez les nourrissons de moins d'un an, 2006-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9)

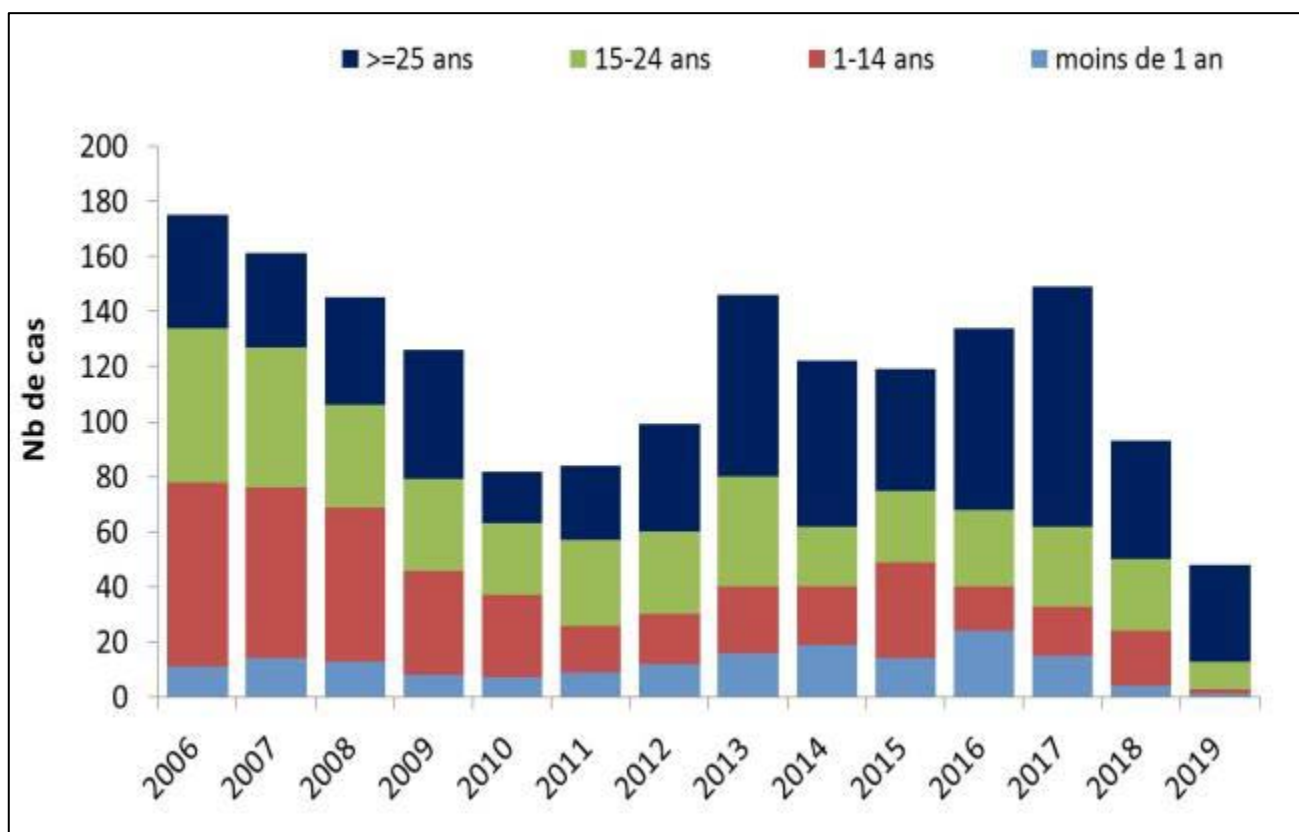


Figure 22 : Nombre de cas d'IIM C selon la classe d'âge, 2006-2019 d'après Santé publique France, 2020 (9)

**En France, concernant les IIM C, la baisse est remarquable chez les nourrissons et les jeunes enfants, témoignant de l'impact direct de l'évolution des recommandations en 2016 et de l'obligation vaccinale mise en œuvre en 2018. L'incidence a également chuté chez les 5-14 ans et a fortement diminué chez les 15-24 ans. Ces diminutions sont probablement liées à l'augmentation de la couverture vaccinale du vaccin contre le méningocoque C pour l'ensemble des enfants et adolescents au cours des dernières années. Enfin, une diminution a également été observée chez les adultes de 25-64 ans pour la deuxième année consécutive. Cette tendance pourrait être liée à un changement du cycle des IIM C mais elle reflète plus probablement la mise en place d'une immunité de groupe induite par l'amélioration de la couverture vaccinale des enfants et adolescents. L'impact de la vaccination se traduit par une incidence plus faible de la maladie, et également par une diminution de la mortalité liée aux IIM C avec 7 décès liés à des IIM C rapportés en 2019, contre 21 en 2017 et 11 en 2018 (9).**

En 2016, en Côte d'Or, trois cas d'IIM W liés à la même souche sont survenus chez des étudiants du campus universitaire de Dijon dans un délai de 2 mois. Deux décès ont été rapportés parmi les trois cas. Le taux d'incidence a été estimé à 10,8 cas/100 000 étudiants en moins de 3 mois (supérieur au seuil épidémique) et a conduit à la mise en œuvre d'une campagne de vaccination sur le campus. Au total 11 288 étudiants et 1 454 membres du personnel ont été vaccinés sur les 6 semaines de la campagne de vaccination avec un plateau atteint dès la 3<sup>e</sup> semaine de vaccination. La couverture vaccinale a été estimée à 41 % parmi les étudiants de l'université mais était variable en fonction de la proximité avec les cas : 60 % chez les étudiants les plus proches des cas (mêmes zones d'enseignement sur le campus) et 10 % chez les étudiants les plus éloignés. Aucun nouveau cas d'IIM W en Côte-d'Or n'a été déclaré entre fin décembre 2016 et octobre 2017. Mais au cours du premier semestre 2018, une situation d'hyperendémicité d'IIM W a été identifiée dans ce même département avec la survenue de 5 cas d'IIM W (dont 1 décès) liés au variant UK-2013 chez des jeunes adultes dans un délai de 6 mois dans le secteur de Dijon-Genlis. Cette situation est survenue plus d'un an après le foyer épidémique ayant touché les étudiants de l'université de Dijon (fin 2016) qui avait donné lieu à une campagne de vaccination par les vaccins ACWY. La survenue de nouveaux cas en 2018 chez des jeunes adultes hors campus suggérait que cette souche hyperinvasive continuait à circuler dans la population. Une nouvelle campagne de vaccination a été organisée d'octobre 2018 à mars 2019 pour les personnes âgées de 17 à 24 ans résidant, étudiant ou travaillant dans le secteur de Dijon-Genlis : 9 220 vaccins tétravalents ACWY ont été délivrés (23). Aucun cas d'IIM W n'est survenu en Côte d'Or depuis le mois de juin 2018 (24).

**À la suite de ces campagnes de vaccination, aucun nouveau cas d'IIM W n'est survenu dans les populations ciblées par la vaccination.**

**Aux Etats-Unis**, le vaccin méningococcique quadrivalent ACWY (MCV4) a été recommandé en routine chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans en 2005 et en 2010 une dose de rappel a été ajoutée à l'16 ans. En 2015, la couverture vaccinale avec au moins une dose chez les adolescents de 13-17 ans atteignait 81,3 %. Cependant, avec au moins deux doses, la couverture vaccinale chez les adolescents de 17 ans était seulement de 33,3 %. Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reçoivent les déclarations d'IIM selon 2 systèmes de surveillance. Une surveillance passive est assurée par tous les états qui rapportent les cas aux CDC par voie électronique à travers le *National Notifiable Diseases Surveillance System* (NNDSS). En plus, une surveillance active basée sur la population et les laboratoires est conduite par le système *Active Bacterial Core surveillance* (ABCs). Les tendances évolutives des IIM entre 1996 et 2015 ont été analysées selon les cas rapportés au NNDSS entre 2006 et 2015 et au ABCs entre 1996 et 2015 (25). Entre 2006 et 2015, selon le NNDSS, 7 924 cas d'IIM ont été rapportés,

soit une incidence moyenne annuelle de 0,26 cas/100 000. Le taux de létalité était de 14,9 %. Le séro-groupe B représentait 35,8 % des cas, le séro-groupe Y 28,5 %, le séro-groupe C 22,8 % et le séro-groupe W 6,8 %. L'incidence annuelle a baissé de 70,8 % ( $p < 0,0001$ ) passant de 0,40 cas/100 000 en 2006 à 0,12 cas/100 000 en 2015. L'incidence était la plus élevée chez les adolescents de 18 et 19 ans. L'incidence des sérogroupes A, C, W et Y combinés a baissé de 76 % chez les personnes de 11-20 ans, ciblés par la vaccination MCV4, entre 2006-2010 et 2011-2015. De 1996 à 2015, l'incidence des IIM a baissé dans tous les groupes d'âge (la baisse la plus importante étant constatée chez les enfants < 1 an) et pour les sérogroupes prédominants (baisse de 80 % pour le B, de 97 % pour le C et de 95 % pour le Y).

**Ces données suggèrent un impact du programme MCV4 chez l'adolescent dans la réduction des taux d'infections par les sérogroupes A, C, W et Y chez ces adolescents. Les plus fortes baisses ont été observées chez les adolescents les plus jeunes, peut-être en raison de la haute couverture vaccinale dans ce groupe d'âge. Ce programme de vaccination des adolescents ne semble pas avoir entraîné un bénéfice indirect significatif dans les autres groupes d'âge.**

**Au Brésil**, la vaccination MCC chez l'enfant a débuté en novembre 2010, avec un schéma de vaccination à l'âge de 3 et 5 mois et un rappel à 12-15 mois, sans rattrapage. L'impact de cette vaccination a été évalué 4 ans après (26). Le taux de couverture vaccinale global à 4 ans était de 95,8 %, de 97,4 % pour l'état de Sao Paulo. Le taux observé d'IIM C en période post-vaccinale a été comparé au taux attendu calculé sur les années pré-vaccinales (2008-2010). Un total de 18 136 cas d'IIM C ont été analysés. Dans la période pré-vaccinale, les taux d'incidence les plus élevés étaient observés chez les enfants de moins de 12 mois, sans pic d'incidence secondaire chez les adolescents.

**Dans l'ensemble, 955 cas d'IIM C ont été évités après vaccination contre ce séro-groupe chez les individus de moins de 40 ans. Les IIM C ont été réduites de 67,2 % chez les moins de 12 mois, de 92 % chez les 12-23 mois, de 64,6 % chez les 2-4 ans et de 19,2 % chez les 5-9 ans. En faisant l'analyse chez les 6-9 ans (excluant les enfants de 5 ans qui auraient pu bénéficier de l'effet direct), une réduction non significative de 5,2 % est observée, suggérant l'absence d'impact indirect de la vaccination dans cette tranche d'âge.**

**A Salvador**, une épidémie d'IIM C est survenue en 2010, conduisant à une campagne de vaccination de masse ciblant les enfants < 5 ans et les 10-24 ans. L'évaluation de l'effet à court terme de la vaccination chez l'enfant < 5 ans a montré une baisse de l'incidence des IIM C de 7,5 cas/100 000/an en 2008-2009 à 2 cas/100 000/an en 2011. Les résultats d'une étude cas-contrôle en parallèle ont montré une efficacité globale de la vaccination de 98 %. La réduction rapide des cas d'IIM est la conséquence de la stratégie de rattrapage adoptée en 2010. Ainsi, en dehors de la protection directe, une protection indirecte a probablement été induite par l'introduction de la vaccination en routine chez l'enfant en même temps que la vaccination de masse des personnes jusqu'à 24 ans, réduisant le portage et la transmission du méningocoque chez les non vaccinés (26).

**Au Chili**, en 2012, le séro-groupe W a remplacé le séro-groupe B comme agent causal prépondérant des IIM, avec dans le même temps un doublement de l'incidence des IIM par rapport à 2011 et une augmentation du taux de létalité à 28 %, le plus élevé des 20 dernières années, en relation avec l'émergence du clone W hypervirulent ST-11. Une campagne de vaccination de masse a débuté en octobre 2012. Considérant que 34,5 % des cas d'IIM survenait chez des enfants de moins de 5 ans, la vaccination MCV4 a concerné les 9 mois à 4 ans. Les enfants âgés de 9 mois à 23 mois et 29 jours ont reçu le MENACTRA dans un schéma à 2 doses séparées de 3 mois. Les enfants de 2 ans et plus ont reçu le MENACTRA ou le MENVEO en 1 dose. La campagne a duré jusqu'en décembre 2013. En janvier 2014, les autorités de santé ont introduit la vaccination en routine dans le programme national en utilisant le MENACTRA

en 1 dose à 12 mois. La couverture vaccinale observée était de 91% en 2014 et 97% en 2017. Dans le groupe des enfants de 1-4 ans, le taux d'incidence des IIM W est passé de 1,3 cas/100 000 en 2012 à 0,1 cas/100 000 en 2016, soit une réduction de 92,3 %. Dans la même période, le taux de létalité est passé de 23 % à 0 %. Après implémentation de la vaccination, le taux de mortalité chez les enfants a baissé en moyenne de 0,04 décès/100 000 habitants. Il n'y a pas eu d'impact chez les nourrissons < 1 ans et un second pic d'incidence a été observé chez les adultes de 80 ans et plus, suggérant l'absence d'effet de protection de masse. Dans ce contexte, l'introduction de la vaccination chez les nourrissons de 2 mois avec un rappel à 12 mois est envisagée. En parallèle, une stratégie de vaccination avec au moins 1 dose chez l'adolescent de 13 ans doit être considérée (27).

**Au Chili, à la suite d'une campagne de vaccination MCV4 (schéma à 2 doses) chez les nourrissons de 9 mois et les enfants de moins de 4 ans en 2012, puis à la généralisation de cette vaccination par 1 dose à 12 mois à partir de 2014, dans le groupe des enfants âgés de 1 à 4 ans, l'incidence des IIM W est passée de 1,3/100 000 en 2012 à 0,1/100 000 en 2016, soit une réduction de 92,3 %.**

**En République de Corée**, depuis 2013, un programme de vaccination méningococcique ACWY a été mis en place pour les jeunes recrues du service militaire, avec 1 dose de MENVEO dans la première semaine de leur incorporation, sans dose de rappel et quelle que soit l'histoire vaccinale méningococcique antérieure. Le taux de vaccination était de 95,1 %. Le taux d'incidence global des IIM dans la population étudiée est passé de 0,52 cas/100 000 en 2008-2012 à 0,06 cas/100 000 en 2013-2017. Le rapport du taux d'incidence entre les 2 périodes est de 0,12 avec une efficacité vaccinale calculée de 88,24 % (IC : 8,96-98,48) pendant les 19-23 mois de la période d'observation (28).

**Les IIM peuvent être prévenues par l'administration d'une seule dose de vaccin MCV4 dans les populations à risque.**

**Au niveau mondial**, une revue générale évaluant l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie des IIM, l'efficacité vaccinale du MCC va de 75 % en Australie après une seule dose à 12 mois et un rattrapage chez les < 20 ans, à 96,8 % au Canada où les 2 mois-20 ans étaient vaccinés (29).

### **3.4. Immunogénicité, persistance de la réponse immunitaire et co-administration avec d'autres vaccins**

La protection contre les IIM est médiée par des anticorps bactéricides dirigés contre les polysaccharides capsulaires ou des antigènes protéiques du méningocoque en présence de complément. La protection individuelle conférée par les vaccins méningococciques repose essentiellement sur les taux d'anticorps bactéricides circulants. Cette activité bactéricide du sérum (SBA) dépendante du complément est déterminée par une technique sérologique qui mesure la dilution maximale du sérum du patient permettant une lyse bactérienne en présence de complément d'origine humaine (h) ou de jeune lapin (r) : hSBA ou rSBA. Il a été démontré que l'activité SBA est corrélée à l'immunité contre les IIM et elle constitue ainsi un corrélat de protection pour évaluer l'efficacité vaccinale. Dans la mesure où les méningocoques sont plus sensibles à la lyse par le complément de lapereau, les titres d'anticorps mesurés par le test rSBA sont élevés en comparaison de ceux mesurés par le test hSBA. Ainsi, les titres d'anticorps mesurés par

ces deux tests ne sont pas directement comparables. La « séroprotection » est 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 d'estimer la durée de protection de la population.

### 3.4.1. MENVEO

#### Immunogénicité

Conformément au RCP, l'immunogénicité du vaccin MENVEO a été évaluée chez l'enfant âgé de plus de 2 ans et chez l'adulte jusqu'à 65 ans. L'efficacité protectrice estimée par l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (titre hSBA  $\geq 1:8$ ), un mois après une dose unique de vaccin conjugué tétravalent MENVEO, a été jugée satisfaisante dans toutes les tranches d'âge, pour les quatre sérogroupes (6).

**En comparaison avec les vaccins tétravalents non conjugués** (MENCEVAX et MENOMUNE, tous deux non disponibles en France/Europe), la réponse immunitaire (% de séroprotection et MGT) obtenue avec le vaccin MENVEO apparaît significativement supérieure à celle des vaccins non conjugués pour les quatre valences dans toutes les tranches d'âge évaluées (6, 30).

**En comparaison avec le vaccin tétravalent conjugué MENACTRA** commercialisé aux Etats-Unis, la non-infériorité du vaccin MENVEO a été démontrée pour les trois valences C, W et Y et dans toutes les tranches d'âge évaluées. Pour la valence A, le critère de non-infériorité n'est pas atteint mais les réponses vaccinales sont proches. Les taux de séroprotection sont comparables après 1 dose entre les groupes 2-5 ans et 6-10 ans avec toutefois des MGT plus élevées dans le groupe 6-10 ans (6, 30).

Lors de la précédente évaluation du vaccin MENVEO par le HCSP, aucune donnée comparant l'immunogénicité du vaccin MENVEO avec le vaccin NIMENRIX ou avec des vaccins polysidiques monovalents C conjugués n'était disponible (3).

#### Immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans

Dans l'étude pivot V59P20, randomisée, menée en simple insu du vaccin administré, dans laquelle les participants ont été stratifiés par âge (2 à 5 ans et 6 à 10 ans), l'immunogénicité d'une dose unique de MENVEO un mois après la vaccination a été comparée à une dose unique de MENACTRA. Les résultats d'immunogénicité un mois après la vaccination par MENVEO chez les sujets âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans sont résumés ci-dessous dans le Tableau 8 (6).

**Tableau 8 : Réponses en anticorps bactéricides sériques un mois après la vaccination par MENVEO chez les sujets âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6)**

Sérogroupe	2-5 ans		6-10 ans	
	hSBA $\geq$ 1:8 (IC à 95 %)	MGT d'hSBA (IC à 95 %)	hSBA $\geq$ 1:8 (IC à 95 %)	MGT d'hSBA (IC à 95 %)
<b>A</b>	N=606	N=606	N=551	N=551
	72 % (68, 75)	26 (22, 30)	77 % (74, 81)	35 (29, 42)
<b>C</b>	N=607	N=607	N=554	N=554
	68 % (64, 72)	18 (15, 20)	77 % (73, 80)	36 (29, 45)
<b>W135</b>	N=594	N=594	N=542	N=542
	90 % (87, 92)	43 (38, 50)	91 % (88, 93)	61 (52, 72)
<b>Y</b>	N=593	N=593	N=545	N=545
	76 % (72, 79)	24 (20, 28)	79 % (76, 83)	34 (28, 41)

MENVEO a des critères statistiques de supériorité par rapport à MENACTRA pour les sérogroupe W et Y et est non inférieur pour le groupe C dans les 2 tranches d'âge. Pour le sérogroupe A, les critères de non-infériorité ne sont pas réunis. Les taux de réponse pour le sérogroupe A pour MENVEO et MENACTRA sont respectivement de 72% et 77% chez les 2-5 ans et de 77% et 83% chez les 6-10 ans. Quand les 2 groupes d'âge sont combinés, MENVEO est non inférieur à MENACTRA pour tous les sérogroupe et statistiquement supérieur pour les sérogroupe C, W et Y (31).

Dans une autre étude randomisée, menée en simple insu du vaccin administré, aux États-Unis (V59P8), des enfants ont été immunisés avec une dose unique de MENVEO (N=284) ou de vaccin quadrivalent polysidique (ACWY-PS) (N=285). Chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, ainsi que chez les enfants de chaque sous-population (2-5 ans et 6-10 ans), les réponses immunitaires, mesurées par le pourcentage de sujets avec séro-réponse hSBA  $\geq$  1:8 et les moyennes géométriques des titres (MGTs), étaient non seulement non-inférieures au vaccin comparateur ACWY-PS, mais aussi statistiquement plus élevées que celles du vaccin comparateur, pour tous les sérogroupe et pour toutes les mesures d'immunisation à 1 mois après la vaccination. Un an après la vaccination, MENVEO continuait à être statistiquement supérieur à ACWY-PS pour les sérogroupe A, W et Y, mesuré par le pourcentage de sujets avec un hSBA  $\geq$  1:8 et les MGTs. MENVEO était non-inférieur sur ces critères d'évaluation pour le sérogroupe C (Tableau 9). La pertinence clinique des réponses immunitaires post-vaccination plus élevées est inconnue (6).

Il faut cependant noter une baisse de la réponse immunitaire 12 mois après une dose unique du vaccin, en particulier pour les sérogroupe A et C avec respectivement 23% et 53% de séroréponse hSBA  $\geq$  1:8.

**Tableau 9 : Immunogénicité d'une dose de MENVEO ou ACWY-PS chez des sujets âgés de 2 à 10 ans, mesurée un mois et douze mois après la vaccination d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6)**

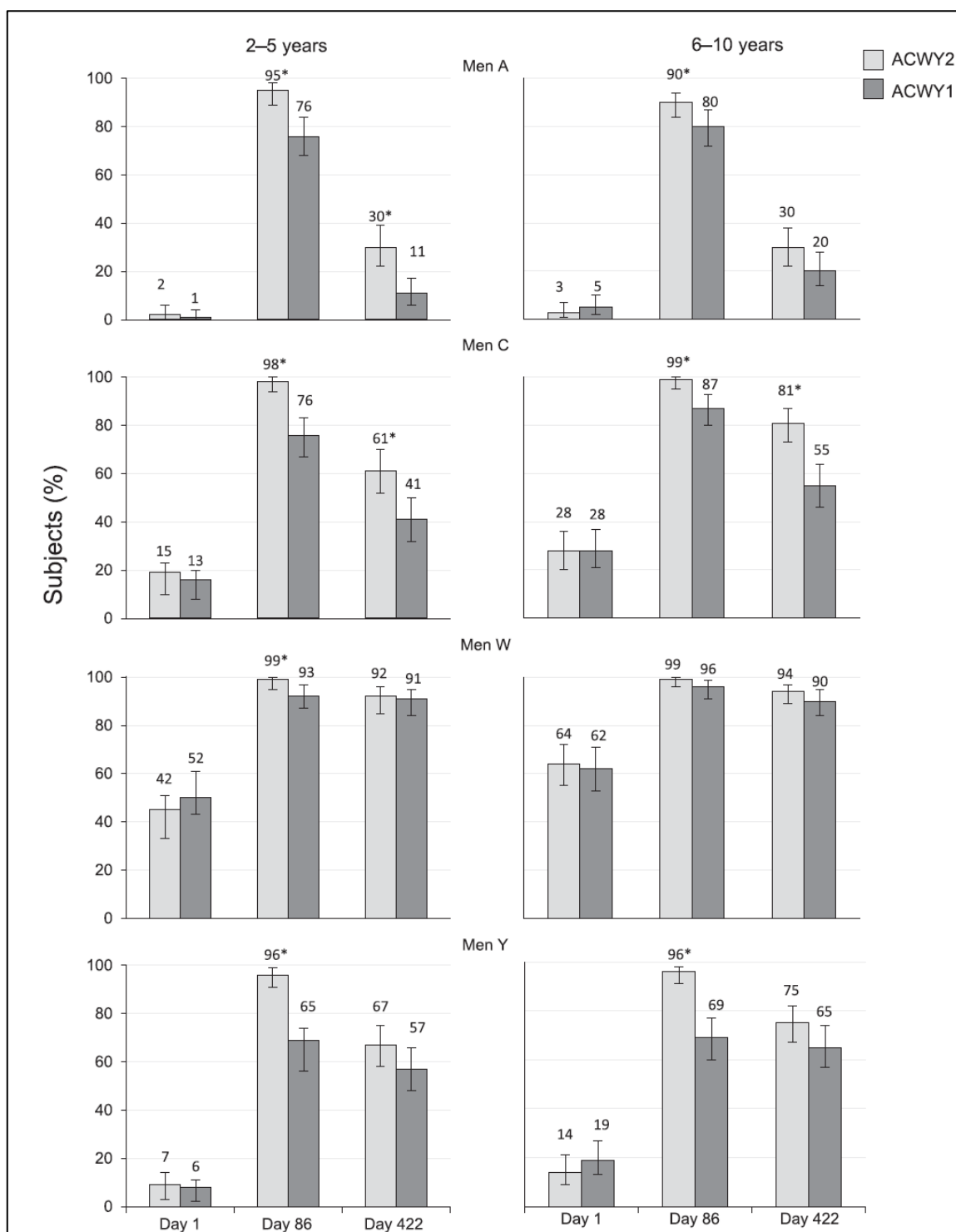
Sérogroupe	1 mois après la vaccination				12 mois après la vaccination			
	hSBA $\geq$ 1:8 (IC à 95 %)		MGT d'hSBA (IC à 95 %)		hSBA $\geq$ 1:8 (IC à 95 %)		MGT d'hSBA (IC à 95 %)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
<b>A</b>	N=280	N=281	N=280	N=281	N=253	N=238	N=253	N=238
	79 % (74, 84)	37 % (31, 43)	36 (30, 44)	6,31 (5,21-7,64)	23 % (18, 29)	13 % (9, 18)	3,88 (3,39-4,44)	3 (2,61- 3,44)
<b>C</b>	N=281	N=283	N=281	N=283	N=252	N=240	N=252	N=240
	73 % (68, 78)	54 % (48, 60)	26 (21, 34)	15 (12, 20)	53 % (47, 59)	44 % (38, 51)	11 (8,64- 13)	9,02 (7,23- 11)
<b>W-135</b>	N=279	N=282	N=279	N=282	N=249	N=237	N=249	N=237
	92 % (88, 95)	66 % (60, 71)	60 (50, 71)	14 (12, 17)	90 % (86, 94)	45 % (38, 51)	42 (35, 50)	7,57 (6,33- 9,07)
<b>Y</b>	N=280	N=282	N=280	N=282	N=250	N=239	N=250	N=239
	88 % (83, 91)	53 % (47, 59)	54 (44, 66)	11 (9,29- 14)	77 % (71, 82)	32 % (26, 38)	27 (22, 33)	5,29 (4,34- 6,45)

En 2016, une étude de phase III multicentrique randomisée a comparé la réponse immunitaire obtenue avec un schéma à 1 dose à celle obtenue avec un schéma à 2 doses de MENVEO chez des enfants de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans (32). Un mois après la dernière vaccination, la proportion de sujets qui présentaient un hSBA  $\geq$  1:8 dans chaque groupe de traitement (2 doses comparé à une dose) et dans les deux tranches d'âge était : de 90 % à 95 % comparé à 76 % à 80 % pour le sérogroupe A, de 98 % à 99 % comparé à 76 % à 87 % pour le sérogroupe C, de 99 % comparé à 93 % à 96 % pour le sérogroupe W et de 96 % comparé à 65 % à 69 % pour le sérogroupe Y. Un mois après la vaccination, la moyenne géométrique des titres (MGT) était plus élevée dans le groupe ayant reçu 2 doses que dans celui en ayant reçu une seule, pour les deux tranches d'âges, la différence étant toutefois moins prononcée chez les sujets les plus âgés.

Un an après la dernière vaccination, la proportion de sujets qui présentaient un hSBA  $\geq$  1:8 était moins élevée que celle observée un mois après la vaccination, pour les deux groupes de traitement (sérogroupe A : 30 % pour le groupe ayant reçu 2 doses et de 11 % à 20 % pour celui ayant reçu une seule dose ; sérogroupe C : de 61 % à 81 % comparé à 41 % à 55 % ; sérogroupe W-135 : de 92 % à 94 % comparé à 90 % à 91 % ; sérogroupe Y : de 67 % à 75 % comparé à 57 % à 65 %). Les différences de MGT de l'hSBA entre les deux groupes de traitement (2 doses versus 1 dose) après un an de vaccination étaient moins élevées que celles observées un mois après la vaccination (Figure 23).

Dans le groupe des enfants de 2-5 ans, on constate une supériorité de la réponse immune pour le groupe 2 doses, vis-à-vis des sérogroupe C et Y mais pas pour les sérogroupe A et W. A 1 an, la persistance des anticorps est plus importante pour le groupe 2 doses pour les sérogroupe A et C.

Si la réponse immunitaire est plus importante après 2 doses, en particulier chez les enfants de 2 à 5 ans, cette différence est moins prononcée un an après la vaccination (32).



**Figure 23 : Pourcentage de sujets (IC 95%) avec des titres hSBA  $\geq 1:8$  dans les groupes 2 doses (ACWY2) et 1 dose (ACWY1) avant vaccination (jour 1), 1 mois (jour 86) et 1 an (jour 422) après la dernière vaccination d'après Johnston et al., 2016 (32)**

Conformément au RCP, les données de persistance des anticorps à long terme après la vaccination par MENVEO sont disponibles pour une durée de 5 ans après la vaccination (6).

**Chez les enfants de 2 à 10 ans, la persistance des anticorps 5 ans après une dose** a été évaluée au cours de l'étude V59P20E1, qui était une extension de l'étude V59P20. Une persistance des anticorps a été observée contre les sérogroupes C, W et Y ; le pourcentage de sujets ayant un hSBA  $\geq 1:8$  était de 32 % et 56 % contre le séro groupe C chez les sujets âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans, respectivement, de 74% et 80 % contre le séro groupe W et de 48 % et 53 % contre le séro groupe Y. Les MGT étaient respectivement de 6,5 et 12 pour le séro groupe C, de 19 et 26 pour le séro groupe W et de 8,1 et 10 pour le séro groupe Y. Pour le séro groupe A, 14 % et 22 % des sujets de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans, respectivement, avaient un hSBA  $\geq 1:8$  (MGT 2,95 et 3,73) (Tableau 10).

Les enfants ont également reçu une dose de rappel de MENVEO 5 ans après la dose unique de primovaccination. Tous les sujets des deux groupes d'âge avaient un hSBA  $\geq 1:8$  pour tous les sérogroupes, et les titres des anticorps étaient nettement plus élevés que ceux observés après la primovaccination (6).

**Tableau 10 : Tableau 10 : Persistance des réponses immunitaires 5 ans après la primovaccination par MENVEO et réponses immunitaires 1 mois après la dose de rappel chez des sujets âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans au moment de la primovaccination d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6)**

Sérogroupe	2-5 ans				6-10ans			
	Persistance à 5 ans		1 mois après la dose de rappel		Persistance à 5 ans		1 mois après la dose de rappel	
	hSBA $\geq 1:8$ (IC à 95 %)	MGT d'hSBA (IC à 95 %)	hSBA $\geq 1:8$ (IC à 95 %)	MGT d'hSBA (IC à 95 %)	hSBA $\geq 1:8$ (IC à 95 %)	GMT d'hSBA (IC à 95 %)	hSBA $\geq 1:8$ (IC à 95 %)	GMT d'hSBA (IC à 95 %)
<b>A</b>	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	14 % (7, 22)	2,95 (2,42–3,61)	100 % (96, 100)	361 (299, 436)	22 % (13, 34)	3,73 (2,74–5,06)	100 % (94, 100)	350 (265, 463)
<b>C</b>	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60
	32 % (23, 43)	6,5 (4,75–8,9)	100 % (96, 100)	498 (406, 610)	56 % (43, 69)	12 (7,72–19)	100 % (94, 100)	712 (490, 1036)
<b>W-135</b>	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	74 % (64, 82)	19 (14, 25)	100 % (96, 100)	1 534 (1 255, 1 873)	80 % (68, 89)	26 (18, 38)	100 % (94, 100)	1 556 (1 083, 2 237)
<b>Y</b>	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	48 % (38, 58)	8,13 (6,11–11)	100 % (96, 100)	1 693 (1 360, 2 107)	53 % (40, 66)	10 (6,51–16)	100 % (94, 100)	1 442 (1 050, 1 979)

**Chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans**, au cours de l'étude pivot V59P13, l'immunogénicité d'une dose unique de MENVEO 1 mois après la vaccination a été comparée à celle du vaccin comparateur MENACTRA. Les résultats d'immunogénicité 1 mois après MENVEO sont résumés ci-dessous dans le Tableau 11.

**Tableau 11 : Réponses en anticorps bactéricides sériques un mois après la vaccination par MENVEO chez les sujets âgés de 11 à 18 ans d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6)**

Sérogroupe	N	MGT (IC à 95 %)	hSBA $\geq$ 1:8 (IC à 95 %)
<b>A</b>	1075	29 (24, 35)	75 % (73, 78)
<b>C</b>	1396	50 (39, 65)	85 % (83, 87)
<b>W-135</b>	1024	87 (74, 102)	96 % (95, 97)
<b>Y</b>	1036	51 (42, 61)	88 % (85, 90)

**Chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans**, la persistance des réponses immunitaires contre les sérogroupes A, C, W et Y a été évaluée à 21 mois, 3 ans et 5 ans après la primovaccination chez des sujets âgés de 11 à 18 ans au moment de la vaccination. Le pourcentage de sujets ayant un hSBA  $\geq$  1:8 est resté constant contre les sérogroupes C, W, et Y entre 21 mois et 5 ans après la vaccination dans le groupe MENVEO et a légèrement diminué au fil du temps contre le sérogroupe A (Tableau 12). Cinq ans après la primovaccination, le pourcentage de sujets ayant un hSBA  $\geq$  1:8 était significativement plus élevé dans le groupe MENVEO par rapport aux témoins non vaccinés contre les quatre sérogroupes (6).

**Tableau 12 : Persistance des réponses immunitaires environ 21 mois, 3 ans et 5 ans après la vaccination par MENVEO (sujets âgés de 11 à 18 ans au moment de la vaccination) d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6)**

Sérogroupe	Période	Pourcentage de sujets ayant un hSBA $\geq$ 1:8	MGT d'hSBA
		Menveo	Menveo
A		N=100	N=100
	21 mois	45 (35, 55)	6,57 (4,77-9,05)
	3 ans	38 (28, 48)	5,63 (3,97-7,99)
	5 ans	35 (26, 45)	4,43 (3,13-6,26)
C		N=100	N=100
	21 mois	61 (51, 71)	11 (8,12-15)
	3 ans	68 (58, 77)	16 (11-25)
	5 ans	64 (54, 73)	14 (8,83-24)
W-135		N=99	N=99
	21 mois	86 (77, 92)	18 (14-25)
	3 ans	85 (76, 91)	31 (21-46)
	5 ans	85 (76, 91)	32 (21-47)
Y		N=100	N=100
	21 mois	71 (61, 80)	14 (10-19)
	3 ans	69 (59, 78)	14 (9,68-20)
	5 ans	67 (57, 76)	13 (8,8-20)

Une dose de rappel de MENVEO a été administrée 3 ans après la primovaccination par MENVEO ou MENACTRA. Les deux groupes ont présenté une réponse solide à la dose de rappel de MENVEO un mois après la vaccination (100 % des sujets avaient un hSBA  $\geq$  1:8 dans tous les sérogroupe) qui a généralement persisté 2 ans après la dose de rappel pour les sérogroupe C, W et Y (87% à 100 % des sujets avaient un hSBA  $\geq$  1:8 dans tous les sérogroupe). Une légère baisse du pourcentage des sujets ayant un hSBA  $\geq$  1:8 contre le sérogroupe A a été observée, même s'il était toujours élevé (77 % à 79 %). Les MGT ont diminué au fil du temps comme attendu mais sont restées 2 à 8 fois plus élevées que les valeurs antérieures à la dose de rappel (6) (Tableau 13).

MENVEO a été administré 5 ans après la primovaccination par MENVEO ou ACWY-PS. Sept jours après la dose de rappel, 98 % à 100 % des sujets précédemment vaccinés par MENVEO et 73 % à 84 % des sujets précédemment vaccinés par ACWY-PS ont obtenu un hSBA  $\geq$  1:8 contre les sérogroupe A, C, W et Y. Un mois après la vaccination, le pourcentage de sujets ayant un hSBA  $\geq$  1:8 était respectivement

de 98 % à 100 % et de 84 % à 96 %. Une augmentation significative des MGT d'hSBA contre les quatre sérogroupes a également été observée 7 et 28 jours après la dose de rappel (6) (Tableau 10).

**Tableau 13 : Réponse à la dose de rappel : réponses en anticorps bactéricides à la dose de rappel de MENVEO administrée 3 ou 5 ans après la primovaccination par MENVEO ou ACWY-PS chez des sujets âgés de 11 à 17 ans d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6)**

Séro- groupe	Période	Pourcentage de sujets ayant un hSBA ≥ 1:8			MGT d'hSBA		
		V59P13E 1 (3 ans après vaccinati on)	V59P6E1 (5 ans après vaccination)		V59P13E1 (3 ans après vaccination)	V59P6E1 (5 ans après vaccination)	
		Menveo	Menveo	ACWY- PS	Menveo	Menveo	ACWY-P S
A		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Avant rappel	21 % (10, 37)	29 % (17, 43)	43 % (29, 58)	2,69 (1,68-4,31)	5,16 (3,46-7,7)	7,31 (4,94-11)
	7 jours	-	100 % (93, 100)	73 % (59, 85)	-	1 059 (585, 1 917)	45 (25, 80)
	28 jours	100 % (92, 100)	98 % (89, 100)	94 % (83, 99)	326 (215, 494)	819 (514, 1 305)	147 (94, 232)
	2 ans	79 % (63, 90)	-	-	22 (12, 41)	-	-
C		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Avant rappel	55 % (39, 70)	78 % (63, 88)	61 % (46, 75)	16 (8,66-31)	20 (13, 33)	19 (12, 31)
	7 jours	-	100 % (93, 100)	78 % (63, 88)	-	1 603 (893, 2 877)	36 (20, 64)
	28 jours	100 % (92, 100)	100 % (93, 100)	84 % (70, 93)	597 (352, 1 014)	1 217 (717, 2 066)	51 (30, 86)
	2 ans	95 % (84-99)	-	-	124 (62-250)	-	-
W- 135		N=41	N=49	N=49	N=41	N=49	N=49
	Avant rappel	88 % (74, 96)	73 % (59, 85)	55 % (40, 69)	37 (21, 65)	29 (17, 49)	12 (7,02-19)
	7 jours	-	100 % (93, 100)	84 % (70, 93)	-	1 685 (1 042, 2 725)	34 (21, 54)
	28 jours	100 % (91, 100)	100 % (93, 100)	92 % (80, 98)	673 (398, 1 137)	1 644 (1 090, 2 481)	47 (32, 71)
	2 ans	100 % (91, 100)	-	-	93 (58, 148)	-	-
Y		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	Avant rappel	74 % (58, 86)	78 % (63, 88)	51 % (36, 66)	14 (8,15-26)	28 (18, 45)	7,8 (4,91-12)
	7 jours	-	98 % (89, 100)	76 % (61, 87)	-	2 561 (1 526, 4 298)	21 (13, 35)
	28 jours	100 % (92, 100)	100 % (93, 100)	96 % (86, 100)	532 (300, 942)	2 092 (1 340, 3 268)	63 (41, 98)
	2 ans	95 % (84, 99)	-	-	55 (30, 101)	-	-

En 2019, un essai de phase IIIb a étudié la réponse immunitaire suite à l'administration d'une dose de rappel de MENVEO chez des enfants et des adultes de 15 à 55 ans ayant été primovaccinés 4 à 6 ans auparavant par MENVEO ou par MENACTRA et chez des personnes non vaccinées. Un mois après la

dose de rappel, le pourcentage de participants primovaccinés par MENVEO ayant un hSBA  $\geq 1:8$  était supérieur à 98 % pour les 4 sérogroupes. Les réponses immunitaires étaient similaires pour les participants qui avaient été primovaccinés par MENACTRA, mais inférieures chez les personnes qui n'avaient pas été primovaccinées. La vaccination avec une dose de rappel de MENVEO induit une réponse immunitaire mémoire chez les adolescents et les adultes ayant été primovaccinés 4 à 6 ans auparavant (33).

En 2015, un essai contrôlé randomisé a comparé les réponses immunitaires obtenues après une vaccination avec une dose de MENVEO ou de NIMENRIX chez 93 adolescents de 16 à 19 ans ayant été primovaccinés à l'âge de 3 à 6 ans par un vaccin méningococcique conjugué monovalent de type MCC-CRM (MENJUGATE, MENINGITEC) ou MCC-TT (NEISVAC). Les anticorps bactéricides sériques (hSBA, titre protecteur  $\geq 1:8$ ) ont été mesurés avant, 1 mois et 6 ou 9 mois après le rappel. Avant le rappel, les adolescents ayant reçu le vaccin MCC-TT avaient des titres d'hSBA MenC significativement plus élevés que ceux ayant reçu le vaccin MCC-CRM ( $P = 0,02$ ). Après le rappel, les deux vaccins MCV4 ont induit des titres de hSBA protecteurs pour les quatre sérogroupes chez la plupart des participants ( $\geq 90$  % à 1 mois et  $\geq 90$  % à 9 mois après le rappel). Les deux vaccins tétravalents ont été bien tolérés et aucun effet indésirable grave n'a été attribué. Les MGT de hSBA les plus élevées ont été observées pour les adolescents primovaccinés par NEISVAC ayant reçu un rappel NIMENRIX, suivies par les adolescents qui ont reçu un rappel avec MENVEO, indépendamment du type de vaccin reçu en primovaccination, puis par les personnes primovaccinées par un vaccin MCC-CRM ayant reçu un rappel de NIMENRIX. Cette étude (34) montre que les vaccins conjugués tétravalents (MENVEO ou NIMENRIX) induisent des réponses immunitaires protectrices durables chez les adolescents ayant reçu une primovaccination avec un vaccin monovalent pendant l'enfance, quel que soit le type de vaccin (MCC-CRM ou MCC-TT). **Ces résultats suggèrent qu'une primovaccination avec un vaccin monovalent chez l'enfant (MCC) suivie d'un rappel avec un vaccin tétravalent (MCV4) pourrait être une stratégie appropriée pour étendre la protection de la population adolescente à d'autres sérogroupes sans compromettre la protection contre le séro groupe C.**

**Chez des adultes sains âgés de 18 à 22 ans**, la réponse immunitaire après la primovaccination par MENVEO a été évaluée dans l'étude V59P6E1. Sept jours après la vaccination, 64 % des sujets ont obtenu un hSBA  $\geq 1:8$  contre le séro groupe A et 88 % à 90 % des sujets présentaient des anticorps bactéricides contre les sérogroupes C, W et Y. Un mois après la vaccination, 92 % à 98 % des sujets présentaient un hSBA  $\geq 1:8$  contre les sérogroupes A, C, W et Y. Une réponse immunitaire robuste mesurée par les MGT d'hSBA contre tous les sérogroupes a également été observée au bout de 7 jours (MGT 34 à 70) et de 28 jours (MGT 79 à 127) après une seule dose de vaccin (6).

**Chez les adultes âgés de 19 à 55 ans**, l'étude pivot d'immunogénicité, V59P13 a mesuré les réponses immunitaires MENVEO. Dans le sous-groupe de sujets âgés de 19 à 55 ans qui étaient séronégatifs à l'inclusion, la proportion de sujets qui présentaient un hSBA  $\geq 1:8$  après une dose de MENVEO était : séro groupe A 67 % (582/875) ; séro groupe C 71 % (401/563) ; séro groupe W 82 % (131/160) ; séro groupe Y 66 % (173/263) (6).

**Chez des sujets âgés de 56 à 65 ans**, 1 mois après la vaccination par MENVEO, la proportion de sujets ayant un hSBA  $\geq 1:8$  était de : 87% pour le séro groupe A, 90% pour le séro groupe C, 94% pour le séro groupe W et 88% pour le séro groupe Y (6).

## Co-administration avec d'autres vaccins

Conformément au RCP, MENVEO peut être donné en même temps que les vaccins suivants : vaccin monovalent et vaccin combiné de l'hépatite A et de l'hépatite B, fièvre jaune, fièvre typhoïde (vaccin polysidique Vi), encéphalite japonaise, rage et méningococcique du groupe B (BEXSERO) (6).

La possibilité de co-administrer le vaccin méningococcique du groupe B (BEXSERO) a été ajoutée au RCP en 2020, sur la base d'études d'immunogénicité (35).

**Chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans**, plusieurs études ont évalué la co-administration de MENVEO avec le vaccin tétanique, diphtérique et coquelucheux acellulaire adsorbé à teneur réduite en antigènes (Tdap) seul ou avec le vaccin Tdap et le vaccin quadrivalent papillomavirus humain (HPV 6, 11, 16 et 18). Ces études soutiennent la co-administration des vaccins. Aucune augmentation de la réactogénicité ou de modification du profil de sécurité des vaccins n'a été observée. L'administration simultanée de MENVEO avec les vaccins diphtérique, tétanique ou HPV n'a pas réduit la réponse immunitaire des vaccins (6, 36).

**Chez les enfants âgés de 2 à 10 ans**, les données de sécurité et d'immunogénicité de la co-administration de MENVEO avec d'autres vaccins pour enfants ne sont pas disponibles.

L'administration simultanée de MENVEO avec d'autres vaccins que ceux énoncés ci-dessus n'a pas été étudiée (6).

En 2019, un essai contrôlé randomisé a été conduit chez les pèlerins du Hajj, chez qui la vaccination MCV4 est recommandée. Les auteurs ont étudié la réponse immunitaire pour le séro groupe W après l'administration d'une dose de MENVEO en co-administration avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) et le vaccin Tdap. Trois groupes de comparaison ont été définis selon que les vaccins MENVEO et VPC13 aient été administrés 3-4 semaines avant, en même temps ou 3-4 semaines après le vaccin Tdap. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée, ni dans les pourcentages de séroconversion, ni dans les MGT. La co-administration du vaccin DTaP avec le vaccin MENVEO n'interfère pas la réponse immunitaire pour le séro groupe W (37).

**L'immunogénicité du vaccin MENVEO a été démontrée chez l'enfant de 2-5 ans après administration d'1 dose vaccinale. Une baisse de la réponse immunitaire est constatée 1 an après la vaccination en particulier pour les sérogroupes A et C. Elle se confirme 5 ans après la vaccination pour les mêmes sérogroupes notamment chez les enfants de 2-5 ans. Un rappel vaccinal 5 ans après la 1ère dose entraîne une réponse solide pour tous les sérogroupes.**

**Chez les adolescents de 11-18 ans, le vaccin entraîne une réponse immune qui reste constante jusqu'à 5 ans après la vaccination pour les sérogroupes C, W et Y et qui diminue légèrement pour le séro groupe A. Une dose de rappel administrée 3 ou 5 ans après la primovaccination entraîne une réponse solide, persistant 2 ans après le rappel. Par ailleurs, les vaccins conjugués tétravalents (MENVEO et NIMENRIX) induisent des réponses immunitaires protectrices durables chez les adolescents ayant reçu une primovaccination avec un vaccin conjugué monovalent pendant l'enfance, quel que soit le type de vaccin (MCC-CRM ou MCC-TT).**

**L'immunogénicité du vaccin MENVEO a également été confirmée chez les adultes de 18 à 65 ans.**

### 3.4.2. NIMENRIX

#### Immunogénicité et persistance de la réponse immunitaire

**En comparaison avec le vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX**, l'immunogénicité du vaccin NIMENRIX a été évaluée au cours de quatre études effectuées chez des sujets âgés de 2 à 55 ans (1 dose). De façon systématique, la non-infériorité du vaccin NIMENRIX a été démontrée vis-à-vis du comparateur non conjugué. De même, la réponse vaccinale (MGT) est significativement supérieure avec le vaccin conjugué pour les quatre valences A, C, Y et W (2).

**En comparaison avec les vaccins monovalents C conjugués** (MENINGITEC et MENJUGATE), l'immunogénicité du vaccin NIMENRIX vis-à-vis de la valence C (% de séroprotection et MGT) est significativement supérieure à celle obtenue avec le vaccin MENINGITEC. A l'opposé, le vaccin MENJUGATE induit une réponse vaccinale (% de séroprotection) comparable mais les MGT sont supérieures à celles obtenues avec le vaccin NIMENRIX. Aucune donnée comparative n'est disponible avec le vaccin NEISVAC (2).

**En comparaison avec le vaccin tétravalent conjugué MENACTRA** commercialisé aux Etats-Unis, la réponse vaccinale à 1 mois (% de séroprotection) est significativement plus forte avec le vaccin NIMENRIX pour les valences A, W et Y. La réponse vaccinale est comparable entre les deux vaccins pour la valence C. Aucune donnée comparative n'est disponible avec le vaccin MENVEO (2).

Lors de la précédente évaluation du vaccin MENVEO par le HCSP, aucune donnée comparant l'immunogénicité du vaccin MENVEO avec le vaccin NIMENRIX ou avec des vaccins polysidiques monovalents C conjugués n'était disponible (3).

**Chez les nourrissons**, au cours de l'étude MenACWY-TT-083, la première dose a été administrée à l'âge de 6 à 12 semaines, la deuxième après un intervalle de 2 mois, et une troisième dose (de rappel) administrée à l'âge de 12 mois environ. Un vaccin DTCaP-HepB/Hib et un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ont été co-administrés. NIMENRIX a induit des titres rSBA et hSBA contre les quatre groupes de méningocoques. La réponse contre le groupe C était non inférieure à celle induite par les vaccins enregistrés MenC-CRM et MenC-TT en termes de pourcentages avec des titres rSBA  $\geq 1:8$  à 1 mois après l'administration de la seconde dose (38).

Les données issues de cette étude étayent l'extrapolation des données d'immunogénicité et de posologie aux nourrissons âgés de 12 semaines à moins de 6 mois.

Au cours de l'étude MenACWY-TT-087, les nourrissons ont reçu soit une dose unique de primovaccination à 6 mois suivie d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois (le vaccin DTCaP-Hib et le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent étaient co-administrés au moment des deux vaccinations), soit trois doses de primovaccination à 2, 4 et 6 mois suivies d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois. La dose unique de primovaccination administrée à 6 mois a induit des titres rSBA élevés pour les quatre groupes de méningocoques, mesurés par le pourcentage des sujets ayant des titres rSBA  $\geq 1:8$ , qui étaient comparables aux réponses observées après la dernière dose du schéma de primovaccination à 3 doses. Une dose de rappel a induit une forte réponse contre les quatre groupes de méningocoques, qui était comparable entre les deux schémas de primovaccination. La mesure des titres hSBA était un critère secondaire dans l'étude MenACWY-TT-087. Bien que des réponses similaires aient été observées pour les groupes A et C avec les deux schémas de vaccination, une dose unique de primovaccination chez les nourrissons âgés de 6 mois a été associée à des titres hSBA plus faibles pour les groupes W et Y, mesurés par le pourcentage des patients dont les titres hSBA étaient  $\geq 1:8$  [87,2 % (IC 95 % : 74,3,

95,2) et 92,3 % (IC 95 % : 81,5, 97,9), respectivement] comparativement aux 3 doses de primovaccination administrées à 2, 4 et 6 mois [100 % (IC 95 % : 96,6, 100) et 100 % (IC 95 % : 97,1, 100), respectivement]. Après une dose de rappel, les titres hSBA pour les quatre groupes de méningocoques étaient comparables entre les deux schémas vaccinaux (39).

**Chez les enfants en bas-âge, âgés de 12 à 23 mois**, dans les études cliniques MenACWY-TT-039 et MenACWY-TT-040, une dose unique de NIMENRIX a induit des titres SBA contre les 4 groupes de méningocoques, avec des titres rSBA du groupe C comparables à ceux induits par un vaccin enregistré MenC-CRM en termes de pourcentage de sujets avec des titres rSBA  $\geq 1:8$  (Tableau 14) (7).

**Tableau 14 : Titres SBA\* suite à une dose unique de NIMENRIX (ou MenC-CRM) chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois (études MenACWY-TT-039/040) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7)**

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Etude MenACWY-TT-039 <sup>(1)</sup>						Etude MenACWY-TT-040 <sup>(2)</sup>		
		rSBA*			hSBA*			rSBA*		
		N	$\geq 8$ (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	$\geq 8$ (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	$\geq 8$ (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77,2% (72,4 ; 81,6)	19,0 (16,4 ; 22,1)	183	98,4% (95,3; 99,7)	3170 (2577; 3899)
C	Nimenrix	354	99,7% (98,4; 100)	478 (437; 522)	341	98,5% (96,6 ; 99,5)	196 (175 ; 219)	183	97,3% (93,7; 99,1)	829 (672; 1021)
	vaccin MenC-CRM	121	97,5% (92,9; 99,5)	212 (170; 265)	116	81,9% (73,7 ; 88,4)	40,3 (29,5 ; 55,1)	114	98,2% (93,8; 99,8)	691 (521; 918)
W <sub>135</sub>	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87,5% (83,5 ; 90,8)	48,9 (41,2 ; 58,0)	186	98,4% (95,4; 99,7)	4022 (3269; 4949)
Y	Nimenrix	354	100% (99,0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79,3% (74,5 ; 83,6)	30,9 (25,8 ; 37,1)	185	97,3% (93,8; 99,1)	3168 (2522; 3979)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur les cohortes *According To Protocol* (ATP). 1) échantillon de sang prélevé entre 42 et 56 jours post vaccination. 2) échantillon de sang prélevé entre 30 et 42 jours post vaccination. \* analyses SBA effectuées par les laboratoires GSK.

Dans l'étude MenACWY-TT-104, avec la première dose administrée chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 14 mois, NIMENRIX a induit des titres rSBA contre les quatre groupes de méningocoques après une ou deux doses administrées à 2 mois d'intervalle qui étaient similaires en termes de pourcentage de sujets avec un titre rSBA  $\geq 1:8$  et des MGT (40). Dans cette étude, les titres hSBA ont été mesurés comme critère secondaire. NIMENRIX a induit des titres hSBA contre les groupes W et Y qui étaient supérieurs en termes de pourcentage de sujets avec un titre hSBA  $\geq 1:8$  après l'administration de deux doses, comparativement à une dose. NIMENRIX a induit des titres hSBA contre les groupes A et C qui étaient similaires en termes de pourcentage de sujets avec un titre hSBA  $\geq 1:8$  après l'administration de deux doses, comparativement à une dose (40).

Les titres rSBA et hSBA ont été déterminés sur une période de 10 ans chez les enfants primovaccinés avec une dose de NIMENRIX ou de MenC-CRM (MENJUGATE) à l'âge de 12 à 23 mois dans l'étude MenACWY-TT-027. La persistance des titres SBA a été évaluée au cours de deux études d'extension : MenACWYTT-032 (jusqu'à 5 ans) et MenACWY-TT-100 (jusqu'à 10 ans). L'étude MenACWY-TT-100 a également évalué la réponse à une dose de rappel unique de NIMENRIX administrée 10 ans après la primovaccination avec NIMENRIX ou MENJUGATE. Les résultats sont présentés dans le Tableau 15 (7).

**Tableau 15 : Titres rSBA et hSBA suite à l'administration d'une dose unique de NIMENRIX (ou de MENJUGATE) chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois, persistance jusqu'à 10 an après la vaccination, et après le rappel administré 10 ans après la primovaccination (études MenACWY-TT-027/032/100) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7)**

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Temps d'analyse	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mois 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98,4 ; 100)	3707 (3327 ; 4129)	217	91,2% (86,7 ; 94,6)	59,0 (49,3 ; 70,6)
		Année 4 <sup>(2)</sup>	45	64,4% (48,8 ; 78,1)	35,1 (19,4 ; 63,4)	44	52,3% (36,7 ; 67,5)	8,8 (5,4 ; 14,2)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	49	73,5% (58,9 ; 85,1)	37,4 (22,1 ; 63,2)	45	35,6% (21,9 ; 51,2)	5,2 (3,4 ; 7,8)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	62	66,1% (53,0 ; 77,7)	28,9 (16,4 ; 51,0)	59	25,4% (15,0 ; 38,4)	4,2 (3,0 ; 5,9)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	62	98,4% (91,3 ; 100)	5122 (3726 ; 7043)	62	100% (94,2 ; 100)	1534 (1112 ; 2117)
C	Nimenrix	Mois 1 <sup>(1)</sup>	220	100% (98,3 ; 100)	879 (779 ; 991)	221	99,1% (96,8 ; 99,9)	190 (165 ; 219)
		Année 4 <sup>(2)</sup>	45	97,8% (88,2 ; 99,9)	110 (62,7 ; 192)	45	97,8% (88,2 ; 99,9)	370 (214 ; 640)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	49	77,6% (63,4 ; 88,2)	48,9 (28,5 ; 84,0)	48	91,7% (80,0 ; 97,7)	216 (124 ; 379)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	62	82,3% (70,5 ; 90,8)	128 (71,1 ; 231)	60	91,7 % (81,6 ; 97,2)	349 (197 ; 619)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	62	100% (94,2 ; 100)	7164 (5478 ; 9368)	59	100% (93,9 ; 100)	33960 (23890 ; 48274)
	Vaccin MenC-CRM	Mois 1 <sup>(1)</sup>	68	98,5% (92,1 ; 100)	415 (297 ; 580)	68	72,1% (59,9 ; 82,3)	21,2 (13,9 ; 32,3)
		Année 4 <sup>(2)</sup>	10	80,0% (44,4 ; 97,5)	137 (22,6 ; 832)	10	70,0% (34,8 ; 93,3)	91,9 (9,8 ; 859)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	11	63,6% (30,8 ; 89,1)	26,5 (6,5 ; 107,2)	11	90,9% (58,7 ; 99,8)	109 (21,2 ; 557)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	16	87,5% (61,7 ; 98,4)	86,7 (29,0 ; 259)	15	93,3% (68,1 ; 99,8)	117 (40,0 ; 344)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	16	100% (79,4 ; 100)	5793 (3631 ; 9242)	15	100% (78,2 ; 100)	42559 (20106 ; 90086)

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Temps d'analyse	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
W <sub>135</sub>	Nimenrix	Mois 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98,4 ; 100)	5395 (4870 ; 5976)	177	79,7% (73,0 ; 85,3)	38,8 (29,7 ; 50,6)
		Année 4 <sup>(2)</sup>	45	60,0% (44,3 ; 74,3)	50,8 (24,0 ; 108)	45	84,4% (70,5 ; 93,5)	76,9 (44,0 ; 134)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	49	34,7% (21,7 ; 49,6)	18,2 (9,3 ; 35,3)	46	82,6% (68,6 ; 92,2)	59,7 (35,1 ; 101)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	62	30,6% (19,6 ; 43,7)	15,8 (9,1 ; 27,6)	52	44,2% (30,5 ; 58,7)	7,7 (4,9 ; 12,2)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	62	100% (94,2 ; 100)	25911 (19120 ; 35115)	62	100% (94,2 ; 100)	11925 (8716 ; 16316)
Y	Nimenrix	Mois 1 <sup>(1)</sup>	222	100% (98,4 ; 100)	2824 (2529 ; 3153)	201	66,7% (59,7 ; 73,1)	24,4 (18,6 ; 32,1)
		Année 4 <sup>(2)</sup>	45	62,2% (46,5 ; 76,2)	44,9 (22,6 ; 89,3)	41	87,8% (73,8 ; 95,9)	74,6 (44,5 ; 125)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	49	42,9% (28,8 ; 57,8)	20,6 (10,9 ; 39,2)	45	80,0% (65,4 ; 90,4)	70,6 (38,7 ; 129)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	62	45,2% (32,5 ; 58,3)	27,4 (14,7 ; 51,0)	56	42,9% (29,7 ; 56,8)	9,1 (5,5 ; 15,1)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	62	98,4% (91,3 ; 100)	7661 (5263 ; 11150)	61	100% (94,1 ; 100)	12154 (9661 ; 15291)

### Persistance de la réponse immunitaire après une dose de rappel

La persistance des titres SBA a été évaluée jusqu'à 6 ans après une dose de rappel de NIMENRIX ou MENJUGATE administrée à des enfants ayant reçu initialement le même vaccin à l'âge de 12 à 23 mois. Une dose de rappel unique a été administrée 4 ans après la vaccination initiale. Les résultats sont présentés dans le Tableau 16 (41).

**Tableau 16 : Titres rSBA et hSBA après une dose unique de NIMENRIX (ou de MENJUGATE) chez les nourrissons âgés de 12 à 23 mois, persistance à 4 ans et réponse après un rappel 4 ans après la vaccination initiale et persistance jusqu'à 6 ans après la vaccination de rappel (études MenACWY-TT-039/048/102) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7)**

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Temps d'analyse	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mois 1 <sup>(1)</sup>	354	99.7% (98.4; 100)	2205 (2008; 2422)	338	77.2% (72.4; 81.6)	19.0 (16.4; 22.1)
		Année 4 <sup>(2)</sup> (avant la dose de rappel par Nimenrix)	212	74.5% (68.1; 80.2)	112 (80.3; 156)	187	28.9% (22.5; 35.9)	4.8 (3.9; 5.9)
		(Après la dose de rappel) <sup>(2,3)</sup>	214	100% (98.3; 100)	7173 (6389; 8054)	202	99.5% (97.3; 100)	1343 (1119; 1612)
		5 ans après la dose de rappel <sup>(4)</sup>	137	89.8% (83.4; 94.3)	229 (163; 322)	135	53.3% (44.6; 62.0)	13.2 (9.6; 18.3)
		6 ans après la dose de rappel <sup>(4)</sup>	134	92.5% (86.7; 96.4)	297 (214; 413)	130	58.5% (49.5; 67.0)	14.4 (10.5; 19.7)
C	Nimenrix	Mois 1 <sup>(1)</sup>	354	99.7% (98.4; 100)	478 (437; 522)	341	98.5% (96.6; 99.5)	196 (175; 219)
		Année 4 <sup>(2)</sup> (avant la dose de rappel par Nimenrix)	213	39.9% (33.3; 46.8)	12.1 (9.6; 15.2)	200	73.0% (66.3; 79.0)	31.2 (23.0; 42.2)
		(Après la dose de rappel) <sup>(2,3)</sup>	215	100% (98.3; 100)	4512 (3936; 5172)	209	100% (98.3; 100)	15831 (13626; 18394)
		5 ans après la dose de rappel <sup>(4)</sup>	137	80.3% (72.6; 86.6)	66.0 (48.1; 90.5)	136	99.3% (96.0; 100)	337 (261; 435)
		6 ans après la dose de rappel <sup>(4)</sup>	134	71.6% (63.2; 79.1)	39.6 (28.6; 54.6)	130	97.7% (93.4; 99.5)	259 (195; 345)
	Vaccin MenC-CRM	Mois 1 <sup>(1)</sup>	121	97.5% (92.9; 99.5)	212 (170; 265)	116	81.9% (73.7; 88.4)	40.3 (29.5; 55.1)
		Année 4 <sup>(2)</sup> (Avant la dose de rappel MenC-CRM <sub>197</sub> )	43	37.2% (23.0; 53.3)	14.3 (7.7; 26.5)	31	48.4% (30.2; 66.9)	11.9 (5.1; 27.6)
		(Après la dose de rappel) <sup>(2,3)</sup>	43	100% (91.8; 100)	3718 (2596; 5326)	33	100% (89.4; 100)	8646 (5887; 12699)
		5 ans après la dose de rappel <sup>(4)</sup>	23	78.3% (56.3; 92.5)	47.3 (19.0; 118)	23	100% (85.2; 100)	241 (139; 420)
		6 ans après la dose de rappel <sup>(4)</sup>	23	65.2% (42.7; 83.6)	33.0 (14.7; 74.2)	23	95.7% (78.1; 99.9)	169 (94.1; 305)
W-135	Nimenrix	Mois 1 <sup>(1)</sup>	354	100% (99.0; 100)	2682 (2453; 2932)	336	87.5% (83.5; 90.8)	48.9 (41.2; 58.0)
		Année 4 <sup>(2)</sup> (avant la dose de rappel par Nimenrix)	213	48.8% (41.9; 55.7)	30.2 (21.9; 41.5)	158	81.6% (74.7; 87.3)	48.3 (36.5; 63.9)
		(Après la dose de rappel) <sup>(2,3)</sup>	215	100% (98.3; 100)	10950 (9531; 12579)	192	100% (98.1; 100)	14411 (12972; 16010)
		5 ans après la dose de rappel <sup>(4)</sup>	137	88.3% (81.7; 93.2)	184 (130; 261)	136	100% (97.3; 100)	327 (276; 388)

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Temps d'analyse	rSBA*			hSBA**		
			N	≥8 (IC 95%)	GMT (IC 95%)	N	≥8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
		6 ans après la dose de rappel <sup>(4)</sup>	134	85.8% (78.7; 91.2)	172 (118; 251)	133	98.5% (94.7; 99.8)	314 (255; 388)
Y	Nimenrix	Mois 1 <sup>(1)</sup>	354	100% (99.0; 100)	2729 (2473; 3013)	329	79.3% (74.5; 83.6)	30.9 (25.8; 37.1)
		Année 4 <sup>(2)</sup> (avant la dose de rappel par Nimenrix)	213	58.2% (51.3; 64.9)	37.3 (27.6; 50.4)	123	65.9% (56.8; 74.2)	30.2 (20.2; 45.0)
		(Après la dose de rappel) <sup>(2,3)</sup>	215	100% (98.3; 100)	4585 (4129; 5093)	173	100% (97.9; 100)	6776 (5961; 7701)
		5 ans après la dose de rappel <sup>(4)</sup>	137	92.7% (87.0; 96.4)	265 (191; 368)	137	97.8% (93.7; 99.5)	399 (321; 495)
		6 ans après la dose de rappel <sup>(4)</sup>	134	94.0% (88.6; 97.4)	260 (189; 359)	131	97.7% (93.5; 99.5)	316 (253; 394)

### Immunogénicité chez les enfants âgés de 2 à 10 ans

Dans l'étude MenACWY-TT-081, la non-infériorité d'une dose unique de NIMENRIX par rapport à un autre vaccin enregistré, MENJUGATE, a été démontrée en termes de réponse vaccinale pour le groupe C [94,8% (IC 95% : 91,4 ; 97,1) et 95,7% (IC 95% : 89,2 ; 98,8), respectivement]. Les MGT ont été inférieures dans le groupe NIMENRIX [2795 (IC 95% : 2393 ; 3263)] versus le vaccin MENJUGATE [5292 (IC 95% : 3815 ; 7340)] (7).

Dans l'étude MenACWY-TT-038, la non-infériorité d'une dose unique de NIMENRIX par rapport au vaccin enregistré ACWY-PS a été démontrée en termes de réponse vaccinale pour les 4 groupes de méningocoques.

**Les titres SBA ont été déterminés sur une période de 10 ans** chez les enfants vaccinés initialement avec une dose de NIMENRIX ou ACWY-PS à l'âge de 2 à 10 ans. La persistance des titres SBA a été évaluée au cours de deux études d'extension : MenACWY-TT-032 (jusqu'à 5 ans) et MenACWY-TT-100 (jusqu'à 10 ans). L'étude MenACWY-TT-100 a également évalué la réponse à une dose de rappel unique de NIMENRIX administrée 10 ans après la primovaccination avec NIMENRIX ou ACWY-PS. Les résultats sont présentés dans le Tableau 17 (7).

**Tableau 17 : Titres rSBA et hSBA suite à l'administration d'une dose unique de NIMENRIX (ou de ACWY-PS) chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, persistance jusqu'à 10 ans, et après le rappel administré 10 ans après la vaccination initiale (études MenACWY-TT-027/032/100) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7)**

Groupe de méningo-coques	Groupe de vaccin	Temps d'analyse	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A	Nimenrix	Mois 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4 ; 100)	7301 (6586 ; 8093)	111 <sup>(5)</sup>	81,1% (72,5 ; 87,9)	57,0 (40,3 ; 80,6)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	98	90,8% (83,3 ; 95,7)	141 (98,2 ; 203)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Année 6 <sup>(3)</sup>	98	79,6% (70,3 ; 87,1)	107 (66,0 ; 174)	90	41,1% (30,8 ; 52,0)	6,5 (4,8 ; 8,8)
		Année 10 <sup>(3)</sup>	73	89,0% (79,5 ; 95,1)	96,3 (57,1 ; 163)	62	33,9% (22,3 ; 47,0)	4,5 (3,3 ; 6,2)
		(avant la dose de rappel)						
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	74	95,9% (88,6 ; 99,2)	4626 (3041 ; 7039)	73	100% (95,1 ; 100)	1213 (994 ; 1481)
	Vaccin ACWY-PS	Mois 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95,2 ; 100)	2033 (1667 ; 2480)	35 <sup>(5)</sup>	25,7% (12,5 ; 43,3)	4,1 (2,6 ; 6,5)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	13	15,4% (1,9 ; 45,4)	4,7 (3,7 ; 6,0)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Année 6 <sup>(3)</sup>	24	12,5% (2,7 ; 32,4)	5,8 (3,5 ; 9,6)	21	33,3% (14,6 ; 57,0)	5,9 (3,0 ; 11,7)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	17	23,5% (6,8 ; 49,9)	8,0 (3,3 ; 19,3)	17	29,4% (10,3 ; 56,0)	6,2 (2,4 ; 15,7)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80,5 ; 100)	6414 (3879 ; 10608)	17	100% (80,5 ; 100)	211 (131 ; 340)
C	Nimenrix	Mois 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4 ; 100)	2435 (2106 ; 2816)	107 <sup>(5)</sup>	89,7% (82,3 ; 94,8)	155 (101 ; 237)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	98	90,8% (83,3 ; 95,7)	79,7 (56,0 ; 113)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Année 6 <sup>(3)</sup>	98	82,7% (73,7 ; 89,6)	193 (121 ; 308)	97	93,8% (87,0 ; 97,7)	427 (261 ; 700)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	74	85,1% (75,0 ; 92,3)	181 (106 ; 310)	73	91,8% (83,0 ; 96,9)	222 (129 ; 380)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95,1 ; 100)	4020 (3319 ; 4869)	71	100% (94,9 ; 100)	15544 (11735 ; 20588)
	Vaccin ACWY-PS	Mois 1 <sup>(1)</sup>	74	100% (95,1 ; 100)	750 (555 ; 1014)	38 <sup>(5)</sup>	39,5% (24,0 ; 56,6)	13,1 (5,4 ; 32,0)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	13	100% (75,3 ; 100)	128 (56,4 ; 291)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Année 6 <sup>(3)</sup>	24	79,2% (57,8 ; 92,9)	98,7 (42,2 ; 231)	24	100% (85,8 ; 100)	235 (122 ; 451)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	17	76,5% (50,1 ; 93,2)	96,2 (28,9 ; 320)	17	100,0% (80,5 ; 100)	99,1 (35,8 ; 274)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80,5 ; 100)	15101 (7099 ; 32122)	17	94,1 (71,3 ; 99,9)	44794 (10112 ; 198440)

<b>W-135</b>	<b>Nimenrix</b>	Mois 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4 ; 100)	11777 (10666 ; 13004)	107 <sup>(5)</sup>	95,3% (89,4 ; 98,5)	134 (101 ; 178)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	98	78,6% (69,1 ; 86,2)	209 (128 ; 340)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Année 6 <sup>(3)</sup>	98	73,5% (63,6 ; 81,9)	265 (155 ; 454)	92	81,5% (72,1 ; 88,9)	62,5 (42,0 ; 93,1)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	74	68,9% (57,1 ; 79,2)	206 (109 ; 392)	59	61,0% (47,4 ; 73,5)	17,5 (10,5 ; 29,2)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95,1 ; 100)	27944 (22214 ; 35153)	74	100% (95,1 ; 100)	6965 (5274 ; 9198)
	<b>Vaccin ACWY-PS</b>	Mois 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95,2 ; 100)	2186 (1723 ; 2774)	35 <sup>(5)</sup>	34,3% (19,1 ; 52,2)	5,8 (3,3 ; 9,9)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	13	0% (0,0 ; 24,7)	4,0 (4,0 ; 4,0)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Année 6 <sup>(3)</sup>	24	12,5% (2,7 ; 32,4)	7,6 (3,7 ; 15,6)	23	30,4% (13,2 ; 52,9)	7,0 (2,9 ; 16,9)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	17	23,5% (6,8 ; 49,9)	15,4 (4,2 ; 56,4)	15	26,7% (7,8 ; 55,1)	4,1 (2,0 ; 8,5)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	17	94,1% (71,3 ; 99,9)	10463 (3254 ; 33646)	15	100% (78,2 ; 100)	200 (101 ; 395)
<b>Y</b>	<b>Nimenrix</b>	Mois 1 <sup>(1)</sup>	225	100% (98,4 ; 100)	6641 (6044 ; 7297)	94 <sup>(5)</sup>	83,0% (73,8 ; 89,9)	93,7 (62,1 ; 141)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	98	78,6% (69,1 ; 86,2)	143 (88,0 ; 233)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Année 6 <sup>(3)</sup>	98	71,4% (61,4 ; 80,1)	136 (82,6 ; 225)	89	65,2% (54,3 ; 75,0)	40,3 (23,9 ; 68,1)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	74	67,6% (55,7 ; 78,0)	98,5 (54,3 ; 179)	65	72,3% (59,8 ; 82,7)	35,7 (21,0 ; 60,6)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	74	100% (95,1 ; 100)	7530 (5828 ; 9729)	74	100% (95,1 ; 100)	11127 (8909 ; 13898)
	<b>Vaccin ACWY-PS</b>	Mois 1 <sup>(1)</sup>	75	100% (95,2 ; 100)	1410 (1086 ; 1831)	32 <sup>(5)</sup>	43,8% (26,4 ; 62,3)	12,5 (5,6 ; 27,7)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	13	7,7% (0,2 ; 36,0)	5,5 (2,7 ; 11,1)	n/a <sup>(6)</sup>	--	--
		Année 6 <sup>(3)</sup>	24	20,8% (7,1 ; 42,2)	11,6 (4,7 ; 28,7)	24	25,0% (9,8 ; 46,7)	7,3 (2,7 ; 19,8)
		Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	17	17,6% (3,8 ; 43,4)	10,2 (3,5 ; 30,2)	14	35,7% (12,8 ; 64,9)	7,8 (2,5 ; 24,4)
		(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	17	100% (80,5 ; 100)	6959 (3637 ; 13317)	17	100% (80,5 ; 100)	454 (215 ; 960)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour chaque temps d'analyse. Les sujets présentant une réponse sous-optimale au groupe C de méningocoques (définie par le titre SBA inférieur à la limite prédéfinie des tests) devaient recevoir une dose supplémentaire du vaccin MenC avant l'Année 6. Ces sujets ont été exclus de l'analyse de l'Année 5, mais inclus dans les analyses des Années 6 et 10. 1) Étude MenACWY-TT-027 ; 2) Étude MenACWY-TT-032 ; 3) Étude MenACWY-TT-100 ; 4) L'échantillon de sang a été prélevé 1 mois après une dose de rappel à l'Année 10. ; 5) Inclut les enfants âgés de 6 à < 11 ans. L'analyse hSBA n'a pas été effectuée chez les enfants âgés de 2 à < 6 ans (au moment de la vaccination). ; 6) Selon le protocole de l'étude MenACWY-TT-032, les titres hSBA n'ont pas été mesurés chez ce groupe d'âge à l'Année 5.

### **Immunogénicité chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans et les adultes $\geq$ 18 ans**

Dans 2 études cliniques réalisées chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans (étude MenACWY-TT-036) et des adultes âgés de 18 à 55 ans (étude MenACWY-TT-035), une dose de NIMENRIX ou une dose de vaccin ACWY-PS a été administrée. La non-infériorité immunologique de NIMENRIX par rapport au vaccin ACWY-PS a été démontrée en termes de réponse vaccinale (7).

**Les titres rSBA ont été déterminés sur une période de 10 ans** chez les sujets vaccinés initialement avec une dose de NIMENRIX ou ACWY-PS à l'âge de 11 à 17 ans. La persistance des titres rSBA a été évaluée au cours de deux études d'extension : MenACWY-TT-043 (jusqu'à 5 ans) et MenACWY-TT-101 (à 10 ans). L'étude MenACWY-TT-101 a également évalué la réponse à une dose de rappel unique de NIMENRIX administrée 10 ans après la primovaccination avec NIMENRIX ou ACWY-PS. Les résultats sont présentés dans le Tableau 18 (7).

**Tableau 18 : Titres rSBA\* suite à l'administration d'une dose unique de NIMENRIX (ou de ACWYPS) chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans, persistance jusqu'à 10 ans, et après le rappel administré 10 ans après la primovaccination (études MenACWY-TT-036/043/101) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7)**

Groupe de méningocoques	Temps d'analyse	Nimenrix			Vaccin ACWY-PS		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A	Mois 1 <sup>(1)</sup>	674	100% (99,5; 100)	5929 (5557; 6324)	224	99,6% (97,5; 100)	2947 (2612; 3326)
	Année 3 <sup>(2)</sup>	449	92,9% (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7% (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	Année 5 <sup>(2)</sup>	236	97,5% (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0% (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
	Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	162	85,2% (78,8; 90,3)	248 (181; 340)	51	80,4% (66,9; 90,2)	143 (80,5; 253)
	(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	3760 (3268; 4326)	51	100% (93,0; 100)	2956 (2041; 4282)
C	Mois 1 <sup>(1)</sup>	673	100% (99,5; 100)	13110 (11939; 14395)	224	100% (98,4; 100)	8222 (6808; 9930)
	Année 3 <sup>(2)</sup>	449	91,1% (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0% (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	Année 5 <sup>(2)</sup>	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1% (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
	Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	162	90,1% (84,5; 94,2)	244 (182; 329)	51	82,4% (69,1; 91,6)	177 (86,1; 365)
	(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	8698 (7391; 10235)	51	100% (93,0; 100)	3879 (2715; 5544)
W-135	Mois 1 <sup>(1)</sup>	678	99,9% (99,2; 100)	8247 (7639; 8903)	224	100% (98,4; 100)	2633 (2299; 3014)
	Année 3 <sup>(2)</sup>	449	82,0% (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0% (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	Année 5 <sup>(2)</sup>	236	86,0% (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9% (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
	Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	162	71,6% (64,0; 78,4)	146 (97,6; 217)	51	43,1% (29,3; 57,8)	16,4 (9,2; 29,4)
	(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	11243 (9367; 13496)	51	100% (93,0; 100)	3674 (2354; 5734)

Groupe de méningocoques	Temps d'analyse	Nimenrix			Vaccin ACWY-PS		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
Y	Mois 1 <sup>(1)</sup>	677	100% (99,5; 100)	14087 (13168; 15069)	224	100% (98,4; 100)	5066 (4463; 5751)
	Année 3 <sup>(2)</sup>	449	93,1% (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0% (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	Année 5 <sup>(2)</sup>	236	96,6% (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3% (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)
	Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	162	90,7% (85,2; 94,7)	447 (333; 599)	51	49,0% (34,8; 63,4)	32,9 (17,1; 63,3)
	(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	162	100% (97,7; 100)	7585 (6748; 8525)	51	98,0% (89,6; 100)	3296 (1999; 5434)

La persistance du titre hSBA a été évaluée jusqu'à 5 ans après la vaccination chez des adolescents et des adultes vaccinés initialement dans l'étude MenACWY-TT-052, présentée dans le Tableau 19 (7).

**Tableau 19 : Titres hSBA\* suite à l'administration d'une dose unique de NIMENRIX chez des adolescents et des adultes âgés de 11 à 25 ans et persistance jusqu'à 5 ans après la vaccination d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7)**

Groupe de méningocoques		Temps d'analyse	N	≥8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A		Mois 1 <sup>(1)</sup>	356	82,0% (77,6; 85,9)	58,7 (48,6; 70,9)
		Année 1 <sup>(2)</sup>	350	29,1% (24,4; 34,2)	5,4 (4,5; 6,4)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	141	48,9 % (40,4; 57,5)	8,9 (6,8; 11,8)
C		Mois 1 <sup>(1)</sup>	359	96,1% (93,5; 97,9)	532 (424; 668)
		Année 1 <sup>(2)</sup>	336	94,9% (92,0; 97,0)	172 (142; 207)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	140	92,9% (87,3; 96,5)	94,6 (65,9; 136)
W-135		Mois 1 <sup>(1)</sup>	334	91,0% (87,4; 93,9)	117 (96,8; 141)
		Année 1 <sup>(2)</sup>	327	98,5% (96,5; 99,5)	197 (173; 225)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	138	87,0% (80,2; 92,1)	103 (76,3; 140)
Y		Mois 1 <sup>(1)</sup>	364	95,1% (92,3; 97,0)	246 (208; 291)
		Année 1 <sup>(2)</sup>	356	97,8% (95,6; 99,0)	272 (237; 311)
		Année 5 <sup>(2)</sup>	142	94,4% (89,2; 97,5)	225 (174; 290)

**Les titres rSBA ont été déterminés sur une période de 10 ans chez les sujets vaccinés initialement avec une dose de NIMENRIX ou ACWY-PS à l'âge de 11 à 55 ans** dans l'étude MenACWY-TT-015. La persistance des titres rSBA a été évaluée au cours de deux études d'extension : MenACWY-TT-020 (jusqu'à 5 ans) et MenACWY-TT-099 (jusqu'à 10 ans). L'étude MenACWY-TT-099 a également évalué la réponse à une dose de rappel unique de NIMENRIX administrée 10 ans après la primovaccination avec NIMENRIX ou ACWY-PS. Les résultats sont présentés dans le Tableau 20 (7).

**Tableau 20 : Titres rSBA\* suite à l'administration d'une dose unique de NIMENRIX (ou de ACWYPS) chez les adolescents et les adultes âgés de 11 à 55 ans, persistance jusqu'à 10 ans, et après le rappel administré 10 ans après la primovaccination (études MenACWY-TT-015/020/099) d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7)**

Groupe de méningocoques	Temps d'analyse	Nimenrix			Vaccin ACWY-PS		
		N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)	N	≥ 8 (IC 95%)	MGT (IC 95%)
A	Mois 1 <sup>(1)</sup>	323	100% (98,9 ; 100)	4945 (4452 ; 5493)	112	100% (96,8 ; 100)	2190 (1858 ; 2582)
	Année 4 <sup>(2)</sup>	43	95,3% (84,2 ; 99,4)	365 (226 ; 590)	17	76,5% (50,1 ; 93,2)	104 (31,0 ; 351)
	Année 5 <sup>(2)</sup>	51	84,3% (71,4 ; 93,0)	190 (108 ; 335)	19	57,9% (33,5 ; 79,7)	37,0 (12,6 ; 109)
	Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	155	78,1% (70,7 ; 84,3)	154 (108 ; 219)	52	71,2% (56,9 ; 82,9)	75,1 (41,4 ; 136)
	(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6 ; 100)	4060 (3384 ; 4870)	52	100% (93,2 ; 100)	3585 (2751 ; 4672)
C	Mois 1 <sup>(1)</sup>	341	99,7% (98,4 ; 100)	10074 (8700 ; 11665)	114	100% (96,8 ; 100)	6546 (5048 ; 8488)
	Année 4 <sup>(2)</sup>	43	76,7% (61,4 ; 88,2)	126 (61,6 ; 258)	17	41,2% (18,4 ; 67,1)	16,7 (5,7 ; 48,7)
	Année 5 <sup>(2)</sup>	51	72,5% (58,3 ; 84,1)	78,5 (41,8 ; 147)	18	38,9% (17,3 ; 64,3)	17,3 (6,0 ; 49,7)
	Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	154	90,9% (85,2 ; 94,9)	193 (141 ; 264)	52	88,5% (76,6 ; 95,6)	212 (110 ; 412)
	(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6 ; 100)	13824 (10840 ; 17629)	52	98,1% (89,7 ; 100)	3444 (1999 ; 5936)
W-135	Mois 1 <sup>(1)</sup>	340	99,7% (98,4 ; 100)	8577 (7615 ; 9660)	114	100% (96,8 ; 100)	2970 (2439 ; 3615)
	Année 4 <sup>(2)</sup>	43	90,7% (77,9 ; 97,4)	240 (128 ; 450)	17	17,6% (3,8 ; 43,4)	8,3 (3,6 ; 19,5)
	Année 5 <sup>(2)</sup>	51	86,3% (73,7 ; 94,3)	282 (146 ; 543)	19	31,6% (12,6 ; 56,6)	15,4 (5,7 ; 41,9)
	Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	154	71,4% (63,6 ; 78,4)	166 (107 ; 258)	52	21,2% (11,1 ; 34,7)	10,9 (6,1 ; 19,3)
	(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6 ; 100)	23431 (17351 ; 31641)	52	98,1% (89,7 ; 100)	5793 (3586 ; 9357)
Y	Mois 1 <sup>(1)</sup>	340	100% (98,9 ; 100)	10315 (9317 ; 11420)	114	100% (96,8 ; 100)	4574 (3864 ; 5414)
	Année 4 <sup>(2)</sup>	43	86,0% (72,1 ; 94,7)	443 (230 ; 853)	17	47,1% (23,0 ; 72,2)	30,7 (9,0 ; 105)

	Année 5 <sup>(2)</sup>	51	92,2% (81,1 ; 97,8)	770 (439 ; 1351)	19	63,2% (38,4 ; 83,7)	74,1 (21,9 ; 250)
	Année 10 <sup>(3)</sup> (avant la dose de rappel)	154	86,4% (79,9 ; 91,4)	364 (255 ; 519)	52	61,5% (47,0 ; 74,7)	56,0 (28,8 ; 109)
	(Après la dose de rappel) <sup>(3,4)</sup>	155	100% (97,6 ; 100)	8958 (7602 ; 10558)	52	100% (93,2 ; 100)	5138 (3528 ; 7482)

La réponse immune à une primovaccination par NIMENRIX a été comparée chez des adultes d'âge moyen (50-65 ans) à des adolescents (10-15 ans) (42). Les GMT des titres rSBA dirigés contre les sérogroupes W et Y à 28 jours étaient significativement plus bas chez les adultes. A 1 an, un pourcentage significativement plus faible d'adultes avait des titres rSBA  $\geq 1:8$  contre les sérogroupes W et Y. Cette réponse plus faible chez les adultes est principalement liée à une moindre réponse IgM après vaccination.

Une étude clinique de phase IV monocentrique, prospective, contrôlée, randomisée en ouvert a comparé la réponse immunitaire en anticorps sériques bactéricides contre le polysaccharide méningococcique C et sa persistance induite après une dose de rappel par NEISVAC ou par NIMENRIX chez des enfants de 10, 12 ou 15 ans ayant préalablement été vaccinés par NEISVAC entre 14 mois et 3 ans (Tableau 21) (43).

**Tableau 21 : Proportion de sujets avec un titre rSBA  $\geq 1:8$  et  $\geq 1:128$  pour le séro groupe C mesuré avant administration de la dose de rappel (T0), 1 mois après la dose de rappel (T1) et 1 an après (T2) dans la population ATP d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7)**

	10 years				12 years				15 years			
	MenACWY-TT		MenC-TT <sup>a</sup>		MenACWY-TT		MenC-TT		MenACWY-TT		MenC-TT	
	rSBA $\geq 8$ : % (95%CI)	rSBA $\geq 128$ : % (95%CI)	rSBA $\geq 8$ : % (95%CI)	rSBA $\geq 128$ : % (95%CI)	rSBA $\geq 8$ : % (95%CI)	rSBA $\geq 128$ : % (95%CI)	rSBA $\geq 8$ : % (95%CI)	rSBA $\geq 128$ : % (95%CI)	rSBA $\geq 8$ : % (95%CI)	rSBA $\geq 128$ : % (95%CI)	rSBA $\geq 8$ : % (95%CI)	rSBA $\geq 128$ : % (95%CI)
T0	11.0 (5.2-21.0)	5.5 (1.8-14.2)	17.9 (10.7-28.1)	7.1 (2.9-15.5)	17.9 (10.7-28.1)	9.1 (4.0-18.4)	9.2 (4.1-18.6)	7.9 (3.3-17.0)	18.9 (11.1-30.0)	6.7 (2.5-15.7)	12.7 (6.6-22.5)	12.7 (6.6-22.5)
T1	98.6 (91.6-99.9)	98.6 (91.6-99.9)	100 (94.6-100)	100 (94.6-100)	100 (94.6-100)	100 (94.6-100)	100 (94.0-100)	100 (94.0-100)	100 (93.9-100)	100 (93.9-100)	100 (94.2-100)	100 (94.2-100)
T2	97.3 (89.6-99.5)	95.9 (87.7-98.9)	100 (94.6-100)	100 (94.6-100)	100 (94.6-100)	100 (94.6-100)	100 (94.0-100)	100 (94.0-100)	100 (93.9-100)	100 (93.9-100)	100 (94.2-100)	100 (94.2-100)

MenACWY-TT : NIMENRIX ; MenC-TT : NEISVAC

Dans cette étude, NEISVAC et NIMENRIX induisent une réponse immunitaire robuste après administration de la dose de rappel, entre 9 et 12 ans après une primo-vaccination avec NEISVAC. La non-infériorité de NIMENRIX par rapport à NEISVAC n'a pas été démontrée un an après l'administration de la dose de rappel, par la comparaison des moyennes géométriques des titres en anticorps bactéricides dirigés contre le séro groupe C (rSBA). Cependant, 99% des sujets du groupe NIMENRIX maintenaient un titre en anticorps rSBA  $\geq 1:8$  dirigé contre le séro groupe C et 100% des sujets du groupe NEISVAC. De même, 100% des sujets du groupe NEISVAC et 99% des sujets du groupe NIMENRIX avaient un titre en anticorps rSBA  $\geq 1:128$  (43).

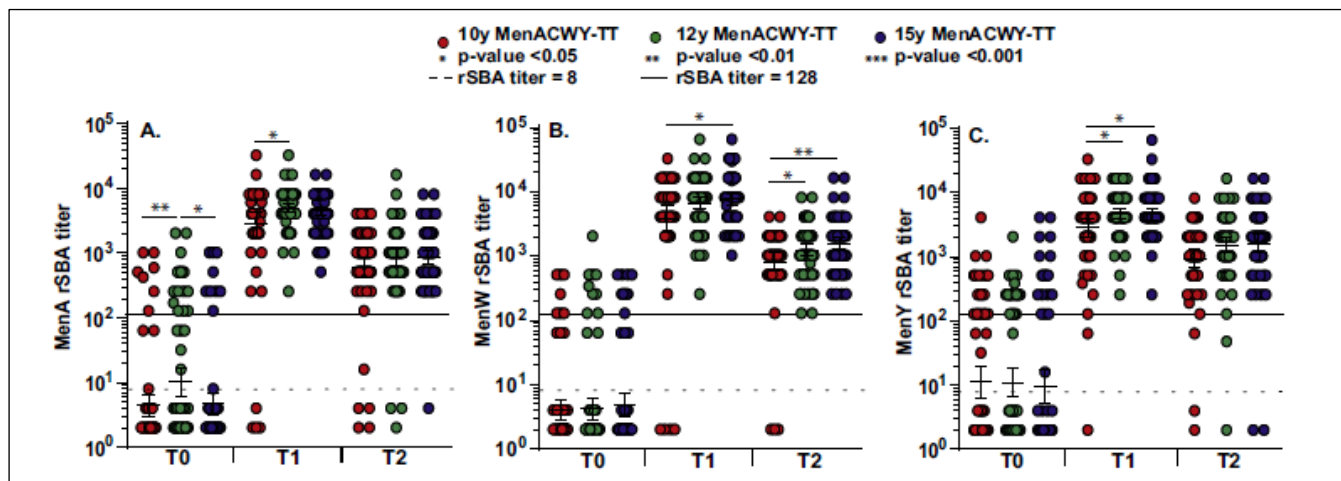
Un an après l'administration de la dose de rappel, les moyennes géométriques des concentrations d'IgG, et les moyennes géométriques des titres en anticorps rSBA demeuraient supérieures dans tous les groupes étudiés aux moyennes géométriques observées avant l'administration de la dose de rappel.

Un an après administration de la dose de rappel, les moyennes géométriques des titres en anticorps dirigés contre les sérogroupes A, W et Y avaient légèrement diminué mais demeuraient largement supérieurs aux valeurs mesurées avant administration de la dose de rappel. Les enfants de 10 ans avaient

des moyennes géométriques des titres en anticorps dirigés contre le sérotype W inférieures aux enfants âgés de 12 et 15 ans. Une tendance similaire était observée pour les sérotypes A et Y, mais il n'était pas mis en évidence de différence statistiquement significative (Figure 24) (44).

Ces résultats suggèrent une réponse immunitaire robuste à la suite de l'administration d'une dose de rappel de NIMENRIX à l'adolescence.

Dans cette étude, l'intensité de la réponse immunitaire était corrélée à l'âge, plus particulièrement pour le sérotype W, les adolescents de 12 à 15 ans paraissant correspondre à la tranche d'âge optimale pour procéder à la vaccination comparativement à des enfants plus jeunes âgés de 10 ans (44).



**Figure 24 : Titres rSBA pour les sérotypes A (A), W (B) et Y (C) mesurés avant administration de la dose de rappel (T0), 1 mois après la dose de rappel (T1) et 1 an après (T2) dans la population ATP- Toutes les valeurs p ont été ajustées pour les trois comparaisons avec la correction de Bonferroni. Les moyennes géométriques des titres sont exprimées par des barres représentant un intervalle de confiance à 95% d'après van Ravenhorst et al., 2017 (44)**

Une autre étude prospective, contrôlée, randomisée en ouvert a été menée pour évaluer et comparer la réponse immunitaire et la tolérance de NIMENRIX et de MENVEO administrés lors d'une dose de rappel à des adolescents ayant préalablement été vaccinés par NEISVAC ou par MENINGITEC/MENJUGATE (vaccin MenC conjugué à la protéine diphtérique CRM197) 12 à 14 ans auparavant (34).

Avant le rappel, les adolescents préalablement vaccinés par NEISVAC avaient des titres SBA MenC significativement plus élevés que ceux observés chez les adolescents préalablement vaccinés par MENINGITEC ou MENJUGATE. Après le rappel, les 2 vaccins conjugués MCV4 induisaient des titres SBA protecteurs pour les 4 sérotypes dans la plupart des cas ( $\geq 98\%$  à 1 mois et  $\geq 90\%$  jusqu'à 9 mois après le rappel). Les titres SBA dirigés contre le sérotype C les plus élevés étaient observés chez les sujets ayant reçu un schéma vaccinal NEISVAC+NIMENRIX (GMT environ 22000), suivis par les sujets ayant reçu un rappel par MENVEO quelle que soit la primovaccination (GMT environ 12000) et par les sujets ayant reçu un schéma vaccinal MENINGITEC/MENJUGATE+ NIMENRIX (GMT environ 5500).

Une étude de phase III (45) a évalué l'immunogénicité de NIMENRIX chez des sujets âgés de 1 à 17 ans à haut risque d'IIM, ayant une **asplénie anatomique ou fonctionnelle**, comparativement à des sujets des mêmes âges en bonne santé. Un mois après la première dose du vaccin et un mois après la seconde dose, une proportion équivalente de sujets des deux groupes, sains et à risque, a atteint des

titres rSBA  $\geq 1:8$  et  $\geq 1:128$  et des titres hSBA  $\geq 1:4$  et  $\geq 1:8$ , supportant ainsi la réalisation d'une vaccination par NIMENRIX chez les enfants et adolescents à risque, notamment aspléniques, étudiés au sein de cet essai.

## Interchangeabilité

Une étude a évalué l'immunogénicité de NIMENRIX chez des enfants de 7-8 ans, 1 mois après une dose de rappel administrée 6 ans après une primovaccination réalisée par un vaccin Hib-MenC-TT (MENITORIX) ou par les vaccins Hib + MenC-CRM (HIBERIX et MENINGITEC) à l'âge de 12-18 mois (46).

Un mois après administration de la dose de rappel par NIMENRIX, le pourcentage de sujets ayant une réponse en anticorps bactéricides (rSBA) dirigés contre les sérogroupes A, C, W-135 et Y  $\geq 1:128$  était au minimum de 97,1% dans les deux groupes de traitement.

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée jusqu'à 2 ans après administration de la dose de rappel. Deux ans après la dose de rappel par NIMENRIX, le pourcentage de sujets ayant un titre en anticorps rSBA  $\geq 1:8$  dans le groupe MENITORIX variait de 72,0% pour le séro groupe A à 100% pour le séro groupe C. Dans le groupe HIBERIX+MENINGITEC, les pourcentages variaient de 63,6% pour le séro groupe A à 93,9% pour le séro groupe C (46). Les moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT), mesurées par un test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément de lapin (rSBA), diminuaient au cours du temps mais demeuraient 13 fois supérieures aux valeurs avant l'administration de la dose de rappel par NIMENRIX.

Une dose de rappel de NIMENRIX 6 ans après une primovaccination chez le nourrisson par un vaccin MenC conjugué TT ou CRM renforce la protection contre le séro groupe C et étend cette protection au sérogroupes AW et Y. L'immunogénicité est comparable chez les enfants primovaccinés avec un vaccin conjugué Hib-MenCTT ou avec des vaccins séparés Hib-TT et MenC-CRM.

Une autre étude a évalué l'immunogénicité et la tolérance d'une seule dose de MenACWY-TT ou d'une 4ème dose de HibMenCY-TT au cours de leur 2ème année chez des nourrissons primovaccinés par HibMenCY-TT (47). Les enfants primovaccinés par 3 doses de HibMenCY-TT ayant reçu une seule dose de MenACWY-TT ou une 4ème dose de HibMenCY-TT avaient des réponses robustes en hSBA pour les sérogroupes C/Y. Le vaccin MenACWY-TT, donné avec ou sans une 4ème dose de DTaP est une alternative à une 4ème dose de HibMenCY-TT dans la 2ème année de vie.

## Co-administration avec d'autres vaccins

**Chez les nourrissons**, NIMENRIX peut être co-administré avec les vaccins combinés DTCaP-HepB/Hib et avec le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent (7).

**À partir de 1 an et plus**, NIMENRIX peut être co-administré avec les vaccins suivants : vaccins hépatite A (HepA) et hépatite B (HepB), vaccin rougeole-oreillon-rubéole (ROR), vaccin rougeole-oreillon-rubéole-varicelle (RORV), vaccin pneumococcique conjugué 10-valent ou vaccin grippal saisonnier sans adjuvant (7).

**Durant la seconde année de vie**, NIMENRIX peut également être co-administré avec les vaccins combinés diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), incluant les vaccins combinés DTCa avec l'hépatite B, la poliomyélite inactivée ou Haemophilus influenzae de type b (HepB, P ou Hib), tel que le vaccin DTCaP-HepB/Hib et le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (7).

**Chez les sujets âgés de 9 à 25 ans**, NIMENRIX peut être co-administré avec le vaccin bivalent contre le papillomavirus humain [types 16 et 18], recombinant (HPV2) (7).

Quand cela est possible, NIMENRIX et un vaccin contenant de la TT, tel que le vaccin DTCaPHepB/Hib, doivent être co-administrés ou NIMENRIX doit être administré au moins un mois avant le vaccin contenant la TT (7).

**L'immunogénicité du vaccin NIMENRIX a été confirmée chez le nourrisson à partir de 6 semaines. L'immunogénicité d'une dose unique de primovaccination à 6 mois suivie d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois a également été confirmée. Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois, une dose unique de vaccin induit une réponse immunitaire contre les 4 sérogroupes. Il en est de même chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, chez les adolescents de 11-17 ans et les adultes âgés de plus de 18 ans.**

**Une dose de rappel de NIMENRIX 6 ans après une primovaccination chez le nourrisson par un vaccin monovalent MCC- TT ou CRM renforce la protection contre le séro groupe C et étend cette protection aux sérogroupes A, W et Y. L'immunogénicité est comparable chez les enfants primovaccinés avec un vaccin conjugué Hib-MenCTT ou avec des vaccins séparés Hib-TT et MenC-CRM.**

**Chez des enfants de 10, 12 ou 15 ans ayant préalablement été vaccinés par NEISVAC entre 14 mois et 3 ans, une dose de rappel par NEISVAC ou par NIMENRIX induit une réponse immunitaire robuste même si la non-infériorité de NIMENRIX par rapport à NEISVAC n'a pas été démontrée un an après l'administration de la dose de rappel. L'intensité de la réponse immunitaire paraît corrélée à l'âge, plus particulièrement pour le séro groupe W, les adolescents âgés de 12 à 15 ans paraissant correspondre à la tranche d'âge optimale pour procéder à la vaccination comparative-ment à des enfants plus jeunes âgés de 10 ans.**

**Par ailleurs, les vaccins conjugués tétravalents MENVEO et NIMENRIX induisent des réponses immunitaires protectrices durables chez les adolescents ayant reçu une primo-vaccination avec un vaccin monovalent pendant l'enfance, quel que soit le type de vaccin (MCC-CRM ou MCC-TT).**

**Jusqu'à dix ans après la primo-vaccination par NIMENRIX, chez les enfants, les adolescents et les adultes, il a été démontré une persistance de la réponse immunitaire.**

**L'administration d'une dose de rappel de NIMENRIX, dix ans après une primovaccination, chez les sujets primovaccinés, âgés de 12 mois à 55 ans, avec un vaccin monovalent (MENINGITEC), un vaccin quadrivalent méningococcique non conjugué (MENCEVAX) ou par NIMENRIX entraîne des réponses immunitaires robustes, un mois après administration de la dose de rappel, quel que soit le vaccin administré lors de la primovaccination.**

### **3.4.3. MENQUADFI**

L'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI administrée chez des sujets sans antécédent de vaccination méningococcique a été analysée dans six études pivots : chez les jeunes enfants (âgés de 12-23 mois), les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans), les adultes âgés de 18 à 55 ans et les adultes âgés de plus de 56 ans (10).

L'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI administrée en rappel après une première vaccination méningococcique a été analysée dans une étude pivot (sujets âgés de 15 à 55 ans) (10).

## Études dans la population du nourrisson âgé de 12 à 23 mois

L'immunogénicité chez les sujets âgés de 12 à 23 mois a été évaluée dans deux études cliniques (MET51 [NCT02955797] et MET57 [NCT03205371]).

**L'étude MET51** a été conduite chez des sujets qui soit n'avaient jamais reçu de vaccination méningococcique, soit avaient été vaccinés avec un vaccin conjugué méningococcique monovalent C dans leur première année de vie (Tableau 22) (10).

**Tableau 22 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et NIMENRIX 30 jours après vaccination des sujets âgés de 12 à 23 mois : sujets sans antécédents de vaccination méningococcique uniquement (Naïfs) ou ensemble des sujets ((Naïfs) ou ensemble des sujets ((Naïfs+Primo MenC) (étude MET51\*) d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10)**

Critère par séro-groupe	MENQUADFI (IC à 95 %) Naïfs	NIMENRIX (IC à 95 %) Naïfs	MENQUADFI (IC à 95 %) Naïfs + Primo MenC	NIMENRIX (IC à 95 %) Naïfs + Primo MenC
A	N=293	N=295	N=490	N=393-394
% ≥ 1:8 (Séroprotection)**	90,8 (8,9 ; 93,8)	89,5 (85,4 ; 92,7)	90,4 (87,4 ; 92,9)	91,6 (88,4 ; 94,2)
% Séro réponse	76,8 (71,5 ; 81,5)	72,5 (67,1 ; 77,6)	76,5 (72,5 ; 80,2)	77,1 (72,6 ; 81,2)
hSBA MGT	28,7 (25,2 ; 32,6)	28,0 (24,4 ; 32,1)	29,9 (26,9 ; 33,2)	34,5 (30,5 ; 39,0)
C	N=293	N=295	N=489	N=393-394
% ≥ 1:8 (Séroprotection)**	99,3 (97,6 ; 99,9)	81,4 (76,4 ; 85,6)	99,2 (97,9 ; 99,8)	85,5 (81,7 ; 88,9)
% Séro réponse	98,3 (96,1 ; 99,4)	71,5 (66,0 ; 76,6)	97,1 (95,2 ; 98,4)	77,4 (72,9 ; 81,4)
hSBA MGT	436 (380 ; 500)	26,4 (22,5 ; 31,0)	880 (748 ; 1035)	77,1 (60,7 ; 98,0)
W	N=293	N=296	N=489	N=393-394
% ≥ 1:8 (Séroprotection)**	83,6 (78,9 ; 87,7)	83,4 (78,7 ; 87,5)	84,9 (81,4 ; 87,9)	84,0 (80,0 ; 87,5)
% Séro réponse	67,6 (61,9 ; 72,9)	66,6 (60,9 ; 71,9)	70,8 (66,5 ; 74,8)	68,4 (63,6 ; 73,0)
hSBA MGT	22,0 (18,9 ; 25,5)	16,4 (14,4 ; 18,6)	24,4 (21,8 ; 27,5)	17,7 (15,8 ; 19,8)
Y	N=293	N=296	N=488-490	N=394-395
% ≥ 1:8 (Séroprotection)**	93,2 (89,7 ; 95,8)	91,6 (87,8 ; 94,5)	94,3 (91,8 ; 96,2)	91,6 (88,5 ; 94,2)
% Séro réponse	81,9 (77,0 ; 86,1)	79,1 (74,0 ; 83,5)	84,8 (81,3 ; 87,9)	78,9 (74,6 ; 82,9)
hSBA MGT	38,0 (33,0 ; 43,9)	32,2 (28,0 ; 37,0)	41,7 (37,5 ; 46,5)	31,9 (28,4 ; 36,0)

\* Identifiant de l'étude clinique NCT02955797. \*\* Critère de non-infériorité atteint. N: nombre de sujets inclus dans l'analyse per-protocol avec des résultats sérologiques valides. IC à 95 % d'une proportion calculée selon la méthode binomiale exacte.

Chez l'ensemble des sujets inclus (i.e. naïfs de toute vaccination méningococcique ou primovaccinés contre le méningocoque C), la non-infériorité de MENQUADFI par rapport à NIMENRIX était démontrée

sur chaque séro groupe A, C, Y et W. Chez les sujets naïfs de toute vaccination méningococcique, la non-infériorité de MENQUADFI par rapport à NIMENRIX était démontrée sur chaque séro groupe A, C, Y et W. Dans cette population, les proportions de sujets atteignant un titre d'anticorps  $\geq 1:8$  étaient similaires entre les groupes pour les séro groupes A, Y et W. En revanche pour le séro groupe C, les résultats étaient numériquement supérieurs pour MENQUADFI (99,3% vs 81,4%). Les jeunes enfants primovaccinés avaient reçu dans la première année de vie soit un vaccin MenC-TT, soit un vaccin MenC-CRM. Les pourcentages de séroprotection après vaccination étaient comparables entre MENQUADFI et NIMENRIX pour tous les séro groupes quels que soient les antécédents de vaccination (10).

Dans le sous-groupe de sujets vaccinés préalablement avec MenC-CRM, les MGTs pour le séro groupes A étaient inférieures dans le groupe MENQUADFI ( $n = 49$ ) par rapport au groupe NIMENRIX ( $n = 25$ ) [12,0 (8,23 ; 17,5) vs 42,2 (25,9 ; 68,8)]. Après administration de MENQUADFI, le taux de séroprotection (titres hSBA  $\geq 1:8$ ) pour les groupes A, Y et W chez les sujets préalablement vaccinés avec MenC-CRM était inférieur mais toujours comparable au groupe NIMENRIX [A: 68 % (53,7 ; 81,3) vs 96,0 % (79,6 ; 99,9)]; Y: 68,1 % (52,9 ; 80,9) vs 80,0 % (59,3 ; 93,2); W: 68,1 % (52,9 ; 80,9) vs 79,2 % (57,8 ; 92,9)]. Les taux pour le séro groupe C étaient comparables dans les deux groupes [95,8 % (85,7 ; 99,5) vs 92,0 % (74,0 ; 99,0)]. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue. Cet aspect est à prendre en compte pour les sujets à risque élevé d'infection au séro groupe A et qui ont reçu un vaccin MenC-CRM dans leur première année de vie (10).

**L'étude MET57** (NCT03205371) a été conduite chez des jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois, sans antécédent de vaccination méningococcique pour évaluer l'immunogénicité et la sécurité de l'administration concomitante de MENQUADFI avec les vaccins pédiatriques (ROR+V, DTCa-P-HepB-Hib ou PCV13). Globalement, les pourcentages de séroprotection post-vaccination (basée sur les titres hSBA) des sujets ayant reçu MENQUADFI étaient élevés pour tous les séro groupes (entre 88,9 % and 100%). Les taux de séroréponse et séroprotection en hSBA contre le séro groupe A étaient comparables quand MENQUADFI était co-administré avec un vaccin PCV13 ou seul (56,1 %, [IC à 95 % : 48,9 ; 63,2]) et 83,7 % [IC à 95 % : 77,7 ; 88,6]) vs 71,9 % [IC à 95 % : 61,8 ; 80,6] et 90,6 % [IC à 95 % : 82,9 ; 95,6]). Des différences ont été observées dans les MGTs hSBA pour le séro groupe A quand MENQUADFI était co-administré avec un vaccin PCV13 ( $n = 196$ ) comparativement à l'administration de MENQUADFI seul ( $n = 96$ ) (24,6 [IC à 95 % : 20,2 ; 30,1] et 49,0 [IC à 95 % : 36,8 ; 65,3]). La pertinence clinique de cette observation est inconnue mais elle doit être prise en considération chez les sujets à risque élevé d'infection au séro groupe A où l'utilisation de MENQUADFI et PCV13 peut être envisagée en administration séparée (10).

**L'étude MET 54** de phase II, descriptive, d'immunogénicité et de tolérance, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèle, a comparé MENQUADFI vs NIMENRIX chez des enfants sains âgés de 12 à 23 mois et naïfs de toute vaccination méningococcique (48).

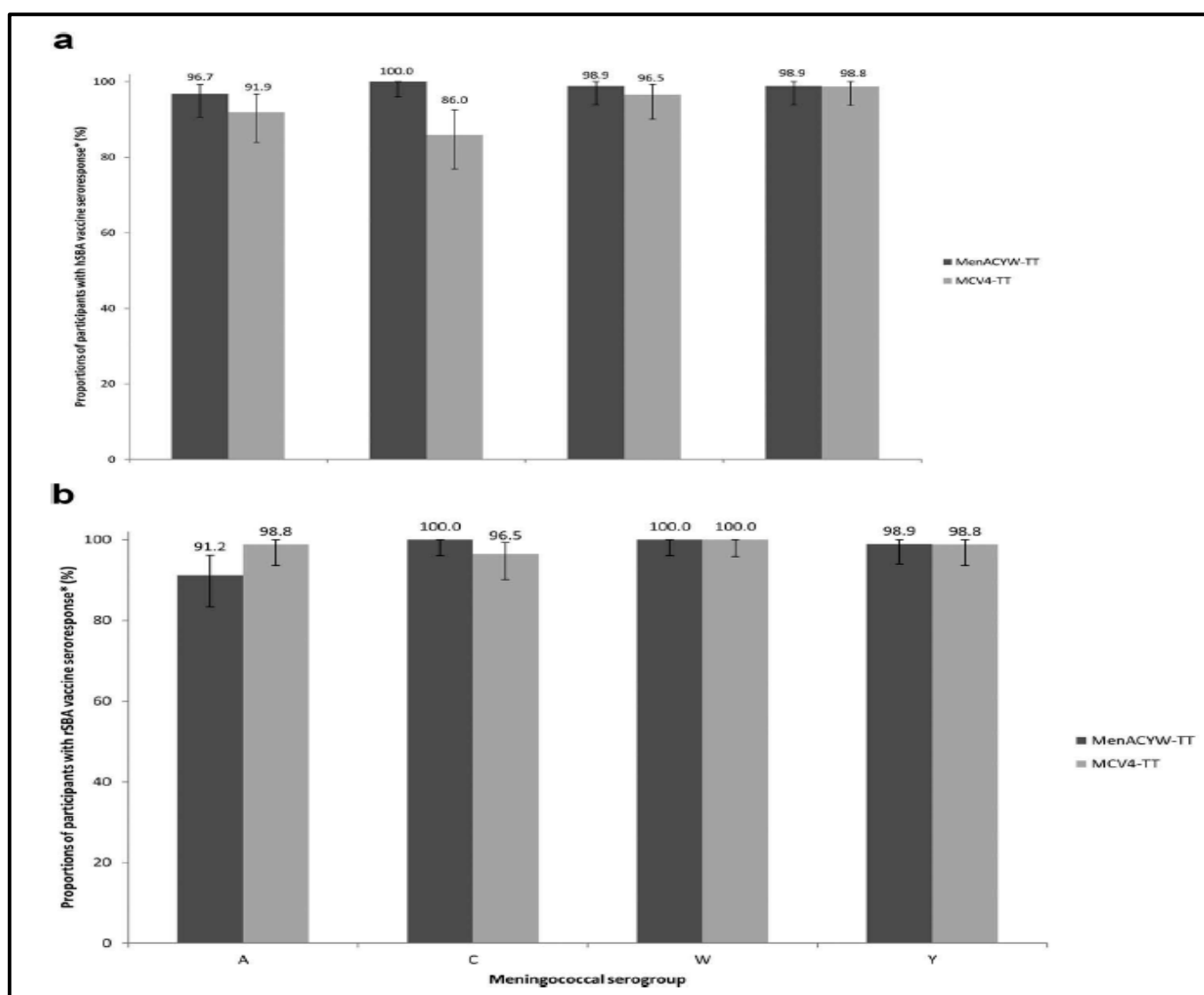
A J30 après vaccination, les MGT en hSBA avaient augmenté par rapport à J0 dans les 2 groupes (Tableau 23). Les taux de réponse et les titres d'anticorps après vaccination étaient élevés dans les 2 groupes avec des variations entre les vaccins selon les séro groupes et les tests utilisés : les nourrissons ayant reçu le vaccin MENQUADFI avaient une réponse sérologique hSBA contre le séro groupe C plus élevée et ceux recevant le vaccin NIMENRIX avaient une réponse sérologique rSBA et des MGT pour le séro groupe A plus élevées, bien que le taux de base de MGT pour le séro groupe A soit différent entre les groupes (Figure 25) (48).

**Tableau 23 : Moyenne géométrique des titres hSBA et rSBA à J0 et J30 après vaccination d'après Vesikari et al., 2020 (48)**

Serogroup	Time Point	hSBA GMT (95% CI)		rSBA GMT (95% CI)	
		MenACYW-TT (N = 91)	MCV4-TT (N = 86)	MenACYW-TT (N = 91)	MCV4-TT (N = 86)
A	Day 0	3.5 (3.1, 3.9)	3.7 (3.3, 4.2)	12.4 (7.1, 21.8)	5.6 (3.4, 9.0)
	Day 30	76.8 (63.0, 93.7)	61.5 (45.5, 83.1)	3137.5 (2667.9, 3689.7)	7377.1 (6151.5, 8846.8)
C	Day 0	2.4 (2.2, 2.7)	2.5 (2.3, 2.8)	2.2 (1.9, 2.4)	2.3 (2.0, 2.8)
	Day 30	492.9 (405.9, 598.5)	28.4 (21.4, 37.5)	2440.1 (2055.4, 2897.0)	418.6 (327.1, 535.5)
W	Day 0	2.2 (2.0, 2.5)	2.1 (2.0, 2.1)	2.4 (2.0, 2.9)	2.4 (2.0, 3.0)
	Day 30	71.7 (56.3, 91.5)	44.5 (36.6, 54.2)	5306.8 (4318.8, 6520.8)	4333.7 (3520.1, 5335.5)
Y	Day 0	2.3 (2.0, 2.5)	2.4 (2.1, 2.7)	4.3 (2.9, 6.3)	3.5 (2.4, 4.9)
	Day 30	96.6 (75.8, 123.1)	76.4 (61.4, 95.1)	2633.3 (2129.1, 3256.7)	2759.6 (2254.8, 3377.4)

CI, confidence interval; GMT, geometric mean titer; hSBA human complement serum bactericidal antibody assay; PPAS, per-protocol analysis set; rSBA, baby rabbit complement serum bactericidal antibody assay  
N: number of participants in assigned group

MenACWY-TT = MENQUADFI ; MCV4-TT = NIMENRIX



**Figure 25 : Proportion de participants présentant une séroréponse au vaccin au jour 30 contre les méningocoques des sérogroupe A, C, W et Y (PPAS) évaluée par (A) hSBA\* et (B) rSBA† d'après Vesikari et al., 2020 (48)**

MenACWY-TT = MENQUADFI ; MCV4-TT = NIMENRIX

## Études dans la population d'enfants âgés de 2 à 9 ans

L'immunogénicité chez les sujets âgés de 2 à 9 ans a été évaluée dans l'étude MET35 (NCT03077438) (stratifiée par âge : de 2 à 5 et de 6 à 9 ans) qui comparait les séroréponses après vaccination avec MENQUADFI ou MENVEO (Tableau 24) (10).

Globalement pour les sujets âgés de 2 à 9 ans, la non-infériorité, basée sur la séroréponse hSBA, a été démontrée pour MENQUADFI par rapport à MENVEO pour les quatre sérogroupes.

**Tableau 24 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENVEO 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 2 à 5 et de 6 à 9 ans (Étude MET35\*) d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10)**

2-5 ans			6-9 ans	
Critère par séro-groupe	MENQUADFI (IC à 95 %)	MENVEO (IC à 95 %)	MENQUADFI (IC à 95 %)	MENVEO (IC à 95 %)
A	N=227-228	N=221	N=228	N=237
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	84,6 (79,3 ; 89,1)	76,5 (70,3 ; 81,9)	88,2 (83,2 ; 92,0)	81,9 (76,3 ; 86,5)
% Séroréponse	52,4 (45,7 ; 59,1)	44,8 (38,1 ; 51,6)	58,3 (51,6 ; 64,8)	50,6 (44,1 ; 57,2)
hSBA MGT	21,6 (18,2 ; 25,5)	18,9 (15,5 ; 23,0)	28,4 (23,9 ; 33,8)	26,8 (22,0 ; 32,6)
C	N=229	N=222-223	N=229	N=236
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	97,4 (94,4 ; 99,0)	64,6 (57,9 ; 70,8)	98,3 (95,6 ; 99,5)	69,5 (63,2 ; 75,3)
% Séroréponse	94,3 (90,5 ; 96,9)	43,2 (36,6 ; 50,0)	96,1 (92,7 ; 98,2)	52,1 (45,5 ; 58,6)
hSBA MGT	208 (175 ; 246)	11,9 (9,79 ; 14,6)	272 (224 ; 330)	23,7 (18,2 ; 31,0)
W	N=229	N=222	N=229	N=237
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	90,8 (86,3 ; 94,2)	80,6 (74,8 ; 85,6)	98,7 (96,2 ; 99,7)	91,6 (87,3 ; 94,8)
% Séroréponse	73,8 (67,6 ; 79,4)	61,3 (54,5 ; 67,7)	83,8 (78,4 ; 88,4)	66,7 (60,3 ; 72,6)
hSBA MGT	28,8 (24,6 ; 33,7)	20,1 (16,7 ; 24,2)	48,9 (42,5 ; 56,3)	33,6 (28,2 ; 40,1)
Y	N=229	N=222	N=229	N=237
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	97,8 (95,0 ; 99,3)	86,9 (81,8 ; 91,1)	99,1 (96,9 ; 99,9)	94,5 (90,8 ; 97,0)
% Séroréponse	88,2 (83,3 ; 92,1)	77,0 (70,9 ; 82,4)	94,8 (91,0 ; 97,3)	81,4 (75,9 ; 86,2)
hSBA MGT	49,8 (43,0 ; 57,6)	36,1 (29,2 ; 44,7)	95,1 (80,2 ; 113)	51,8 (42,5 ; 63,2)

\* Identifiant de l'étude clinique NCT03077438. N: nombre de sujets inclus dans l'analyse *per-protocol* avec des résultats sérologiques valides. IC à 95 % d'une proportion calculée selon la méthode binomiale exacte.

## Études dans la population des adolescents âgés de 10 à 17 ans

L'immunogénicité chez les sujets âgés de 10 à 17 ans a été évaluée dans deux études qui comparaient les séroréponses après vaccination entre MENQUADFI d'une part et MENVEO (MET50 [NCT02199691]) ou MENACTRA (MET43[NCT02842853]) d'autre part.

L'étude MET50 a été conduite chez des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique. Elle a évalué la séroréponse après administration, soit de MENQUADFI seul, soit de MENVEO seul, soit de MENQUADFI co-administré avec les vaccins dTca et HPV, soit de dTca et HPV seuls (Tableau 25) (10).

**Tableau 25 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENVEO 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 10 à 17 ans (Étude MET50\*) d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10)**

Critère par séro groupe	MENQUADFI (IC à 95 %)		MENVEO (IC à 95 %)	
A	N=463		N=464	
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	93,5	(90,9 ; 95,6)	82,8	(79,0 ; 86,1)
% Séroréponse**#	75,6	(71,4 ; 79,4)	66,4	(61,9 ; 70,7)
hSBA MGT	44,1	(39,2 ; 49,6)	35,2	(30,3 ; 41,0)
C	N=462		N=463	
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	98,5	(96,9 ; 99,4)	76,0	(71,9 ; 79,8)
% Séroréponse**#	97,2	(95,2 ; 98,5)	72,6	(68,3 ; 76,6)
hSBA MGT	387	(329 ; 456)	51,4	(41,2 ; 64,2)
W	N=463		N=464	
% ≥ 1:8 Séroprotection)	99,1	(97,8 ; 99,8)	90,7	(87,7 ; 93,2)
% Séroréponse**#	86,2	(82,7 ; 89,2)	66,6	(62,1 ; 70,9)
hSBA MGT	86,9	(77,8 ; 97,0)	36,0	(31,5 ; 41,0)
Y	N=463		N=464	
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	97,2	(95,2 ; 98,5)	83,2	(79,5 ; 86,5)
% Séroréponse**#	97,0	(95,0 ; 98,3)	80,8	(76,9 ; 84,3)
hSBA MGT	75,7	(66,2 ; 86,5)	27,6	(23,8 ; 32,1)

\* Identifiant de l'étude clinique NCT02842853. N : nombre de sujets inclus dans l'analyse *per-protocol* avec des résultats sérologiques valides. IC à 95% d'une proportion calculée selon la méthode binomiale exacte. \*\* Critère de non-infériorité atteint

L'étude MET43 a été conduite pour évaluer l'immunogénicité de MENQUADFI comparée à MENACTRA chez des enfants, adolescents et adultes (âgés de 10 à 55 ans) (Tableau 26) (10). Elle démontre l'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI dans la sous-population des sujets âgés de 10 à 17 ans naïfs de vaccin méningococcique.

**Tableau 26 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENACTRA 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 10 à 17 ans (Étude MET43\*) d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10)**

Critère par sérogroupe	MENQUADFI (IC à 95 %)		MENACTRA (IC à 95 %)	
A	N=1097		N=300	
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	96,2	(94,9 ; 97,2)	89,0	(84,9 ; 92,3)
% Séroréponse**	74,0	(71,3 ; 76,6)	55,3	(49,5 ; 61,0)
hSBA MGT	78	(71,4 ; 85,2)	44,2	(36,4 ; 53,7)
C	N=1097-1098		N=300	
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	98,5	(97,5 ; 99,1)	74,7	(69,3 ; 79,5)
% Séroréponse**	95,6	(94,2 ; 96,8)	53,3	(47,5 ; 59,1)
hSBA MGT	504	(456 ; 558)	44,1	(33,7 ; 57,8)
W	N=1097		N=300	
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	98,3	(97,3 ; 99,0)	93,7	(90,3 ; 96,1)
% Séroréponse**	84,5	(82,2 ; 86,6)	72,0	(66,6 ; 77,0)
hSBA MGT	97,2	(88,3 ; 107)	59,2	(49,1 ; 71,3)
Y	N=1097		N=300	
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	99,1	(98,3 ; 99,6)	94,3	(91,1 ; 96,7)
% Séroréponse**	95,6	(94,2 ; 96,8)	85,7	(81,2 ; 89,4)
hSBA MGT	208	(189 ; 228)	80,3	(65, 6; 98,2)

\* Identifiant de l'étude clinique NCT02842853. N : nombre de sujets inclus dans l'analyse *per-protocol* avec des résultats sérologiques valides. IC à 95% d'une proportion calculée selon la méthode binomiale exacte. \*\* Critère de non-infériorité atteint

## Études dans la population adulte

### Adultes âgés de 18 à 55 ans

L'immunogénicité chez les sujets âgés de 18 à 55 ans a été évaluée dans l'étude MET43 (NCT02842853) qui comparait MENQUADFI et MENACTRA (Tableau 27) (10).

**Tableau 27 : Comparaison des réponses en anticorps bactéricides des vaccins MENQUADFI et MENACTRA 30 jours après vaccination des sujets sans antécédents de vaccination méningococcique âgés de 18 à 55 ans (Étude MET43\*) (RCP EMA) d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10)**

Critère par séro-groupe	MENQUADFI (IC à 95 %)		MENACTRA (IC à 95 %)	
A	N=1406-1408		N=293	
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	93,5	(92,1 ; 94,8)	88,1	(83,8 ; 91,5)
% Séro-réponse**	73,5	(71,2 ; 75,8)	53,9	(48,0 ; 59,7)
hSBA MGT	106	(97,2 ; 117)	52,3	(42,8 ; 63,9)
C	N=1406-1408		N=293	
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	93,5	(92,0 ; 94,7)	77,8	(72,6 ; 82,4)
% Séro-réponse**	83,4	(81,4 ; 85,3)	42,3	(36,6 ; 48,2)
hSBA MGT	234	(210 ; 261)	37,5	(29,0 ; 48,5)
W	N=1408-1410		N=293	
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	94,5	(93,2 ; 95,7)	80,2	(75,2 ; 84,6)
% Séro-réponse**	77,0	(74,7 ; 79,2)	50,2	(44,3 ; 56,0)
hSBA MGT	75,6	(68,7 ; 83,2)	33,2	(26,3 ; 42,0)
Y	N=1408-1410		N=293	
% ≥ 1:8 (Séroprotection)	98,6	(97,8 ; 99,1)	81,2	(76,3 ; 85,5)
% Séro-réponse**	88,1	(86,3 ; 89,8)	60,8	(54,9 ; 66,4)
hSBA MGT	219	(200 ; 239)	54,6	(42,3 ; 70,5)

\* Identifiant de l'étude clinique NCT02842853. N: nombre de sujets inclus dans l'analyse *per-protocol* avec des résultats sérologiques valides. IC à 95 % d'une proportion calculé selon la méthode binomiale exacte. \*\* Critère de non-infériorité atteint.

### Adultes âgés de plus de 55 ans

L'étude MET 49, de phase III, randomisée, de non-infériorité, menée dans 35 sites des Etats-Unis et de Porto Rico chez des sujets de plus de 55 ans a évalué l'immunogénicité et la tolérance d'une dose unique de MENQUADFI vs un vaccin méningococcique polysaccharidique quadrivalent (MENOMUNE) (49). La réponse sérologique au vaccin MENQUADFI était non-inférieure à MENOMUNE pour chacun des séro-groupes (A: 58.2% vs. 42.5%; C: 77.1% vs. 49.7%; W: 62.6% vs. 44.8%, Y: 74.4% vs. 43.4%, respectivement). A J30, le pourcentage de sujets ayant des titres hSBA ≥ 1:8 était plus élevé pour tous les séro-groupes dans le bras MENQUADFI (77.4–91.7 vs. 63.1–84.2%, respectivement). D'après cette étude, le vaccin MENQUADFI est immunogène et bien toléré chez l'adulte de plus de 56 ans.

## Réponse de rappel

L'étude MET 56, de phase III, de non-infériorité, d'immunogénicité et de tolérance, multicentrique, contrôlée randomisée, en double aveugle modifié, en groupe parallèle, a comparé MENQUADFI vs MENACTRA chez des adolescents et adultes âgés de 15 ans et plus, ayant reçu une dose unique de vaccin quadrivalent méningococcique (MENVEO ou MENACTRA) à 10 ans ou plus et dans les 4 à 10 ans précédant la vaccination de l'étude (50). Les sujets avaient un âge moyen de 20,0 ans et maximum de 58 ans. Elle démontre l'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI chez les sujets âgés de 15 ans et plus, ayant auparavant reçu un vaccin quadrivalent méningococcique à 10 ans ou plus et dans les 4 à 10 ans avant l'initiation de l'étude, quel que soit le vaccin quadrivalent utilisé pour la primovaccination.

## Co-administration avec d'autres vaccins

**Chez des enfants âgés de 12 à 23 mois**, naïfs de toute vaccination méningococcique et recevant MENQUADFI seul, ou MENQUADFI en association à d'autres vaccins (ROR+V, DTCaP-HepB-Hib, PCV13) ou ces autres vaccins administrés seuls, l'étude MET57 a permis d'évaluer l'impact de l'administration concomitante de plusieurs vaccins sur l'immunogénicité de MENQUADFI et sur celle des autres vaccins (cf supra) (10).

De 12 à 23 mois, MENQUADFI peut être co-administré avec le vaccin rougeole – oreillons- rubéole (ROR), le vaccin contre la varicelle (V), les vaccins combinés diphtérie – tétanos – coqueluche acellulaire (DTCa), incluant la combinaison DTCa avec l'hépatite B (hép B), la poliomyélite inactivée (P) ou *Haemophilus influenzae* type b (Hib), comme par exemple le vaccin DTCa-P-Hép B-Hib (Hib conjugué à la protéine tétanique) et le vaccin pneumococcique polysidique conjugué 13 valences (PCV13) (10).

MENQUADFI peut être administré de façon concomitante avec le vaccin PCV13. Une diminution des MGTs en hSBA pour le sérotype A a été observée 30 jours après la vaccination quand les vaccins étaient administrés de façon concomitante. La pertinence clinique de cette observation est inconnue. Par précaution, chez le jeune enfant âgé de 12 à 23 mois à risque élevé d'infection au sérotype A, l'utilisation de MENQUADFI et PCV13 peut être envisagée en administration séparée (10).

**Chez des enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans**, MENQUADFI peut-être co-administré avec les vaccins diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (adsorbé, réduit en antigènes) (dTca) et papillomavirus humain (recombinant, adsorbé) (HPV) (10).

L'étude de Chang *et al.* (51), menée chez des enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans, naïfs de toute vaccination méningococcique et recevant MENQUADFI seul, OU MENQUADFI en association aux vaccins dTca et HPV4 OU les vaccins dTca et HPV4 seuls, a permis d'évaluer la possible interférence de l'administration concomitante de plusieurs vaccins sur l'immunogénicité de MENQUADFI et sur celle des autres vaccins.

La réponse à l'antigène PT était non inférieure et la réponse anticorps en antigène FHA, PRM et FIM était inférieure quand le vaccin dTca était administré de façon concomitante avec MENQUADFI et le vaccin HPV. Tout comme pour les autres vaccins méningococciques conjugués quadrivalent, les conséquences cliniques des réponses antigéniques observées contre la coqueluche ne sont pas connues (10).

L'administration concomitante de vaccins doit toujours se faire sur des sites d'injections séparés et de préférence opposés.

L'administration concomitante de MENQUADFI avec des vaccins autres que ceux listés précédemment n'a pas été étudiée.

**L'immunogénicité d'une dose unique de vaccin MENQUADFI a été démontrée chez les enfants âgés de 12 à 23 mois naïfs de toute vaccination méningococcique ou primovaccinés contre le méningocoque C. Dans cette tranche d'âge, MENQUADFI est non inférieur à NIMENRIX.**

**Chez les enfants âgés de 2 à 9 ans, une dose unique de MENQUADFI entraîne une bonne réponse immunitaire pour les 4 sérogroupes et est non inférieur à MENVEO.**

**L'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI a également été démontrée chez des sujets âgés de 10 à 17 ans naïfs de vaccin méningococcique, chez les adultes de 18 à 55 ans et chez les sujets de plus de 55 ans.**

**L'immunogénicité d'une dose de rappel unique de MENQUADFI a été démontrée chez les sujets âgés de 15 ans et plus, ayant auparavant reçu un vaccin quadrivalent méningococcique à 10 ans ou plus et dans les 4 à 10 ans avant la dose de rappel, quel que soit le vaccin quadrivalent utilisé pour la primovaccination.**

**Il n'y a pas de données sur la persistance de la réponse immunitaire dans les différentes tranches d'âge.**

#### **3.4.4. Les vaccins méningococciques C conjugués monovalents**

Les deux vaccins méningococciques C conjugués monovalents actuellement commercialisés en France sont (3) :

- 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). 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 28). 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 28 : Comparaison de l'immunogénicité du vaccin NEISVAC avec 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) (3)**

	% 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, NEISVAC et MENJUGATE. Ce schéma à une dose a été comparé au schéma classique comportant 2 doses à 2 et 4 mois avec le vaccin 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 (3).

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 NEISVAC par comparaison avec les schémas à 1 et 2 doses avec le vaccin MENJUGATE.

**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.**

Une publication récente sur le suivi de la vaccination méningococcique C en Angleterre confirme la baisse rapide de l'immunité après vaccination du nourrisson et de l'enfant et la faible proportion des adolescents immunisés comme le montrent les données de la surveillance sérologique en 2014, également observées en 2009. 38% des 15-19 ans atteignaient le seuil de séroprotection en 2014, contre 56% en 2009. Seulement 25% des enfants âgés de 1 à 14 ans étaient séroprotégés contre le méningocoque C en 2014 (Figure 26) (52).

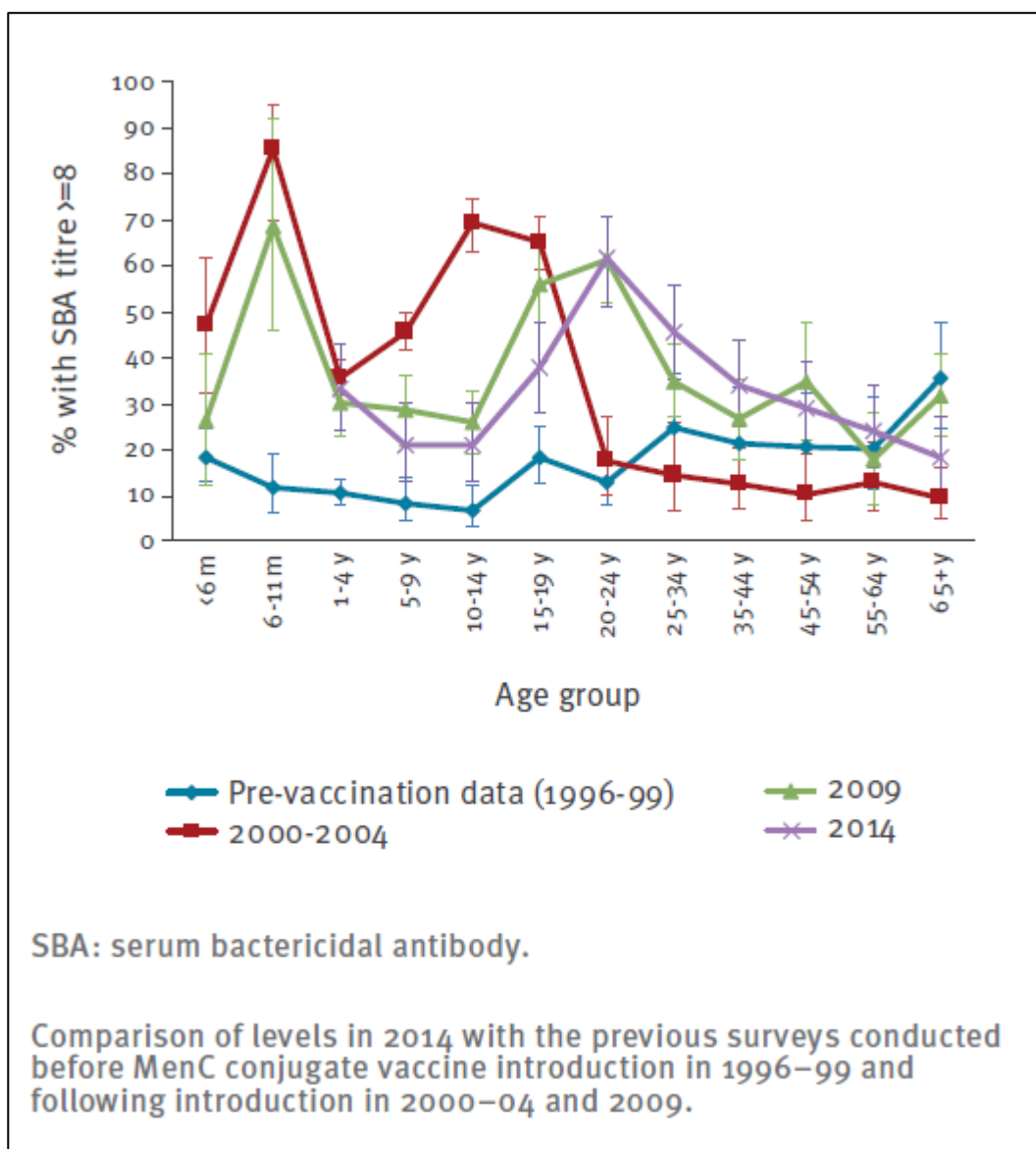


Figure 26 : Séroprotection contre le méningocoque de séro groupe C mesurée par la proportion de titres d'anticorps bactéricides  $\geq 1:8$  d'après Findlow et al., 2019 (52)

## 3.5. Tolérance

### 3.5.1. Données de pharmacovigilance

**Au niveau international**, l'analyse des données de pharmacovigilance recueillies depuis plus de 18 années de commercialisation dans le monde des vaccins NEISVAC et de MENJUGATE (rapports périodiques actualisés relatif à la sécurité, en anglais *periodic safety update report* ou PSUR) permettent de confirmer leur profil de sécurité d'emploi rassurant avec un taux de déclaration d'effets/événements indésirables (effets indésirables / événements indésirables)<sup>4</sup> de l'ordre de 2,5 toute gravité confondue pour 10 000 doses vaccinales et de 0,7 grave<sup>5</sup> pour 10 000 doses vaccinales. Il en est de même pour les vaccins NIMENRIX et MENVEO disponibles depuis plus de huit années sur le marché mondial avec un taux de déclaration d'EI/Evl de l'ordre de 3 à 5 toute gravité confondue pour 10 000 doses vaccinales et de 0,8 à 1,0 grave pour 10 000 doses vaccinales.

Les EI/Evl les plus fréquemment rapportés pour ces 4 vaccins ont généralement concerné des réactions attendues, d'intensité légère à modérée et, transitoires à type de douleur au site d'injection (de l'ordre de 0,5 à 1,5/100 000 doses), fièvre (1,5 à 6,0/100 000 doses) et de céphalées (0,5 à 3,0/100 000 doses)<sup>6</sup>.

**Au niveau national**, une analyse récente des données nationales de pharmacovigilance des vaccins MENVEO et NIMENRIX rapportées depuis leur commercialisation en France jusqu'à décembre 2019 et effectuée par le CRPV d'Amiens n'a pas identifié de nouveau signal concernant leur sécurité d'emploi pour plus de 1 million de doses délivrées<sup>7</sup>.

### 3.5.2. Données issues de la littérature

#### 3.5.2.1. MENVEO (données RCP)

Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies comme suit (6) :

Très fréquent : ( $\geq 1/10$ )

Fréquent : ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent : ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

Rare : ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )

Très rare : ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

<sup>4</sup> Un effet indésirable (EI) est une réaction nocive et non voulue, suspectée d'être due à l'utilisation d'un médicament à posologie habituelle ou résultant d'un mésusage du médicament. En l'absence de suspicion de lien causal ou si ce dernier n'a pas été recherché, on parlera d'événement indésirable (Evl).

<sup>5</sup> Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

<sup>6</sup> Source : ANSM (Periodic benefit risk evaluation report/PBRER)

<sup>7</sup> Source : ANSM ([https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0))

## Réactions indésirables provenant des essais cliniques

### Enfants âgés de 2 à 10 ans

Au total, 3 464 enfants âgés entre 2 et 10 ans ont été exposés à MENVEO au cours d'études cliniques achevées. La caractérisation du profil de sécurité de MENVEO chez les enfants âgés de 2 à 10 ans repose sur les données de quatre essais cliniques durant lesquels 3 181 sujets ont reçu MENVEO.

Les réactions indésirables le plus fréquemment observées durant les essais cliniques persistaient généralement pendant un à deux jours et n'étaient pas graves. Ces réactions indésirables sont présentées dans le tableau suivant (Tableau 29) (6).

**Tableau 29 : Effets indésirables observés après vaccination par MENVEO chez les enfants âgés de 2 à 10 ans dans les essais cliniques d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6)**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Trouble alimentaire
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, céphalée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgies, arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Irritabilité, malaise, douleur au site d'injection, érythème au site d'injection ( $\leq 50$ mm), induration au site d'injection ( $\leq 50$ mm)
	Fréquent	Erythème au site d'injection ( $> 50$ mm), induration au site d'injection ( $> 50$ mm), frissons, fièvre $\geq 38^{\circ}$ C
	Peu fréquent	Prurit au site d'injection

### Sujets âgés de 11 à 65 ans

La caractérisation du profil de sécurité de MENVEO chez les adolescents et les adultes repose sur les données de cinq essais cliniques randomisés, contrôlés, incluant 6 401 sujets (âgés de 11 à 65 ans) qui ont reçu MENVEO. Parmi les personnes qui ont reçu MENVEO, 58,9 %, 16,4 %, 21,3 % et 3,4% appartenaient respectivement aux groupes d'âge de 11 à 18 ans, de 19 à 34 ans, de 35 à 55 ans et de 56 à 65 ans. Les deux premières études de sécurité étaient randomisées, contrôlées contre produit de référence, qui incluaient respectivement des sujets âgés de 11 à 55 ans (N=2 663) et de 19 à 55 ans (N=1 606).

L'incidence et la gravité de toute réaction locale, systémique ou autres réactions étaient généralement semblables dans le groupe MENVEO dans toutes les études et dans les groupes d'adolescents ou d'adultes. Le profil de réactogénicité et les taux d'événements indésirables parmi les sujets âgés de 56 à 65 ans qui ont reçu MENVEO (N=216) étaient semblables à ceux observés dans le groupe de sujets âgés de 11 à 55 ans.

Les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées dans les essais cliniques étaient une douleur au site d'injection et des céphalées.

Le Tableau 30 présente les réactions indésirables rapportées dans trois études cliniques pivots et dans deux études cliniques complémentaires, par classe de systèmes d'organes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les essais cliniques ont duré généralement un ou deux jours et n'ont pas été graves (6).

**Tableau 30 : Effets indésirables observés après vaccination par MENVEO chez les sujets âgés de 11 à 65 ans dans les essais cliniques d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6)**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgies
	Fréquent	Arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection, érythème au site d'injection ( $\leq 50$ mm), induration au site d'injection ( $\leq 50$ mm), malaise
	Fréquent	Érythème au site d'injection ( $> 50$ mm), induration au site d'injection ( $> 50$ mm), fièvre $\geq 38^{\circ}$ C, frissons
	Peu fréquent	Prurit au site d'injection

Dans le groupe des adolescents, la sécurité et la tolérance du vaccin étaient meilleures par rapport au DTap et ne changeaient pas de façon substantielle lors de l'administration concomitante ou séquentielle des vaccins.

**Tableau 31 : Surveillance après commercialisation (toutes tranches d'âges) d'après le RCP de MENVEO, 2010 (6)**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité y compris anaphylaxie
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Convulsion tonique, convulsion fébrile, syncope
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquence indéterminée	vertige
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Cellulite au site d'injection, gonflement au site d'injection, y compris gonflement étendu du membre vacciné.

### 3.5.2.2. NIMENRIX (données RCP)

#### Résumé du profil de tolérance (7)

La tolérance de NIMENRIX présentée dans le tableau ci-dessous repose sur deux ensembles de données issus d'études cliniques comme suit :

- Une analyse combinée de données provenant de 9 621 sujets ayant reçu une dose unique de NIMENRIX. Ce total incluait 3 079 enfants en bas-âge (12 mois à 23 mois), 909 enfants âgés de 2 à 5 ans, 990 enfants âgés de 6 à 10 ans, 2 317 adolescents (11 à 17 ans) et 2 326 adultes (de 18 à 55 ans).
- Des données issues d'une étude menée chez des nourrissons âgés de 6 à 12 semaines au moment de l'administration de la première dose (étude MenACWY-TT-083), au cours de laquelle 1 052 sujets ont reçu au moins une dose d'une première série de 2 ou 3 doses de NIMENRIX et 1 008 sujets ont reçu une dose de rappel environ à l'âge de 12 mois.

Des données de sécurité ont également été évaluées dans une étude distincte, au cours de laquelle une dose unique de NIMENRIX a été administrée à 274 sujets âgés de 56 ans et plus.

#### Effets indésirables locaux et généraux

Dans les tranches d'âges 6-12 semaines et 12-14 mois, après l'administration de 2 doses de NIMENRIX à 2 mois d'intervalle, les première et seconde doses ont été associées à une réactogénicité locale et systémique similaire. Le profil des effets indésirables locaux et généraux d'une dose de rappel de NIMENRIX administrée à des sujets âgés de 12 mois à 30 ans après une primovaccination avec NIMENRIX ou d'autres vaccins méningococciques polysidiques conjugués ou non conjugués était similaire au profil des effets indésirables locaux et généraux observé après une primovaccination avec NIMENRIX, à l'exception de symptômes gastro-intestinaux (incluant diarrhées, vomissements et nausées), qui étaient très fréquents chez les sujets âgés de 6 ans et plus.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les catégories de fréquence définies ci-dessus.

Le Tableau 32 présente les effets indésirables rapportés au cours des études menées chez les sujets âgés de 6 semaines à 55 ans et lors de l'expérience post-commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez les sujets âgés de plus de 55 ans ont été similaires à ceux observés chez les adultes plus jeunes (7).

**Tableau 32 : Effets indésirables rapportés au cours des études menées chez les sujets âgés de 6 semaines à 55 ans et lors de l'expérience post-commercialisation de NIMENRIX d'après le RCP de NIMENRIX, 2012 (7)**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité
	Peu fréquent	Insomnie, pleurs
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence, céphalées
	Peu fréquent	Hypoesthésie, sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhées, vomissements, nausées*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Prurit, éruption cutanée**

Affections musculosquelettiques et systémiques	Peu fréquent	Myalgies, douleur aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre, gonflement au site d'injection, douleur au site d'injection et rougeur au site d'injection, fatigue
	Fréquent	Hématome au site d'injection*
	Peu fréquent	Malaise, induration au site d'injection, prurit au site d'injection, chaleur au site d'injection, anesthésie au site d'injection
	Fréquence indéterminée***	Œdème étendu du membre au site d'injection, fréquemment associé à un érythème, impliquant parfois l'articulation adjacente ou un œdème du membre entier vacciné

\*Les effets indésirables « nausées » et « hématome au site d'injection » sont survenus à une fréquence définie comme « peu fréquent » chez les nourrissons.

\*\*L'effet indésirable « éruption cutanée » est survenu à la fréquence définie comme « fréquent » chez les nourrissons.

\*\*\*Effets indésirables identifiés lors de l'expérience post-commercialisation.

### 3.5.2.3. MENQUADFI (données RCP)

#### Résumé du profil de tolérance (10)

La tolérance d'une dose de MENQUADFI chez les sujets âgés de 12 mois et plus a été évaluée dans sept études cliniques pivots multicentriques randomisées contre comparateur actif. Lors de ces études, 6 308 sujets ayant reçu soit une première dose (N = 5 906) soit une dose de rappel (N = 402) de MENQUADFI ont été inclus dans les analyses de tolérance. Cela incluait 1 389 jeune enfant âgé de 12 à 23 mois, 498 enfants âgés de 2 à 9 ans et 2 289 adolescents âgés de 10 à 17 ans, 1 684 adultes âgés de 18 à 55 ans, 199 adultes âgés de 56 à 64 ans et 249 adultes âgés de 65 ans et plus. Parmi cette population, 392 adolescents ont reçu une co-administration de MENQUADFI avec des vaccins dTca et HPV et 589 jeunes enfants ont reçu une co-administration de MENQUADFI avec R.O.R +V (N = 189), DTCaP-HepB-Hib (N = 200) ou PCV13 (N = 200).

Les réactions les plus fréquemment rapportées dans les 7 jours suivant la vaccination avec une dose unique de MENQUADFI étaient, chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois : irritabilité (36,7 %) et sensibilité au site d'injection (30,6 %), chez les enfants âgés de 2 ans et plus : douleur au site d'injection (38,7 %) et myalgie (30,5 %). Ces effets indésirables étaient le plus souvent d'intensité légère ou modérée.

La proportion d'effets indésirables après une dose de rappel de MENQUADFI chez les adolescents et les adultes âgés de plus de 15 ans était comparable à celle des adolescents et des adultes recevant une première dose de MENQUADFI.

Chez le jeune enfant, la proportion d'effets indésirables dans les 7 jours suivant la vaccination était comparable à celle de l'administration concomitante des vaccins ROR +V avec ou sans MENQUADFI, et à celle de l'administration des vaccins DTCa-P-HepB-Hib avec ou sans administration concomitante de MENQUADFI. Globalement, la proportion d'effets indésirables était plus élevée chez les jeunes enfants qui ont reçu de façon concomitante PCV13 et MENQUADFI (36,5 %) que chez les jeunes enfants ayant reçu PVC13 seul (17,2 %).

## Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables listés ci-dessous (Tableau 33), ont été identifiés au cours des études cliniques conduites avec MENQUADFI lorsque le vaccin a été administré seul à des sujets âgés de 2 ans et plus. Le profil de tolérance observé chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois est présenté dans la rubrique concernant la population pédiatrique (10).

Les effets indésirables sont listés suivant les catégories de fréquence définies ci-dessus.

**Tableau 33 : Résumé tabulé des effets indésirables suivant une administration de MENQUADFI lors des essais cliniques chez les sujets âgés de 2 ans et plus d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10)**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Vomissement, Nausées
	Rare	Diarrhées, douleurs à l'estomac
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Urticaire, Prurit, Rash
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies
	Rare	Douleurs aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Malaise
		Douleur au site d'injection
	Fréquent	Fièvre
		Au site d'injection : gonflement, érythème
	Peu fréquent	Fatigue
		Au site d'injection : prurit, chaleur, ecchymose, rash
	Rare	Frissons, douleur axillaire
		Au site d'injection : induration

## Population pédiatrique

Le profil de tolérance de MENQUADFI chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans était globalement comparable à celui des adultes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 2 à 9 ans par rapport aux groupes plus âgés étaient : érythème et gonflement au site d'injection (très fréquent).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois par rapport aux groupes plus âgés étaient érythème et gonflement au site d'injection (très fréquent), vomissement (fréquent) et diarrhée (fréquent). Les réactions listées ci-dessous (Tableau 34), ont été rapportées très fréquemment ou fréquemment suivant l'administration de MENQUADFI chez le jeune enfant au cours des études cliniques (10).

**Tableau 34 : Résumé tabulé des effets indésirables suivant une administration de MENQUADFI lors des essais cliniques chez les sujets âgés de 12 à 23 mois d'après le RCP de MENQUADFI, 2020 (10)**

Système classe organe	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité
	Rare	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Somnolence
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Vomissement, diarrhées
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pleurs anormaux
		Au site d'injection : sensibilité/douleur, érythème, gonflement
	Fréquent	Fièvre
	Rare	Au site d'injection : prurit, induration, ecchymose, rash

### Population plus âgée

Globalement, les effets indésirables locaux et généraux observés dans les 7 jours suivant la vaccination avec une dose unique de MENQUADFI ont été identiques chez les adultes âgés ( $\geq 56$  ans) et les adultes plus jeunes (de 18 à 55 ans), mais moins fréquent, sauf pour le prurit au site d'injection qui était plus fréquent chez l'adulte âgé de 56 ans et plus (10).

Les effets indésirables étaient le plus souvent d'intensité légère ou modérée.

### 3.5.2.4. MENJUGATE (données RCP)

#### Liste tabulée des réactions indésirables (4)

Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre de gravité décroissante.

Les catégories de fréquences ont été définies ci-dessus.

#### Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques

Les effets indésirables rapportés dans toutes les classes d'âge sont listés ci-dessous (Tableaux 35, 36 et 37) (4).

Les effets indésirables ont été recueillis le jour de la vaccination et les jours suivants, pendant au moins 3 jours et jusqu'à 6 jours.

La majorité des réactions étaient transitoires et résolutives au cours de la période de suivi.

Dans tous les groupes d'âge, les réactions au site d'injection (incluant rougeur, œdème, sensibilité et douleur) étaient très fréquentes (de 1 cas sur 3 chez les grands enfants à 1 cas sur 10 chez les enfants d'âge préscolaire). Toutefois, ces réactions n'avaient généralement pas de signification clinique. Les

rougeurs ou œdème d'au moins 3 cm ainsi que la sensibilité pouvant gêner le mouvement pendant plus de 48 heures étaient peu fréquents quand ils ont été étudiés.

Une fièvre d'au moins 38°C est fréquente (de 1 cas sur 20 chez les nourrissons et les jeunes enfants à 1 cas sur 10 chez les enfants d'âge préscolaire) mais elle ne dépasse généralement pas 39,1°C, en particulier dans les classes d'âge supérieures.

Chez les nourrissons et les jeunes enfants, les pleurs et les vomissements (jeunes enfants) étaient fréquemment rapportés après vaccination. Irritabilité, somnolence, troubles du sommeil, anorexie, diarrhée et vomissement (nourrissons) étaient très fréquents après vaccination. La relation entre ces symptômes et MENJUGATE ou d'autres vaccins administrés simultanément, en particulier DTCa, n'a pas été démontrée.

Les effets indésirables très fréquemment rapportés comprennent des myalgies et des arthralgies chez les adultes. La somnolence était fréquemment rapportée chez les plus jeunes enfants. Des céphalées ont été très fréquemment rapportées chez les enfants en école secondaire et fréquemment rapportées chez les enfants en école primaire.

**Tableau 35 : Effets indésirables rapportés avec MENJUGATE dans toutes les classes d'âge d'après le RCP de MENJUGATE, 2020 (4)**

Système classe organe	Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Réactions au site d'injection (rougeur, œdème et sensibilité/douleur)
	Fréquent	Fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$

**Tableau 36 : Tableau 36 : Autres réactions rapportées avec MENJUGATE chez les nourrissons (première année de vie) et les jeunes enfants (deuxième année de vie) d'après le RCP de MENJUGATE, 2020 (4)**

Système classe organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée et anorexie, vomissements (nourrissons)
	Fréquent	Vomissements (jeunes enfants)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Irritabilité, somnolence et troubles du sommeil
	Fréquent	Pleurs

**Tableau 37 : Autres réactions rapportées avec MENJUGATE chez les enfants plus âgés et les adultes d'après le RCP de MENJUGATE, 2020 (4)**

Système classe organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées (adultes)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgies et arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Malaises, céphalées (enfants en école secondaire)
	Fréquent	Céphalées (enfants en école primaire)

La sécurité de la présentation sous forme liquide de MENJUGATE a été comparée à celle de la présentation de MENJUGATE sous forme de poudre dans une étude clinique randomisée portant sur 989 enfants âgés de 12 mois à 2 ans. Le profil de sécurité des deux présentations de MENJUGATE était comparable (4).

### Effets indésirables rapportés après commercialisation (toutes tranches d'âge confondues)

Les réactions les plus fréquemment rapportées après commercialisation comprennent sensation de vertige, fièvre, céphalées, nausées, vomissements et syncope.

Les fréquences rapportées ci-dessous (Tableau 38) sont basées sur les taux de notifications spontanées pour ce vaccin et d'autres vaccins méningococciques du groupe C conjugués et ont été calculées à partir du nombre de notifications et du nombre de doses distribuées à titre de dénominateur (4).

**Tableau 38 : Effets indésirables rapportés avec MENJUGATE après commercialisation (toutes tranches d'âge confondues) d'après le RCP de MENJUGATE, 2020 (4)**

Système classe organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Très rare	Lymphadénopathie, anaphylaxie, y compris choc anaphylactique, réactions d'hypersensibilité, parmi lesquelles bronchospasme, œdème facial et angio-œdème.
Affections du système nerveux	Très rare	Sensation vertigineuse, convulsions incluant convulsions fébriles, syncope, hypoesthésie et paresthésie, hypotonie*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins)
Affections gastro-intestinales	Très rare	Nausées, vomissements et diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Eruptions cutanées, urticaire, prurit, purpura, érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Myalgies et arthralgies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très rare	Gonflement étendu du membre vacciné**

\* De très rares cas de crises convulsives ont été rapportés suite à la vaccination par MENJUGATE, les patients ont généralement récupéré rapidement. Certaines des crises convulsives rapportées pouvaient être des syncopes. Le taux de crises convulsives rapportées se situait en dessous du taux de référence de l'épilepsie chez l'enfant. Chez les nourrissons, les crises convulsives étaient généralement associées à de la fièvre et étaient vraisemblablement des convulsions fébriles.

De très rares cas de troubles visuels et de photophobies ont été rapportés suite à une vaccination par des vaccins conjugués méningococciques du groupe C, habituellement associés à d'autres symptômes neurologiques tels que céphalées et vertiges.

\*\* La rechute d'un syndrome néphrotique a été rapportée en association avec des vaccins méningococciques du groupe C conjugués.

### 3.5.2.5. NEISVAC (données RCP)

#### Tableau résumé du profil de tolérance (5)

##### Effets indésirables observés lors d'essais cliniques

Les effets indésirables suivants listés ci-dessous (Tableau 39) ont été identifiés au cours d'études cliniques conduites avec NEISVAC chez des nourrissons/jeunes enfants âgés de 2 mois à <18 mois (n=1266), chez des enfants âgés de 3,5 ans à <18 ans (n=1911) et chez des adultes (n=130) (5).

La fréquence des effets indésirables rapportés durant ces études cliniques est basée sur l'échelle définie ci-dessus.

**Tableau 39 : Effets indésirables rapportés avec NEISVAC lors d'essais cliniques d'après le RCP de NEISVAC, 2019 (5)**

Fréquence	Classe Système Organe	Effets indésirables observés lors d'essais cliniques		
		Nourrissons/Jeunes enfants âgés de 2 mois à <18 mois	Enfants âgés de 3,5 ans à < 18 ans	Adultes
<b>Très fréquent</b>	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	-	-
	Affections du système nerveux	Pleurs, sédation/somnolence	Maux de tête	Maux de tête
	Affections gastro-intestinales	Vomissements	-	-
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Irritabilité, fatigue*, fièvre, réactions au niveau du point d'injection incluant douleur/sensibilité, gonflement et érythème	Réactions au niveau du point d'injection incluant douleur/sensibilité, gonflement et érythème	Réactions au niveau du point d'injection incluant douleur/sensibilité, gonflement et érythème
<b>Fréquent</b>	Infections et infestations	Pharyngite/Rhinite	Pharyngite/Rhinite	-
	Affections psychiatriques	Agitation/Nervosité, troubles du sommeil (problèmes d'endormissement)	-	-
	Affections du système nerveux	-	Sensations vertigineuses, sédation/somnolence	-
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Toux	-
	Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Nausée, douleur abdominale, vomissement, diarrhée	Vomissement
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash, hyperhidrose	Prurit, ecchymose, dermatite	-

Fréquence	Classe Système Organe	Effets indésirables observés lors d'essais cliniques		
		Nourrissons/Jeunes enfants âgés de 2 mois à <18 mois	Enfants âgés de 3,5 ans à < 18 ans	Adultes
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	--	Douleur dans les extrémités	Myalgie
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	Fièvre, malaise, fatigue	Malaise, fièvre
<b>Peu fréquent</b>	Affections hématologiques et du système lymphatique	-	Lymphadénopathies	Lymphadénopathies
	Affections du système immunitaire	-	Réactions d'hypersensibilité (y compris bronchospasme)	-
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	-	Perte d'appétit	-
	Affections psychiatriques	-	Agitation/Nervosité	-
	Affections du système nerveux	-	Anomalies sensorielles (paresthésie, sensation de brûlure, hypoesthésie), syncope, pleurs, convulsions	-
	Affections oculaires		Œdème de la paupière	-
	Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Bouffées de chaleur	-
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	Congestion nasale	-
	Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale Dyspepsie	-	-
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème	Hyperhidrose, rash	-
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dans les extrémités	Raideur musculo-squelettique (incluant une raideur au niveau du cou et une raideur articulaire), douleur au niveau du cou, myalgie, arthralgie, douleur au niveau du dos	-
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique, malaise, frissons	Irritabilité, asthénie, œdème périphérique, frissons	Syndrome pseudo-grippal
	Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (y compris bronchospasme)	-	-
<b>Rare</b>	Affections oculaires	Œdème de la paupière	-	-

Fréquence	Classe Système Organe	Effets indésirables observés lors d'essais cliniques		
		Nourrissons/Jeunes enfants âgés de 2 mois à <18 mois	Enfants âgés de 3,5 ans à < 18 ans	Adultes
	Affections vasculaires	Collapsus circulatoire	Collapsus circulatoire	
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Ecchymose	-	-
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Raideur musculo-squelettique (incluant une raideur du cou et une raideur articulaire)	-	-
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	-	Syndrome pseudo-grippal	-

Dans une étude (n = 945) comparant deux schémas de primovaccination à une seule dose (vaccination à l'âge de 4 mois ou à l'âge de 6 mois) avec un schéma de primovaccination à deux doses (vaccinations à l'âge de 2 mois et à l'âge de 4 mois), les réactions locales et systémiques sont survenues à des taux comparables dans les trois groupes étudiés, et étaient principalement d'intensité légère. Deux effets indésirables, qui ne figurent pas dans le tableau des effets indésirables ci-dessus, ont été rapportés dans cette étude : une induration au site d'injection et une dermatite, avec une fréquence globale de 53,0 % et de 0,2 %, respectivement (5).

### Expérience rapportée dans le cadre de la surveillance après-commercialisation

Les effets indésirables suivants décrits dans le Tableau 40 ont été rapportés durant l'expérience post-AMM. Les fréquences de ces événements ne sont pas connues car elles ne peuvent pas être estimées à partir de données disponibles (5).

**Tableau 40 : Effets indésirables rapportés avec NEISVAC dans le cadre de la surveillance après-commercialisation d'après le RCP de NEISVAC, 2019 (5)**

Classe Système Organe	Type de réaction
Affections hématologiques et du système lymphatique	Purpura thrombopénique idiopathique, lymphadénopathies
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie, angio-œdème (incluant œdème facial), réactions d'hypersensibilité (y compris bronchospasme)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit
Affections psychiatriques	Trouble du sommeil (incluant problèmes d'endormissement)
Affections du système nerveux	Convulsions fébriles, convulsions, méningisme, épisode d'hypotonie-hyporéactivité, syncope, sensations vertigineuses, anomalies sensorielles (incluant paresthésie, sensation de brûlure, hypoesthésie), hypersomnie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Apnée, dyspnée, sifflements, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pétéchies, purpura, urticaire, éruptions cutanées*, érythème

Classe Système Organe	Type de réaction
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Raideurs musculo-squelettiques (incluant des raideurs au niveau du cou et des raideurs articulaires), douleurs au niveau du cou, douleurs dans les extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes périphériques, asthénie, fatigue, frissons

\*Incluant une éruption maculovésiculaire, une éruption vésiculaire, une éruption maculopapulaire, une éruption papulaire, une éruption maculaire, des boutons de chaleur, une éruption érythémateuse, une éruption généralisée, une éruption avec prurit.

### Réactions de classe

Une rechute d'un syndrome néphrotique a été rapportée en association avec les vaccins conjugués méningococciques du groupe C chez les enfants (5).

**Les effets indésirables rapportés sont globalement comparables pour l'ensemble des vaccins méningococciques, qu'ils soient quadrivalents ou monovalents. Les réactions les plus fréquentes, variables en fonction des tranches d'âge sont les manifestations générales et les réactions au site d'injection, les troubles neurologiques, digestifs, musculosquelettiques.**

## 3.6. Effet sur le portage (immunité de groupe)

A la suite de la campagne de vaccination effectuée au Royaume-Uni à partir de la fin de l'année 1999 avec le vaccin conjugué méningococcique C (MCC), la baisse des taux d'attaque des IIM C a été attribuée à la fois à la haute efficacité du vaccin (protection directe) et à l'immunité de groupe (protection indirecte) (53). Une étude sur la prévalence du portage, en particulier du sérogroupe C, a été effectuée chez les 10-19 ans, au moment de l'introduction de la vaccination en 1999 puis en 2000 et 2001. Le taux de portage global de méningocoques était de 16,7%, 17,7% et 18,7% en 1999, 2000 et 2001 respectivement. Le portage du sérogroupe C a baissé significativement passant de 0,45% en 1999 à 0,15% en 2000 ( $p=0.0013$ ). Cette réduction était maintenue en 2001 (ratio 2001 :1999 de 0,19,  $p<0.001$ ).

Aux Pays-Bas, à la suite du programme de vaccination MCC à 14 mois, en dépit du manque de protection directe, le nombre de cas chez les enfants de moins de 14 mois est passé de 20 en 2001 à seulement 1 cas en 2004 et le nombre de cas chez les adultes trop âgés pour être ciblés par la vaccination a également diminué. Ces réductions étaient vraisemblablement la conséquence de la baisse de la transmission dans la population à la suite de la vaccination large (53).

Des études montrent également la réduction du portage du sérogroupe A après vaccination spécifique avec un vaccin conjugué méningococcique A en Afrique (54, 55).

L'impact du vaccin quadrivalent conjugué MENVEO sur le portage nasopharyngé des méningocoques a été évalué dans une étude chez des étudiants d'université de 18-24 ans au Royaume-Uni (56). De 2 à 12 mois après la vaccination, les taux de portage étaient significativement plus bas dans le groupe vacciné MENVEO que dans le groupe contrôle pour tous les sérogroupe évalués : baisse de 39% pour le sérogroupe Y et de 36,2% pour les sérogroupe combinés CWY (Tableau 41).

**Tableau 41 : Prévalence du portage de *N. meningitidis* de 2 à 12 mois après vaccination par MENVEO d'après Read et al., 2014 (56)**

	% of positive samples		Odds ratio (95% CI)	Carriage reduction (95% CI)
	MenACWY- CRM n (%) (N=3520)	Control n (%) (N=3504)		
Capsular groups CWY	333 (9%)	388 (11%)	0.7 (0.6-0.9)	27.1% (6.9-42.9)
Serogroups CWY	193 (6%)	260 (7%)	0.6 (0.5-0.8)	36.2% (15.6-51.7)
Capsular Y	261 (7%)	325 (9%)	0.7 (0.6-1.0)	26.5% (4.1-43.7)
Serogroup Y	157 (5%)	227 (7%)	0.6 (0.5-0.8)	39.0% (17.3-55.0)

N for GEE results refers to total number of swab samples across visits. Odds ratio and carriage reduction adjusted by treatment group, baseline status, and significant risk factors—as identified within the multivariate model. GEE=generalised estimating equation.

**Table 5: Odds ratios (generalised estimating equation model) for carriage prevalence of *Neisseria meningitidis* in MenACWY-CRM and control groups at any timepoint after 2 months of one vaccine dose (visits three to six; modified intention-to-treat population)**

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative dans les taux d'acquisition de portage entre le groupe vacciné MENVEO et le groupe contrôle pour les sérogroupes combinés CWY et le séro groupe Y. Le groupe vacciné MENVEO avait un taux d'acquisition du séro groupe Y plus faible que le groupe contrôle (66,7% de réduction du portage) 2 mois après 1 dose de MENVEO.

Il n'y avait pas de différence dans la durée du portage entre le groupe vacciné MENVEO et le groupe contrôle pour les sérogroupes combinés CWY et le séro groupe Y, ni de différence dans la durée du portage pour les sérogroupes CWY et Y nouvellement acquis.

L'analyse de l'acquisition du portage des sérogroupes CWY et Y suggère que les taux de portage plus bas après vaccination résultent principalement d'une réduction de l'acquisition plutôt que d'une augmentation de l'élimination du portage chez les personnes vaccinées.

Une autre publication concernant cette même population étudiée a montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre les modifications du portage et les niveaux d'anticorps bactéricides post-vaccinaux. Cette étude suggère que le titre hSBA ne peut pas être utilisé comme marqueur de substitution de l'efficacité de la réduction du portage des vaccins méningococciques ou que le seuil qui affecte le portage est différent de celui qui provoque une protection sérologique contre les IIM (57).

Dans une étude effectuée dans une autre université du Royaume-Uni, le taux de couverture vaccinale est passé de 31% à 71% après une campagne de vaccination méningococcique par un vaccin quadrivalent MenACWY. Il n'y a pas eu de changement dans le portage du séro groupe Y mais une augmentation rapide et significative du portage de souches du séro groupe W correspondant au clone endémique hypervirulent MenW :c11 (58, 59). Ces données suggèrent que le composant MenW du vaccin MenACWY n'a pas un impact significatif sur le portage du séro groupe W ou a un impact d'un niveau moindre que le composant Y.

## 4. Stratégie de vaccination contre les méningocoques A, C, W et Y

### 4.1. Évolution des recommandations vaccinales en France

En France, la vaccination contre les méningocoques C a été mise en place dans les recommandations générales à partir de 2010. Le calendrier vaccinal prévoyait l'administration d'une seule dose de vaccin méningococcique C pour les nourrissons âgés de 12 à 24 mois associée à un rattrapage jusqu'à 24 ans révolus.

Compte tenu de la circulation *a minima* des sérogroupes A, W et Y en France à cette période, le HCSP a recommandé dès 2012 l'utilisation des vaccins méningococciques conjugués tétravalents uniquement pour les individus à risque d'IIM (déficit en complément, traitement anti-C5, déficit en properdine, asplénie, greffe de cellules souches hématopoïétiques), les personnels des laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque et les voyageurs se rendant en zone d'endémie (2).

En 2016, constatant que le niveau de couverture vaccinale atteint pour le séro groupe C ne permettait pas de protéger indirectement les nourrissons de moins de 1 an qui sont les plus à risque de contracter une IIM C, le HCSP a recommandé la vaccination des nourrissons dès la première année selon un schéma à une seule dose de primovaccination à 5 mois suivi d'un rappel à 12 mois. Cette vaccination est devenue obligatoire chez l'enfant depuis le 1er janvier 2018. Pour les individus vaccinés à l'âge du nourrisson, compte tenu du manque de données disponibles sur la durée de protection et de l'absence d'échec vaccinal observé chez ces individus à l'adolescence, le HCSP n'a pas recommandé la mise en place, dès 2016, d'une vaccination de rappel à l'adolescence, en précisant toutefois que cette position pourra être réévaluée en fonction de l'évolution de l'épidémiologie et du niveau de couverture vaccinale (3).

Compte tenu de l'évolution de l'épidémiologie des IIM W en France, une recommandation vaccinale contre les IIM W avec un vaccin tétravalent dans les situations d'hyperendémie a été publiée en février 2019 (8). Cette recommandation a permis d'établir des critères de décision spécifiques au méningocoque W, qui justifieraient des interventions de vaccination localisées en cas de survenue de nouveaux foyers de cas groupés ou d'hyperendémicité.

Ainsi, en cas de déclaration de foyers d'hyperendémicité d'IIM à séro groupe W, la HAS recommande :

1) la sollicitation par les acteurs locaux auprès de la DGS d'une cellule d'expertise dès lors que les critères d'alerte suivants sont réunis :

- Survenue d'au moins 3 cas déclarés d'infections invasives à méningocoque de séro groupe W liés à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées dans une zone géographique donnée sur une période de 52 semaines ;

ET

- un taux d'incidence dans la zone (la plus petite incluant tous les cas) des IIM W liées à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées au moins 10 fois supérieur au taux national actualisé au cours de la même période.

2) la prise en compte, pour justifier ou non de la mise en œuvre des actions locales de vaccination par la cellule d'expertise, de différents critères d'analyse comprenant en particulier des critères épidémiologiques, cliniques et microbiologiques.

3) l'anticipation de l'ensemble des actions et de l'identification de l'ensemble des acteurs et partenaires dont l'Assurance Maladie, des personnes ressources et des structures entourant la mise en œuvre opérationnelle et le financement d'une campagne de vaccination locale.

4) la simplification du parcours vaccinal en assurant une unité entre la prescription et l'acte vaccinal (consultation unique), en facilitant l'accès à la vaccination à proximité des lieux de vie de la population ciblée et organisée rapidement (dans la mesure du possible dans les 3-4 semaines après la survenue des cas).

5) de privilégier la mise en œuvre d'une information autour de la campagne de vaccination au plus près des professionnels de santé, des usagers ainsi que des partenaires (directions d'universités, directions scolaires, services médicaux de l'éducation nationale, URPS, conseils des ordres professionnels, etc.) et élus locaux par le biais de systèmes d'information automatisés et de canaux d'information diversifiés et adaptés aux caractéristiques des populations ciblées et capables d'être mobilisés rapidement: courriel, SMS, etc. Les moyens d'information de l'ARS et de l'Assurance maladie peuvent être mobilisés de manière complémentaire.

#### 4.1.1. Recommandations actuelles (calendrier vaccinal 2020)

##### 4.1.1.1. Recommandations générales

La vaccination contre les IIM de sérogroupe C (une dose à 5 mois ainsi qu'une deuxième dose à 12 mois) est obligatoire chez tous les enfants nés à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2018 (60).

**La dose de 12 mois peut être co-administrée avec le vaccin rougeole oreillons rubéole.**

À partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans révolus, la vaccination est recommandée, selon un schéma à une dose unique, avec un vaccin conjugué méningococcique C conjugué pour les nourrissons, enfants, adolescents et jeunes adultes n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure.

*L'obtention d'une immunité de groupe par la vaccination étendue aux enfants de plus de 12 mois, adolescents et adultes jeunes est un enjeu majeur de santé publique. Une couverture vaccinale élevée dans l'ensemble de ces classes d'âge permettra de réduire la transmission de la bactérie dans la population et de protéger indirectement les sujets non vaccinés.*

##### 4.1.1.2. Recommandations particulières

Pour les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, porteuses d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques : la vaccination est recommandée par un **vaccin tétravalent conjugué ACYW** et **par le vaccin contre les IIM de sérogroupe B**. Pour ces personnes, un rappel de vaccin tétravalent ACYW est recommandé tous les 5 ans (60).

Si la personne a reçu antérieurement un vaccin tétravalent polysidique non conjugué ACYW ou un vaccin polysidique non conjugué A+C, un délai de 3 ans est recommandé avant de la vacciner avec un vaccin tétravalent conjugué ACYW.

##### 4.1.1.3. Recommandations pour les professionnels

La vaccination contre les IIM de sérogroupe B et de sérogroupe A, C, Y, W est recommandée chez les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque.

#### 4.1.1.4. Recommandations autour d'un cas d'IIM

##### Recommandations autour d'un cas d'IIM A, C, Y, W

La vaccination est recommandée pour les sujets contacts d'un cas d'IIM de séro groupe A, C, Y, ou W, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque : vaccin conjugué méningococcique C dès l'âge de 2 mois en cas d'IIM due au séro groupe C ; vaccin tétravalent conjugué ACYW en cas d'IIM liée aux séro groupes A, C, Y, W à partir de l'âge de 6 semaines (NIMENRIX) ou 2 ans (MENVEO) (60).

La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les dix jours après le dernier contact avec le cas index. Pour la réalisation de cette vaccination des sujets contacts d'un cas d'IIM, se reporter à l'instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque (61).

## 4.2. État des lieux des recommandations internationales

L'OMS recommande que les pays ayant des taux d'incidence annuels supérieurs à 2 cas/100 000 habitants d'IIM introduisent des programmes universels de vaccination contre les méningocoques. Dans les pays où la maladie est moins fréquente, l'OMS recommande que la vaccination méningococcique soit recommandée pour les groupes à risque. Pour chaque pays, le choix du vaccin doit dépendre des séro groupes de *N. meningitidis* qui prédominent localement (62).

### Rappel des données disponibles dans l'avis du HCSP de 2016

En 2016, lors de la précédente recommandation du HCSP sur la vaccination méningococcique, les stratégies vaccinales étaient très variées dans les pays occidentaux (3). En Europe, certains pays recommandaient une vaccination de rappel contre le séro groupe C à l'adolescence (au Royaume-Uni à 13-14 ans, en Irlande à 12-13 ans, en Espagne à 12 ans et en Suisse à 11-15 ans à titre complémentaire) et d'autres pays ne recommandaient pas de rappel à l'adolescence (Pays-Bas, Belgique, Allemagne et Portugal). La vaccination méningococcique C conjugué n'était pas recommandée en population générale dans certains pays (Bulgarie, Croatie, Danemark, Estonie, Finlande, Lituanie, Hongrie, Lettonie, Malte, Norvège, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède).

Au Royaume-Uni, devant la survenue d'une épidémie d'infections invasives de séro groupe W touchant particulièrement l'adolescent, la vaccination de rappel à 13-14 ans contre le séro groupe C a été étendue en 2015 aux autres séro groupes (A, W et Y). La vaccination contre les séro groupes A, C, W et Y était également recommandée en Espagne (extension aux autres séro groupes possible dans certaines régions), en Autriche (primovaccination contre les méningocoques à l'adolescence avec un vaccin tétravalent) et en Italie (uniquement dans certaines régions).

### Actualisation des programmes de vaccination méningococciques

Depuis 2016, compte tenu de l'évolution de l'épidémiologie des IIM en Europe, et notamment l'augmentation des IIM W liée à l'émergence du complexe clonal cc11, et de la disponibilité de nouvelles données sur la persistance de la réponse immunitaire, certains pays ont adapté leurs recommandations (Tableau 42). En Europe, certains pays recommandent désormais la vaccination MenACWY chez les nourrissons et/ou les adolescents (Belgique, Espagne, Grèce, Italie, Irlande, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse). En revanche, d'autres pays n'ont toujours pas mis en place de vaccination universelle contre les IIM, y compris contre le séro groupe C (Bulgarie, Croatie, Danemark, Estonie, Finlande, Lettonie, Lituanie, Malte, Norvège, Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Suède) (63).

**En Angleterre**, le programme de vaccination contre les méningocoques a évolué dans le temps. La vaccination par le vaccin méningococcique C conjugué a débuté en 1999 en ciblant initialement les nourrissons de moins de 1 an selon un schéma à 3 doses (2, 3, 4 mois), avec un rattrapage à une dose jusqu'à 17 ans à partir de 2000, puis jusqu'à 25 ans à partir de 2002. Des couvertures vaccinales élevées ont été très rapidement obtenues (supérieures à 90 %) et l'efficacité de cette stratégie a rapidement été observée. Depuis 2013, le schéma de primovaccination du nourrisson a été réduit à 1 seule dose à 3 mois, avec un rappel effectué à 12-13 mois avec le vaccin combiné Hib/MenC. À partir de 2013, une dose de rappel de vaccin méningococcique C conjugué a été recommandée chez l'adolescent à 13-14 ans. En juillet 2016, la dose de vaccin MenC à 3 mois chez le nourrisson a été supprimée. Une augmentation importante du nombre de cas d'IIM W a été constatée en Angleterre à partir de 2011-2012, en lien avec la souche UK-2013 appartenant au complexe clonal de type 11 (cc11) (16). Cette souche Le nombre de cas d'IIM W est passé de 22 cas en 2009-2010 à 176 cas en 2014-2015, correspondant à un taux d'incidence de 0,32 pour 100 000 habitants, soit 24 % de tous les cas infections invasives à méningocoques. Ce pourcentage était de 15 % en 2013/2014, de 7 % en 2012/2013 et de 1,7 % en 2008/2009 (Tableau 42) (9, 16, 17, 20, 64-67). Au début de l'épidémie, l'augmentation de cas d'IIM W était essentiellement observée chez les personnes âgées, puis l'épidémie s'est rapidement étendue dans toutes les tranches d'âge, en particulier chez les adolescents de 15 à 19 ans et les nourrissons de moins d'un an (68). Devant la survenue de cette épidémie, la vaccination de rappel de l'adolescent de 13-14 ans a été étendue à l'été 2015 aux autres sérogroupes par le vaccin tétravalent par MenACWY (21). Un programme de rattrapage via les médecins généralistes a été mis en place dès 2015 afin que tous les adolescents de la 9e à la 13e année scolaire (de 13 à 18 ans) soient vaccinés avant d'accéder à l'université. En mars 2018, la couverture vaccinale MenACWY pour la cohorte des 19-20 ans (vaccinées à partir d'août 2015), la cohorte des 18-19 ans (vaccinées à partir d'avril 2016) et la cohorte des 17-18 ans (vaccinées à partir d'avril 2017) était respectivement de 40 %, 37 % et 40 % (64).

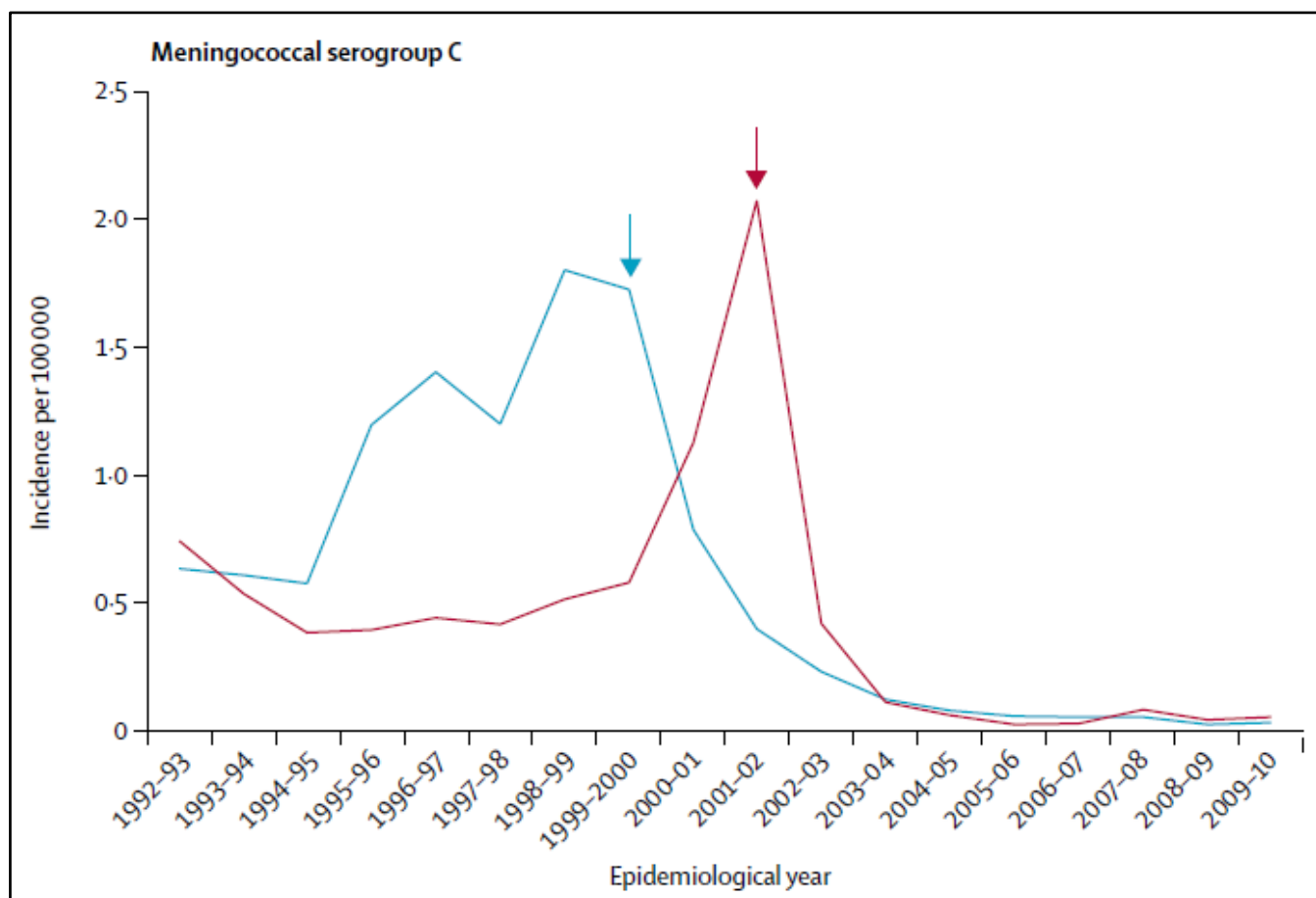
**Tableau 42 : Incidence des IIM W et nombre de cas annuels en Angleterre (A) entre 2013 et 2020 (années épidémiologiques) selon les tranches d'âge vs France (Fr) en 2019 (année civile) d'après Public Health England, 2018-2020 et Santé publique France, 2020 (9, 17, 64-67)**

Incidence /100.000	2013/14 A	2014/15 A	2015/16 A MC4V	2016/17 A	2017/18 A	2018/19 A	2019/20 A	2019 Fr
< 1 an	1,96	3,44	3,6	2,8	3,9	0,98	0,98	1,83
1-4 ans	0,2	0,7	1,56	1,18	0,45	0,45	0,04	0,4
15-24 ans	0,26	0,37	0,42	0,37	0,17	0,09	0,02	0,2

N cas	2013/14 A	2014/15 A	2015/16 A MC4V	2016/17 A	2017/18 A	2018/19 A	2019/20 A	2019 Fr
< 1 an	12	21	22	17	24	6	6	13
1-4 ans	5	18	26	29	11	11	1	12
15-24 ans	22	31	35	31	14	8	2	16

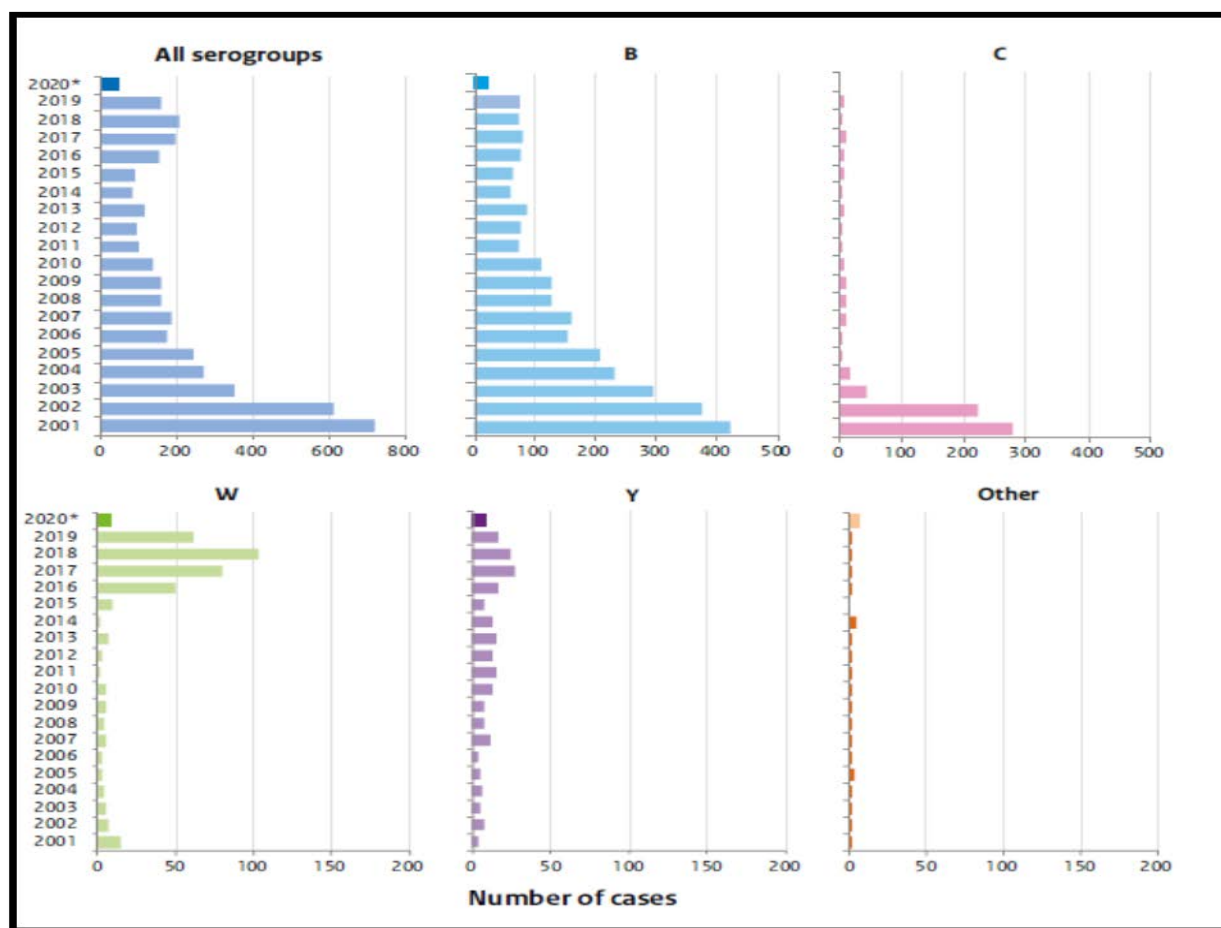
MC4V : remplacement du vaccin MenC par le vaccin MenACWY à l'été 2015

**Aux Pays-Bas**, les nourrissons sont vaccinés par le vaccin méningococcique C conjugué à 14 mois avec rattrapage jusqu'à 14 ans depuis 2002, ce qui a permis une réduction durable de l'incidence des IIM du séro groupe C (Figure 27) (16, 20).



**Figure 27 : Taux d'incidence des IIM C en Angleterre (courbe bleue) et aux Pays-Bas (courbe rouge). Les flèches marquent la mise en place de la vaccination MenC. d'après Knol et al., 2017 (16).**

Entre 2005 et 2014, les cas d'IIM attribuable au sérotype W ne représentaient que 3% des cas d'IIM aux Pays-Bas, mais à partir d'octobre 2015, l'incidence des IIM du sérotype W a soudainement augmenté. Cette épidémie résulte de l'émergence l'épidémie aux Pays-Bas de la souche UK-2013 appartenant au complexe clonal de type 11 (cc11) (16). En 2016, le sérotype W était en cause dans environ un tiers des cas de d'IIM, avec un taux d'incidence de 0,29 pour 100 000 habitants, soit un taux près de 10 fois supérieur celui de 2015 (16). Entre juillet 2015 et novembre 2016, 46 cas d'IIM W ont été recensés, dont 18 chez des personnes âgées de 65 ans ou plus (39 %), 11 chez les adolescents et les jeunes adultes de 15 à 24 ans (24 %), 11 chez des adultes de 45 et 64 ans (24 %) et 3 chez des nourrissons et des jeunes enfants de moins de 5 ans (7 %) (68). En réponse à cette augmentation, à partir de 2018, une vaccination MenACWY ciblant les nourrissons de 14 mois et les adolescents de 14 ans a été ajoutée au calendrier des vaccinations (21). Un programme de rattrapage a été mis en place en 2018 et 2019 chez tous les adolescents de jusqu'à 18 ans. Les adolescents de 14 ans sont invités par les services de santé municipaux à recevoir une dose de vaccin MenACWY lors de séances de groupe spécifiques organisées dans le cadre du programme national de vaccination (20, 69) (Figure 28).



**Figure 28 : Nombre de cas d'IIM par sérotype rapportés aux Pays-Bas entre 2001 et juin 2020 d'après le National Institute for Public Health and the Environment, 2020 et Knol et al., 2018 (20, 69)**

**En Belgique**, la vaccination systématique contre le sérotype C a été introduite dans les programmes de vaccination dès 2002. Le nombre de cas de d'infections invasives à méningocoques liées au sérotype C a fortement diminué depuis, passant de 179 cas en 2001 à 5 en 2018. La proportion de cas liés aux sérotypes W et Y était d'environ 16% en Belgique pour la période 2011-2017 puis a atteint environ 41% en 2018. Les IIM Y augmentent depuis 2011, passant de 9 cas diagnostiqués en 2011 à 29 cas en 2018. Les IIM W augmentent également depuis 2015, passant de 8 cas diagnostiqués en 2015 à 19 cas diagnostiqués en 2018, dont une majorité (68 M) est due au complexe clonal hypervirulent cc11, également responsable des épidémies observées aux Pays-Bas et au Royaume-Uni (70). Les groupes d'âge les plus touchés diffèrent selon le sérotype. Le sérotype Y est principalement retrouvé chez les jeunes enfants de moins de 9 ans (34 % des cas en 2018, dont la moitié avait moins de 14 mois), les personnes âgées de 65 à 85 ans (31 % des cas) et les adolescents de 15 à 19 ans (17 % des cas). Le sérotype W atteint principalement les très jeunes enfants de moins de 5 ans (21% des cas) et les adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans (26 % des cas). Sur la base de ces données de surveillance, le CSS a recommandé en 2019 de remplacer la vaccination MenC du nourrisson de 15 mois par une vaccination MenACWY et d'ajouter une vaccination contre les méningocoques de types ACWY avec le chez les adolescents de 15-16 ans administrée en association avec le Tdap, avec un programme de rattrapage chez les 15-19 ans jusqu'en 2024 (70).

**En Italie**, l'épidémiologie des IIM se distingue de celle des pays voisins européens. En 2011, les sérogroupes B, C, W et Y représentaient 49 %, 13 %, 3 % et 11 % des cas, respectivement. En 2015, les IIM liées au séro groupe C représentaient 31 % des cas, en raison d'une épidémie liée à la souche cc11 qui a débuté en Toscane. En 2017, une dose de vaccin méningococcique tétravalent a été intégrée au programme national de vaccination chez les adolescents de 12 à 14 ans. Au niveau national, la vaccination par un vaccin dirigé contre le séro groupe C reste recommandée, mais plusieurs régions recommandent la vaccination par un vaccin dirigé contre les sérogroupes A, C, W et Y (e.g. Vénétie, Émilie-Romagne et Pouilles) (21).

En dehors du contexte européen, d'autres programmes nationaux de vaccination MenACWY ont été mis en place chez les nourrissons et/ou les adolescents selon l'épidémiologie régionale des IIM, en particulier au Canada (2009), au Chili (2012), aux États-Unis (2013), en Arabie Saoudite (2013), en Argentine (2017), en Australie (2018) (71).

**Au Canada**, la stratégie de vaccination contre les méningocoques diffère selon les provinces et territoires. Les nourrissons reçoivent généralement un vaccin MenC à l'âge de 12 mois, certaines provinces et territoires administrant la première dose avant 12 mois (Alberta, Colombie-Britannique, Yukon et Territoires du Nord-Ouest) (72). Pour la dose de rappel à l'adolescence, une vaccination MenACWY est recommandée dans l'ensemble des provinces et des territoires à l'exception du Manitoba, du Québec et du Nunavut où les adolescents reçoivent une dose de MenC (21).

**Aux États-Unis**, la situation épidémiologique est différente de celle observée en Europe, avec une forte prévalence du séro groupe Y. La vaccination tétravalente ACWY conjuguée est recommandée en routine avec une primovaccination à 1 dose chez l'adolescent de 11-12 ans, rappel à une dose chez l'adolescent à 16 ans et un rattrapage des adolescents de 13 à 18 ans (73). Seuls les nourrissons à risque élevé d'IIM relèvent d'une vaccination méningococcique tétravalente (21).

**En Australie**, l'introduction de la vaccination MenC en 2003 a entraîné une réduction significative des IIM C. À partir de 2014, le nombre de cas de MenW a été considérablement augmenté (de 17 cas en 2014 à 140 cas en 2017, en lien avec l'expansion du complexe clonal cc11 étagement constatée dans d'autres pays, notamment en Europe. En réponse à cette épidémie, plusieurs États ont initié des programmes de vaccination en milieu scolaire avec un vaccin MenACWY chez les adolescents de 15 à 19 ans. Au niveau national, la vaccination MenACWY a été intégrée au calendrier des vaccinations et prévoit une dose chez les nourrissons de 12 mois en remplacement de la vaccination MenC (depuis juillet 2017) et une dose administrée dans le cadre d'un programme de vaccination en milieu scolaire chez les adolescents de 14 à 16 ans (depuis avril 2019) avec un rattrapage possible pour les adolescents et les jeunes adultes de 15 à 19 ans (21, 74, 75).

**Compte tenu de l'augmentation du nombre de cas d'IIM résultant notamment de l'émergence en Europe d'une souche hypervirulente du séro groupe W, plusieurs pays ont introduit la vaccination méningococcique tétravalente dans leur programme de vaccination. Les tranches d'âges ciblées par la vaccination MenACWY dépend de la distribution par âge des cas et de l'évolution des recommandations.**

**A ce jour et au niveau national, l'Allemagne recommande une vaccination MenC chez les nourrissons uniquement, le Royaume-Uni et l'Italie recommandent une vaccination MenACWY à l'adolescence uniquement et les Pays-Bas, la Belgique et la Suisse recommandent la vaccination MenACWY à la fois chez les nourrissons et les adolescents.**

**Tableau 42 : actualisation des programmes de vaccination méningococcique en population générale, 2020**

Pays	Année	Nourrissons ( $\leq 23$ mois)	Adolescents ( $\geq 11$ ans)	Rattrapage
Allemagne (63, 76, 77)	2017	Primovaccination MenC avec 1 dose de 12 à 23 mois (en Saxe, primovaccination MenACWY)		Rattrapage MenC avec 1 dose de 2 à 18 ans (en Saxe, rattrapage MenACWY)
Australie (21, 74, 75)	2019	Primovaccination MenACWY avec 1 dose de 12 mois	Primovaccination ou rappel MenACWY avec 1 dose à 14 à 16 ans	Rattrapage MenACWY avec 1 dose de 15 à 19 ans
Belgique (70)	2019	Primovaccination MenACWY avec 1 dose à 15 mois	Rappel MenACWY avec 1 dose à 15-16 ans	Rattrapage MenACWY avec 1 dose jusqu'à 19 ans jusqu'en 2024
Canada (21, 71, 72)	2009	Primovaccination MenC avec 1 dose à 12 mois (ou avant 12 mois selon les provinces et territoires)	Rappel MenC ou MenACWY avec 1 dose à 12 ans (selon les provinces et territoires)	Rattrapage MenC ou MenACWY de 13 à 24 ans (selon les provinces et territoires)
Espagne (63, 78-80)	2019	Primovaccination MenC avec 1 dose à 4 mois et rappel MenC avec 1 dose à 12 mois (MenACWY dans certaines régions)	Primovaccination ou rappel MenACWY avec 1 dose à 12 ans	Rattrapage MenACWY avec 1 dose de 13 à 18 ans
Etats-Unis (81)	2013		Primovaccination MenACWY avec 1 dose à 11-12 ans et rappel MenACWY avec 1 dose à l'âge de 16 ans	Rattrapage MenACWY avec 1 dose de 13 à 18 ans
Grèce (63)	2017	Primovaccination MenC avec 1 dose à 12 mois (rattrapage jusqu'à 11 ans)	Primovaccination ou rappel MenACWY avec 1 dose à 11-12 ans	Rattrapage MenACWY avec 1 dose jusqu'au 18e anniversaire
Irlande (63)	2019	Primovaccination MenC avec 1 dose à 6 mois puis rappel MenC (+ Hib) avec 1 dose à 13 mois	Primovaccination ou rappel MenACWY avec 1 dose de 12 à 13 ans	
Italie (21, 63)	2019	Primovaccination MenC avec 1 dose à 13 à 15 mois (MenACWY dans certaines régions)	Primovaccination ou rappel MenACWY avec 1 dose de 12 à 14 ans	Rattrapage MenACWY avec 1 dose jusqu'à 18 ans
Pays-Bas (20, 63)	2002	Primovaccination MenC à 14 mois		Rattrapage MenC jusqu'à 14 ans
	2018	Primovaccination MenACWY avec 1 dose à 14 mois	Primovaccination ou rappel MenACWY avec 1 dose à 14 ans	Rattrapage MenACWY en 2018 et 2019 avec 1 dose chez tous les adolescents

Pays	Année	Nourrissons ( $\leq 23$ mois)	Adolescents ( $\geq 11$ ans)	Rattrapage
				nés entre 2001 et 2005 (soit entre 14 et 18 ans).
Royaume-Uni (63, 82)	1999	Primovaccination MenC du nourrisson avec schéma à 3 doses à 2, 3 et 4 mois		Rattrapage MenC jusqu'à l'âge de 18 ans
	2006	Primovaccination MenC du nourrisson avec schéma à 2 doses à 3 et 4 mois avec un rappel MenC +Hib à 12-13 mois		
	2013	Suppression de la dose à 4 mois	Rappel MenC avec 1 dose à 13-14 ans	
	2014			1 dose de rattrapage MenC pour les étudiants entrant à l'université
	2015		Primovaccination ou rappel MenACWY avec 1 dose de 13 à 15 ans	Rattrapage MenACWY avec 1 dose jusqu'à 25 ans
	2016	Suppression de la dose à 3 mois. Primovaccination MenC (+Hib) avec 1 dose à 12 mois		
Suisse (63, 83)	2018	Primovaccination MenACWY avec 1 dose à 24 mois (rattrapage jusqu'au 5e anniversaire)	Primovaccination ou rappel MenACWY avec 1 dose de 11 à 15 ans	Rattrapage MenACWY avec 1 dose jusqu'au 20e anniversaire

### 4.3. Actualisation des données d'acceptabilité en France

En 2017, en France, 77% des mères d'adolescents âgés de 14-15 ans considéraient que la vaccination contre le méningocoque C était indispensable ou utile. Parmi les mères qui considéraient que cette vaccination n'était pas très utile, la crainte d'effets secondaires (36%) et la rareté de la maladie (34%) étaient les deux principales raisons invoquées (84).

Il y a peu de données publiées sur les perceptions de la vaccination par les adolescents eux-mêmes, de telles données ayant été plus fréquemment recueillies auprès des parents au sujet des vaccinations recommandées chez leurs enfants ou alors de manière peu détaillée (85).

Une étude a été menée en 2015 et 2016 dans le Calvados et dans l'Orne à l'occasion des Journées défense citoyenneté (JDC) afin d'évaluer les CV chez les adolescents âgés de 16 à 18 ans dans chacun des deux départements et de documenter leurs connaissances et perceptions sur les vaccinations et les maladies à prévention vaccinale (85). La CV du vaccin contre le méningocoque C était de 22% dans les 2 départements. Les adolescents reconnaissaient (>95%) le rôle de la vaccination dans la prévention individuelle conférée contre certaines maladies infectieuses et près de la moitié reconnaissait son rôle dans la prévention collective contre la transmission des maladies infectieuses. Moins d'un adolescent sur 4 connaissait l'existence d'un vaccin contre la méningite. La majorité des adolescents (plus de 75%) citait leur médecin traitant comme étant leur principale source d'informations sur la vaccination, devant leurs parents et les enseignements scolaires (cours de sciences de la vie et de la terre). Les adolescents (88,7% dans le Calvados et 85,2% dans l'Orne) jugeaient la vaccination « utile » ou « très utile » pour prévenir la survenue des maladies infectieuses. Ils souhaitaient être mis à jour de leurs vaccinations au cas où celles-ci ne le seraient pas (89,4% dans le Calvados et 95,7% dans l'Orne). La moitié d'entre eux manifestait le souhait d'être mieux informés sur les vaccinations. Les résultats montrent que les tendances à la vaccination sont similaires dans les deux départements étudiés : l'application des recommandations vaccinales à 11-13 ans (âge des derniers rappels recommandés) ainsi que le rattrapage vaccinal ne sont pas optimaux. Dans les deux territoires étudiés, les CV du vaccin contre le méningocoque C étaient insuffisants et le vaccin contre le méningocoque C apparaissait être méconnu des adolescents.

Cette étude produit des données originales sur les connaissances et perceptions des adolescents sur la vaccination et les maladies à prévention vaccinale. Leur méconnaissance des vaccins et des risques liés aux maladies contre lesquelles la vaccination protège peut expliquer en partie la faible adhésion à la vaccination et au rattrapage vaccinal, phénomène très marqué pour les vaccinations hépatite B, HPV et méningocoque C. Une meilleure sensibilisation des adolescents quant aux bénéfices individuels et collectifs de la vaccination est nécessaire. Elle doit inclure leurs parents, en charge de ces vaccinations pendant l'enfance. Ces adolescents, futurs adultes et futurs parents, ont toutefois manifesté leur désir d'être mieux informés sur les vaccinations. Au-delà du médecin généraliste, cette sensibilisation/information pourrait également se faire via d'autres canaux tels que les infirmières scolaires, mais aussi les cours de sciences de la vie et de la terre et les JDC, cités comme lieux possibles d'éducation à la santé par les adolescents eux-mêmes. Même si la connaissance par les adolescents de leur statut vaccinal était erronée, leur perception plutôt positive de la vaccination et leur désir que leur statut vaccinal soit mis à jour offrent la possibilité d'envisager des actions positives dans ce domaine (85).

Dans une autre étude menée entre mars et mai 2016 chez des étudiants d'université de Rennes, âgés de 18 à 24 ans, on demandait aux participants de décider pour ou contre une vaccination immédiate en fonction de scénarios hypothétiques contenant des niveaux variés de 4 caractéristiques : la situation épidémique, les effets secondaires, l'information sur la couverture vaccinale et la capacité à induire

une protection indirecte (86). L'objectif était de quantifier les préférences dans la population étudiée concernant la vaccination contre des maladies rares d'évolution rapide et grave, à potentiel épidémique (par exemple les infections invasives à méningocoques ou la rougeole).

La vaccination contre le méningocoque C était rapportée par 37% des étudiants et la majorité des participants était d'accord avec le fait que la vaccination protège la population (94%) et les plus vulnérables (91%) et qu'ils étaient préoccupés par la balance bénéfice-risque de la vaccination (92%). Une proportion notable s'accordait sur l'assertion que la vaccination sert les intérêts financiers de l'industrie pharmaceutique (67%) et que la vaccination interfère avec la protection naturelle par le système immunitaire (41%). Une confiance dans l'information sur la vaccination délivrée par le médecin généraliste, les médecins en général, les autorités de santé et l'industrie pharmaceutique recueillait un accord simple ou fort chez 96%, 87%, 67% et 20% des participants, respectivement (86).

La vaccination était acceptée dans 52% des cas. Le scénario qui obtenait la plus forte acceptabilité (85% des participants) était celui d'un contexte épidémique, l'absence d'effets secondaires de la vaccination, une élimination potentielle de la maladie et une CV chez 30% des étudiants. Pour la décision vaccinale, l'effet le plus fort concernait la tolérance du vaccin où la controverse démotivait beaucoup plus qu'une augmentation confirmée du risque. La capacité à protéger les enfants et les camarades avaient des effets de motivation. Les caractéristiques individuelles indépendamment associées avec une plus haute acceptation de la vaccination étaient : le sexe masculin, une confiance absolue dans l'information par les autorités de santé et un fort accord sur le fait que la vaccination protège les plus vulnérables. Un accord fort sur le fait que la vaccination interfère avec la protection naturelle par le système immunitaire était indépendamment associé à une plus faible acceptation de la vaccination (86).

Cette analyse conjointe chez des étudiants d'université français suggère que la perception du risque de maladie n'apparaît pas comme un déterminant de la prise du vaccin. Le fort effet de motivation lié à la capacité du vaccin de conférer une protection indirecte ou de conduire à une élimination de la maladie sont des éléments importants pour la communication sur la vaccination. Le plus grand impact sur l'acceptabilité du vaccin est produit par la controverse sur son innocuité. Cette étude est la première à quantifier cet effet négatif et en particulier son impact négatif plus fort que celui d'effets secondaires graves confirmés. Les controverses n'impactent probablement pas seulement la couverture vaccinale mais peuvent réduire la confiance dans les autorités de santé avec des conséquences plus larges sur l'action de santé publique.

Selon les auteurs, les autorités de santé publique devraient développer des stratégies spécifiques pour éviter des controverses non scientifiques autour de l'innocuité des vaccins, par exemple dans certains cas en informant sur l'incertitude et les efforts de pharmacovigilance plutôt que de délivrer des messages simplifiés et de rentrer dans des critiques conflictuelles. De même, la couverture vaccinale réelle pourrait être communiquée comme un succès pour maintenir l'acceptabilité vaccinale alors que la notion dissuasive de couverture insuffisante devrait être limitée aux discussions techniques sur les objectifs spécifiques de couverture. La communication sur les effets de protection indirecte devrait être considérée pour la promotion de la vaccination dans un contexte de faible incidence.

Chez de jeunes adultes, une capacité de protection indirecte, une information factuelle sur la couverture dans la population et sur les effets secondaires possibles impactent de façon positive l'acceptabilité du vaccin (86).

## 5. Recommandations

Dans le cadre de la saisine de la Ministre chargée de la santé portant sur l'introduction dans les recommandations générales de la vaccination par un des vaccins méningococciques tétravalents disponibles en France, la HAS a pris en considération les éléments suivants.

### Synthèse épidémiologie

En 2019, l'incidence des infections invasives à méningocoques (IIM) se situe dans les fluctuations observées les années précédentes. Toutefois les tendances sont différentes selon le séro groupe. En particulier, le nombre de cas d'IIM C a chuté tandis que le nombre de cas d'IIM W a présenté une tendance à la hausse en 2019.

Concernant les IIM C, la baisse est remarquable chez les nourrissons et les jeunes enfants, témoignant de l'impact direct de l'évolution des recommandations en 2016 et de l'obligation vaccinale mise en œuvre en 2018. L'incidence a également chuté chez les 5-14 ans et a fortement diminué chez les 15-24 ans. Ces diminutions sont probablement liées à l'augmentation de la couverture vaccinale du vaccin contre le méningocoque C pour l'ensemble des enfants et adolescents au cours des dernières années. Enfin, une diminution a également été observée chez les adultes de 25-64 ans pour la deuxième année consécutive. Cette tendance pourrait être liée à un changement du cycle des IIM C mais elle reflète plus probablement la mise en place d'une immunité de groupe induite par l'amélioration de la couverture vaccinale des enfants et adolescents. L'impact de la vaccination se traduit par une incidence plus faible de la maladie et également par une diminution de la mortalité liée aux IIM C avec 7 décès liés à des IIM C rapportés en 2019 (contre 21 en 2017 et 11 en 2018).

L'année 2019 est également marquée par une reprise de l'augmentation des IIM W, qui devient donc le deuxième séro groupe le plus fréquent en France. L'augmentation observée depuis 2015 est particulièrement notable chez les jeunes enfants (y compris les nourrissons âgés de moins d'un an), les jeunes adultes et les personnes âgées de 65 ans et plus. La létalité associée aux IIM W restait élevée en 2019 (25 décès, soit 27%) et bien supérieure à celle observée pour les autres séro groupes. Les souches rattachées à la branche South American/UK restaient majoritaires avec une petite diminution de la part relative de souches UK-2013 et une augmentation des souches Original UK par rapport aux années précédentes. D'autre part, l'émergence d'un nouveau complexe clonal, caractérisé par les souches du ST-9316, est préoccupante et la diffusion de ces souches reste suivie avec attention. Les souches UK-2013 ont été à l'origine de plusieurs phénomènes épidémiques ou hyperendémiques au cours des dernières années, en particulier parmi les étudiants. Le foyer d'hyperendémie caractérisé dans l'Essonne en 2019 illustre une nouvelle fois le potentiel de transmission de ce variant dans la population des jeunes adultes.

Concernant les IIM Y, l'incidence était comparable aux années précédentes avec une prédominance de cas rapportés parmi les personnes âgées.

Les données préliminaires pour l'année 2020 montrent une chute du nombre de cas d'IIM à partir du mois d'avril 2020 par rapport aux années précédentes : 87 cas ont été déclarés entre les mois d'avril et novembre 2020 (vs. 239 cas pour la même période en 2018, 269 cas en 2019). La diminution concerne l'ensemble des séro groupes et est particulièrement marquée pour le séro groupe W, avec une rupture nette de l'augmentation des IIM W qui était observée jusqu'en 2019. Cette diminution est le plus probablement liée au confinement instauré en France entre les mois de mars et de mai 2020,

ainsi qu'au maintien des mesures recommandées à la population pour lutter contre l'épidémie de COVID-19 (distanciation, gestes barrières, port du masque) ayant un effet sur la transmission des autres pathogènes respiratoires.

L'évolution des IIM au cours des prochaines années reste sujette à de fortes incertitudes en raison du maintien des recommandations visant à prévenir la transmission du COVID-19, et de leur impact possible sur la transmission des méningocoques. L'effet des mesures de contrôle passées pourrait être observé pendant plusieurs mois et il est possible que certaines souches disparaissent naturellement. Cependant une reprise de la transmission pourrait également être observée (SpF).

## Synthèse couverture vaccinale

La vaccination contre le méningocoque C est obligatoire pour tous les enfants nés depuis le 1er janvier 2018. Elle inclut deux doses de vaccin à l'âge de 5 mois et 12 mois.

La couverture vaccinale pour la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin méningococcique C avant l'âge de 8 mois a été estimée à 85% chez les enfants nés au premier trimestre 2019 (vs. 76% avant l'âge de 8 mois chez les enfants nés au premier trimestre 2018).

La couverture vaccinale était en progression dans les autres classes d'âge. Elle était de 85% chez les enfants âgés de 2 ans, 78% chez les enfants de 2-4 ans et 73% chez les 5-9 ans. Elle était plus faible chez les adolescents mais en nette progression par rapport aux années précédentes (53% chez les 10-14 ans, 35% chez les 15-19 ans)

## Synthèse efficacité/impact

Dans les pays qui ont introduit la vaccination méningococcique C conjuguée, l'augmentation de la couverture vaccinale est associée à une baisse des IIM C, avec un effet direct sur la population vaccinée et un effet indirect sur les populations non vaccinées lié à l'immunité de groupe.

Dans les pays où le vaccin méningococcique tétravalent ACWY conjugué est utilisé en routine, on observe également un effet direct sur les IIM W mais également un bénéfice indirect dans les populations non vaccinées. Ce vaccin a montré son efficacité dans les situations d'hyperendémie d'IIM W.

## Synthèse immunogénicité/durée de protection

Actuellement, cinq vaccins méningococciques conjugués disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dont deux vaccins monovalents ciblant le sérotype C (MENJUGATE 10 µg et NEISVAC) et trois vaccins tétravalents ciblant les sérotypes A, C, W et Y (MENVEO, NIMENRIX et MENQUADFI depuis le 18 novembre 2020). Les populations éligibles et la posologie diffèrent selon les vaccins.

### MENVEO

L'immunogénicité du vaccin MENVEO a été démontrée chez l'enfant de 2-5 ans après administration d'1 dose vaccinale. Une baisse de la réponse immunitaire est constatée 1 an après la vaccination en particulier pour les sérotypes A et C. Elle se confirme 5 ans après la vaccination pour les mêmes sérotypes notamment chez les enfants de 2-5 ans. Un rappel vaccinal 5 ans après la 1<sup>ère</sup> dose entraîne une réponse solide pour tous les sérotypes.

Chez les adolescents âgés de 11 à 18 ans, le vaccin entraîne une réponse immune qui reste constante jusqu'à 5 ans après la vaccination pour les sérogroupes C, W et Y et qui diminue légèrement pour le séro-groupe A. Une dose de rappel administrée 3 ou 5 ans après la primovaccination entraîne une réponse solide, persistant 2 ans après le rappel. Par ailleurs, les vaccins conjugués tétravalents (MENVEO et NIMENRIX) induisent des réponses immunitaires protectrices durables chez les adolescents ayant reçu une primovaccination avec un vaccin monovalent pendant l'enfance, quel que soit le type de vaccin (MCC-CRM ou MCC-TT).

L'immunogénicité du vaccin MENVEO a également été confirmée chez les adultes de 18 à 65 ans.

## **NIMENRIX**

L'immunogénicité du vaccin NIMENRIX a été confirmée chez le nourrisson à partir de 6 semaines. L'immunogénicité d'une dose unique de primovaccination à 6 mois suivie d'une dose de rappel entre 15 et 18 mois a également été confirmée. Chez les enfants âgés de 12 à 23 mois, une dose unique de vaccin induit une réponse immunitaire contre les 4 sérogroupes. Il en est de même chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, chez les adolescents âgés de 11-17 ans et les adultes de plus de 18 ans.

Une dose de rappel de NIMENRIX 6 ans après une primovaccination chez le nourrisson par un vaccin MenC conjugué TT ou CRM renforce la protection contre le séro-groupe C et étend cette protection au sérogroupes A, W et Y. L'immunogénicité est comparable chez les enfants primovaccinés avec un vaccin conjugué Hib-MenCTT ou avec des vaccins séparés Hib-TT et MenC-CRM.

Chez des enfants de 10, 12 ou 15 ans ayant préalablement été vaccinés par NEISVAC entre 14 mois et 3 ans, une dose de rappel par NEISVAC ou par NIMENRIX induit une réponse immunitaire robuste même si la non-infériorité de NIMENRIX par rapport à NEISVAC n'a pas été démontrée pour le séro-groupe C un an après l'administration de la dose de rappel. L'intensité de la réponse immunitaire paraît corrélée à l'âge, plus particulièrement pour le séro-groupe W, les adolescents âgés de 12 à 15 ans paraissant correspondre à la tranche d'âge optimale pour procéder à la vaccination comparativement à des enfants plus jeunes âgés de 10 ans.

Par ailleurs, les vaccins conjugués tétravalents (MENVEO et NIMENRIX) induisent des réponses immunitaires protectrices durables contre les 4 sérogroupes chez les adolescents ayant reçu une primovaccination avec un vaccin monovalent pendant l'enfance, quel que soit le type de vaccin (MCC-CRM ou MCC-TT).

Jusqu'à dix ans après la primo-vaccination par NIMENRIX chez les enfants, les adolescents et les adultes, il a été démontré une persistance de la réponse immunitaire.

L'administration d'une dose de rappel de NIMENRIX dix ans après une primovaccination, chez les sujets primovaccinés, âgés de 12 mois à 55 ans, avec un vaccin monovalent (MENINGITEC), un vaccin quadrivalent méningococcique non conjugué (Mencevax) ou par NIMENRIX entraîne des réponses immunitaires robustes contre les 4 sérogroupes, un mois après administration de la dose de rappel, quel que soit le vaccin administré lors de la primovaccination.

## **MENQUADFI**

L'immunogénicité d'une dose unique de vaccin MENQUADFI a été démontrée chez les enfants âgés de 12 à 23 mois naïfs de toute vaccination méningococcique ou primovaccinés contre le méningocoque C. Dans cette tranche d'âge, MENQUADFI est non inférieur à NIMENRIX.

Chez les enfants âgés de 2 à 9 ans, une dose unique de MENQUADFI entraîne une bonne réponse immunitaire pour les 4 sérogroupes et est non inférieure à MENVEO.

L'immunogénicité d'une dose unique de MENQUADFI a également été démontrée chez des sujets âgés de 10 à 17 ans naïfs de vaccin méningococcique, chez les adultes âgés de 18 à 55 ans et chez les sujets de plus de 56 ans.

L'immunogénicité d'une dose de rappel unique de MENQUADFI a été démontrée chez les sujets âgés de 15 ans et plus, ayant auparavant reçu un vaccin quadrivalent méningococcique à 10 ans ou plus et dans les 4 à 10 ans avant la dose de rappel, quel que soit le vaccin quadrivalent utilisé pour la primo-vaccination.

Il n'y a pas de données sur la persistance de la réponse immunitaire dans les différentes tranches d'âge.

## Synthèse tolérance

Les effets indésirables rapportés sont globalement comparables pour l'ensemble des vaccins méningococciques, qu'ils soient quadrivalents ou monovalents. Les réactions les plus fréquentes, variables en fonction des tranches d'âge sont les manifestations générales et les réactions au site d'injection, les troubles neurologiques, digestifs, musculosquelettiques.

## Synthèse recommandations internationales

Compte tenu de l'augmentation du nombre de cas d'IIM résultant notamment de l'émergence en Europe d'une souche hypervirulente du séro groupe W, plusieurs pays ont introduit la vaccination méningococcique tétravalente dans leur programme de vaccination. Les tranches d'âges ciblées par la vaccination MenACWY dépendent de la distribution par âge des cas et de l'évolution des recommandations.

A ce jour et au niveau national, l'Allemagne recommande une vaccination MenC chez les nourrissons uniquement, le Royaume-Uni et l'Italie recommandent une vaccination MenACWY à l'adolescence uniquement et les Pays-Bas, la Belgique et la Suisse recommandent la vaccination MenACWY à la fois chez les nourrissons et les adolescents.

## Conclusion

La HAS rappelle que cet avis a été élaboré dans un contexte épidémiologique marqué par une diminution très importante du nombre de cas d'infections invasives à méningocoques (IIM) en 2020. Cette diminution est probablement liée aux mesures sanitaires mises en place pour lutter contre la Covid-19 (confinements, gestes barrières, port du masque, distanciation). Dans ce contexte, l'évolution des IIM au cours des prochaines années est sujette à de fortes incertitudes. L'effet des mesures sanitaires pourrait être observé pendant plusieurs mois et il est possible que certaines souches disparaissent naturellement ou qu'une reprise de la transmission soit observée. Cet avis a donc vocation à évoluer et sera révisé en fonction de l'évolution des données disponibles.

La HAS considère que si la situation épidémiologique des IIM avait poursuivi son évolution croissante au cours de l'année 2020, notamment pour ce qui concerne le séro groupe W, l'intégration d'un vaccin méningococcique tétravalent au sein de la stratégie vaccinale aurait été considérée. Cependant, compte tenu de la diminution de l'incidence des IIM observées en 2020 et des incertitudes sur la situation épidémiologique future, la HAS recommande, au terme de son évaluation, le maintien des recommandations actuellement en vigueur. Néanmoins, en raison de la variabilité et de l'imprévisibilité de l'épidémiologie des IIM, la HAS souligne l'importance de maintenir une surveillance particulière des IIM et d'adapter, dès que les données épidémiologiques le justifieront, la stratégie de vaccination méningococcique.

Par ailleurs, la HAS considère que la nécessité d'un rappel contre le méningocoque C à l'adolescence n'est pas établie. En effet, l'analyse des échecs vaccinaux dans le contexte de la vaccination méningococcique C en France montre que les quelques échecs observés n'auraient pas été prévenus par un rappel à l'adolescence. L'épidémiologie des IIM C aux Pays-Bas montre qu'avec un recul de 15 ans de vaccination méningococcique C sans rappel à l'adolescence, le méningocoque C a été presque éliminé. Les arguments ayant prévalu en 2016 pour ne pas recommander de rappel à l'adolescence restent donc valables en 2020.

En outre, la HAS considère que le vaccin MENQUADFI peut être utilisé selon son AMM, à partir de 12 mois, et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis des infections invasives à méningocoques dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W et Y.

### Rappel des recommandations générales MenC

La vaccination contre les IIM de séro groupe C (une dose à 5 mois ainsi qu'une deuxième dose à 12 mois) est obligatoire chez tous les enfants nés à compter du 1er janvier 2018.

À partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans révolus, la vaccination est recommandée, selon un schéma à une dose unique, avec un vaccin méningococcique C conjugué pour les nourrissons, enfants, adolescents et jeunes adultes n'ayant pas reçu de primovaccination antérieure.

### Rappel des recommandations spécifiques MenACWY

Pour les personnes souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5, porteuses d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle et chez les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques : la vaccination est recommandée par un vaccin tétravalent conjugué ACWY et par le vaccin contre les IIM de séro groupe B. Pour ces personnes, un rappel de vaccin tétravalent ACWY est recommandé tous les 5 ans.

Si la personne a reçu antérieurement un vaccin tétravalent polysidique non conjugué ACWY ou un vaccin polysidique non conjugué A+C, un délai de 3 ans est recommandé avant de la vacciner avec un vaccin tétravalent conjugué ACWY.

La vaccination contre les IIM de sérogroupe B et de sérogroupe A, C, Y, W est recommandée chez les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque.

La vaccination est recommandée pour les sujets contacts d'un cas d'IIM de sérogroupe A, C, Y, ou W, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque : vaccin conjugué méningococcique C dès l'âge de 2 mois en cas d'IIM due au sérogroupe C ; vaccin tétravalent conjugué ACWY en cas d'IIM liée aux sérogroupe A, C, Y, W à partir de l'âge de 6 semaines (NIMENRIX) ou 2 ans (MENVEO).

La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les dix jours après le dernier contact avec le cas index. Pour la réalisation de cette vaccination des sujets contacts d'un cas d'IIM, se reporter à l'instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

### **Rappel des recommandations en situation d'hyperendémie d'IIM W**

En cas de déclaration de foyers d'hyperendémicité d'IIM à sérogroupe W, la HAS recommande :

1) la sollicitation par les acteurs locaux auprès de la DGS d'une cellule d'expertise dès lors que les critères d'alerte suivants sont réunis :

- Survenue d'au moins 3 cas déclarés d'infections invasives à méningocoque de sérogroupe W liés à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées dans une zone géographique donnée sur une période de 52 semaines ;

ET

- un taux d'incidence dans la zone (la plus petite incluant tous les cas) des IIM W liées à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées au moins 10 fois supérieur au taux national actualisé au cours de la même période.

2) la prise en compte, pour justifier ou non de la mise en œuvre des actions locales de vaccination par la cellule d'expertise, de différents critères d'analyse comprenant en particulier des critères épidémiologiques, cliniques et microbiologiques.

3) l'anticipation de l'ensemble des actions et de l'identification de l'ensemble des acteurs et partenaires dont l'Assurance Maladie, des personnes ressources et des structures entourant la mise en œuvre opérationnelle et le financement d'une campagne de vaccination locale.

4) la simplification du parcours vaccinal en assurant une unité entre la prescription et l'acte vaccinal (consultation unique), en facilitant l'accès à la vaccination à proximité des lieux de vie de la population ciblée et organisée rapidement (dans la mesure du possible dans les 3-4 semaines après la survenue des cas).

5) de privilégier la mise en œuvre d'une information autour de la campagne de vaccination au plus près des professionnels de santé, des usagers ainsi que des partenaires (directions d'universités, directions scolaires, services médicaux de l'éducation nationale, URPS, conseils des ordres professionnels, etc.) et élus locaux par le biais de systèmes d'information automatisés et de canaux d'information diversifiés et adaptés aux caractéristiques des populations ciblées et capables d'être mobilisés rapidement: courriel, SMS, etc. Les moyens d'information de l'ARS et de l'Assurance maladie peuvent être mobilisés de manière complémentaire.

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Saisine relative à la vaccination contre les infections invasives de sérogroupe W avec un vaccin tétravalents	119
Annexe 2.	Méthode de travail	121

## Annexe 1. Saisine relative à la vaccination contre les infections invasives de séro groupe W avec un vaccin tétravalents



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

PRESIDENCE  
Courrier reçu le,

20 MARS 2018

Enrgt n° 115

REÇU LE

DIRECTION

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE  
Sous-direction de la Santé des populations  
et de la prévention des maladies chroniques  
Bureau SP1 : Santé des populations et politique vaccinale  
Personne chargée du dossier  
Dr Sylvie Floreani  
Mail : [sylvie.floreani@sante.gouv.fr](mailto:sylvie.floreani@sante.gouv.fr)

à Paris, le 12 MARS 2018

Péage : DGS/SP/SP1/SF/D-17-031606.

DEMESP - SEESP  
Courrier arrivé le :

20 MARS 2018

N° : 2018\_007  
Transmis à CRP OS 12 M

Le Directeur général de la santé  
à  
Madame la Présidente de la Haute  
Autorité de Santé (HAS)

**Objet** : Saisine relative à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque de séro groupe W avec un vaccin tétravalent.

**PJ** : Note de Santé publique France du 13 décembre 2017.

La prévention des infections invasives à méningocoque (IIM), en France, repose :

- En population générale sur la vaccination contre le méningocoque de séro groupe C. Le schéma vaccinal comporte une injection à l'âge de 5 mois, (Vaccin Neisvac), suivie d'un rappel à l'âge de 12 mois. Cette vaccination est obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018 pour les enfants de moins de 2 ans. Un rattrapage vaccinal est recommandé (une seule injection) jusqu'à l'âge de 24 mois révolu ;
- Pour des populations spécifiques (certains déficits immunitaires, personnels de laboratoires travaillant sur les méningocoques...), sur la vaccination contre les sérogroupes A, C, W, Y et B ;
- Pour les contacts d'un cas d'IIM, la prévention vaccinale est fonction du séro groupe du méningocoque, elle est décrite dans l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoques ;

Sur le plan épidémiologique les sérogroupes circulant en France sont par ordre d'importance : le séro groupe B (63 % des sérogroupes en circulation entre 2010 et 2016), le séro groupe C (23 % des sérogroupes entre 2010 et 2016), le séro groupe Y (9 % des sérogroupes) et enfin le séro groupe W (5% des sérogroupes). L'évolution ces dernières années se traduit par l'augmentation de la part de ces 2 derniers sérogroupes, notamment par l'expansion d'une souche de méningocoque W (qui a représenté 12 % des cas en 2016) associée à une mortalité élevée puisque 28 % des décès observés en 2016 étaient imputables à ce séro groupe (voir PJ). Cette souche a été responsable de 2 foyers en 2016 et 2017 en France

(université de Bourgogne et université américaine de Paris) et a été responsable de situations d'hyperendémie au Royaume-Uni.

Compte tenu de cette évolution épidémiologique, je sollicite votre expertise s'agissant :

- de la pertinence d'introduire la vaccination contre le méningocoque W par un des 2 vaccins tétravalents méningococciques disponibles en France. Cette vaccination présenterait de plus l'intérêt de permettre de réaliser un rappel de la vaccination contre le méningocoque C si cette dernière a été effectuée auparavant ;
- de l'âge de la population éligible à cette vaccination si cette dernière était recommandée ;
- de la nécessité d'effectuer des rappels de cette vaccination.

Je souhaiterais obtenir cet avis d'ici le troisième trimestre 2018.

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Jérôme SALOMON

## Annexe 2. Méthode de travail

Une analyse quasi-systématique de la littérature a été réalisée (actualisation depuis la dernière recommandation du HCSP en décembre 2016) et a concerné l'ensemble des questions d'évaluation identifiées lors du cadrage (évolutions de l'épidémiologie et de la couverture vaccinale en France, efficacité, impact, immunogénicité, durée de protection, interchangeabilité, schémas mixtes, tolérance des différents vaccins, efficacité sur le portage et immunité de groupe, acceptabilité, recommandations internationales). Ont été pris en compte, selon leur qualité méthodologique, les recommandations, les revues systématiques et méta-analyses, les essais contrôlés randomisés et les études observationnelles. Les données figurant dans les dossiers déposés par les laboratoires ont également été prises en compte.

L'évaluation a été conduite et coordonnée au sein du Service évaluation économique et santé publique (SEESP) par un chef de projet et un chargé de projet. Un documentaliste ainsi qu'un assistant documentaliste ont été associés à ce travail. Pour les données épidémiologiques et de couverture vaccinale, une collaboration avec Santé publique France a été organisée. Pour les données de tolérance, une collaboration avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été mise en œuvre.

Le rapport a été examiné par le Groupe de Travail (GT) le 10 décembre 2020 puis par la Commission technique des vaccinations (CTV) lors de sa séance du 16 février 2021. Il a ensuite été soumis au Collège pour validation finale 11 mars 2021.

# Références bibliographiques

---

1. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C. Séances des 24 avril et 26 juin 2009. Paris: HCSP; 2009.

[http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20090424\\_meningC.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20090424_meningC.pdf).

2. Haut conseil de la santé publique. Avis du 12 juillet 2012 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. Paris: HCSP; 2012.

[http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712\\_meningonimenrix.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712_meningonimenrix.pdf)

3. Haut conseil de la santé publique. Avis du 9 décembre 2016 relatif à la vaccination antiméningococcique C. Paris: HCSP; 2016.

[https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdo\\_maine?clefr=593](https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdo_maine?clefr=593)

4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. MENJUGATE 10 microgrammes, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin conjugué méningococcique groupe C. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2020.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63301248&typedoc=R&ref=R0349290.htm>

5. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. NEISVAC, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique polysidique du groupe C (conjugué, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2019.

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69261547&typedoc=R&ref=R0334206.htm>

6. Agence européenne des médicaments. MENVEO, poudre et solution pour solution injectable. Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué. Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2010.

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/menveo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/menveo-epar-product-information_fr.pdf)

7. Agence européenne des médicaments. NIMENRIX poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y. Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2012.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_fr.pdf)

8. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe W avec un vaccin tétravalent. Situations d'hyperendémie. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.

[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2903219/fr/vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-de-serogroupe-w-avec-un-vaccin-tetravalent-situations-d-hyperendemie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2903219/fr/vaccination-contre-les-infections-invasives-a-meningocoques-de-serogroupe-w-avec-un-vaccin-tetravalent-situations-d-hyperendemie)

9. Santé publique France, Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae* - Institut Pasteur Paris. Les infections invasives à méningocoques en 2019. Saint-Maurice: SPF; 2020.

<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/288813/2762761>

10. Agence européenne des médicaments. MENQUADFI, solution injectable. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W et Y. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2020.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menquadfi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menquadfi-epar-product-information_fr.pdf)

11. Whittaker R, Gomes Dias J, Ramliden M, Ködmön C, Economopoulou A, Beer N, *et al*. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine* 2017;35(16):2034–41.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.007>

12. Polkowska A, Toropainen M, Ollgren J, Lyytikäinen O, Nuorti JP. Bacterial meningitis in Finland, 1995–2014: a population-based

observational study. *BMJ Open* 2017;7(5):e015080.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015080>

13. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015-2016. *Emerg Infect Dis* 2017;23(7):1184-7.

<http://dx.doi.org/10.3201/eid2307.170236>

14. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebejaun K, Lucidarme J, *et al.* Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016;22(2):309-11.

<http://dx.doi.org/10.3201/eid2202.150369>

15. Public Health England. Invasive meningococcal disease in England. Annual report for 2018 to 2019 supplementary data tables. London: PHE; 2019.

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/841717/Laboratory\\_confirmed\\_cases\\_of\\_IMD\\_England\\_data\\_tables\\_2018.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/841717/Laboratory_confirmed_cases_of_IMD_England_data_tables_2018.pdf)

16. Knol MJ, Hahné SJ, Lucidarme J, Campbell H, de Melker HE, Gray SJ, *et al.* Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Public Health* 2017;2(10):e473-e82.

[http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667\(17\)30157-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667(17)30157-3)

17. Public Health England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed report for epidemiological year 2018 to 2019. Health Protection Report 2019;13(38).

18. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, *et al.* First real world evidence of meningococcal group B vaccine, 4CMenB, protection against meningococcal group W disease; prospective enhanced national surveillance, England. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1244.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1244>

19. Pezzotti P, Miglietta A, Neri A, Fazio C, Vacca P, Voller F, *et al.* Meningococcal C

conjugate vaccine effectiveness before and during an outbreak of invasive meningococcal disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C/cc11, Tuscany, Italy. *Vaccine* 2018;36(29):4222-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.002>

20. National Institute for Public Health and the Environment. The national immunisation programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2019-2020. Bilthoven: RIVM; 2020.

<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0077.pdf>

21. Presa J, Findlow J, Vojcic J, Williams S, Serra L. Epidemiologic trends, global shifts in meningococcal vaccination guidelines, and data supporting the use of MenACWY-TT vaccine: a review. *Infect Dis Ther* 2019;8(3):307-33.

<http://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-0254-1>

22. Ladomenou F, Tzanakaki G, Kolyva S, Katsarakis I, Maraki S, Galanakis E. Conjugate vaccines dramatically reshaped the epidemiology of bacterial meningitis in a well-defined child population. *Acta Paediatr* 2020;109(2):368-74.

<http://dx.doi.org/10.1111/apa.14957>

23. Santé publique France. Campagne de vaccination contre le méningocoque W dans les bassins de vie de Dijon et Genlis en Côte-d'Or (21). Point de situation au 1<sup>er</sup> avril 2019. Surveillance sanitaire en Bourgogne-Franche-Comté. Point n°2019/14 du 4 avril 2019. Saint-Maurice: SPF; 2019.

<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/131663/2009259>

24. Santé publique France, Institut Pasteur. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque du sérotype W en France. Point au 30 juin 2019 (Données provisoires pour 2019). Saint-Maurice: SPF; 2019.

<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/188239/2325705>

25. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current epidemiology and trends in meningococcal disease-United States, 1996-2015. *Clin Infect Dis* 2018;66(8):1276-81.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix993>

26. Andrade AL, Minamisava R, Tomich LM, Lemos AP, Gorla MC, de Cunto Brandileone MC, *et al.* Impact of meningococcal C conjugate vaccination four years after introduction of routine childhood immunization in Brazil. *Vaccine* 2017;35(16):2025-33.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.010>
27. Villena R, Valenzuela MT, Bastías M, Santolaya ME. Meningococcal invasive disease by serogroup W and use of ACWY conjugate vaccines as control strategy in Chile. *Vaccine* 2019;37(46):6915-21.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.050>
28. Im JH, Woo H, Ha BM, Lee JS, Chung MH, Jung J. Effectiveness of a single dose of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACWY-CRM, in the Korean Armed Forces. *Vaccine* 2020;38(4):730-2.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.015>
29. Stefanelli P, Rezza G. Impact of vaccination on meningococcal epidemiology. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(4):1051-5.  
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1108502>
30. Haut conseil de la santé publique. Avis du 25 juin 2010 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 MENVEO. Paris: HCSP; 2010.  
[www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20100625\\_vaccmeninMENVEO.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20100625_vaccmeninMENVEO.pdf)
31. Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, Klein NP, Reisinger K, Walter E, *et al.* Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine* 2010;28(50):7865-72.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.092>
32. Johnston W, Essink B, Kirstein J, Forleo-Neto E, Percell S, Han L, *et al.* Comparative assessment of a single dose and a 2-dose vaccination series of a quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine (MenACWY-CRM) in children 2-10 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(1):e19-e27.  
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000931>
33. Tipton M, Daly W, Senders S, Block SL, Lattanzi M, Mzolo T, *et al.* MenACWY-CRM conjugate vaccine booster dose given 4–6 years after priming: results from a phase IIIb, multicenter, open label study in adolescents and adults. *Vaccine* 2019;37(42):6171-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.065>
34. Ishola DA, Andrews N, Waight P, Yung CF, Southern J, Bai X, *et al.* Randomized trial to compare the immunogenicity and safety of a CRM or TT conjugated quadrivalent meningococcal vaccine in teenagers who received a CRM or TT conjugated serogroup C vaccine at preschool age. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(8):865-74.  
<http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000000750>
35. Macias Parra M, Gentile A, Vazquez Narvaez JA, Capdevila A, Minguez A, Carrascal M, *et al.* Immunogenicity and safety of the 4CMenB and MenACWY-CRM meningococcal vaccines administered concomitantly in infants: a phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine* 2018;36(50):7609-17.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.096>
36. Miao Y, Mzolo T, Pellegrini M. Immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine when co-administered with tetanus-reduced diphtheria-acellular pertussis and quadrivalent meningococcal conjugate vaccines in healthy adolescents: results from a randomized, observer-blind, controlled trial. *Infect Dis Ther* 2019;8(3):335-41.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s40121-019-00258-5>
37. Tashani M, Badahdah AM, Alfelali M, Barasheed O, Alqahtani AS, Heron L, *et al.* Effect on meningococcal serogroup W immunogenicity when Tdap was administered prior, concurrent or subsequent to the quadrivalent (ACWY) meningococcal CRM197-conjugate vaccine in adult Hajj pilgrims: a randomised controlled trial. *Vaccine* 2019;37(27):3562-7.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.05.025>
38. Merino Arribas JM, Carmona Martínez A, Horn M, Perez Porcuna XM, del Carmen Otero Reigada M, Marès Bermúdez J, *et al.* Safety and immunogenicity of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W and Y tetanus toxoid conjugate vaccine coadministered with routine childhood vaccines in european infants. an open, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(4):e98-e107.

<http://dx.doi.org/10.1097/INF.00000000000001484>

39. Dbaibo G, Tinoco Favila JC, Traskine M, Jastorff A, van der Wielen M. Immunogenicity and safety of MenACWY-TT, a meningococcal conjugate vaccine, co-administered with routine childhood vaccine in healthy infants: a phase III, randomized study. *Vaccine* 2018;36(28):4102-11.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.046>

40. Cutland CL, Nolan T, Halperin SA, Kurugol Z, Ahmed K, Perrett KP, *et al.* Immunogenicity and safety of one or two doses of the quadrivalent meningococcal vaccine MenACWY-TT given alone or with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers: a phase III, open-label, randomised study. *Vaccine* 2018;36(14):1908-16.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.013>

41. Vesikari T, Forsten A, Laudat F, Li P, van der Wielen M, Hezareh M, *et al.* Long-term antibody persistence after a booster dose of quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy 5-year-old children. *Vaccine* 2020;38(22):3902-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.030>

42. van der Heiden M, van Ravenhorst MB, Bogaard M, Boots AM, Berbers GA, Buisman AM. Lower antibody functionality in middle-aged adults compared to adolescents after primary meningococcal vaccination: role of IgM. *Exp Gerontol* 2018;105:101-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.014>

43. van Ravenhorst MB, van der Klis FR, van Rooijen DM, Knol MJ, Stoof SP, Sanders EA, *et al.* Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: a randomized controlled trial. *Vaccine* 2017;35(36):4745-52.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.053>

44. van Ravenhorst MB, van der Klis FR, van Rooijen DM, Sanders EA, Berbers GA. Adolescent meningococcal serogroup A, W and Y immune responses following immunization with quadrivalent meningococcal A, C, W and Y conjugate vaccine: optimal age for vaccination. *Vaccine* 2017;35(36):4753-60.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.007>

45. Klein NP, Habanec T, Kosina P, Shah NR, Kolhe D, Miller JM, *et al.* Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in splenectomized or hyposplenic children and adolescents: results of a phase III, open, non-randomized study. *Vaccine* 2018;36(17):2356-63.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.085>

46. Nolan T, Booy R, Marshall HS, Richmond P, Nissen M, Ziegler JB, *et al.* Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine 6 years after MenC priming as toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2019;38(6):643-50.

<http://dx.doi.org/10.1097/INF.00000000000002334>

47. Leonardi M, Latiolais T, Sarpong K, Simon M, Twiggs J, Lei P, *et al.* Quadrivalent meningococcal (MenACWY-TT) conjugate vaccine or a fourth dose of *H. influenzae-N. meningitidis* C/Y conjugate vaccine (HibMenCY-TT) is immunogenic in toddlers who previously received three doses of HibMenCY-TT in infancy. *Vaccine* 2015;33(7):933-41.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.027>

48. Vesikari T, Borrow R, Forsten A, Findlow H, Dhingra MS, Jordanov E. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in healthy toddlers: a phase II randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(6):1306-12.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1733869>

49. Esteves-Jaramillo A, Koehler T, Jeanfreau R, Neveu D, Jordanov E, Dhingra MS. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in ≥56-year-olds: a phase III randomized study. *Vaccine* 2020;38(28):4405-11.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.067>

50. Áñez G, Hedrick J, Simon MW, Christensen S, Jeanfreau R, Yau E, *et al.* Immunogenicity and safety of a booster dose of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: a phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(6):1292-8.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1733867>

51. Chang LJ, Hedrick J, Christensen S, Pan J, Jordanov E, Dhingra MS. A phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. *Vaccine* 2020;38(19):3560-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.017>

52. Findlow H, Campbell H, Lucidarme J, Andrews N, Linley E, Ladhani S, *et al.* Serogroup C *Neisseria meningitidis* disease epidemiology, seroprevalence, vaccine effectiveness and waning immunity, England, 1998/99 to 2015/16. *Euro Surveill* 2019;24(1).

<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2019.24.1.1700818>

53. Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(7):851-61.

<http://dx.doi.org/10.1586/erv.09.48>

54. Kristiansen PA, Diomandé F, Ba AK, Sanou I, Ouédraogo AS, Ouédraogo R, *et al.* Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis* 2013;56(3):354-63.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis892>

55. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, Naibei N, Mbainadji L, Narbé M, *et al.* Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study [corrected]. *Lancet* 2014;383(9911):40-7.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61612-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61612-8)

56. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, *et al.* Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet* 2014;384(9960):2123-31.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60842-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60842-4)

57. Read RC, Dull P, Bai X, Nolan K, Findlow J, Bazaz R, *et al.* A phase III observer-blind

randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine* 2017;35(3):427-34.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.071>

58. Oldfield NJ, Green LR, Parkhill J, Bayliss CD, Turner DP. Limited impact of adolescent meningococcal ACWY vaccination on *Neisseria meningitidis* serogroup W carriage in university students. *J Infect Dis* 2018;217(4):608-16.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix596>

59. Oldfield NJ, Cayrou C, AlJannat MA, Al-Rubaiawi AA, Green LR, Dada S, *et al.* Rise in group W meningococcal carriage in university students, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2017;23(6):1009-11.

<http://dx.doi.org/10.3201/eid2306.161768>

60. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2020.

[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_29uin20.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_29uin20.pdf)

61. Direction générale de la santé. Instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. *Bulletin Officiel Santé - Protection sociale - Solidarité* 2018;2018/9.

62. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins antiméningococciques, novembre 2011. *Relevé Epidémiol Hebdo* 2011;86(47):521-40.

63. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine scheduler, Meningococcal disease: recommended vaccinations [En ligne]. Stockholm: ECDC; 2020.

<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1>

64. Public Health England. Vaccine coverage for the GP based catch-up meningococcal ACWY (MenACWY) immunisation programme in England to the end of march 2018. *Health Protection Report* 2018;12(18).

65. Public Health England. Laboratory confirmed cases of invasive meningococcal infection (England): october to december 2019. Health Protection Report 2020;14(4).

66. Public Health England. Laboratory confirmed cases of invasive meningococcal infection (England): january to march 2020. Health Protection Report 2020;14(12).

67. Public Health England. Laboratory confirmed cases of invasive meningococcal infection in England: april to june 2020. Health Protection Report 2020;14(17).

68. Knol MJ, Ruijs WL, de Melker HE, Berbers GA, van der Ende A. Plotselinge toename van invasieve meningokokkenziekte serogroep W in 2015 en 2016. Infect Bull 2017;28(1):23-8.

69. Knol MJ, Ruijs WL, Antonise-Kamp L, de Melker HE, van der Ende A. Implementation of MenACWY vaccination because of ongoing increase in serogroup W invasive meningococcal disease, the Netherlands, 2018. Euro Surveill 2018;23(16):18-00158.  
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2018.23.16.18-00158>

70. Conseil supérieur de la santé. Vaccination contre le méningocoque. Vaccination de l'enfant et de l'adolescent. Version 2019. Update 29 août 2019. Bruxelles: CSS; 2019.  
[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/css\\_9485\\_vaccination\\_contre\\_le\\_meningocoque\\_update.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9485_vaccination_contre_le_meningocoque_update.pdf)

71. Booy R, Gentile A, Nissen M, Whelan J, Abitbol V. Recent changes in the epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. Hum Vaccin Immunother 2019;15(2):470-80.  
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1532248>

72. Société canadienne de pédiatrie. Mise à jour sur la vaccination contre la méningococcie invasive chez les enfants et les adolescents canadiens [En ligne]. Ottawa: SCP; 2018.  
<https://www.cps.ca/fr/documents/position/vaccination-contre-la-meningococcie-invasive>

73. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization schedules. Table 1.

Recommended child and adolescent immunization schedule for ages 18 years or younger, United States, 2020. Meningococcal serogroup A,C,W,Y vaccination (minimum age: 2 months [MenACWY-CRM, MENVEO], 9 months [MenACWY-D, MENACTRA]). Atlanta: CDC; 2020.

<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/mz/child-adolescent.html#note-mening>

74. National Centre for Immunisation Research and Surveillance. Meningococcal vaccines. Meningococcal vaccines for Australians: information for immunisation providers. Fact sheet. Westmead: NCIRS; 2019.  
<https://static1.squarespace.com/static/54e28a88e4b014cdbc431590/t/5b54edf5352f530b8e477fd2/1532292599092/meningococcal-vaccines-fact-sheet.pdf>

75. Department of Health. National Immunisation Program Schedule [En ligne]. Canberra: Department of Health; 2020.  
<https://www.health.gov.au/health-topics/immunisation/immunisation-throughout-life/national-immunisation-program-schedule>

76. Robert Koch Institut. Immunisation schedule. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO), 2020/21. Berlin: RKI; 2020.  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Downloads-Impfkalender/Impfkalender\\_Englisch.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Downloads-Impfkalender/Impfkalender_Englisch.pdf?__blob=publicationFile)

77. Sächsische Landesärztekammer. Synopsis-impfkalender für kinder, jugendliche und erwachsene im freistaat Sachsen, stand: 1. januar 2021. Dresden: Slaek; 2021.  
[https://www.slaek.de/media/dokumente/02medien/Patienten/gesundheitsinformationen/impfen/Synopsis\\_2021.pdf](https://www.slaek.de/media/dokumente/02medien/Patienten/gesundheitsinformationen/impfen/Synopsis_2021.pdf)

78. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Preguntas y respuestas sobre la vacunación frente a la MENINGITIS, 14 de marzo de 2019. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.  
[https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas\\_respuestas\\_Vacunacion\\_frente\\_meningitis.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Preguntas_respuestas_Vacunacion_frente_meningitis.pdf)

79. Comunidad de Castilla y León. ORDEN SAN/1332/2018, de 30 de noviembre, por la que se aprueba el Calendario Oficial de

Vacunaciones Sistemáticas a lo largo de la vida de las personas para la Comunidad de Castilla y León. Boletín Oficial de Castilla y León 2018;(241):49230-3.

80. Consejería de Salud. Calendario de vacunaciones en la infancia y la adolescencia andalucía 2019. Sevilla: Junta de Andalucía; 2019.

[https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/Instrucciones%20Programa%20vacunaci%C3%B3n%20Andaluc%C3%ADa%202019%20DEFINITIVA%20\\_09.07.2019\\_\(F\).pdf](https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/Instrucciones%20Programa%20vacunaci%C3%B3n%20Andaluc%C3%ADa%202019%20DEFINITIVA%20_09.07.2019_(F).pdf)

81. Advisory Committee on Immunization Practices. Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(9).

82. Public Health England. The routine immunisation schedule from June 2020. London: PHE; 2020.

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/899423/PHE\\_Complete\\_Immunisation\\_Schedule\\_Jun2020\\_05.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/899423/PHE_Complete_Immunisation_Schedule_Jun2020_05.pdf)

83. Diana A, Iten A, Landry P, Bouvier Gallacchi M. Nouveautés du Plan vaccinal suisse 2019. Sept nouvelles recommandations et implications pratiques pour les praticiens. Rev Méd Suisse 2019;15:1521-5.

84. Gaudelus J, Cohen R, Leboucher B, Stahl JP, Denis F, Pujol P, *et al.* Meningococcal C vaccine coverage in France in infants, children, and adolescents. Méd Mal Infect 2019;49(3):180-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2019.01.014>

85. Boulet L, Spillebout A, Mathieu A, Nicolay N. Couvertures vaccinales, connaissances, perceptions et attitudes vis-à-vis de la vaccination des adolescents dans les départements du Calvados et de l'Orne (Normandie), 2015-2016. Bull Epidemiol Hebdo 2017;(21):438-47.

86. Seanehia J, Treibich C, Holmberg C, Müller-Nordhorn J, Casin V, Raude J, *et al.* Quantifying population preferences around vaccination against severe but rare diseases: a conjoint analysis among French university students, 2016. Vaccine 2017;35(20):2676-84.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.086>

# Participants

---

Un groupe thématique (GT) pluridisciplinaire interne à la CTV, réunissant les membres de la CTV concernés par le thème, a participé à cette évaluation.

## Groupe thématique (GT)

ANTONA Denise, Santé publique France, Saint-Maurice

BARRET Anne-Sophie, Santé publique France, Saint-Maurice

BOUVET Elisabeth, Membre du Collège de la Haute Autorité de santé, Saint-Denis La Plaine

DU BREUILLAC Jean, Généraliste, Thénézy

FLORET Daniel, Pédiatre, Lyon

GRIMPREL Emmanuel, Pédiatre, Paris

JACQUET Alexis, ANSM, Saint-Denis La Plaine

LEVY-BRUHL Daniel, Santé publique France, Saint-Maurice

MUELLER Judith, Épidémiologiste, Saint-Denis La Plaine

PARENT DU CHATELET Isabelle, ANSM, Saint-Denis La Plaine

SEBBAN Sydney, Pédiatre, Paris

## Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARS	Agence régionale de santé
ATP	According To Protocol
Cc11	Complexe clonal 11
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CNR	Centre National de Référence
CTV	Commission Technique des vaccinations
CV	Couverture vaccinale
DGS	Direction générale de la santé
DO	Déclaration obligatoire
DOM	Départements et régions d'outre-mer
DT	Vaccin contre la diphtérie et le tétanos
DTaP	Vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (acellulaire)
DTCa	Vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (acellulaire).
EMA	Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
GERS	Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques
GIE	Groupement d'intérêt économique
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HepA	Vaccins contre l'hépatite A
HepB	Vaccin contre l'hépatite B
Hib	Vaccin contre l' <i>Haemophilus influenzae</i> type b
HPV	Papillomavirus humains
hSBA	Test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément humain
IgG	Immunoglobulines G
IIM	Infections invasives à méningocoques
LCS	Liquide Cérébro-Spinal
MCC	Vaccin méningococcique monovalent C conjugué
MCV4	Vaccin méningococcique tétravalent A, C, W, Y conjugué
MenACWY	Vaccin méningococcique tétravalent A, C, W, Y conjugué
MenB	Vaccin méningococcique B
MenC	Vaccin méningococcique C
MGT	Moyennes Géométriques des Titres
NNDSS	National Notifiable Diseases Surveillance System
P	Vaccin contre la polio

PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PCV13	vaccin pneumococcique conjugué 13-valent
PS	Polysaccharide
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
ROR	Vaccin rougeole-oreillon-rubéole
rSBA	Test d'activité sérique bactéricide utilisant du complément de lapereau
SpF	Santé publique France
Tdap	Vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (acellulaire)
TOM	Territoires d'outre-mer
TT	Vaccin contre le tétanos
UK	United Kingdom
V	Varicelle

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
**[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)**

---

