



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de sérogroupe W avec un vaccin tétravalent

Situations d'hyperendémie

Janvier 2019

L'argumentaire scientifique de cette recommandation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

5 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes.....	4
Messages clés	5
Préambule	7
Introduction	8
1. Situation épidémiologique des infections à méningocoque W	9
1.1 En France.....	9
1.2 A l'étranger	13
2. Données disponibles avec les vaccins tétravalents.....	15
2.1 Immunogénicité	15
2.2 Efficacité clinique.....	31
2.3 Tolérance	37
3. Retours d'expériences des campagnes de vaccination locales contre les méningocoques (B et C).....	39
3.1 Campagne de vaccination par le vaccin contre le méningocoque B dans le Beaujolais	39
3.2 Campagne de vaccination par le vaccin contre le méningocoque C à Lille (Source : ARS Hauts de France, données non publiées).....	41
3.3 Campagne de vaccination par les vaccins contre les méningocoques A, C, Y, W en Côte d'Or (Source : CIRE Bourgogne Franche Comté, données non publiées)	42
4. Prise en charge et ventes.....	44
4.1 Conditions de prise en charge	44
4.2 Evolution des ventes	45
5. Conclusions et recommandations.....	47
Annexe 1. Saisine de la DGS.....	50
Annexe 2. Recherche documentaire	52
Annexe 3. Listes des tableaux et des graphiques.....	53
Références	55
Participants	57
Remerciements.....	58

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARS	Agence régionale de santé
ATP	According to protocol
CIRE	Cellule d'intervention en région
CNR	Centre national de référence
DGS	Direction générale de la santé
HAS	Haute Autorité de Santé
EI	Evénement indésirable
GSK	GlaxoSmithKline
IC	Intervalle de confiance
IIM	Infections invasives à méningocoque
ITT	Intention de traiter
MGT	Moyennes géométriques des titres bactéricides
N. m	Neisseria meningitidis
PMI	Protection maternelle et infantile
PRAVA ..	Programme régional d'amélioration de la vaccination
SBA	Serum Bactericidal Assay
SIUMPPS	Service interuniversitaire de médecine préventive et de promotion de la santé
SpF	Santé publique France
SPS	Service de prévention et de santé
SRVE	Schéma régional de vaccination exceptionnelle
URPS	Unions régionales des professionnels de santé

Messages clés

Dans le cadre de la saisine de la Direction générale de la santé portant sur la vaccination contre les infections invasives à méningocoques (IIM) de séro groupe W avec un vaccin tétravalent, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'épidémiologie des IIM de séro groupe W en France mettant en évidence l'augmentation récente de l'incidence de celles-ci (qui ne s'est pas poursuivie en 2018 selon les données provisoires analysées au 30/11/2018), associée à l'émergence et l'expansion depuis 2015 d'un nouveau variant virulent du séro groupe W (souche ST11-"UK-2013") et conduisant à un taux brut d'incidence nationale de 0,12 cas d'IIM W pour 100 000 personnes entre le 1^{er} juillet 2017 et le 30 juin 2018 et à des situations d'augmentation d'incidence limitées géographiquement à certaines régions de France ;
- L'épidémiologie des IIM de séro groupe W au Royaume-Uni et aux Pays-Bas ayant conduit ces pays à modifier leurs calendriers vaccinaux et à introduire une vaccination en population générale par les vaccins anti-méningocoques tétravalents, mais avec des taux d'incidence nettement supérieurs à ceux observés actuellement en France ;
- Les nouvelles données disponibles avec les vaccins tétravalents, majoritairement d'immunogénicité, et le peu de données disponibles sur l'efficacité clinique et l'impact sur l'acquisition et la persistance du portage dans les pays ayant mis en œuvre largement la vaccination par les vaccins tétravalents ;
- La tolérance des vaccins tétravalents disponibles sur le marché français ;
- Les retours d'expérience des précédentes campagnes locales de vaccination contre le méningocoque, notamment en termes d'implémentation et de couverture vaccinale atteinte.

Ainsi, au terme de son évaluation et reconnaissant l'intérêt de réévaluer prochainement la stratégie vaccinale globale contre les infections invasives à méningocoques, la HAS formule, dans un premier temps, des préconisations associées aux actions de vaccination localisées, dans le cas où des situations d'hyperendémicité, comme celle constatée en 2018 dans la zone de Dijon-Genlis en Côte-d'Or, seraient amenées à se reproduire.

En cas de déclaration de foyers d'hyperendémie d'IIM à séro groupe W, la HAS recommande :

1) la sollicitation par les acteurs locaux (ARS et CIRE), 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 au moins 10 fois supérieur au taux national actualisé au cours de la même période.**

La zone géographique à considérer doit être déterminée par les acteurs locaux (ARS, CIRE et élus locaux) avec l'appui de Santé publique France. Elle doit néanmoins être définie comme la zone géographique la plus petite qui englobe l'ensemble des cas déclarés

d'IIM liées à des souches identiques ou ne pouvant être différenciées et qui a du sens en termes de démographie et de flux de population (ex : résidence, pôle d'attraction urbaine, scolarisation...) en fonction des caractéristiques des cas (notamment de l'âge).

Ces critères devront être actualisés en fonction de l'évolution épidémiologique constatée.

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 des critères épidémiologiques (date de survenue, localisation des cas, liens épidémiologiques, âge de survenue des cas et âge habituel de survenue de la maladie,...), cliniques (sévérité, létalité, fréquence de *purpura fulminans*) et microbiologiques (caractérisation des souches) ;

L'analyse de ces critères doit permettre de justifier ou non la nécessité de conduire une campagne de vaccination exceptionnelle et de définir les tranches d'âge et la zone géographique à cibler.

3) l'anticipation de l'ensemble des actions et 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 dans le cadre du Schéma régional de vaccination exceptionnelle (SRVE) ou du Programme régional d'amélioration de la vaccination (PRAVA) pour faciliter une organisation rapide, voire en urgence, de telles campagnes dans les suites de la survenue des cas et garantir une prise en charge sans avance de frais pour les personnes éligibles.

Ces éléments justifient une adaptation de la recommandation au remboursement des vaccins concernés par la Commission de la Transparence de la HAS, ainsi qu'une adaptation des conditions de financement telles que prévues par l'instruction n° DGS/SP/2018/163 dans les situations inhabituelles impliquant plus d'un cas d'IIM (cas groupés, épidémies ou situations d'hyperendémie).

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 ou de soins habituels de la population ciblée et en l'organisant rapidement ;

Une attention particulière doit être portée à maintenir une traçabilité du numéro de lot des vaccins administrés et au suivi renforcé des déclarations de pharmacovigilance dans ces circonstances.

5) de privilégier la mise en œuvre d'une communication autour de la campagne de vaccination au plus près des professionnels de santé, des usagers, ainsi que des partenaires et des élus locaux, par le biais de canaux d'information diversifiés et adaptés aux caractéristiques des populations ciblées et capables d'être mobilisés rapidement.

Préambule

La définition des différentes situations inhabituelles impliquant plus d'un cas d'infections invasives à méningocoques telles que définies dans l'instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque (1) est rappelée en préambule.

- Grappe de cas :

Survenue de deux cas ou plus, de sérogroupe identique ou non différencié, dans une même collectivité ou groupe social, dans un délai ≤ 6 mois

- Foyer épidémique : deux conditions doivent être réunies :

Survenue d'au moins 3 cas de sérogroupe identique ou non différencié, sans notion de contact direct entre eux, dans une même communauté spatiale (regroupement géographique) et dans un délai ≤ 3 mois ;

et un taux d'attaque primaire au moins égal à 10 cas/100 000.

- Hyperendémie :

Augmentation durable de l'incidence pour un sérogroupe donné par rapport à l'incidence habituellement observée dans un secteur géographique.

Introduction

En France, une augmentation récente des infections invasives à méningocoque (IIM) de séro-groupe W a été constatée depuis 2015 (19 cas en 2014, 32 en 2015, 45 en 2016, 74 cas en 2017), associée à l'émergence et l'expansion d'un nouveau variant virulent et épidémiogène du séro-groupe W (ST11-UK 2013) (2).

Ce variant a entraîné dans certains pays étrangers des phénomènes épidémiques ou des augmentations importantes d'incidence.

En France, ces situations d'augmentation d'incidence ont été limitées géographiquement.

Deux foyers de cas groupés sont survenus chez des étudiants en 2016 (3 cas d'IIM à séro-groupe W à l'université de Dijon) et en 2017 (2 cas d'IIM W à l'université américaine à Paris) (3). Depuis le début de l'année 2018, une situation d'hyperendémie des IIM W liée à la souche UK-2013 a été observée dans les bassins de vie de Dijon et Genlis (4 cas chez des jeunes adultes entre décembre 2017 et juin 2018), ce qui a conduit à la mise en œuvre d'une campagne de vaccination chez les jeunes adultes âgés de 17 à 24 ans résidant, étudiant ou travaillant dans ces bassins de vie (Source : Données Santé publique France).

Dans le cadre de l'évolution épidémiologique des infections invasives à méningocoque constatée en France ces dernières années, la Direction générale de la santé (DGS) (sous-direction de la santé des populations et de la prévention des maladies chroniques) a saisi en mars 2018 la Haute Autorité de Santé (HAS), afin d'évaluer la pertinence d'introduire la vaccination contre le méningocoque W par un des deux vaccins tétravalents méningococciques tétravalents disponibles en France (Annexe 1 Saisine de la DGS). 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.

Il est attendu que cette analyse précise l'âge de la population éligible à cette vaccination si cette dernière était recommandée et la nécessité d'effectuer des rappels de cette vaccination.

Une réponse d'ici le 3^e trimestre 2018 était attendue par la DGS.

Des échanges réguliers entre la HAS et Santé publique France (SpF) ont conduit à la décision de ne pas réévaluer la stratégie vaccinale contre les infections à méningocoques en urgence - l'incidence des IIM W étant restée au niveau national à des niveaux faibles au cours de la saison 2017-18.

Cependant, la crainte de l'installation durable de cette souche et l'existence de plusieurs situations d'agrégat temporo-spatial ou d'augmentation locale d'incidence ces derniers mois, justifie l'élaboration prioritaire d'une recommandation visant à 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.

Le présent rapport traite uniquement de cette question.

La réévaluation de la stratégie globale de vaccination en population générale fera l'objet d'un second rapport au cours de l'année 2019.

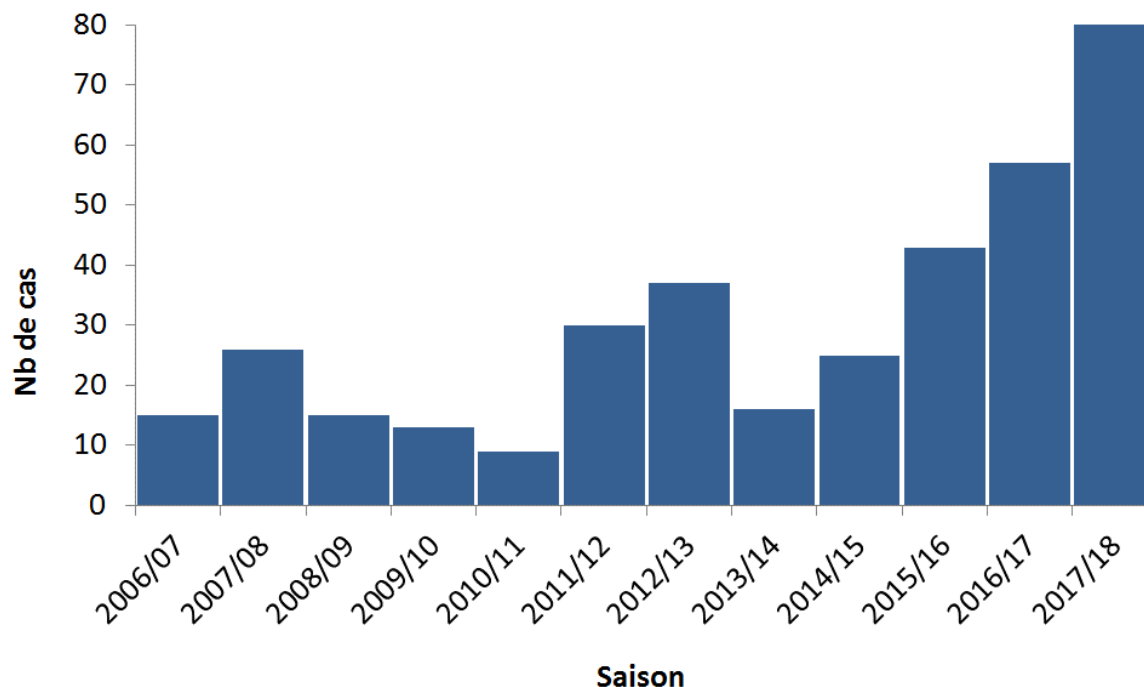
1. Situation épidémiologique des infections à méningocoque W

1.1 En France

Les données sont présentées par saison épidémiologique (définie du 1^{er} juillet de l'année N au 30 juin de l'année N+1).

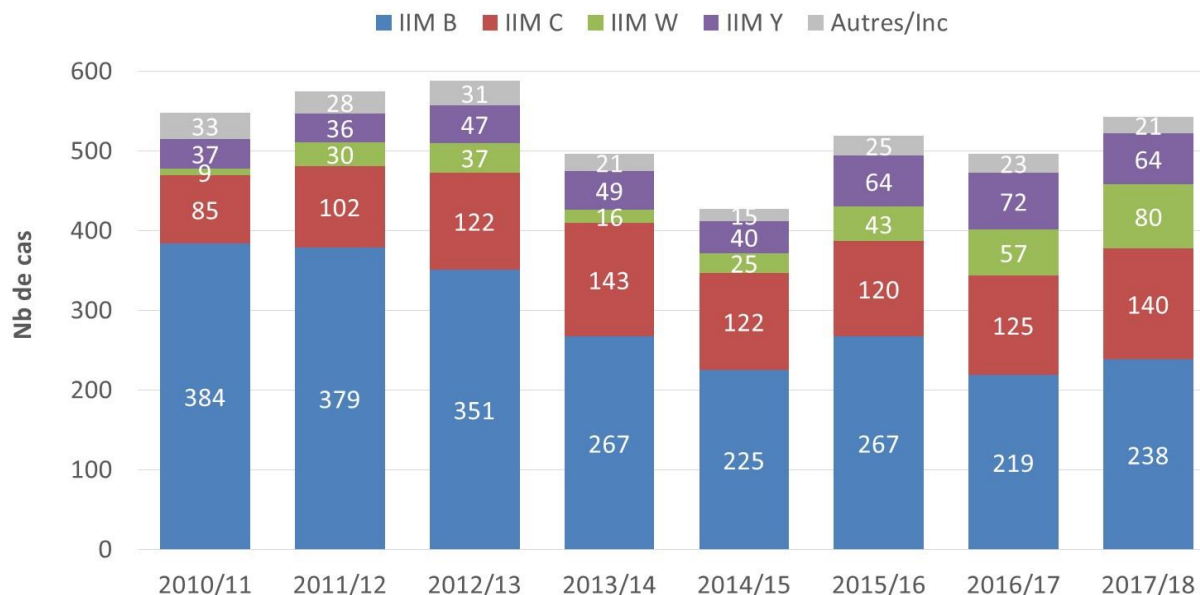
Au niveau national, une augmentation du nombre des cas d'IIM à sérotype W est observée depuis 2015 : le nombre de cas est passé de 16 cas en 2013/14 à 80 cas en 2017/18 (Source : Données Santé publique France).

Graphique 1. Evolution du nombre de cas d'IIM W déclarées en France par saison épidémiologique (source : Données de déclaration Santé publique France et CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*)



La part des IIM liées au sérotype W sur l'ensemble des cas avec un sérotype connu est passée de 3 % en 2013/14 à 15 % en 2017/18 (Source : Données Santé publique France).

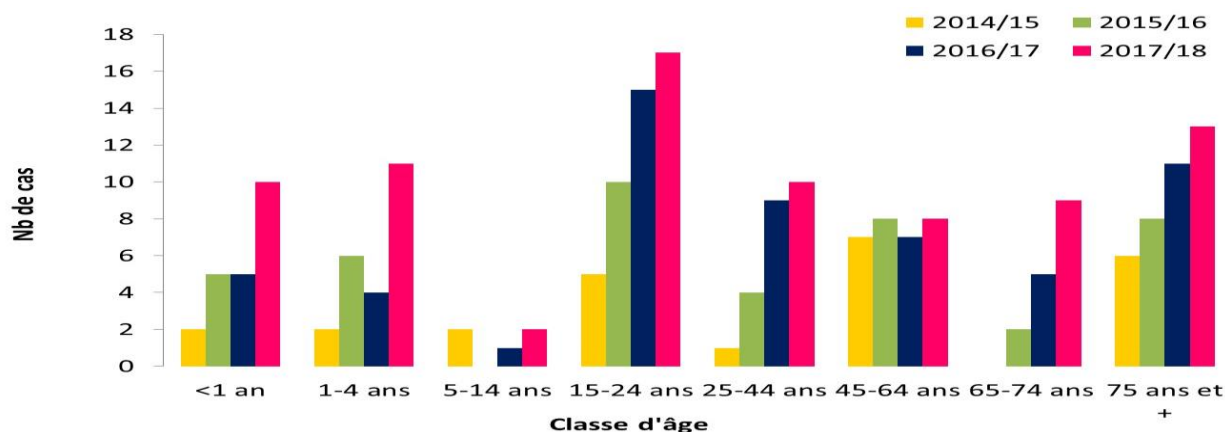
Graphique 2. Evolution du nombre de cas d'IIM par séro groupe déclarés en France par saison épidémiologique (source: Données de déclaration Santé publique France et CNR des méningocoques et *Haemophilus influenzae*)



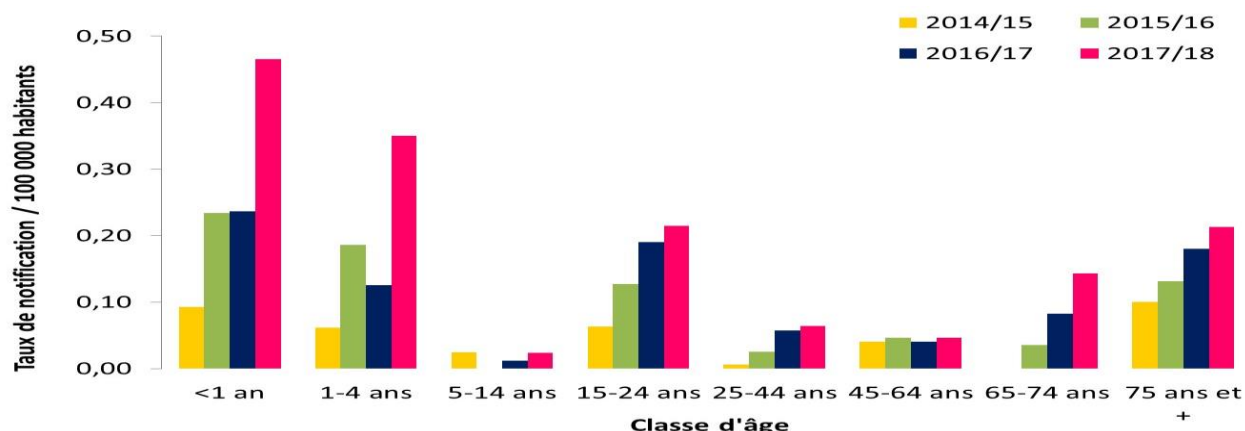
Le taux d'incidence actuel (saison 2017/18) des IIM à séro groupe W estimé est de 0,12 / 100 000 habitants avec une inflexion de l'incidence marquée en 2018 par rapport aux années précédentes. Le taux d'incidence actuel est de 0,81 pour toutes les IIM tous sérogroupes confondus (Source : Données Santé publique France).

Cette augmentation d'incidence concerne plusieurs classes d'âge et a évolué au cours des années. Si les premières classes d'âge les plus touchées ont été les adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) et les personnes âgées, l'augmentation concerne désormais les jeunes enfants. En 2017/18, le taux de notification était le plus élevé chez les nourrissons de moins de un an puis chez les enfants de 1 à 4 ans.

Graphique 3. Evolution du nombre de cas d'IIM W déclarés par classe d'âge de 2014 à 2018 en France (Source : Données Santé publique France)



Graphique 4. Evolution du taux de notification d'IIM W par classe d'âge de 2014 à 2018 en France (Source : Données Santé publique France)



Les souches de séro groupe W ont été caractérisées par le Centre national de référence (CNR) des méningocoques.

L'augmentation récente du nombre des cas d'IIM à séro groupe W est associée à l'émergence, à partir de 2013/2014 et à l'expansion rapide et importante, d'un nouveau variant virulent et épidémiogène du séro groupe W (*complexe clonal ST11-"UK-2013"*) parmi les souches de séro groupe W.

L'étude des cas déclarés indique qu'il peut entraîner des infections invasives de formes cliniques atypiques à type d'arthrites ou de signes gastro-intestinaux, potentiellement responsables de retard au diagnostic. En outre, la létalité des cas due à ce variant est élevée (32 % en 2017).

La létalité observée pour l'ensemble des cas d'IIM W était proche de 30 % en 2016/17 et de 17 % en 2017/18 (Source : Données Santé publique France).

Tableau 1. Nombre de décès et létalité associés aux IIM par séro groupe au cours des deux dernières saisons en France (source : Données Santé publique France)

Séro groupe	Saison 2016/17		Saison 2017/18*	
	Nb décès	Létalité	Nb décès	Létalité
B	10	4,6 %	13	5 %
C	14	11,6 %	20	14 %
W	17	29,8 %	12	15 %
Y	14	19,7 %	7	11 %

* Données provisoires

Tableau 2. Nombre de décès et létalité associés aux IIM W par classe d'âge au cours des trois dernières saisons en France (source : Données Santé publique France)

	Nb de décès	Létalité	Nb de décès	Létalité	Nb de décès	Létalité	Nb de décès	Létalité
	2015/16	2015/16	2016/17	2016/17	2017/18*	2017/18*	Total	Total
<1 an	0	0 %	3	60 %	0	0 %	3	16 %
1-14 ans	0	0 %	0	0 %	3	25 %	3	13 %
15-24 ans	2	0 %	2	13 %	4	25 %	8	20 %
25-59 ans	5	45 %	5	38 %	1	8 %	11	30 %
60 ans et +	2	18 %	7	37 %	4	19 %	13	25 %
Total	9	21 %	17	30 %	12	17 %	38	22 %

* Données provisoires

Depuis son identification en 2013, des cas liés à ce variant sont survenus dans toutes les régions de France.

Bien que le taux d'incidence reste faible au niveau national, des situations d'augmentation d'incidence limitées géographiquement à certaines régions de France ont été constatées. En 2017/18, les régions Bourgogne Franche Comté et Auvergne-Rhône-Alpes (ARA) ont présenté les taux d'incidence les plus élevés.

Par ailleurs, des situations inhabituelles de cas groupés d'IIM W (souche UK-2013) ont été constatées en France et des campagnes locales de vaccination ont été menées.

Ainsi, en 2016 à l'université de Dijon, 3 cas ont été déclarés en 2 mois (dont 2 ayant conduit à un décès). Une campagne de vaccination sur le campus universitaire a été menée en 2017 avec plus de 11 400 étudiants vaccinés. En 2017, à l'université américaine de Paris, 2 cas (dont 1 ayant conduit à un décès) ont été déclarés en 3 mois, ce qui a également conduit à vacciner les étudiants participant à l'université d'été (186 étudiants vaccinés). En 2017, une grappe de cas a été déclarée dans un Ehad dans le département 76 (2 cas en un mois dont un ayant conduit à un décès), conduisant à la vaccination du personnel (n=70) et des résidents (n=90) (Source : Données Santé publique France).

Plus récemment, en 2018, un foyer d'hyperendémie a été identifié en Côte d'Or avec 5 cas d'IIM W déclarés et liés à la souche UK-2013 en 6 mois dont 4 chez des jeunes adultes vivant ou travaillant dans le bassin de vie de Dijon-Genlis (soit un taux d'incidence de 1,22 pour 100 000 au cours des 52 dernières semaines), ce qui a conduit à la mise en place d'une large campagne de vaccination auprès d'environ 40 000 jeunes adultes de 17 à 24 ans dans ces 2 bassins de vie (Source : Données Santé publique France).

Aucun autre cas groupé ou regroupement spatio-temporel d'IIM W n'a été identifié en 2018.

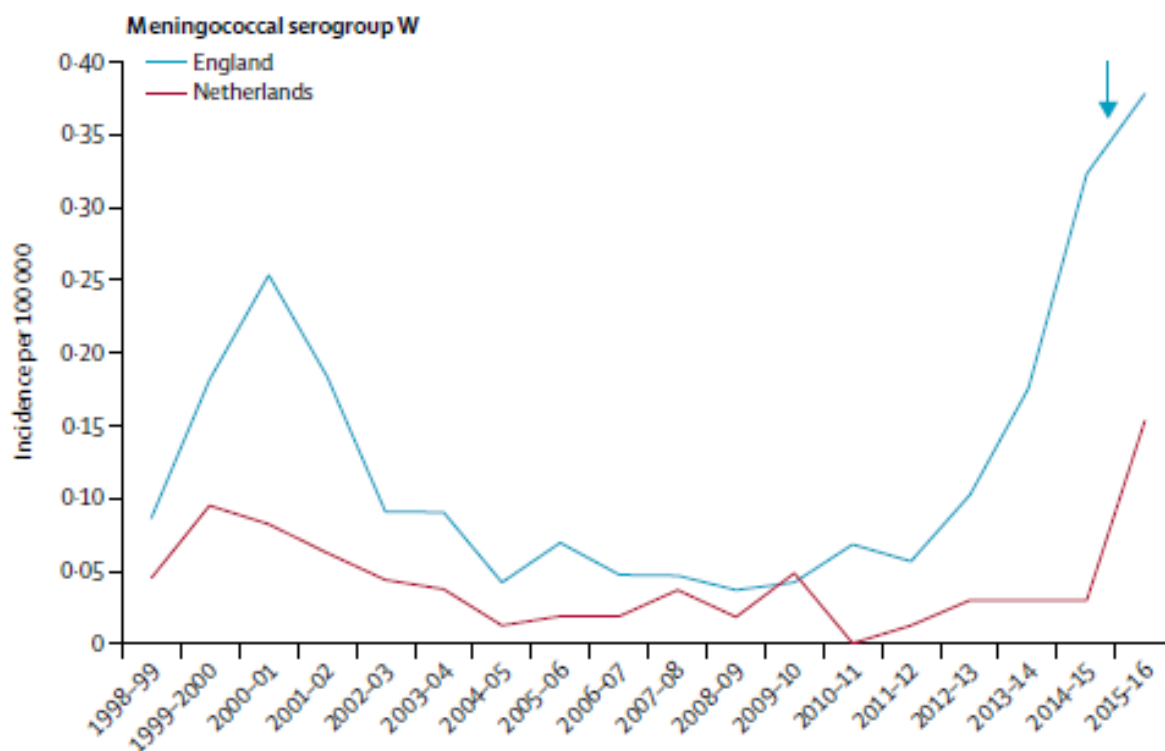
1.2 A l'étranger

Une augmentation de l'incidence des IIM W a été observée au cours des dernières années dans plusieurs pays (Royaume-Uni, Pays-Bas, Suède, Australie, certains états aux Etats-Unis – malgré l'utilisation des tétravalents,...) et a conduit certains pays à modifier leurs calendriers vaccinaux.

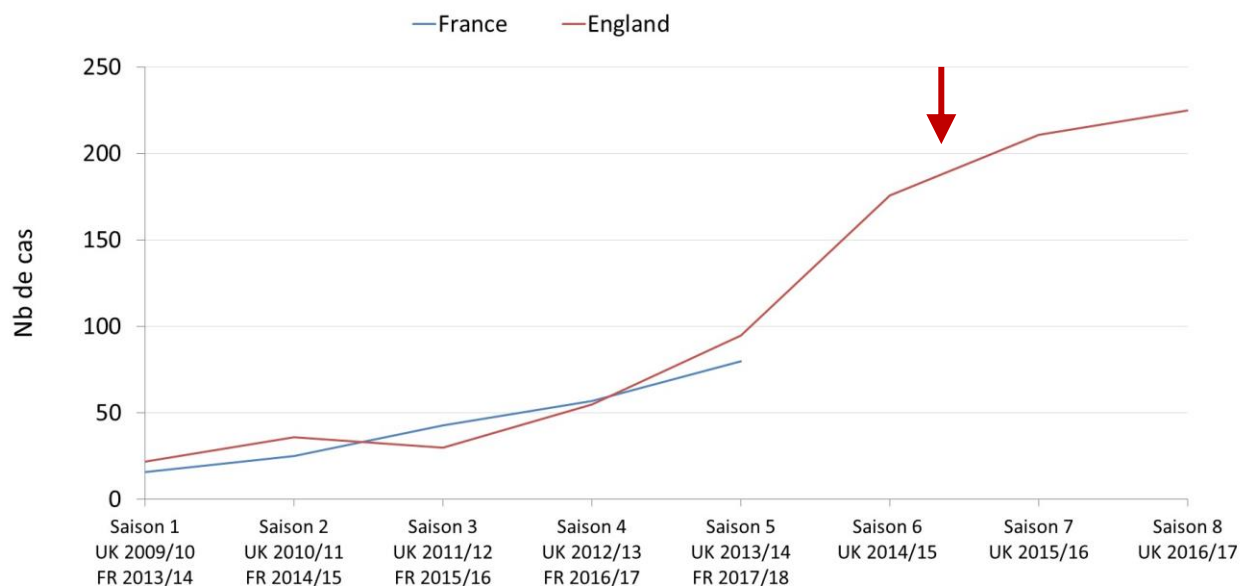
En août 2015, le Royaume-Uni a recommandé la vaccination par un vaccin tétravalent contre les méningocoques ACWY à 13-14 ans (en remplacement de la vaccination contre le méningocoque C), ainsi qu'un rattrapage vaccinal des 14-18 ans (4).

En 2018, les Pays-Bas ont recommandé la vaccination par un vaccin tétravalent contre les méningocoques ACWY à 14 mois (en remplacement de la vaccination contre le méningocoque C) et à 12-14 ans (5).

Graphique 5. Evolution de l'incidence des IIM W rapportés en Angleterre et aux Pays-Bas de 2009 à 2017 d'après Knol et al., 2017 (6)



Graphique 6. Evolution du nombre de cas d'IIM W rapportés en Angleterre et en France de 2009 à 2017 (Source : Données Santé publique France)



Si les taux d'incidence, au moment de la prise de décisions de modification des programmes de vaccination, étaient bien plus élevés dans ces pays qu'en France (0,5 pour 100 000 aux Pays-Bas en 2017 (5) et 0,35 pour 100 000 en Angleterre en 2014/15 (7)), la dynamique en termes d'évolution de la distribution des âges apparaît similaire à celle de la France.

2. Données disponibles avec les vaccins tétravalents

Deux vaccins tétravalents, sont actuellement disponibles en France dans l'immunisation active contre les IIM dues aux *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W et Y :

- NIMENRIX® - MenACWY-TT (Pfizer depuis 12/04/2016 - anciennement GSK) : contenant 5 µg de chaque polysaccharide conjugué à l'anatoxine tétanique (8) ;
- MENVEO® - MenACWY-CRM (GlaxoSmithKline depuis 02/08/2017 - anciennement Novartis Vaccines and Diagnostics) ; contenant 10 µg d'oligoside A et 5 µg d'oligoside des autres sérogroupes conjugués à la protéine CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (9).

Le vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX (GlaxoSmithKline) n'est plus commercialisé en France depuis fin 2013.

2.1 Immunogénicité

Un corrélat de protection a été établi entre le titre bactéricide du sérum en présence de complément et la protection contre une infection invasive à méningocoque. Le seuil de protection correspond au titre bactéricide de 1:4 en utilisant le complément humain (hSBA). Lorsque le complément de lapereau est utilisé (rSBA), le seuil de corrélation avec la protection est établi à un titre plus élevé, d'au moins 1:128.

L'obtention de moyennes géométriques des titres bactéricides (MGT) élevées après vaccination, permet d'anticiper une meilleure persistance de la réponse.

2.1.1 Rappel des données disponibles avec le vaccin NIMENRIX®

Les données cliniques, évaluant l'efficacité de NIMENRIX® dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningococciques dues aux *N. meningitidis* des sérogroupes A, C, W135 et Y, reposent essentiellement sur six études d'immunogénicité de phase III (8, 10) :

- trois études *versus* le vaccin méningococcique tétravalent non conjugué MENCEVAX, réalisées chez des sujets âgés de 2 à 55 ans qui ont montré que NIMENRIX induit une réponse vaccinale variant en moyenne de 80 à 97 % selon les 4 sérogroupes A, C, W135 et Y ;
- trois études *versus* un vaccin méningococcique monovalent conjugué du séro groupe C, MENJUGATEKIT ou MENINGITEC, réalisées chez des enfants âgés de 12 mois à 10 ans qui ont montré que la réponse vaccinale induite par NIMENRIX dans la tranche d'âge 12-23 mois a été en moyenne d'au moins 97,3 % pour les 4 sérogroupes et comparable à celle de MENINGITEC pour le séro groupe C.

Aucune étude n'a comparé le vaccin NIMENRIX et le vaccin MENVEO.

Le critère principal d'évaluation dans les études de phase III était la réponse vaccinale, pour chacun des sérogroupes considérés (A, C, W135 et Y), 30 ou 42 jours après la vaccination. La réponse vaccinale était basée sur l'immunogénicité, évaluée au travers de l'activité bactéricide des anticorps sériques (SBA, *Serum Bactericidal Assay*) dirigés contre les sérogroupes A, C, W135 et Y. Les titres en anticorps ont été évalués en utilisant du complément de lapin (rSBA).

L'évaluation a été effectuée au jour 30 pour l'ensemble des études.

Chez les nourrissons entre 12 et 23 mois, la réponse vaccinale était définie par le pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps rSBA ≥ 8 en post-vaccination.

Chez les sujets âgés de 2 à 55 ans, la réponse vaccinale était définie par le pourcentage de sujets ayant :

- un titre d'anticorps rSBA ≥ 32 pour les sujets séronégatifs à l'inclusion (titre rSBA < 8) ;
- un titre d'anticorps rSBA multiplié par 4 au moins entre les périodes de pré- et post-vaccination pour les sujets séropositifs à l'inclusion (titre rSBA ≥ 8).

Tableau 3 Synthèse des données d'immunogénicité disponible pour le NIMENRIX (10)

Etude	Groupe d'âge	Réponse vaccinale (rSBA ¹)	
		NIMENRIX % [IC95 %]	Vaccin comparateur % [IC95 %]
MenACWY-TT-039 NIMENRIX versus MENINGITEC pour le sérotype C	12-23 mois	MenA : 99,7 [98,4 ; 100] MenC : 99,7 [98,4 ; 100] MenW135 : 100 [99,0 ; 100] MenY : 100 [99,0 ; 100]	MenA : 45,1 [31,1 ; 59,7] MenC : 97,5 [92,9 ; 99,5] MenW135 : 50,0 [36,6 ; 63,4] MenY : 54,2 [40,8 ; 67,3]
MenACWY-TT-040 NIMENRIX versus MENINGITEC pour le sérotype C	12-23 mois	MenA : 98,4 [95,3 ; 99,7] MenC : 97,3 [93,7 ; 99,1] MenW135 : 98,4 [95,4 ; 99,7] MenY : 97,3 [93,8 ; 99,1]	MenA : 43,0 [33,1 ; 53,3] MenC : 98,2 [93,8 ; 99,8] MenW135 : 36,6 [27,7 ; 46,2] MenY : 64,5 [54,9 ; 73,4]
MenACWY-TT-081 NIMENRIX versus MENJUGATEKIT pour le sérotype C	2-10 ans	MenA : 94,7 [90,9 ; 97,2] MenC : 94,8 [91,4 ; 97,1] MenW135 : 98,6 [96,4 ; 99,6] MenY : 96,5 [93,6 ; 98,3]	MenA : 11,9 [5,3 ; 22,2] MenC : 95,7 [89,2 ; 98,8] Men W135 : 12,2 [6,3 ; 20,8] MenY : 8,0 [3,3 ; 15,7]
MenACWY-TT-038 NIMENRIX versus MENCEVAX	2-10 ans	MenA : 88,6 [85,8 ; 90,9] MenC : 95,9 [94,2 ; 97,2] MenW135 : 97,4 [96,0 ; 98,4] MenY : 92,5 [90,4 ; 94,2]	MenA : 65,5 [58,6 ; 72,0] MenC : 89,6 [85,2 ; 93,1] MenW135 : 82,5 [77,3 ; 87,0] MenY : 68,6 [62,6 ; 74,2]
MenACWY-TT-036 NIMENRIX versus MENCEVAX	11-17 ans	MenA : 85,4 [82,3 ; 88,1] MenC : 97,1 [95,6 ; 98,2] MenW135 : 96,5 [94,9 ; 97,7] MenY : 93,1 [91,0 ; 94,8]	MenA : 79,5 [73,5 ; 84,7] MenC : 96,6 [93,5 ; 98,5] MenW135 : 88,0 [83,2 ; 91,8] MenY : 78,0 [72,3 ; 83,1]

¹ Chez les nourrissons entre 12 et 23 mois, la réponse vaccinale était définie par le pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps rSBA ≥ 8 en post-vaccination.

Chez les sujets âgés de 2 à 55 ans, la réponse vaccinale était définie par le pourcentage de sujets ayant :

- un titre d'anticorps rSBA ≥ 32 pour les sujets séronégatifs à l'inclusion (titre rSBA < 8) ;
- un titre d'anticorps rSBA multiplié par 4 au moins entre les périodes de pré- et post-vaccination pour les sujets séropositifs à l'inclusion (titre rSBA ≥ 8).

Etude	Groupe	Réponse vaccinale (rSBA ¹)	
MenACWY-TT-035 NIMENRIX versus MENCEVAX	18-55 ans	MenA : 80,1 [77,0 ; 82,9] MenC : 91,5 [89,4 ; 93,3] MenW135 : 90,2 [88,1 ; 92,1] MenY : 87,0 [84,6 ; 89,2]	MenA : 69,8 [63,8 ; 75,4] MenC : 92,0 [88,3 ; 94,9] MenW135 : 85,5 [80,9 ; 89,4] MenY : 78,8 [73,6 ; 83,4]

* L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) principale pour l'immunogénicité.

2.1.2 Nouvelles données disponibles avec le vaccin NIMENRIX®

Depuis l'AMM, le RCP de NIMENRIX® a intégré les données issues de :

- quatre études (études 032, 043, 059, 088) ayant évalué la persistance de la réponse immunitaire 5 ans après la vaccination, qui ont confirmé la diminution des titres en anticorps au cours du temps. La pertinence clinique de cette décroissance est inconnue ;
- quatre études (études 059, 062, 083, 088) de revaccination avec une dose de rappel, qui ont mis en évidence un effet rappel après une primo-vaccination par NIMENRIX® ;
- une étude réalisée chez les plus de 55 ans (étude 085) (8).

La persistance de la réponse immunitaire était évaluée par le pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps rSBA ≥ 8 et ≥ 128 et/ou hSBA ≥ 4 , hSBA ≥ 8 contre les 4 sérogroupes vaccinaux.

Dans les études MenACWY-TT-032, -043, et -059, la persistance de la réponse immunitaire était évaluée 5 ans après la primovaccination (8).

Tableau 4. Données de persistance à 5 ans chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois au moment de la vaccination (essai MenACWY-TT-032 ; extension de l'étude 027) d'après le RCP de NIMENRIX®, 2012 (8)

Groupe de méningocoques	vaccin	Temps d'analyse (Année)	N	rSBA*		N	hSBA**	
				$\geq 1:8$ (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)		$\geq 1:8$ (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
A	Nimenrix	4	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)
		5	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)
C	Nimenrix	4	45	97,8 % (88,2 ; 99,9)	110 (62,7 ; 192)	45	97,8 % (88,2 ; 99,9)	370 (214 ; 640)
		5	49	77,6 % (63,4 ; 88,2)	48,9 (28,5 ; 84,0)	48	91,7 % (80,0 ; 97,7)	216 (124 ; 379)
	Vaccin MenC-	4	10	80,0 % (44,4 ; 97,5)	137 (22,6 ; 832)	10	70,0 % (34,8 ; 93,3)	91,9 (9,8 ; 859)

Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe W avec un vaccin tétravalent
Situations d'hyperendémie

		rSBA*				hSBA**			
	CRM	5	11	63,6 % (30,8 ; 89,1)	26,5 (6,5 ; 107,2)	11	90,9 % (58,7 ; 99,8)	109 (21,2 ; 557)	
W135	Nimenrix	4	45	60,0 % (44,3 ; 74,3)	50,8 (24,0 ; 108)	45	84,4 % (70,5 ; 93,5)	76,9 (44,0 ; 134)	
		5	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)	
Y	Nimenrix	4	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)	
		5	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)	

La persistance de l'immunogénicité a été analysée sur la cohorte ATP à 5 ans. Un biais de sélection principalement lié à la revaccination des sujets ayant des titres rSBA du groupe C <8 et à leur exclusion au(x) temps d'analyse suivant(s) peut avoir conduit à une surestimation des titres.

* test rSBA effectué par les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

** testé dans les laboratoires GSK

Dans l'étude MenACWY-TT-088, la persistance de la réponse immunitaire était évaluée à 56 et à 68 mois après la primovaccination (8).

Tableau 5. Données de persistance à 32, 44, 56 et 68 mois chez des enfants âgés de 2 à 10 ans au moment de la vaccination (essai MenACWY-TT-088 ; extension de l'étude 081) d'après le RCP de NIMENRIX®, 2012 (8)

Groupe de méningocoques	Groupe de vaccin	Temps d'analyse (mois)	rSBA*			hSBA**		
			N	≥ 1 :8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)	N	≥ 1 :8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
A	Nimenrix	32	193	86,5 % (80,9 ; 91,0)	196 (144 ; 267)	90	25,6 % (16,9 ; 35,8)	4,6 (3,3 ; 6,3)
		44	189	85,7 % (79,9 ; 90,4)	307 (224 ; 423)	89	25,8 % (17,1 ; 36,2)	4,8 (3,4 ; 6,7)
		56	186	86,6 % (80,8 ; 91,1)	120,1 (87,0 ; 165,9)	89	59,6 % (48,6 ; 69,8)	10,6 (7,6 ; 14,9)
		68	178	86,5 % (80,6 ; 91,2)	129,5 (93,5 ; 179,3)	170	40,6 % (33,1 ; 48,4)	6,9 (5,4 ; 8,9)
C	Nimenrix	32	192	64,6 % (57,4 ; 71,3)	34,8 (26,0 ; 46,4)	90	95,6 % (89,0 ; 98,8)	75,9 (53,4 ; 108)
		44	189	37,0 % (30,1 ; 44,3)	14,5 (10,9 ; 19,2)	82	76,8 % (66,2 ; 85,4)	36,4 (23,1 ; 57,2)
		56	186	59,1 % (51,7 ; 66,3)	30,5 (22,6 ; 41,1)	86	74,4 % (63,9 ; 83,2)	20,6 (13,8 ; 30,8)

Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe W avec un vaccin tétravalent
Situations d'hyperendémie

		rSBA*				hSBA**		
		68	178	39,9 % (32,6 ; 47,5)	14,2 (10,8 ; 18,7)	172	75,6 % (68,5 ; 81,8)	28,4 (21,2 ; 37,9)
	Vaccin MenC-CRM	32	69	76,8 % (65,1 ; 86,1)	86,5 (47,3 ; 158)	33	90,9 % (75,7 ; 98,1)	82,2 (34,6 ; 196)
		44	66	45,5 % (33,1 ; 58,2)	31,0 (16,6 ; 58,0)	31	64,5 % (45,4 ; 80,8)	38,8 (13,3 ; 113)
		56	65	64,6 % (51,8 ; 76,6)	69,0 (36,9 ; 128,9)	31	67,7 % (48,6 ; 83,3)	31,2 (11,5 ; 85,0)
		68	61	62,3 % (49,0 ; 74,4)	44,5 (23,7 ; 83,6)	57	75,4 % (62,2 ; 85,9)	34,3 (19,0 ; 61,9)
W135	Nimenrix	32	193	77,2 % (70,6 ; 82,9)	214 (149 ; 307)	86	84,9 % (75,5 ; 91,7)	69,9 (48,2 ; 101)
		44	189	68,3 % (61,1 ; 74,8)	103 (72,5 ; 148)	87	80,5 % (70,6 ; 88,2)	64,3 (42,7 ; 96,8)
		56	186	78,0 % (71,3 ; 83,7)	158,3 (112,4 ; 222,9)	83	83,1 % (73,3 ; 90,5)	59,3 (40,2 ; 87,6)
		68	178	52,8 % (45,2 ; 60,3)	59,2 (39,3 ; 89,2)	159	78,6 % (71,4 ; 84,7)	56,7 (41,5 ; 77,3)
Y	Nimenrix	32	193	81,3 % (75,1 ; 86,6)	227 (165 ; 314)	91	81,3 % (71,8 ; 88,7)	79,2 (52,5 ; 119)
		44	189	62,4 % (55,1 ; 69,4)	78,9 (54,6 ; 114)	76	82,9 % (72,5 ; 90,6)	127 (78,0 ; 206)
		56	186	80,1 % (73,6 ; 85,6)	233,2 (166,0 ; 327,6)	89	88,8 % (80,3 ; 94,5)	117,9 (80,8 ; 171,9)
		68	178	71,3 % (64,1 ; 77,9)	139,4 (96,0 ; 202,5)	159	73,0 % (65,3 ; 79,7)	56,3 (39,5 ; 80,3)

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée jusqu'à 5 ans après la vaccination, chez des adolescents primovaccinés, dans l'essai MenACWY-TT-043 (8).

Tableau 6. Données de persistance à 5 ans (rSBA*) chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans lors de la vaccination (essai MenACWY-TT-043 ; extension de l'étude 036) d'après le RCP de NIMENRIX®, 2012 (8)

Groupe de méningocoques	Temps d'analyse (Années)	NIMENRIX			Vaccin ACWY-PS		
		N	≥ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)	N	≥ 8 (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)

Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe W avec un vaccin tétravalent
Situations d'hyperendémie

		NIMENRIX			Vaccin ACWY-PS		
A	3	449	92,9 % (90,1; 95,1)	448 (381; 527)	150	82,7 % (75,6; 88,4)	206 (147; 288)
	5	236	97,5 % (94,5; 99,1)	644 (531; 781)	86	93,0 % (85,4; 97,4)	296 (202; 433)
C	3	449	91,1 % (88,1; 93,6)	371 (309; 446)	150	86,0 % (79,4; 91,1)	390 (262; 580)
	5	236	88,6 % (83,8; 92,3)	249 (194; 318)	85	87,1 % (78,0; 93,4)	366 (224; 599)
W-135	3	449	82,0 % (78,1; 85,4)	338 (268; 426)	150	30,0 % (22,8; 38,0)	16,0 (10,9; 23,6)
	5	236	86,0 % (80,9; 90,2)	437 (324; 588)	86	34,9 % (24,9; 45,9)	19,7 (11,8; 32,9)
Y	3	449	93,1 % (90,3; 95,3)	740 (620; 884)	150	58,0 % (49,7; 66,0)	69,6 (44,6; 109)
	5	236	96,6 % (93,4; 98,5)	1000 (824; 1214)	86	66,3 % (55,3; 76,1)	125 (71,2; 219)

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte ATP pour la persistance adaptée pour chaque temps d'analyse.
* test rSBA effectué par les laboratoires PHE au Royaume-Uni.

La persistance de la réponse immunitaire a été évaluée par le test hSBA jusqu'à 5 ans après la vaccination chez des adolescents et des adultes primovaccinés dans l'essai MenACWY-TT-052 (8).

Tableau 7. Données à 1 mois post-vaccination (essai MenACWY-TT-052) et persistance à 5 ans (hSBA*) après la vaccination (essai MenACWY-TT-059) chez des adolescents et des adultes âgés de 11 à 25 ans d'après le RCP de NIMENRIX®, 2012 (8)

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

Dans l'étude de phase II MenACWY-TT-059, un mois après administration de la dose de rappel de NIMENRIX, le pourcentage de patients ayant un titre en anticorps hSBA $\geq 1:8$ était de 99,1 % pour les sérotypes A et C et 100 % pour les sérotypes W-135 et Y dans le groupe de patients primovaccinés par NIMENRIX, et de 100 % dans le groupe de patients primovaccinés par Menactra pour les 4 sérotypes.

Dans l'étude MenACWY-TT-062, un mois après administration de la dose de rappel, le pourcentage de patients ayant un titre en anticorps rSBA $\geq 1:8$ était de 100 % pour tous les sérotypes dans les groupes NIMENRIX avec 1 ou 2 doses de primovaccination.

Dans l'étude de phase III MenACWY-TT-088, la dose de rappel de NIMENRIX a induit une réponse immunitaire robuste pour le sérotype C chez les enfants de 2 à 10 ans primovaccinés avec NIMENRIX ou Menjugate, 100 % des patients avaient un titre en anticorps rSBA $\geq 1:8$ pour l'ensemble des sérotypes A, C, Y et W135 quel que soit le vaccin administré lors de la primovaccination (8).

Par ailleurs, une étude a été réalisée chez les plus de 55 ans (MenACWY-TT-085) :

Dans cette étude, une dose unique de Nimenrix a été administrée à 194 adultes libanais âgés de 56 ans et plus (incluant 133 sujets âgés de 56 à 65 ans et 61 sujets âgés de plus de 65 ans).

Le pourcentage de sujets avec des titres rSBA (mesurés dans les laboratoires GSK) ≥ 128 avant vaccination allait de 45 % (groupe C) à 62 % (groupe Y). Globalement, un mois après la vaccination, le pourcentage de sujets vaccinés avec des titres rSBA ≥ 128 allait de 93 % (groupe C) à 97 % (groupe Y).

Dans le sous-groupe des sujets âgés de plus de 65 ans, le pourcentage de sujets vaccinés avec des titres rSBA ≥ 128 , un mois après la vaccination, allait de 90 % (groupe A) à 97 % (groupe Y) (8).

Le RCP a également intégré une extension d'indication octroyée en décembre 2016 chez les nourrissons à partir de 6 à 12 semaines (8).

Une étude de non-infériorité randomisée, multicentrique, contrôlée en ouvert a été menée chez 2 095 nourrissons (MenACWY-TT-083) âgés de 6 à 12 semaines et a pour objectif d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance de l'administration de deux doses (à 2 et 4 mois) ou trois doses (à 2, 3 et 4 mois) de NIMENRIX, suivies d'une dose de rappel à l'âge de 12 mois *versus* un schéma vaccinal 2 doses de Menjugate ou de Neisvac à l'âge de 2 et 4 mois, suivies d'une dose de rappel à 12 mois.

Le critère principal de non-infériorité de NIMENRIX *versus* le vaccin comparateur était atteint si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence de pourcentage de sujets ayant une réponse vaccinale rSBA (NIMENRIX - Comparateur) était ≥ -5 % pour le séro groupe C.

Les analyses d'immunogénicité après la primovaccination et la dose de rappel étaient effectuées sur la population « according-to-protocol » (ATP). La population ATP après primovaccination était définie comme l'ensemble des sujets évaluables pour lesquels des résultats d'immunogénicité étaient disponibles, pour au moins un des antigènes du vaccin après la primovaccination.

Seules les données du schéma de primo-vaccination à 2 doses, recommandé selon le calendrier vaccinal français sont présentées.

Tableau 8. Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) chez les nourrissons après deux doses administrées à 2 mois d'intervalle et après une dose de rappel à 12 mois (essai MenACWY-TT-083) d'après le RCP de NIMENRIX®, 2012 (8)

Etude	Groupe d'âge	Réponse vaccinale (rSBA*)	
		NIMENRIX % [IC95 %]	Vaccin comparateur % [IC95 %]
MenACWY-TT-083 NIMENRIX <i>versus</i> NEISVAC pour le séro groupe C et MENJUGATE pour le séro groupe C	nourrissons	Après la dose 2 : MenA : 97,4 [95,4 ; 98,6] MenC : 98,7 [97,2 ; 99,5] MenW135 : 99,1 [97,8 ; 99,8] MenY : 98,2 [96,6 ; 99,2]	Après la dose 2 : MenA : MenC : 99,6 [98,4 ; 99,9] MenC : 100 [99,2 ; 100] MenW135 : MenY :
		Après la dose de rappel à 12 mois : MenA : 99,6 [98,4 ; 99,9] MenC : 99,8 [98,8 ; 100] MenW135 : 99,8 [98,8 ; 100] MenY : 99,4 [99,1 ; 99,9]	Après la dose de rappel à 12 mois : MenA : MenC : 98,4 [96,8 ; 99,4] MenC : 100 [99,2 ; 100] MenW135 : MenY :

L'analyse de l'immunogénicité a été réalisée sur la cohorte « according to protocol » (ATP) principale pour l'immunogénicité.

* test rSBA effectué par les laboratoires de Santé Publique d'Angleterre (PHE) au Royaume-Uni

Les échantillons de sang ont été prélevés entre 21 et 48 jours post vaccination

La réponse vaccinale contre le séro groupe C était non inférieure à celle induite par Menjugate et Neisvac en termes de pourcentages, avec des titres rSBA $\geq 1 : 8$ à un mois après la primo-vaccination dans les deux groupes de patients traités par NIMENRIX (primovaccination en 2 ou 3 doses) ; la limite basse de la différence du pourcentage de sujets ayant une réponse vaccinale rSBA $\geq 1 : 8$ (NIMENRIX -Comparateur) des intervalles de confiance à 95 % étant supérieure à la borne de non infériorité de -5 %.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au site d'injection étaient : la douleur (38,6 %), la rougeur (39,2 %) et le gonflement (26,0 %) au jour 4.

Les événements indésirables généraux les plus fréquemment rapportés dans les 8 jours suivant chaque vaccination étaient : la fièvre (52,4 %), la somnolence (69,8 %), l'irritabilité (83,4 %) et la perte d'appétit (62,1 %).

2.1.3 Rappel des données disponibles avec le vaccin MENVEO®

Les données cliniques évaluant l'efficacité de MENVEO® dans l'immunisation active contre les infections invasives à méningococciques dues aux *N. meningitidis* des sérogroupe A, C, W135 et Y, reposent essentiellement sur trois études d'immunogénicité de phase III (9, 11) :

- une étude *versus* le vaccin méningococcique tétravalent conjugué MENACTRA n'ayant pas d'AMM en France, réalisée chez des sujets âgés de 11 à 55 ans qui a montré la non-infériorité de MENVEO par rapport à MENACTRA, un mois après la vaccination, en termes de pourcentage d'adolescents et d'adultes ayant eu une réponse en anticorps pour chacun des 4 sérogroupe (A, C, W135 et Y) ;
- deux études réalisées l'une *versus* le vaccin tétravalent conjugué MENACTRA et l'autre *versus* le vaccin tétravalent non conjugué MENOMUNE, n'ayant pas d'AMM en France, réalisées chez des enfants âgés de 2 à 10 ans ayant conduit à une extension d'indication en avril 2012, ayant montré :
 - la non-infériorité de MENVEO par rapport à MENACTRA pour les sérogroupe C, W135 et Y en termes de réponse vaccinale un mois après la vaccination ; cette démonstration n'a pas été établie pour le séro groupe A (étude V59P20),
 - la supériorité de MENVEO par rapport à MENOMUNE en termes de réponse vaccinale un mois après la vaccination pour chacun des 4 sérogroupe (étude V59P10).

Aucune étude n'a comparé le vaccin MENVEO® et le vaccin NIMENRIX®.

Tableau 9. Etude V59P13 : pourcentage de sujets ayant une réponse en anticorps par séro groupe et tranche d'âge en per protocole (n=3 393) d'après le RCP de MENVEO®, 2010 (9)

Séro groupe	Réponse vaccinale* (hSBA)					
	11-18 ans			19-55 ans		
	MENVEO 1 dose	MENACTRA 1 dose	Différence % [IC95%]	MENVEO 1 dose	MENACTRA 1 dose	Différence % [IC95%]
A	75% (801/1075)	66% (238/359)	8% (3%,14%)	67% (780/1039)	68% (218/321)	-1% (-7%,5%)
C	75% (1116/1483)	73% (365/501)	2% (-2%,7%)	67% (648/961)	58% (186/318)	9% (3%,15%)
W135	75% (763/1024)	63% (180/288)	12% (6,18)	50% (243/484)	41% (119/292)	9% (2%,17%)
Y	68% (702/1036)	41% (121/294)	27% (20,33)	56% (281/503)	40% (123/306)	16% (9%,23%)

* La réponse vaccinale : titre d'anticorps ASBh $\geq 1:8$ pour les sujets séronégatifs à l'inclusion (ASBh $< 1:4$) ou multiplié par 4 pour les sujets séropositifs à l'inclusion (ASBh $\geq 1:4$).

Tableau 10. Etude V59P20 : réponse vaccinale (hSBA) à J28 chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans - Population PP d'après le RCP de MENVEO®, 2010 (9)

Séro groupe	Réponse vaccinale (hSBA)					
	Enfants de 2 à 5 ans			Enfants de 6 à 10 ans		
	MENVEO 1 dose	MENACTRA 1 dose	Différence % [IC95%]	MENVEO 1 dose	MENACTRA 1 dose	Différence % [IC95%]
A	72% (434/606) [68 ; 75]	77% (469/611) [73 ; 80]	-5% [-10 ; 0]	77% (422/551) [73 ; 80]	83% (447/541) [79 ; 86]	-6% [-11 ; -1]
C	60% (363/607) [56 ; 64]	56% (346/615) [52 ; 60]	4% [-2 ; 9]	63% (349/554) [59 ; 67]	57% (309/539) [53 ; 62]	6% [0 ; 11]
W135	72% (426/594) [68 ; 75]	58% (349/605) [54 ; 62]	14% [9 ; 19]	57% (308/542) [53 ; 61]	44% (236/533) [40 ; 49]	13% [7 ; 18]
Y	66% (394/593) [62 ; 70]	45% (271/600) [41 ; 49]	21% [16 ; 27]	58% (316/545) [54 ; 62]	39% (212/539) [35 ; 44]	19% [13 ; 24]

* Réponse vaccinale : hSBA $\geq 1:8$ pour les sujets séronégatifs à l'inclusion (titre hSBA $< 1:4$) ou hSBA multiplié par 4 au moins entre les périodes de pré- et post-vaccination pour les sujets séropositifs à l'inclusion (titre hSBA $\geq 1:4$).

Tableau 11. Etude V59P10 : réponse vaccinale (hSBA) à J28 chez les enfants âgés de 2 à 10 ans - Population PP d'après le RCP de MENVEO®, 2010 (9)

Sérogroupe	Réponse vaccinale (hSBA)				
	MENVEO		MENOMUNE		Différence % [IC95%]
A	N=148	93% [87 ; 96]	N=148	55% [46 ; 63]	38% [29 ; 41]
C	N=147	82% [74 ; 88]	N=144	52% [44 ; 60]	30% [19 ; 40]
W135	N=143	74% [66 ; 81]	N=142	46% [37 ; 54]	28% [17 ; 39]
Y	N=146	82% [74 ; 87]	N=146	63% [55 ; 71]	18% [8 ; 28]

Depuis l'autorisation de mise sur le marché, le RCP de MENVEO a intégré les données issues des études V59P6E1 et V59P13E1 concernant la persistance de la réponse immunitaire jusqu'à 5 années après la vaccination, ainsi que la réponse à une dose de rappel (9).

Tableau 12. 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 (9)

Sérogroupe	Période	Pourcentage de sujets ayant un hSBA≥1:8			MGT d'hSBA		
		V59P13E1 (3 ans après vaccination)	V59P6E1 (5 ans après vaccination)		V59P13E1 (3 ans après vaccination)	V59P6E1 (5 ans après vaccination)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS
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)

Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe W avec un vaccin tétravalent
Situations d'hyperendémie

Séro groupe	Période	Pourcentage de sujets ayant un hSBA \geq 1:8			MGT d'hSBA		
	2 ans	95 % (84-99)	-	-	124 (62-250)	-	-
W135		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)	-	-

La persistance des anticorps à 5 ans après une primovaccination a été évaluée au cours de l'étude V59P20E (extension étude V59P20). Une persistance des anticorps a été observée contre les sérogroupe C, W135 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 W135 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 W135 et de 8,13 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).

Les enfants ont également reçu une dose de rappel de Menveo 5 ans après la dose unique de primovaccination (9) (cf. Tableau 13 ci-après).

Tableau 13. 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 (9)

Séro groupe	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	MGT	hSBA \geq	MGT	hSBA \geq	GMT	hSBA \geq	GMT

Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe W avec un vaccin tétravalent
Situations d'hyperendémie

Séro groupe	2-5 ans				6-10ans			
	1:8 (IC 95 %)	d'hSBA (IC 95 %)	1:8 (IC 95 %)	d'hSBA (IC 95 %)	1:8 (IC 95 %)	d'hSBA (IC 95 %)	1:8 (IC 95 %)	d'hSBA (IC 95 %)
A	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)
C	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)
W135	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)
Y	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)

Dans l'étude V59P13E1 (extension de l'étude V59P13), la persistance des réponses immunitaires contre les sérogroupe A, C, W135 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 sérogroupe C, W135, 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 séro groupe A (9) (Tableau 14).

Tableau 14. 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 (9)

Sérogroupe	Période	Pourcentage de sujets ayant un hSBA \geq 1:8	MGT d'hSBA
		Menveo	Menveo
		N=100	N=100
A	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)
		N=100	N=100
C	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)
		N=99	N=99
W135	21 mois	86 (77, 92)	18 (14–25)
	3 ans	85 (76, 91)	31 (21–46)
	5 ans	85 (76, 91)	32 (21–47)
		N=100	N=100
Y	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 ACWY-D. 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 sérogroupes) qui a généralement persisté 2 ans après la dose de rappel pour les sérogroupes C, W135 et Y (87 % à 100 % des sujets avaient un hSBA \geq 1:8 dans tous les sérogroupes). Une légère baisse du pourcentage des sujets ayant un hSBA \geq 1:8 contre le séro groupe 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 élevés que les valeurs antérieures à la dose de rappel (9) (cf. Tableau 15 ci-après).

Tableau 15. 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 (9)

Séro groupe	Période	Pourcentage de sujets ayant un hSBA≥1:8			MGT d'hSBA		
		V59P13E1 (3 ans après vaccination)	V59P6E1 (5 ans après vaccination)		V59P13E1 (3 ans après vaccination)	V59P6E1 (5 ans après vaccination)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS
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)	-	-
W135		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, 14)	-	-
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)

Séro groupe	Période	Pourcentage de sujets ayant un hSBA \geq 1:8			MGT d'hSBA		
	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)	-	-

L'initiation de la réponse immunitaire, après la primovaccination par Menveo chez des sujets sains, âgés de 18 à 22 ans, a été évaluée dans l'étude V59P6E1 (Extension phase II). 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 sérogroupe C, W135 et Y. Un mois après la vaccination, 92 % à 98 % des sujets présentaient un hSBA \geq 1:8 contre les sérogroupe A, C, W135 et Y. Une réponse immunitaire robuste, mesurée par les MGT d'hSBA contre tous les sérogroupe, 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 (9).

Ces études ont :

- confirmé la diminution des titres en anticorps au cours du temps. La pertinence clinique de cette décroissance est inconnue,
- mis en évidence un effet rappel après une primo-vaccination par MENVEO.

2.1.4 Nouvelles données disponibles avec le vaccin MENVEO®

Dans l'étude V59P17, l'immunogénicité de Menveo, comparée à celle de ACWY-PS, a été évaluée chez des sujets âgés de 56 à 65 ans. La proportion de sujets ayant un hSBA \geq 1:8 n'était pas inférieure à celle de MENOMUNE, pour les quatre sérogroupe, et statistiquement supérieure pour les sérogroupe A et Y (9) (cf. Tableau 16 ci-après).

Tableau 16. Immunogénicité d'une dose de Menveo et d'ACWY-PS un mois après la vaccination chez les sujets âgés de 56 à 65 ans d'après le RCP de MENVEO®, 2010 (9)

Sérogroupe	Menveo	ACWY-PS
	hSBA \geq 1:8 (IC à 95 %)	hSBA \geq 1:8 (IC à 95 %)
A	N=83	N=41
	87 % (78, 93)	63 % (47, 78)
C	N=84	N=41
	90 % (82, 96)	83 % (68, 93)
W135	N=82	N=39
	94 % (86, 98)	95 % (83, 99)

Sérotype	Menveo hSBA \geq 1:8 (IC à 95 %)	ACWY-PS hSBA \geq 1:8 (IC à 95 %)
Y	N=84	N=41
	88 % (79, 94)	68 % (52, 82)

2.2 Efficacité clinique

2.2.1 Études d'effectiveness et d'impact en vie réelle

Une étude nord-américaine a estimé l'efficacité du NIMENRIX, 3 à 4 ans après la vaccination aux États-Unis (12).

Entre 2005 et 2008, 14 cas d'IIM ont été rapportés dont 3 ont conduit au décès.

Pour une efficacité vaccinale de 85 %, 11 cas [IC 95 % : 2–30] étaient attendus. Pour une efficacité vaccinale de 80 %, 15 cas [IC 95 % : 5–28] étaient attendus, pour une efficacité vaccinale de 75 %, 18 cas [IC 95 % : 7–32] étaient attendus.

La probabilité d'observer plus de 14 cas était de 2,9 % pour une efficacité vaccinale de 90 %, de 29,3 % pour une efficacité vaccinale de 85 %, 66,1 % pour une efficacité vaccinale de 80 %, et de 83,0 % pour une efficacité vaccinale de 75 %.

Ainsi, l'efficacité estimée était de 80 - 85 % contre les IIM C et Y chez les adolescents.

Des données d'efficacité clinique proviennent du Royaume-Uni où la vaccination par le vaccin tétravalent ACWY a été introduite en août 2015 chez les 13-18 ans, avec une priorité donnée aux 17-18 ans (à la fin de l'enseignement), à la suite d'une augmentation des IIM W (4).

La couverture vaccinale des adolescents de la première cohorte à l'âge de 19-20 ans (ceux nés entre le 1^{er} sept 1996 et le 31 août 1997, vaccinés depuis août 2015), vaccinée à travers le programme de vaccination par les médecins généralistes, était de 39,5 % à la fin de mars 2018. La couverture de la seconde cohorte (ceux nés entre le 1^{er} septembre 1997 et le 31 août 1998, vaccinés depuis août 2016) était de 36,8 % à l'âge de 18-19 ans. La couverture vaccinale de la troisième cohorte (ceux nés entre le 1^{er} septembre 1998 et le 31 août 1999, vaccinés depuis août 2017) était de 39,8 % (13).

La couverture des enfants de 13-14 ans, vaccinés en milieu scolaire en 2016/2017 (ceux nés entre le 1^{er} septembre 2002 et le 31 août 2003), était de 83,6 % à la fin d'août 2017. La couverture vaccinale des adolescents de 16-17 ans, vaccinés en milieu scolaire en 2015/2016 (cohorte de rattrapage), était de 71,4 % à la fin d'août 2017 (14).

La première année, 6 cas d'IIM à MenW ont été identifiés chez les 17-18 ans en 2016. Tous ces cas sont survenus chez des sujets non vaccinés et 5 n'étaient pas étudiants au lycée, ce qui représente une réduction de 68 %, comparée aux cas attendus par projection sans vaccination, et ce malgré le faible taux de couverture vaccinale (15).

Un travail d'estimation de l'impact de la vaccination a été réalisé au Royaume-Uni (7). Les cas confirmés de MenW, Men Y et Men B chez les élèves quittant l'école en 2015 ont été comparés aux projections attendues de cas (estimées selon un modèle de Poisson à partir des cas rap-

portés chez les 19-24 ans durant les années 2010-11 à 2015-16) durant la première année de l'introduction du programme de vaccination (septembre 2015-août 2016).

En juin 2016, la couverture vaccinale des élèves quittant l'école était de 36,6 %.

Durant les 12 premiers mois de la campagne de vaccination des adolescents, 6 cas confirmés de MenW parmi les ≈ 650 000 personnes quittant l'école ont été rapportés, comparés aux 19,4 cas attendus par projection (soit 69 % de réduction, IC 95 % : 18 %–88 %).

Tous les cas confirmés rapportés chez les sujets quittant l'école, n'étaient pas vaccinés, le seul cas rapporté à l'université était un étudiant étranger qui n'était pas vacciné.

A noter toutefois, qu'au Royaume-Uni, le vaccin méningococcique B BEXSERO (*Multicomponent MenB vaccine 4CMenB*) a été introduit dans le programme de vaccination de routine des nourrissons, en septembre 2015. Au contraire des autres vaccins méningocoques polysaccharidiques conjugués, le BEXSERO n'est pas capsule spécifique et est susceptible de conférer une protection large vis-à-vis de toutes les souches de méningocoques.

Les anticorps d'enfants vaccinés par BEXSERO ont montré une puissante activité sérique bactéricide contre la souche hypervirulente MenW ST11, qui est cohérente avec la diminution observée des cas de MenW chez les enfants au Royaume-Uni (16).

2.2.2 Etudes sur le portage

L'impact du portage a été investigué auprès d'étudiants à l'université dans deux études (17,18).

Dans une première étude randomisée en simple aveugle, réalisée dans 10 sites universitaires en Angleterre (17), l'efficacité de la vaccination anti-méningocoque sur le portage a été évaluée chez des étudiants de 18 à 24 ans qui ont reçu soit une vaccination par 2 doses de BEXSERO, soit une vaccination par une dose de MENVEO (puis une dose de placebo un mois plus tard), soit une vaccination par 2 doses de IXIARO (encéphalite japonaise, = groupe contrôle). Pendant les 12 mois de suivi, 6 visites médicales ont été prévues avec prélèvement oropharyngé. Le critère de jugement principal était le taux de portage des souches ACWY à un mois. L'analyse a été réalisée en m-ITT (au moins une vaccination et un prélèvement disponible).

A l'inclusion, 334/984 (34 %) du groupe MENVEO et 303/986 (31 %) du groupe contrôle étaient porteur de *Neisseria meningitidis* dont environ 2 % et 1 % du sérotype W, respectivement.

Le taux de portage un mois après la vaccination n'a pas différencié entre les 2 groupes.

Le taux de portage entre deux et 12 mois après la vaccination a significativement diminué pour les sujets vaccinés par MENVEO, comparé aux sujets du groupe contrôle : 39,0 % [IC 95 % : 17,3–55,0] pour le portage du sérotype Y et 36,2 % [IC 95 % : 15,6–51,7] pour le portage des méningocoques de sérotypes combinés CWY.

A partir de deux mois après la vaccination, il n'a pas été constaté de différence statistiquement significative sur le taux d'acquisition de *Neisseria meningitidis* entre les deux groupes.

Tableau 17. Pourcentage de participants avec une nouvelle acquisition de portage pharyngé à 3,5 ou 11 mois après une 2^e dose de BEXSERO (portage pharyngé, individus disposant des 6 prélèvements) d'après Read *et al.*, 2014 (17)

	Pourcentage de participants avec portage n/N (%; IC 95%)		Différence entre les groupes (IC 95%)	Odds ratio (IC 95%)	Réduction du portage, % (IC 95%)
	BEXSERO	Contrôle			
Neisseria meningitidis tout séro groupe	105/410 (26 %; 21- 30)	140/452 (31 %; 27- 35)	-5 % (-11 - 1)	0,8 (0,6 - 1 · 1)	22,3 % (-5,2 - 42,6)
groupes capsulaires, BCWY	74/519 (14 %; 11-18)	91/551 (17 %; 14-20)	-2 % (-7 - 2)	0,8 (0,6-1 · 2)	15,9 % (-17 · 3 - 39,8)
Groupe capsulaire B	34/628 (5 %; 4-7)	50/674 (7 %; 6-10)	-2 % (-5 - 1)	0,7 (0,5-1 · 1)	28,6% (-12,0 - 54,4)
Maladies associées au groupe B	34/638 (5 %; 4-7)	44/686 (6 %; 5-9)	-1 % (-4 - 1)	0,8 (0,5-1 · 3)	17,9% (-30,3 - 48,2)

Odds ratio et réduction du portage ajusté sur le groupe de traitement, le statut à l'inclusion, et les facteurs de risques significatifs identifiés dans le modèle multivarié.

Tableau 18. Prévalence du portage pharyngé de méningocoques de type capsulaire B dans les groupes BEXSERO et contrôle et de méningocoques de sérogroupes A, C, W, ou Y (combinés) dans le groupe MENVEO et contrôle (critères de jugement principaux ; analyse dans la population ITT modifiée) d'après Read *et al.*, 2014 (17)

	Participants avec portage n/N (%; IC 95%)				Différence (IC 95%)*	Odds ratio (OR) (IC 95%)	Réduction du portage, † % (IC 95%)
	BEXSERO (N=974)	Control (N=984)	MENVEO (N=981)	Control (N=984)			
Jour 1 (baseline)	78/974 (8%; 6–10)	72/984 (7%; 6–9)	0,6% (-1·6 - 2·7)	NA	NA
1 mois après la seconde dose	87/916 (9%; 8–12)	75/928 (8%; 6–10)	1% (-1,5 - 3,5)	1,2 (0,8–1,7)	-18,2 % (-73,3 - 19,4)
Jour 1 (baseline)	58/981 (6 %; 5–8)	49/984 (5 %; 4–7)	0 % (-0·4 to 0·4)	NA	NA
1 mois après la seconde dose	57/956 (6 %; 5–8)	58/947 (6%; 5–8)	-1 % (-2,8 - 0,8)	0,9 % (0,6–1,3)	10,5 % (-34,2 to 40,3)

Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de séro groupe W avec un vaccin tétravalent
Situations d'hyperendémie

NA=non applicable. *Les différences de proportions entre les groupes vaccins et les groupes contrôle sont analysés avec un test de χ^2 de Pearson's ou un test exact de Fisher's si approprié avec un effet centre et effet groupe traitement dans le modèle.
† Réduction du portage= $100 \times (1 - OR)$.

Tableau 19. Odds ratios (estimés à partir du modèle d'équations d'estimation généralisées) de la prévalence du portage de *Neisseria meningitidis* dans le groupe MENVEO et le groupes contrôle à toutes les visites effectuées 2 mois après une dose de vaccin (visites 3 à 6 ; population ITT modifiée) d'après Read et al., 2014 (17)

	% d'échantillons positifs		Odds ratio (IC 95%)	Réduction du portage (IC 95%)
	MENVEO n (%) (N=3520)	Contrôle n (%) (N=3504)		
Groupes capsulaires CWY	333 (9%)	388 (11%)	0,7 (0,6-0,9)	27,1% (6,9-42,9)
Sérogroupe CWY	193 (6%)	260 (7%)	0,6 (0,5-0,8)	36,2% (15,6-51,7)
Capsulaire Y	261 (7%)	325 (9%)	0,7 (0,6-1,0)	26,5% (4,1-43,7)
Sérogroupe Y	157 (5%)	227 (7%)	0,6 (0,5-0,8)	39,0% (17,3-55,0)

N pour les résultats du modèle d'équations d'estimation généralisées fait référence au nombre total number d'échantillons pharyngés effectués durant les visites. L'odds ratio et la réduction du portage sont ajustés sur le groupe de traitement, le statut à l'inclusion, et les facteurs de risques significatifs identifiés dans le modèle multivarié.

Tableau 20. Pourcentage d'individus avec une nouvelle acquisition du portage pharyngé à 2, 4, 6, ou 12 mois après la première dose ou à 1, 3, 5, ou 11 mois après la seconde vaccination par MENVEO ou le placebo versus les groupes contrôles (portage pharyngé ; individus disposant des 6 prélèvements) d'après Read et al., 2014 (17)

	Participants avec portage n/N (%; IC 95%)		Différence (IC 95%)*	Odds ratio (OR) (IC 95%)	Réduction du portage, † % (IC 95%)
	MENVEO (N=981)	Control (N=984)			
Sérogroupe CWY	59/712 (8%; 6-11)	68/709 (10%; 8-12)	-1% (-4 to 2)	0.9 (0.6-1.2)	14.8% (-22.7 to 40.9)
Sérogroupe Y	47/730 (6%; 5-8)	59/719 (8%; 6-10)	-2% (-5 to 1)	0.8 (0.5-1.1)	23.0% (-14.6 to 48.3)

L'odds ratio et la réduction du portage sont ajustés sur le groupe de traitement, le statut à l'inclusion, et les facteurs de risques significatifs identifiés dans le modèle multivarié.

Dans cette même cohorte d'étudiants (18), des données d'immunogénicité ont été collectées, y compris pour un sous-groupe d'étudiants ayant déjà reçu une dose antérieure de vaccin contre le méningo C, durant la campagne de rattrapage menée au Royaume-Uni, au début des années 2000.

Des données d'immunogénicité ont été collectées parmi les 200 premiers étudiants participant dans chacun des groupes inclus sur le site de l'université de Sheffield.

Une éventuelle corrélation entre les titres sériques d'anticorps bactéricides et le portage des sérogroupes capsulés BCY a été évaluée.

Les prélèvements ont été obtenus immédiatement avant la 1^{ère} dose (Day 1) et lors des visites ultérieures à 2, 4, 6 et 12 mois suivant la 1^{ère} injection.

Le portage des sérogroupes A et W a été indétectable ou faible dans cette étude et l'immunogénicité contre ces sérogroupes n'a donc pas été évaluée.

L'immunogénicité après une dose de MENVEO contre les sérogroupes C et Y a également été évaluée chez les sujets avec une vaccination antérieure par un vaccin contre le méningocoque C documentée.

Les résultats d'immunogénicité post-vaccination ne sont pas présentés ici.

Résultats sur le portage

Le taux de portage des sérogroupes virulents B, C et Y à l'inclusion était plus élevé chez les sujets qui disposaient de titres d'anticorps supérieurs à la limite prédéfinie (Tableau 21).

A 11 mois, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative de taux de portage entre les sujets avec un titre d'anticorps hSBA < 4 et ceux avec un titre > 4, mais une « tendance » à un taux de portage plus important chez les individus avec un titre moins élevé.

Dans une analyse *post-hoc*, la réponse immune parmi les sujets vaccinés par MENVEO apparaît différente ($p < 0,001$), selon que les sujets portent ou non du séro groupe Y à l'inclusion.

Tableau 21. Pourcentage de sujets avec portage des types capsulaires de groupe B, stratifié selon le titre hSBA pré-vaccinal <4 et ≥4 contre les souches de sérogroup B test à l'inclusion (Jour 1), 1 mois après la première vaccination (Mois 1), et 1, 3, 5, et 11 mois après la seconde vaccination/injection (Mois 2, 4, 6 et 12, respectivement) dans les groupe BESXERO et contrôle et pourcentage de sujets avec portage des souches de sérogroupes CWY stratifié par titre hSBA <8 pré-vaccinal et ≥ 8 contre le séro groupe C ou le séro groupe Y à l'inclusion (Jour 1), 1 mois après la première vaccination (Mois 1), et 1, 3, 5, et 11 mois après la seconde vaccination/injection (Mois 2, 4, 6 et 12, respectivement) dans les groupe BESXERO et contrôle d'après Read *et al.*, 2017 (18)

	Pre-vaccination titre hSBA <4		Pre-vaccination titre hSBA ≥ 4	
	BESXERO	Contrôle	BESXERO	Contrôle
Souche Serogroup B test	n/N (%; IC 95%)	n/N (%; IC 95%)	n /N (%; IC 95%)	n/N (%; IC 95%)
44/76-SL (fHbp)				
Jour 1	0/60 (0; 0–6)	0/19 (0; 0–18)	13/133 (10; 5–16)	2/31 (6; 1–21)
Mois 1	2/60 (3; 0–12)	0/18 (0; 0–19)	7/130 (5; 2–11)	3/30 (10; 2–27%)
Mois 2	4/60 (7; 2–16)	0/18 (0; 0–19)	10/130 (8; 4–14)	2/30 (7; 1–22)
Mois 4	2/56 (4; 0–12)	0/17 (0; 0–20)	11/120 (9; 5–16)	4/29 (14; 4–32)
Mois 6	4/56 (7; 2–17)	0/17 (0; 0–20)	6/115 (5; 2–11)	3/28 (11; 2–28)
Mois 12	6/56 (11; 4–22)	0/16 (0; 0–21)	6/123 (5; 2–10)	2/30 (7; 1–22)
5/99 (NadA)				
Jour 1	4/77 (5; 1–13)	2/23 (9; 1–28%)	9/116 (8; 4–14)	0/27 (0; 0–13)

Vaccination contre les infections invasives à méningocoques de sérotype W avec un vaccin tétravalent
Situations d'hyperendémie

	Pre-vaccination titre hSBA <4		Pre-vaccination titre hSBA ≥ 4	
Mois 1	3/77 (4; 1–11)	2/23 (9; 1–29)	6/113 (5; 2–11)	1/26 (4; 0.1–20)
Mois 2	5/77 (6; 2–15)	0/22 (0; 0–15)	9/113 (8; 4–15)	2/26 (8; 1–25)
Mois 4	4 3/71 (4; 1–12)	2/21 (10; 1–30)	10/105 (10; 5–17)	2/25 (8; 1–26)
Mois 6	2/68 (3; 0–10)	2/21 (10; 1–30)	8/103 (8; 3–15)	1/24 (4; 0–21)
Mois 12	5/71 (7; 2–16)	1/20 (5; 0–25)	7/108 (6; 3–13)	1/26 (4; 0.1–20)
NZ98/254 (PorA)				
Jour 1	2/83 (2; 0–8)	2/31 (6; 1–21)	11/110 (10; 5–7)	0/19 (0; 0–18)
Mois 1	3/81 (4; 1–10)	2/30 (7; 1–22)	6/109 (6; 2–12)	1/18 (6; 0–27)
Mois 2	3/81 (4; 1–10)	0/30 (0; 0–12)	11/109 (10; 5–17)	2/18 (11; 1–35)
Mois 4	2/75 (3; 0–9)	1/29 (3; 0.1–18)	11/101 (11; 6–19)	3/17 (18; 4–43)
Mois 6	2/70 (3; 0–10)	1/29 (3; 0.1–18)	8/101 (8; 3–15)	2/16 (13; 2–38)
Mois 12	8/75 (11; 5–20)	1/28 (4; 0.1–18)	4/104 (4; 1–10)	1/18 (6; 0–27)
	Pre-vaccination titre hSBA <8		Pre-vaccination titre hSBA ≥ 8	
	BEXSERO	Contrôle	BEXSERO	Contrôle
Sérotype C				
Jour 1	0/26 (0; 0–13)	0/10 (0; 0–31)	9/168 (5; 2–10)	3/40 (8; 2–20)
Mois 1	0/24 (0; 0–14)	0/9 (0; 0–34)	9/161 (6; 3–10)	4/40 (10; 3–24)
Mois 2	1/24 (4; 0–21)	0/8 (0; 0–37)	6/158 (4; 1–8)	3/40 (8; 2–20)
Mois 4	1/21 (5; 0–24)	0/7 (0; 0–41)	9/146 (6; 3–11)	5/37 (14; 5–29)
Mois 6	0/22 (0; 0–15)	0/7 (0; 0–41)	12/144 (8; 4–14)	3/33 (9; 2–24)
Mois 12	3/21 (14; 3–36)	0/7 (0; 0–41)	3/142 (2; 0–6)	1/35 (3; 0.1–15)
Sérotype Y				
Jour 1	0/42 (0; 0–8)	0/44 (0; 0–8)	9/152 (6; 3–11)	9/154 (6; 3–11)
Mois 1	0/39 (0; 0–9)	1/40 (3; 0.1–13)	9/146 (6; 3–11)	8/151 (5; 2–10)
Mois 2	0/39 (0; 0–9)	0/40 (0; 0–9)	7/143 (5; 2–10)	8/149 (5; 2–10)
Mois 4	0/36 (0; 0–10)	1/37 (3; 0.1–14)	10/131 (8; 4–14)	10/139 (7; 4–13)
Mois 6	0/36 (3; 0.1–15)	2/35 (6; 1–19)	12/130 (9; 5–16)	7/134 (5; 2–10)
Mois 12	1/34 (3; 0.1–15)	2/35 (6; 1–19)	5/129 (4; 1–9)	4/135 (3; 1–7)

Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de corrélation entre les changements de taux de portage et le taux d'anticorps post vaccination et que le titre hSBA ne peut pas être utilisé comme un marqueur *surrogate* pour mesurer l'efficacité des vaccins contre les méningocoques sur la réduction du portage. Le seuil qui interviendrait sur le portage est différent de celui de la protection sérologique et une concentration en anticorps supérieure à celle nécessaire pour conférer l'immunité est nécessaire pour impacter sur le portage (18).

Dans une autre étude menée entre janvier et mars 2013 parmi des militaires polonais (19), un écouvillon a été prélevé parmi 559 soldats (302 non vaccinés vs. 257 vaccinés avec le vaccin quadrivalent conjugué ACYW-135. Une identification bactériologique a été réalisée avec les méthodes classiques (culture, incubation, identification). La confirmation des cas détectés de souches de *N. meningitidis* et la détermination des sérogroupes ont été réalisés par PCR. Au total, 29 porteurs ont été identifiés parmi les soldats non vaccinés (9,6 % des individus examinés), alors que parmi les soldats vaccinés 1-3 ans auparavant, seulement 3 étaient porteurs de *N. meningitidis* (1,2 %). Les sérogroupes les plus fréquemment identifiés, parmi les militaires servant dans la même installation militaire, étaient le séro groupe B (28 %), puis le Y (25 %), et le C (22 %).

Au Royaume-Uni, une étude transversale a été menée à l'université de Nottingham, de septembre 2015 à mars 2016, parmi la première cohorte d'étudiants ciblés par le programme de vaccination (20).

Malgré un taux de couverture vaccinale par le vaccin tétravalent MenACWY de 71 %, le taux de portage des méningocoques a augmenté significativement pendant l'étude, passant de 14 % à la fin de septembre 2015 à 39 % à mi-novembre et à 46 % en mars 2016. Sur les 174 isolats méningococoques, 49 étaient des Men W, 32 Men Y, représentant à eux deux 95 % des isolats durant l'étude (20). Des analyses génomiques plus poussées ont également été réalisées (21).

Il n'y a pas eu de changement significatif du portage de Men Y, mais il a été détecté une rapide augmentation du portage des souches Men W (0,7 % à 8,0 %), colonisées majoritairement par des sérotypes 2a présentant des allèles porA et FHbp qui sont également des allèles présentés par la souche hyperinvasive UK MenW :ST11.

L'augmentation du portage a été expliquée par la promiscuité des étudiants dans les résidences universitaires ou les espaces sociaux des campus universitaires.

Selon les auteurs, ces données suggèrent que la composante W du vaccin tétravalent conjugué n'a pas d'impact significatif sur le portage du MenW ou a un impact d'un niveau inférieur par rapport à la composante Y (20).

2.3 Tolérance

Dans les essais cliniques menés avec le MENVEO, les effets indésirables locaux les plus fréquemment rapportés dans toutes les tranches d'âge, après la vaccination par MENVEO ont été une douleur, un érythème et une induration.

Dans les essais cliniques menés dans la tranche d'âge 2-10 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été : irritabilité, malaise et fièvre.

Dans la tranche d'âge 11-65 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été : céphalées, nausées et fièvre.

Dans les essais cliniques menés avec le NIMENRIX, les effets indésirables locaux les plus fréquemment rapportés, après la vaccination par NIMENRIX, dans toutes les tranches d'âge ont été une douleur, une rougeur et un gonflement.

Dans les essais cliniques menés dans les tranches d'âge 12-23 mois et 2-5 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés, après la vaccination, ont été une irritabilité, une somnolence, une perte d'appétit et une fièvre.

Dans les tranches d'âge 6-10, 11-17 et ≥ 18 ans, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés, après la vaccination, ont été des céphalées, une fatigue, des symptômes gastro-intestinaux et une fièvre.

L'analyse des données internationales de pharmacovigilance, rapportées durant plus de dix années de commercialisation, confirme leur profil de sécurité d'emploi rassurant avec de faibles taux de notification d'effets indésirables (EI) de l'ordre de 55 EI/100 000 doses vendues et de 15 EI graves/100 000.

La nature des EI les plus fréquemment observés ne diffèrent pas de ceux mentionnés dans le RCP de ces vaccins : érythème, œdème ou œdème au site d'injection, céphalées et réaction fébrile. Parmi les EI graves, des fièvres prédominent.

Le risque de survenue d'une réaction anaphylactique et d'un choc anaphylactique demeure exceptionnel avec un taux de notification de l'ordre de 0,8 et de 0,1 par million de doses vendues, respectivement (Source : Rapports périodiques de synthèse de pharmacovigilance, ANSM).

Leur administration est strictement intramusculaire.

Outre l'hypersensibilité, ils ne présentent aucune contre-indication, ni précautions d'emploi spécifiques.

3. Retours d'expériences des campagnes de vaccination locales contre les méningocoques (B et C)

3.1 Campagne de vaccination par le vaccin contre le méningocoque B dans le Beaujolais

Le bulletin épidémiologique hebdomadaire n°30-31 de 2018 a été consacré aux retours d'expériences de l'épidémie d'IIM B (4 cas d'IIM appartenant à un même complexe clonal cc32 rare en France, souche couverte par le vaccin) survenue dans le Beaujolais en 2016 ayant conduit à une campagne de vaccination (22).

En s'appuyant sur une expertise multidisciplinaire et sur l'algorithme de décision, l'ARS a pris, en lien avec Santé publique France, la décision de mener une campagne de vaccination. Les deux points les plus délicats ont été: la définition du territoire et de la population cible, dans un contexte de difficultés d'approvisionnement du vaccin (23).

Le territoire ciblé était constitué de 12 communes et comprenant plus de 13 000 habitants appartenant au même bassin de vie que ceux dont étaient issus les cas d'IIM. Le choix de la cible a pris en compte l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin sur le portage, situant cette campagne dans une stratégie de protection individuelle stricte (24).

La population ciblée était constituée des personnes âgées de 2 mois à 24 ans révolus résidant, travaillant, étant gardées ou scolarisées dans la zone épidémique. Elle couvrait à la fois l'âge des cas survenus et celui où surviennent majoritairement les IIMB, tout en reprenant les recommandations de la vaccination (méningocoque C).

Une surveillance épidémiologique et microbiologique renforcée a également été mise en place. Elle comprenait : un rappel aux professionnels de santé de la nécessité du signalement sans délai, une investigation épidémiologique approfondie autour de chaque signalement pour rechercher d'éventuels liens directs ou indirects entre les cas, un envoi des souches ou prélèvements au CNR pour génotypage en urgence et une transmission des résultats du CNR sans délai à l'ARS et à Santé publique France. Le périmètre de cette surveillance renforcée concernait le département du Rhône et trois départements limitrophes : Ain, Loire et Saône-et-Loire (en lien avec l'ARS Bourgogne-Franche-Comté) (24).

3.1.1 Organisation et enseignements

Les difficultés opérationnelles ont été nombreuses dans le contexte spécifique de cette campagne : vaccin non disponible en officine ne permettant pas la participation des médecins libéraux en début de campagne, interférence avec les congés scolaires retardant la campagne dans les établissements, recours à la réserve sanitaire...(25).

Pour assurer la disponibilité du vaccin tout au long de la campagne, l'ARS a passé sept commandes auprès du laboratoire-fabricant. Le stockage des vaccins a été réalisé par le centre hospitalier le plus proche de la zone épidémique. La Réserve sanitaire mobilisée par l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus, intégré en mai 2016 au sein de Santé publique France), a assuré la livraison des vaccins dans les établissements scolaires dans le respect de la chaîne du froid (glacières électriques puis location d'un véhicule réfrigéré, réfrigérateurs sur les lieux de vaccination).

De multiples possibilités d'accès à la vaccination ont été offertes, impliquant des acteurs diversifiés : milieu pré-scolaire et scolaire (PMI et Éducation nationale), centres de vaccination publics (Comité départemental d'hygiène sociale), ouverture de centres communaux soutenue par la mobilisation de réservistes sanitaires. Les amplitudes horaires de fonctionnement ont été élargies pour un accès en dehors des horaires de travail.

A partir de juin, les médecins libéraux ont pu être mobilisés et le vaccin disponible en officine. L'ARS a passé des conventions avec 12 officines qui ont pu se faire livrer en vaccins par leur grossiste-répartiteur. Un système de bons à deux feuillets (l'un rempli par le pharmacien et le second par le médecin) a permis le remboursement de ces professionnels de santé par l'ARS, à la fois du coût du vaccin et de la consultation de vaccination. Les parents devaient signer le formulaire d'autorisation de vacciner leurs enfants et joindre le carnet de santé. Il leur était également demandé de fournir leur numéro de sécurité sociale pour un remboursement de l'ARS par l'Assurance maladie.

Une communication intense et diversifiée, ciblant à la fois les professionnels de santé et le grand public, a été mise en œuvre, ainsi qu'un suivi renforcé de pharmacovigilance.

Des courriers de l'ARS et *via* l'Union régionale de professionnels de santé (URPS) ont été adressés personnellement aux professionnels de santé (médecins, pharmaciens) du secteur concerné sur la zone épidémique. Des réunions ont été organisées au centre hospitalier pour les équipes hospitalières et à plusieurs reprises sur site, à destination des pharmaciens et médecins libéraux.

Les maires des communes concernées et leurs services ont été sollicités pour aider les écoles à organiser la vaccination, pour l'affichage de flyers et, si possible, la distribution de lettres dans les boîtes aux lettres de leurs administrés. En revanche, les services préfectoraux n'ont pas été impliqués pour faciliter leur mobilisation.

Des questions de prise en charge, l'absence de vaccins dans les cabinets libéraux et la participation d'autres professionnels à la vaccination (pharmaciens), ont cependant impactés la mobilisation des professionnels de santé. Le cadre juridique se révèle en effet actuellement insuffisant.

La dynamique du nombre de vaccins administrés au cours du temps (hors vaccinations scolaires où les dates étaient fixées dans le cadre de l'organisation de la campagne) montre l'importance d'intervenir rapidement dès la diffusion de l'alerte.

L'implication rapide des professionnels de santé du territoire est essentielle dans la dynamique de la campagne, comme relais d'information et comme effecteurs. Toutefois la non-disponibilité du vaccin en officine en début de campagne a certainement limité la possibilité des médecins traitants de vacciner leur patientèle. La participation de médecins hospitaliers (pédiatrie et infectiologie) dès la cellule d'expertise pourrait faciliter le co-portage de la campagne, aux côtés de l'ARS, en direction des médecins libéraux et de la population. En revanche, la population a peu utilisé les centres dédiés communaux armés par la Réserve sanitaire.

3.1.2 Résultats

La campagne de vaccination exceptionnelle a été organisée d'avril à juin 2016.

Sur 4 438 personnes à vacciner résidant dans la zone, 2 038 ont reçu une dose de vaccin BEXSERO®, 1 716 personnes deux doses et 7 enfants trois doses (25).

La couverture vaccinale (CV) obtenue (47 % pour 1 dose, 41 % pour 2 doses) n'a pas été optimale.

Elle variait selon la classe d'âge et la commune de résidence. La CV à deux doses était de 63% pour les 3-11 ans, de 36% pour les 12-15 ans, de 30% pour les 0-3 ans et de 8% pour les 16-24 ans. La CV n'a donc été que de 30% dans la population des moins de 3 ans alors qu'il s'agissait de la tranche d'âge la plus affectée par les IIMB. La difficulté à vacciner les adolescents/adultes jeunes (CV de 8% pour les 16-24 ans) s'est confirmée.

Parmi les enseignements positifs : la vaccination en milieu scolaire s'est avérée efficace, les CV les plus hautes ont été obtenues en milieu scolaire (75% des doses administrées et CV à 63% chez les enfants de 3-11 ans). Les vaccinations dans les 21 établissements scolaires concernés ont été intégralement assurées par les équipes médicales et paramédicales de la PMI et de l'Éducation nationale. Outre la facilitation de l'accès à l'information et à la vaccination pour les familles, les séances de vaccination ont été proposées rapidement après l'alerte.

Les médecins libéraux ont effectué 15% des vaccinations.

Le profil de tolérance du vaccin s'est avéré conforme aux données du résumé des caractéristiques du produit de l'AMM avec principalement des effets locaux ou régionaux (plus de 80% des signalements) et des effets systémiques de type céphalées et fièvre (11%).

3.1.3 Acceptabilité

Une étude psychosociale a été menée afin d'évaluer les déterminants psychosociaux de l'adhésion à la vaccination des personnes et familles concernées et à explorer les freins à la vaccination (26). Cette étude a également permis de déterminer le rôle des professionnels de santé (libéraux et hospitaliers) et des institutions (établissement scolaires, mairies, PMI) dans le processus d'adhésion ou de méfiance. Elle a ciblé les parents et les professionnels de santé, et a également comporté une analyse des outils de communication utilisés lors de la campagne.

Le fait de percevoir le risque d'être infecté et la perception de l'efficacité du vaccin BEXSERO® ont été déterminants dans la décision de vaccination. Le peu de recul sur l'utilisation de ce vaccin limitant la communication, le point-clé apparaît l'aide à la population pour se représenter le risque épidémique.

Il en ressort que la définition du territoire, la stratégie vaccinale adoptée et le choix de la population cible aurait mérité d'être expliquée aux professionnels de santé, aux élus et aux associations de parents d'élèves au plus tôt pour faciliter la compréhension et l'acceptabilité de la campagne. Le périmètre de la zone épidémique a en effet été mal compris par la population du fait d'un décalage entre le vécu du territoire et le ciblage par les décisionnaires.

Côté public, d'une manière globale, cette campagne a été bien perçue, y compris par les personnes n'ayant pas fait vacciner leur enfant. Toutefois, la perception du risque lié au contexte d'épidémie semble avoir manqué aux non-vaccinés. Il est donc indispensable d'aider la population à bien se représenter la situation épidémique pour qu'elle soit motivée à faire vacciner son enfant.

3.2 Campagne de vaccination par le vaccin contre le méningocoque C à Lille (Source : ARS Hauts de France, données non publiées)

En 2010, 5 cas d'IIM à séro groupe C (de clone identique) chez des étudiants ont été déclarés en 5 semaines et avaient conduit à la mise en place d'une campagne de vaccination sur le site du SIUMPS de l'Institut catholique de Lille entre octobre et décembre 2010.

Le taux de couverture vaccinale obtenu était de 32 % mais était apparu très hétérogène avec des facteurs de non adhésion identifiés : éloignement par rapport au centre de vaccination et

date de convocation. La vaccination a été réalisée essentiellement dans les 9 premières semaines de la campagne avec un flux important dans les 2-3 premières semaines. La communication avait été large. La campagne avait été financée par l'ARS.

En 2013, une nouvelle campagne a été organisée et 11 000 étudiants au total avaient été vaccinés.

Le retour d'expérience des campagnes souligne les difficultés à faire passer les messages de prévention auprès de la population spécifique des étudiants malgré une large campagne de communication (mailing spécifique, des informations transmises en milieu scolaire et la distribution de flyers ou d'affiches). Seule la perception du danger immédiat (entourage de cas d'IIM) semble avoir un impact.

L'enjeu identifié est celui de mettre en place l'ensemble des actions associées à la campagne dans des délais raisonnables.

3.3 Campagne de vaccination par les vaccins contre les méningocoques A, C, Y, W en Côte d'Or (Source : CIRE Bourgogne Franche Comté, données non publiées)

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 / 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. Un centre de vaccination a été mis en place sur le campus universitaire avec un appui des partenaires (mobilisation de la réserve sanitaire, CHU Dijon, service universitaire, SSA...) pour la vaccination.

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^e 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.

Entre octobre 2017 et juin 2018, 6 nouveaux cas ont été déclarés dont 5 liés à la souche « UK-2013 ». Parmi eux, 4 étaient rapportés chez des jeunes adultes vivant ou travaillant à Dijon-Genlis sans lien épidémiologique identifié. Avec ces nouveaux cas, le taux d'incidence était comparable au niveau atteint lors du premier épisode épidémique fin 2016 (1,22 / 100 000 habitants dans les bassins de vie de Dijon-Genlis).

En août 2018, une expertise multidisciplinaire a été réunie et a conduit à la décision d'organiser une campagne de vaccination par les vaccins ACWY à destination de 40 000 jeunes de 17 à 24 ans regroupés sur 2 bassins de vie contigus, centrés sur les villes de Dijon et Genlis. Cette campagne a été programmée sur 6 mois et a été financée et organisée par l'ARS. Deux modalités d'accès à la vaccination ont été proposées pour la population cible : par les médecins et pharmaciens libéraux ou la vaccination directe dans le centre du CHU de Dijon ou le centre de prévention et de santé universitaire. La délivrance du vaccin était gratuite.

Le retour d'expérience des campagnes indique que la difficulté majeure à la mise en place de la vaccination est l'identification individuelle des personnes-ciblées. Deux possibilités de vaccination sont offertes : *via* les centres de vaccination départementaux et universitaire d'une part, et

les cabinets de médecine libérale d'autre part. Le parcours vaccinal est alors plus complexe (prescription par le médecin généraliste, dispensation dans les officines participantes, injection par le médecin généraliste) nécessitant 2 consultations pour le patient et un circuit d'approvisionnement particulier (achat des vaccins par l'ARS, mise à disposition par un circuit particulier chez les grossistes-répartiteurs et remboursement des pharmaciens par l'ARS *via* l'URPS).

Est également soulignée l'importance de la médecine générale comme relais d'information et comme professionnel de confiance pour les patients réticent à la vaccination.

La compréhension par l'ensemble des acteurs du choix et de la justification de la population cible (choix des tranches d'âge) est indispensable pour convaincre de l'intérêt de la vaccination.

4. Prise en charge et ventes

4.1 Conditions de prise en charge

4.1.1 Avis de la Commission de la transparence

Tableau 22. Récapitulatif des avis de la Commission de la transparence (CT) relatifs aux vaccins tétravalents

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis CT (motif de l'examen)	SMR	ASMR	Prise en charge
NIMENRIX (vaccin tétravalent A, C, W135 et Y conjugué) GlaxoSmithKline	Enfants (à partir de 12 mois), adolescents et adultes à risque d'exposition	5/12/2012 (inscription collectivités)	Importa nt	ASMR I, de 12 à 23 mois ASMR V, au- delà de 2 ans.	Coll. (JO du 6 février 2013) ²
		3/06/2015 (inscription sécurité sociale)	Importa nt	-	SS (JO du 23 septemb re 2015) ³
	Enfants (à partir de 6 semaines ⁴), adolescents et adultes à risque d'exposition	Déposé - non examiné (extension d'indication)	-	-	-
MENVEO (vaccin tétravalent A, C, Y, W135 conjugué) Novartis Vaccines and Diagnostics	Enfants (à partir de 11 ans), adolescents et adultes à risque d'exposition	1/12/2010 (inscription collectivités)	Importa nt	ASMR V par rapport à MENCEVAX	Coll. (JO du 6 février 2013) ⁹
		08/01/2014 (extension d'indication)		ASMR V dans la prévention des IIM	
	Enfants (à partir de 2 ans)	3/06/2015 (inscription sécurité sociale)	Importa nt	-	SS (JO du 23 septemb re 2015) ¹⁰

² Arrêté du 1^{er} février 2013 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Journal Officiel 2013;6 février.

³ Arrêté du 15 septembre 2015 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. Journal Officiel 2015;23 septembre.

⁴ Nourrissons à partir de 6 à 12 semaines : Le schéma vaccinal recommandé comprend trois doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination destinée aux nourrissons comprend deux doses, la première étant administrée à partir de l'âge de 6 semaines en respectant un intervalle de 2 mois entre les deux doses. Il est recommandé d'administrer la troisième dose (de rappel) à l'âge de 12 mois.

1) Recommandations de prise en charge :

La Commission de la transparence (CT) estime que le remboursement aux assurés sociaux des vaccins méningococciques tétravalents est justifié chez les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque.

Par ailleurs, elle rappelle que :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R.4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées »
- le recours à la vaccination chez les sujets exposés transitoirement du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, W135 ou Y est une décision qui revient aux autorités régionales ou nationales et relève d'une prise en charge par les Agences régionales de santé (ARS) au titre de la lutte contre les épidémies.

En conséquence, la Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM 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 méningocoque (sujets porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, sujets porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques).

2) Taux de remboursement proposé : 65 %

3) Prix public TTC : 43,95 euros pour les deux vaccins.

4.1.2 Remboursement des prophylaxies selon l'instruction N° DGS/SP/2018/163

Les mesures de remboursement prévues et décrites dans l'instruction N° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 (1) relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque ne concernent que les personnes ayant été identifiées par l'ARS comme sujets contacts d'un cas d'IIM devant bénéficier de la prophylaxie. Dans le cadre de la prophylaxie autour d'un cas d'IIM, la vaccination des sujets contacts est prise en charge par les ARS au titre de la lutte contre les épidémies.

Le remboursement de la vaccination dans les autres situations inhabituelles (cas groupés, épidémies, hyperendémies) ne sont actuellement pas prévues dans cette instruction.

4.2 Evolution des ventes

Les données de vente issues du Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (GERS - ville et hôpital) pour les deux vaccins sont présentées dans le tableau 23 :

Tableau 23. Données de ventes des vaccins méningocoques tétravalents – source : GERS

VILLE		Date inscription			unités				
Libelle CIP			Taux SS	Liste	2014	2015	2016	2017	2018 (sept)
NIMENRIX INJ FL+SRG 1 A/2AIG	06/09/2015	65	1		11 501	13 390	7 845	28 599	34 161
MENVEO INJ FL+FL 1	27/09/2015	65	1		3 390	4 353	17 473	13 626	5 467
HOPITAL		Date inscription			unités				
Libelle UCD					2014	2015	2016	2017	2018 (août)
NIMENRIX INJ FL+SRG A/2AIG	07/02/2013				3 854	2523	110 185	124 214	76 789
MENVEO INJ FL+FL	08/02/2012				101 744	71 583	2 900	6 397	2 651

5. Conclusions et recommandations

Dans le cadre de la saisine de la Direction générale de la santé portant sur la vaccination contre les infections invasives à méningocoques (IIM) de séro groupe W avec un vaccin tétravalent, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'épidémiologie des IIM de séro groupe W en France mettant en évidence :
 - une augmentation récente du nombre de cas d'IIM à séro groupe W (19 cas en 2014, 32 en 2015, 45 en 2016, 73 cas en 2017), associée à l'émergence et l'expansion depuis 2015 d'un nouveau variant virulent et épidémiogène du séro groupe W (souche ST11-« UK-2013 ») ayant conduit à des infections invasives sévères, dont des formes atypiques et associées à une létalité élevée (32 % parmi les cas « UK-2013 » en 2017) ;
 - un taux d'incidence (taux de déclaration) de 0,12 cas d'IIM W pour 100 000 personnes entre le 1^{er} juillet 2017 et le 30 juin 2018, avec une inflexion de l'incidence marquée en 2018 par rapport aux années précédentes, et des situations d'augmentation d'incidence qui restent limitées géographiquement à certaines régions de France (2018 : Bourgogne Franche Comté, Auvergne-Rhône-Alpes).
- L'épidémiologie des IIM de séro groupe W dans certains pays européens (Royaume-Uni et Pays-Bas) ayant conduit à des modifications des calendriers vaccinaux et à l'introduction d'une vaccination en population générale par les vaccins anti-méningocoques tétravalents (en remplacement des vaccins monovalents contre le méningocoque C), mais avec des taux d'incidence nettement supérieurs à ceux observés en France (0,5 pour 100 000 aux Pays-Bas et 0,35 pour 100 000 en Angleterre lors de la décision sur l'introduction des vaccins tétravalents dans les calendriers vaccinaux) ;
- Les nouvelles données d'immunogénicité disponibles avec les vaccins tétravalents (durée de protection, nouvelles tranches d'âge), mais le peu de recul encore disponible en termes d'efficacité clinique et d'impact sur l'acquisition du portage dans les pays ayant mis en œuvre largement la vaccination par les vaccins tétravalents ;
- La bonne tolérance des vaccins tétravalents disponibles sur le marché français ;
- Les retours d'expériences des précédentes campagnes de vaccination locales organisées en région (IIM B dans le Beaujolais, IIM C à Lille, IIM W à Dijon) en termes de mise en œuvre, de difficultés rencontrées y compris de prise en charge, d'acceptabilité et de taux de couverture atteints.

Ainsi, au terme de son évaluation et reconnaissant l'intérêt d'établir des préconisations rapides dans les situations d'hyperendémicité, la HAS considère que :

- Le nombre encore limité de cas groupés d'IIM W déclarés dans certaines régions de France et l'évolution rapide des souches invasives circulant en France et de la distribution des cas d'IIM par classe d'âge ne permettent pas d'identifier des critères justifiant d'emblée le recours à des actions locales de vaccinations avec les vaccins tétravalents ;
- La survenue de foyers de cas nécessite, dans les circonstances définies ci-après, l'expertise au cas par cas d'une cellule d'expertise pour justifier ou non la mise en œuvre d'actions locales de vaccination, conformément à l'instruction N° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque ;

- L'évolution épidémiologique des IIM en France, en termes de répartition des sérogroupes et des tranches d'âge concernées, justifie l'intérêt de réévaluer prochainement la stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques dans leur globalité (programme de travail 2019 de la HAS).

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.**

La zone géographique à considérer reste à déterminer par les acteurs locaux (ARS, CIRE, élus locaux) avec l'appui de Santé publique France. Elle doit néanmoins être définie comme la zone géographique la plus petite qui englobe l'ensemble des cas déclarés et qui a du sens en termes de démographie et de flux de population (ex : résidence, pôle d'attraction urbaine, scolarisation...) en fonction des caractéristiques des cas (notamment de l'âge).

Ces critères devront être actualisés en fonction de l'évolution épidémiologique constatée.

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 : nombre de cas et taux d'incidence d'IIM de séro-groupe W déclarés dans le périmètre géographique et comparaison avec l'attendu (historique et comparaison avec le taux national) ; localisation et liens épidémiologiques entre les cas ; cinétique/dynamique de survenue des cas ; tranches d'âge affectées (âge de survenue des cas et âge habituel de survenue de la maladie) et éventuel *shift* dans les tranches d'âge ;
- des critères cliniques : formes cliniques des IIM tenant compte de leur caractère atypique ou non, de leur sévérité, de la létalité ou de la fréquence du *purpura fulminans* ;
- des critères microbiologiques : prise en compte du type de souche impliquée et de l'appartenance des souches aux complexes clonaux hyper-invasifs et épidémiques.

L'analyse de ces critères doit permettre de justifier ou non la nécessité de conduire une campagne de vaccination exceptionnelle et de définir les tranches d'âge et la zone géographique à cibler.

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 (secteur libéral, centres de vaccinations polyvalents, établissements de santé, services médicaux de l'Education Nationale, services de santé universitaire, services de prévention et de

santé, centres de protection maternelle et infantile, etc.) **entourant la mise en œuvre opérationnelle et le financement d'une campagne de vaccination locale** dans le cadre du Schéma régional de vaccination exceptionnelle (SRVE) ou du Programme régional d'amélioration de la vaccination (PRAVA) pour faciliter une organisation rapide, voire en urgence, de telles campagnes dans les suites de la survenue des cas.

En particulier, le financement de la campagne et le circuit de mise à disposition des vaccins méritent d'être établis en amont par l'ARS avec les partenaires impliqués dont les structures régionales et départementales de l'Assurance maladie et les unions régionales des professionnels de santé (URPS) ou les ordres professionnels. Le financement de ces campagnes en situations inhabituelles impliquant plus d'un cas d'IIM (cas groupés, épidémies ou situations d'hyperendémie) en dehors de la prophylaxie des sujets contacts n'est à l'heure actuelle pas prévu par l'instruction ministérielle et mérite donc d'être précisé afin de **garantir une prise en charge sans avance de frais pour les personnes éligibles à la campagne**.

Ces éléments justifient donc une adaptation de la recommandation au remboursement des vaccins concernés par la Commission de la Transparence de la HAS, ainsi qu'une adaptation des conditions de financement telles que prévues par l'instruction n° DGS/SP/2018/163 dans les situations inhabituelles impliquant plus d'un cas d'IIM (cas groupés, épidémies ou situations d'hyperendémie).

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).

Une attention particulière doit être portée à maintenir une traçabilité du numéro de lot des vaccins administrés et au suivi renforcé des déclarations de pharmacovigilance dans ces circonstances.

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.

Cette information doit rappeler les circonstances exceptionnelles de la campagne de vaccination, la nécessité de se faire vacciner pour soi et pour les personnes les plus fragiles et qui ne peuvent pas bénéficier de la vaccination (nourrissons de moins de 6 semaines), afin de réduire le risque pour la population au sein de la zone géographique donnée, la bonne tolérance des vaccins recommandés.

Annexe 1. Saisine de la DGS


MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

PRESIDENCE
Courrier reçu le,
20 MARS 2018
Enreg n° **M5**
REÇU LE

DIRECTION
à Paris, le **12 MARS 2018**

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
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

Page n° : DCSPSP1/SP1/SP1/17-001006

DEMESP - SEESP
Courrier arrivé le
20 MARS 2018
N° : **2018 007**
Transmis à **CRP OS 12 00**

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 Neisser), suivie d'un rappel à l'âge de 12 mois. Cette vaccination est obligatoire depuis le 1^{er} 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 révolus ;
 - 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 dernières 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 érait 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 Jean-François ALONSO

Annexe 2. Recherche documentaire

Une revue non systématique de la littérature sur l'impact de la vaccination par les vaccins tétravalents contre le méningocoque a été effectuée à partir de la base bibliographique Medline sur la période de 2011 à 2018 avec les mots clés suivants:

"Meningococcal Infections"[Mesh] OR "Meningitis, Meningococcal"[Mesh] OR "Neisseria meningitidis, Serogroup W-135"[Mesh] OR "meningococcal disease" OR "invasive meningococcal" OR MenACWY OR "meningococcal ACWY"

AND

Conjugate vaccine OR quadrivalent vaccine OR Quadrivalent Meningococcal Vaccine OR ACWY vaccination OR serogroup w vaccination

La recherche documentaire a également été menée à partir de la consultation des rapports d'organisations nationales et internationales et de sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié. Ainsi que les bibliographies des articles et documents consultés.

Les mots clefs principaux recherchés ont été :

Invasive meningococcal ; MenACWY vaccination ; meningococcal ACWY vaccination; meningococcal ACWY immunization programme; meningococcal serogroup W vaccination; meningococcal ACWY serogroup W vaccination; targeted ACWY vaccination; targeted serogroup W vaccination; quadrivalent meningococcal conjugate vaccine; campagne vaccination; campagne vaccinale

Seuls les articles en français et en anglais ont été retenus.

Annexe 3. Listes des tableaux et des graphiques

Tableau 1. Nombre de décès et létalité associés aux IIM par séro groupe au cours des deux dernières saisons en France (source : Données Santé publique France)	11
Tableau 2. Nombre de décès et létalité associés aux IIM W par classe d'âge au cours des trois dernières saisons en France (source : Données Santé publique France)	12
Tableau 3. Données de persistance à 5 ans chez les enfants en bas-âge âgés de 12 à 23 mois au moment de la vaccination (essai MenACWY-TT-032 ; extension de l'étude 027) d'après le RCP de NIMENRIX®, 2012	17
Tableau 4. Données de persistance à 32, 44, 56 et 68 mois chez des enfants âgés de 2 à 10 ans au moment de la vaccination (essai MenACWY-TT-088 ; extension de l'étude 081) d'après le RCP de NIMENRIX®, 2012	18
Tableau 5. Données de persistance à 5 ans (rSBA*) chez les adolescents âgés de 11 à 17 ans lors de la vaccination (essai MenACWY-TT-043 ; extension de l'étude 036) d'après le RCP de NIMENRIX®, 2012	19
Tableau 6. Données à 1 mois post-vaccination (essai MenACWY-TT-052) et persistance à 5 ans (hSBA*) après la vaccination (essai MenACWY-TT-059) chez des adolescents et des adultes âgés de 11 à 25 ans d'après le RCP de NIMENRIX®, 2012.....	21
Tableau 7. Réponse en anticorps bactéricides (rSBA*) chez les nourrissons après deux doses administrées à 2 mois d'intervalle et après une dose de rappel à 12 mois (essai MenACWY-TT-083) d'après le RCP de NIMENRIX®, 2012.....	22
Tableau 8. Etude V59P13 : pourcentage de sujets ayant une réponse en anticorps par séro groupe et tranche d'âge en <i>per protocole</i> (n=3 393) d'après le RCP de MENVEO®, 2010	24
Tableau 9. Etude V59P20 : réponse vaccinale (hSBA) à J28 chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et de 6 à 10 ans - Population PP d'après le RCP de MENVEO®, 2010	24
Tableau 10. Etude V59P10 : réponse vaccinale (hSBA) à J28 chez les enfants âgés de 2 à 10 ans - Population PP d'après le RCP de MENVEO®, 2010.....	25
Tableau 11. 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.....	25
Tableau 12. 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.....	26
Tableau 13. 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	28
Tableau 14. 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	29
Tableau 15. Immunogénicité d'une dose de Menveo et d'ACWY-PS un mois après la vaccination chez les sujets âgés de 56 à 65 ans d'après le RCP de MENVEO®, 2010	30
Tableau 16. Pourcentage de participants avec une nouvelle acquisition de portage pharyngé à 3,5 ou 11 mois après une 2 ^e dose de BEXSERO (portage pharyngé, individus disposant des 6 prélèvements) d'après Read <i>et al.</i> , 2014	33
Tableau 17. Prévalence du portage pharyngé de méningocoques de type capsulaire B dans les groupes BEXSERO et contrôle et de méningocoques de sérogroupe A, C, W, ou Y (combinés) dans le groupe MENVEO et contrôle (critères de jugement principaux ; analyse dans la population ITT modifiée) d'après Read <i>et al.</i> , 2014.....	33

Tableau 18. Odds ratios (estimés à partir du modèle d'équations d'estimation généralisées) de la prévalence du portage de <i>Neisseria meningitidis</i> dans le groupe MENVEO et le groupes contrôle à toutes les visites effectuées 2 mois après une dose de vaccin (visites 3 à 6 ; population ITT modifiée) d'après Read <i>et al.</i> , 2014	34
Tableau 19. Pourcentage d'individus avec une nouvelle acquisition du portage pharyngé à 2, 4, 6, ou 12 mois après la première dose ou à 1, 3, 5, ou 11 mois après la seconde vaccination par MENVEO ou le placebo <i>versus</i> les groupes contrôles (portage pharyngé ; individus disposant des 6 prélèvements) d'après Read <i>et al.</i> , 2014	34
Tableau 20. Pourcentage de sujets avec portage des types capsulaires de groupe B, stratifié selon le titre hSBA pré-vaccinal <4 et ≥4 contre les souches de sérogroup B test à l'inclusion (Jour 1), 1 mois après la première vaccination (Mois 1), et 1, 3, 5, et 11 mois après la seconde vaccination/injection (Mois 2, 4, 6 et 12, respectivement) dans les groupe BESXERO et contrôle et pourcentage de sujets avec portage des souches de sérogroupes CWY stratifié par titre hSBA <8 pré-vaccinal et ≥ 8 contre le séro groupe C ou le séro groupe Y à l'inclusion (Jour 1), 1 mois après la première vaccination (Mois 1), et 1, 3, 5, et 11 mois après la seconde vaccination/injection (Mois 2, 4, 6 et 12, respectivement) dans les groupe BESXERO et contrôle d'après Read <i>et al.</i> , 2017	35
Tableau 21. Récapitulatif des avis de la Commission de la transparence (CT) relatifs aux vaccins tétravalents.....	44
Tableau 22: Données de ventes des vaccins méningocoques tétravalents - source: GERS	46
Graphique 1. Evolution du nombre de cas d'IIM W déclarées en France par saison épidémiologique (source : Données de déclaration Santé publique France et CNR des méningocoques et <i>Haemophilus influenzae</i>).....	9
Graphique 2. Evolution du nombre de cas d'IIM par séro groupe déclarés en France par saison épidémiologique (source: Données de déclaration Santé publique France et CNR des méningocoques et <i>Haemophilus influenzae</i>)	10
Graphique 3. Evolution du nombre de cas d'IIM W déclarés par classe d'âge de 2014 à 2018 en France (Source : Données Santé publique France)	10
Graphique 4. Evolution du taux de notification d'IIM W par classe d'âge de 2014 à 2018 en France (Source : Données Santé publique France).....	11
Graphique 5. Evolution de l'incidence des IIM W rapportés en Angleterre et aux Pays-Bas de 2009 à 2017 d'après Knol <i>et al.</i> , 2017	13
Graphique 6. Evolution du nombre de cas d'IIM W rapportés en Angleterre et en France de 2009 à 2017 (Source : Données Santé publique France)	14

Références

1. Direction générale de la santé. Instruction n° DGS/SP/2018/163 du 27 juillet 2018 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2018. <http://circulaire.legifrance.gouv.fr/index.php?action=afficherCirculaire&hit=1&r=43909>
2. Santé publique France, Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae*. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoque du séro groupe W en France. Point au 31 décembre 2017. Données de la déclaration obligatoire et du Centre national de référence des méningocoques et *Haemophilus influenzae*. Saint-Maurice: SpF; 2018. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Actualite>
3. Bassi C, Taha M, Merle C, Hong E, Lévy-Bruhl D, Barret A, *et al*. A cluster of invasive meningococcal disease (IMD) caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W among university students, France, february to may 2017. *Euro Surveill* 2017;22(28).
4. Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill* 2015;20(28).
5. 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).
6. 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.
7. 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.
8. 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. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136895/anx_136895_fr.pdf
9. Agence européenne des médicaments. Menveo, poudre et solution pour solution injectable. Vaccin méningococcique des groupes A, C, W135 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
10. Haute Autorité de Santé. NIMENRIX, poudre et solvant pour solution injectable. Vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W135 et Y. B/1 flacon en verre et 1 seringue préremplie en verre avec 2 aiguilles (CIP : 34009 222 539 3 0) B/1 flacon en verre et 1 seringue préremplie en verre (CIP : 34009 222 537 0 1). Avis de la Commission de la transparence du 3 juin 2015. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2041961/fr/nimenrix-vaccins-meningococciques-a-c-w135-et-y-conjugues
11. Haute Autorité de Santé. MENVEO, poudre et solution pour solution injectable. Vaccin méningococcique des groupes A, C, W-135 et Y conjugué. B/1 flacon en verre de poudre et 1 flacon en verre de solution (CIP : 34009 217 029 0 3). Avis de la Commission de la transparence du 3 juin 2015. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2041931/fr/menveo-vaccins-meningococciques-a-c-w135-et-y-conjugues
12. MacNeil JR, Cohn AC, Zell ER, Schmink S, Miller E, Clark T, *et al*. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(6):451-5.
13. 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).
14. Public Health England. Vaccine coverage estimates for the school based meningococcal ACWY (MenACWY) adolescent vaccination programme in England, to 31 august 2017. *Health Protection Report* 2018;12(3).
15. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting on 01 february

2017, Skipton House, 80 London Rd, London.
London: JCVI; 2017.

<https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtusir2tc/file/229171795849>

16. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza M, Beebeejaun 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.

17. 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.

18. 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.

19. Korzeniewski K, Skoczyńska A, Guzek A, Konior M, Chciałowski A, Waśko I, *et al.* Effectiveness of immunoprophylaxis in suppressing carriage of *Neisseria Meningitidis* in the military environment. *Adv Exp Med Biol* 2015;836:19-28.

20. 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.

21. 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.

22. Floret D, Durand AM, Thabuis A, Tararbit K, Taha MK, Parent du Châtelet I, *et al.* Epidémie d'infections invasives à méningocoque B dans le Beaujolais (Rhône), 2016. *Bull Epidémiol Hebdo* 2018;(30-31).

23. Floret D, Durand AM. Campagne de vaccination par le vaccin Bexsero® dans le nord du Rhône : une première riche en enseignements [éditorial]. *Bull Epidémiol Hebdo* 2018;(30-31):612-3.

24. Thabuis A, Tararbit K, Taha MK, Parent du Châtelet I, Dejour Salamanca D, Spaccaferri G. Epidémie d'infections invasives à méningocoque B dans le Beaujolais (Rhône), 2016 : de l'alerte à la prise de décision de vaccination. *Bull Epidémiol Hebdo* 2018;(30-31):614-9.

25. Dejour Salamanca D, Tararbit K, Prévosto F, Imler-Weber F, Lagrange C, Michelland F, *et al.* Epidémie d'infections invasives à méningocoque B dans le Beaujolais (Rhône), 2016 : organisation de la vaccination et résultats. *Bull Epidémiol Hebdo* 2018;(30-31):620-7.

26. Bigot M, Martinez F. Etude psychosociale sur les freins et leviers à la vaccination en contexte d'épidémie d'infections invasives à méningocoque B, Beaujolais (Rhône), 2016. *Bull Epidémiol Hebdo* 2018;(30-31):628-34.

Participants

► L'équipe

Ce travail a été coordonné dans le service évaluation économique et de santé publique par Mme Laura ZANETTI, sous la direction du Dr Olivier SCEMAMA et de Mme Catherine RUMEAU-PICHON.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Mr Aurélien DANCOISNE, documentaliste, et Mme Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Sabrina MISSOUR.

► Groupe de travail

- Anne-Sophie Barret, Santé Publique France
- Anne Capron, Agence régionale de santé, Hauts-de-France
- François Clinard, Cire Bourgogne-Franche-Comté
- Martine Daron, Agence régionale de santé, Normandie
- Stéphane Erouart, Agence régionale de santé, Normandie
- Daniel Lévy-Bruhl Santé Publique France
- Daniel Floret, Pédiatre
- Emmanuel Grimprel, Pédiatre
- Alexis Jacquet, Agence nationale de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
- Rémi Pécault-Charby, Caisse national d'assurance maladie
- Catherine Rumeau-Pichon, Haute Autorité de santé
- Olivier Scemama, Haute Autorité de santé
- Sydney Sebban, Pédiatre
- Guillaume Spaccaferri, Cire Auvergne-Rhône-Alpes
- Muhamed-Kheir Taha, Centre national de références des méningocoques, Institut Pasteur
- Laura Zanetti, Haute Autorité de santé

Remerciements

La HAS remercie l'ensemble des experts de la Commission technique des vaccinations ayant accepté de participer au groupe thématique et chacun des experts ayant accepté de participer au groupe thématique et en particulier la collaboration des Agences Régionales de Santé Normandie et des Hauts-de-France ainsi que les Cellules d'intervention en région de Bourgogne-Franche-Comté et d'Auvergne-Rhône-Alpes.

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr