

## AVIS

### relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX® et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués

12 juillet 2012

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi le 9 février 2012 par le Directeur général de la santé afin que, sur la base des données épidémiologiques nationales et internationales sur les infections invasives à méningocoque (IIM) et des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il émette un avis sur :

- l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX® ;
- la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués NIMENRIX® et MENVEO®, par rapport au vaccin méningococcique tétravalent non conjugué MENCEVAX®.

Le vaccin tétravalent A, C, Y, W135 NIMENRIX® a obtenu le 20 avril 2012 une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne avec pour indication « l'immunisation active des sujets à partir de 12 mois contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W135 et Y » [1]. Le schéma recommandé comporte l'administration d'une seule dose.

Le vaccin tétravalent A, C, Y, W135 MENVEO® a obtenu le 15 mars 2010 une AMM européenne pour « l'immunisation active des adolescents (âgés de plus de 11 ans) et les adultes à risque d'exposition à *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, W135 et Y, pour prévenir la maladie invasive ». Le vaccin MENVEO® a obtenu le 24 avril 2012 une extension de son AMM européenne aux enfants de 2 à 10 ans [2,3]. Le schéma recommandé comporte l'administration d'une seule dose.

Le groupe de travail du Comité technique des vaccinations a analysé les données épidémiologiques récentes concernant les infections invasives à méningocoque en France et les données disponibles concernant l'immunogénicité et la tolérance des vaccins méningococciques tétravalents conjugués A, C, Y, W135 MENVEO® et NIMENRIX® ainsi que celles concernant l'hyporéactivité immunologique observée avec les vaccins polysidiques non conjugués. A la suite de ces travaux, un rapport joint à cet avis a été élaboré dont les principales conclusions sont les suivantes :

#### 1. Situation épidémiologique des infections invasives méningococciques

Dans le monde, l'épidémiologie des IIM varie selon les périodes et les zones géographiques. Le séro groupe A prédomine en Afrique où il est hyperendémique (fortes épidémies dans la zone de savane-sahel subsaharienne), il a été également responsable d'épidémies en Asie. L'introduction progressive d'un vaccin conjugué contre le séro groupe A dans la ceinture de la méningite en Afrique, devrait interrompre les épidémies cycliques dans les années futures. Les sérogroupes B et C prédominent dans les Amériques et en Europe où ils sont à l'origine de cas sporadiques et de petites bouffées épidémiques. Les autres sérogroupes restent minoritaires dans le monde. Cependant, le séro groupe Y s'est implanté de façon endémique en Amérique du Nord (Etats-Unis

et Canada). Le sérotype W135 a été responsable d'épidémies en Arabie saoudite (pèlerinage de la Mecque) et en Afrique (Niger, Burkina Faso). Les épidémies survenues début 2012 en Afrique subsaharienne ont été principalement dues au sérotype W135 (source : OMS). Le sérotype X est présent depuis les années 90 en Afrique avec des poussées épidémiques récentes (Niger, Kenya et Ouganda).

En France, l'incidence globale des IIM a diminué régulièrement depuis le dernier pic de 2003, passant de 1,6/100 000 en 2003 à 0,9/100 000 en 2010 (incidence corrigée pour la sous-notification).

- Les sérotypes B et C prédominent nettement et représentent respectivement 64 % et 28 % des cas sur les vingt-cinq dernières années. En 2011, les sérotypes B et C ont totalisé respectivement 395 et 84 cas.
- Le sérotype W135 circule en France à minima et sous la forme uniquement de cas sporadiques (14 cas déclarés en 2011). Cependant, une augmentation a été observée début 2012 due en partie à des cas importés ou possiblement liés à des porteurs asymptomatiques rentrant d'Afrique de l'Ouest.
- Le sérotype Y circule également à bas bruit mais a récemment augmenté et représentait 8 % des IIM de sérotype connu (soit 45 cas) en 2011.
- Sur la période 2005-2011, les sérotypes W135 et Y représentent à eux deux 31 % des cas survenus chez les sujets de 60 ans et plus (avec 121 cas sur la période, soit 17 cas par année en moyenne) et sont associés à une mortalité élevée, comparable à celle du sérotype C (15%).
- Le sérotype A est exceptionnellement retrouvé au cours d'IIM en France.

## 2. Vaccins méningococciques disponibles en France

Les vaccins méningococciques actuellement disponibles sont composés du polysaccharide purifié de la capsule bactérienne. La capsule jouant un rôle important dans la résistance à l'activité bactéricide du sérum et à la phagocytose, la capacité de l'hôte à produire des anticorps spécifiques bactéricides contre les polysaccharides capsulaires est essentielle dans la défense contre le méningocoque. 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.

### - Les vaccins non conjugués sont :

- Vaccin méningococcique A+C® polysaccharidique (Sanofi Pasteur MSD)
- MENCEVAX® : vaccin tétravalent ACYW135 (GlaxoSmithKline)

### - Les vaccins conjugués monovalents C sont :

- MENINGITEC® : contenant 10 µg d'oligosaccharide de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérotype C conjugué à la protéine CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (Pfizer Holding France) ;
- MENJUGATE KIT® : contenant 10 µg d'oligosaccharide de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérotype C conjugué à la protéine CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (Novartis Vaccines and Diagnostics SRL) ;
- NEISVAC® : contenant 10 µg de polysaccharide (de-O-acétylé) de *Neisseria meningitidis* (souche C11) sérotype C conjugué à l'anatoxine tétanique (Baxter SAS).

- **Les vaccins conjugués tétravalents A, C, Y, W135** sont :

- NIMENRIX® (GlaxoSmithKline) : contenant 5 µg de chaque polyside conjugué à l'anatoxine tétanique ;
- MENVEO® (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*.

Il n'y a pas de vaccin méningococcique polysidique actuellement disponible dirigé contre les méningocoques de séro groupe B.

### 3. Caractéristiques immunologiques de la réponse aux vaccins conjugués et non conjugués

Les polysides capsulaires sont des antigènes thymo-indépendants qui sont faiblement immunogènes chez les nourrissons jusqu'à l'âge de 18-21 mois (type TI-2). Ainsi, chez le nourrisson, la réponse primaire induite par les vaccins polysidiques non conjugués est peu intense et de courte durée. Par ailleurs, leur administration itérative ne produit pas d'effet rappel secondaire mais, au contraire, expose au risque d'hyporéactivité immunologique [4].

A l'opposé, les vaccins polysidiques conjugués sont immunogènes dès les premiers mois de vie, entraînant une montée importante des anticorps au cours d'une réaction primaire et permettent lors d'injections itératives l'obtention d'un effet rappel grâce à la mise en place d'une immunité mémoire. Par ailleurs, les vaccinations itératives augmentent le ratio IgG/IgM et élèvent les taux d'IgG1 et 2 (l'isotype IgG2 est considéré comme l'immunoglobuline la plus efficace/active contre certains polysides). La conjugaison protéique permet d'augmenter la maturation d'avidité des anticorps après la vaccination primaire et le rappel. Enfin, les vaccins conjugués n'entraînent pas d'hyporéactivité après l'administration répétée du vaccin [4, 5].

L'hyporéactivité (ou tolérance immunitaire) est l'incapacité de l'individu à développer, après une dose rappel de vaccination, une réponse immunitaire d'une amplitude égale ou supérieure à la réponse qui a été induite après la primo-vaccination. Ce phénomène a été observé après des doses répétées de certains vaccins polysidiques, dirigés notamment contre le méningocoque du séro groupe C (quel que soit l'âge du sujet vacciné). Ce phénomène est particulièrement observé lors des vaccinations répétées avec des intervalles rapprochés (< 1 an). Le mécanisme invoqué n'est pas univoque et ferait intervenir :

- la longue persistance du polyside capsulaire purifié (en particulier après une dose importante, 50 µg, de vaccin non conjugué) ;
- la différenciation finale des cellules B mémoires (acquise par le vaccin conjugué) en plasmocytes sans possibilité de remplacer ces cellules mémoires.

Bien que les implications cliniques n'aient pas été étudiées, il existe néanmoins un risque théorique de susceptibilité accrue aux infections invasives à méningocoque (IIM) lorsque l'hyporéactivité se produit. Le risque clinique pourrait en théorie être plus grand lorsque l'exposition récurrente aux bactéries pathogènes est plus probable (Niveau 3)<sup>1</sup>.

### 4. Données disponibles d'immunogénicité et de tolérance des vaccins Menveo® et Nimenrix®

#### ➤ Vaccin NIMENRIX®

L'immunogénicité du vaccin NIMENRIX® a été comparée à celle du vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX® au cours de quatre études effectuées chez des sujets âgés de 2 à 55 ans (1 dose). De façon systématique, la non-infériorité du vaccin NIMENRIX® a été démontrée vis-à-vis du comparateur non conjugué. De même, la réponse vaccinale (MGT) est significativement supérieure avec le vaccin conjugué pour les quatre valences A, C, Y et W135 (Niveau 1).

L'immunogénicité du vaccin NIMENRIX® vis-à-vis de la valence C a également été comparée à celle des vaccins monovalents C conjugués MENINGITEC® et MENJUGATE®. La réponse

<sup>1</sup> Cf. Tableau récapitulatif des niveaux de preuves scientifiques et des grades figurant en annexe de cet avis.

vaccinale (% de séroprotection et MGT) au NIMENRIX® est significativement supérieure à celle obtenue avec le vaccin MENINGITEC® (Niveau 1). A l'opposé, le vaccin MENJUGATE® induit une réponse vaccinale (% de séroprotection) comparable mais les MGT sont supérieures à celles obtenues avec le vaccin NIMENRIX®. Aucune donnée comparative n'est disponible avec le vaccin NEISVAC®.

L'immunogénicité du vaccin NIMENRIX® a été comparée à celle du vaccin tétravalent conjugué MENACTRA® (commercialisé aux Etats-Unis). La réponse vaccinale à 1 mois (% de séroprotection) est significativement plus forte avec le vaccin NIMENRIX® pour les valences A, W135 et Y. La réponse vaccinale est comparable entre les deux vaccins pour la valence C. Aucune donnée comparative n'est disponible avec le vaccin MENVEO®.

La persistance des anticorps a été évaluée à 1 et 2 ans post vaccination (1 dose). Une baisse progressive et continue de la réponse vaccinale est observée pour les quatre antigènes avec toutefois la persistance de taux élevés de séroprotection et des MGT élevées pour toutes les valences à l'exception de l'antigène A.

Une réponse mémoire a été démontrée à la suite de l'administration d'une dose réduite (1/5<sup>e</sup>) de vaccin polysidique tétravalent non conjugué MENCEVAX® chez 240 enfants ayant reçu 15 mois plus tôt une dose de vaccin NIMENRIX® entre 1 et 2 ans (*toddlers*).

Une étude a évalué la réponse vaccinale au NIMENRIX® 30 à 42 mois après une vaccination avec le vaccin tétravalent polysidique non conjugué MENCEVAX® chez 243 enfants, adolescents et adultes d'âge compris entre 4,5 et 34 ans. Un phénomène d'hyporéactivité immunologique a été montré pour les quatre antigènes qui s'est traduit par une baisse significative des MGT mais sans répercussion sur les taux de séroprotection.

L'immunogénicité du vaccin NIMENRIX® a été évaluée en co-administration avec les vaccins suivants : TWINRIX®, PRIORIX TETRA®, INFANRIX HEXA® (rappel), SYNFLORIX® et FLUARIX®. Lorsque le rappel de vaccin INFANRIX HEXA® est effectué un mois avant le NIMENRIX®, la réponse vaccinale de ce dernier est réduite de façon significative au regard des MGT pour les quatre antigènes. Toutefois, les taux de séroprotection restent comparables. Ce phénomène n'est pas observé si la vaccination de rappel par INFANRIX HEXA® est effectuée après la vaccination avec le NIMENRIX®. Une interférence immune est observée lors de la co-administration avec le vaccin grippal FLUARIX®, avec une baisse significative de la réponse vaccinale en MGT pour les valences A et C, mais non significative pour les taux de séroprotection. Pour les autres co-administrations, aucun phénomène d'interférence n'a été observé.

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

Les données de tolérance disponibles extraites des dossiers cliniques réunissent plus de 7 300 sujets vaccinés avec une dose de NIMENRIX®. Le profil de tolérance locale et générale observé avec le vaccin NIMENRIX® peut être considéré comme acceptable.

L'analyse des données de tolérance générale du vaccin NIMENRIX® montre une augmentation de la fréquence de certains symptômes généraux par comparaison avec les vaccins monovalents C conjugués MENINGITEC® et MENJUGATE® et le vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX® (Niveau 1).

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

#### ➤ Vaccin MENVEO®

L'immunogénicité du vaccin MENVEO® a été comparée à celle des vaccins tétravalents non conjugués MENCEVAX® et MENOMUNE® au cours de trois études effectuées chez des enfants âgés de 1 à 10 ans (1 dose). La comparaison avec le vaccin MENCEVAX® montre que les taux de séroprotection sont significativement supérieurs avec le vaccin conjugué pour les quatre valences. Les MGT sont significativement supérieures avec le vaccin conjugué pour les valences A, Y et W135. L'immunogénicité du vaccin MENVEO® est significativement supérieure (% de séroprotection et MGT) à celle du vaccin MENOMUNE® pour les quatre valences.

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

L'immunogénicité du vaccin MENVEO® a été comparée à celle du vaccin tétravalent conjugué MENACTRA® (commercialisé aux Etats-Unis). La non-infériorité a été démontrée pour les trois valences C, W135 et Y et dans les deux groupes d'âge (2-5 ans et 6-10 ans). Pour la valence A, le critère de non-infériorité n'est pas atteint mais les réponses vaccinales sont proches. Les taux de séroprotection sont comparables après 1 dose entre les groupes 2-5 ans et 6-10 ans avec toutefois des MGT plus élevées dans le groupe 6-10 ans. Aucune donnée comparative n'est disponible avec le vaccin NIMENRIX®.

Il n'y a pas de donnée explorant l'existence d'un effet mémoire dans la tranche d'âge 2-10 ans. La seule étude disponible démontrant ce phénomène a été effectuée chez l'adulte et a été versée au dossier correspondant à l'AMM européenne de 2010.

Il n'y a aucune étude disponible ayant recherché une hyporéactivité immunologique du vaccin MENVEO® après vaccination avec un vaccin polysidique non conjugué, tant entre 2 et 10 ans qu'au-delà.

Les données disponibles de tolérance cumulées au cours des études d'immunogénicité portent sur plus de 3 100 sujets entre 2 et 10 ans. La réactogénicité locale est similaire pour le vaccin MENVEO® et ses comparateurs conjugué MENACTRA® et non conjugué MENOMUNE® (Niveau 1).

Le profil de tolérance générale dans la tranche d'âge 2-10 ans est considéré comme acceptable et similaire à celui observé avec les vaccins MENACTRA® et MENOMUNE®. Les effets généraux les plus fréquemment rapportés sont l'irritabilité (16-18 %), la somnolence (12-14 %) et les modifications de l'alimentation (7-10 %). Les réactions locales qualifiées de sévères dans les sept jours suivant la vaccination sont peu fréquentes (douleur < 1 % ; érythème 4 % ; induration 2 %). Aucune étude n'a comparé la tolérance du vaccin MENVEO® à celle du vaccin NIMENRIX®.

## 5. Avantages des vaccins conjugués par rapport aux vaccins non conjugués

Comparativement aux vaccins non conjugués, les vaccins tétravalents conjugués présentent les avantages suivants :

- apporter une meilleure immunogénicité en matière de taux de séroprotection mais surtout en matière de MGT (Niveau 1) ; un taux plus élevé d'anticorps (un taux élevé d'IgG et un ratio élevé IgG:IgM) permettant d'anticiper une protection de plus longue durée ;
- créer une mémoire immunitaire (Niveau 1) laissant espérer une bonne qualité d'effet rappel dans l'éventualité d'injections itératives (la maturation d'avidité des anticorps) ;

- procurer un effet potentiel sur le portage participant à la mise en place d'une immunité de groupe (démontrée actuellement avec les vaccins monovalents conjugués C) (Niveau 2) ;
- éviter un phénomène d'hyporéactivité observé avec les vaccins non conjugués et susceptible d'obérer la réponse à des injections ultérieures (Niveau 3).

### Compte tenu de ces éléments, le Haut Conseil de la santé publique

➤ **confirme son avis du 25 juin 2010 [6] à savoir :**

- l'importance de la vaccination contre les infections invasives méningococciques C mise en place en 2010 chez le nourrisson âgé de 12 à 24 mois avec extension transitoire entre 2 ans et 24 ans ;
- et la nécessité d'utiliser, dans cette indication, des vaccins méningococciques conjugués C monovalents, y compris après exposition à un cas d'IIM à méningocoque C.

➤ **rappelle la liste des personnes qui relèvent d'une vaccination par un vaccin quadrivalent méningococcique A, C, Y, W135 :**

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W135 :
  - du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, Y, ou W135 (la vaccination doit alors être réalisée au plus tard dans les 10 jours qui suivent l'hospitalisation du cas index) ;
  - ou se rendant au pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah) ou dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W 135, notamment la ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne dans les conditions suivantes : au moment de la saison sèche ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, avec un contact étroit et prolongé avec la population locale. La vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ.
- les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque :
  - les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A ;
  - celles qui sont porteuses d'un déficit en properdine ;
  - ou celles ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
  - les sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques<sup>2</sup>.

➤ **recommande, du fait de l'ensemble des avantages cités plus haut, que l'utilisation des vaccins tétravalents méningococciques conjugués soit privilégiée dès l'âge autorisé par leurs AMM respectives (1 an pour le NIMENRIX®, 2 ans pour le MENVEO®) et aux dépens des vaccins méningococciques non conjugués (vaccin méningococcique A+C® polysidique et MENCEVAX®) (Grade B).**

Cependant, en l'absence d'AMM pour les vaccins méningococciques tétravalents conjugués avant l'âge de 1 an, seul le vaccin bivalent non conjugué A+C peut être actuellement utilisé entre 6 mois et 1 an  **dans l'unique objectif d'une protection contre les infections invasives à méningocoque du groupe A.** Dans cette situation, l'avantage de cette vaccination précoce doit être pesé au regard des risques théoriques (Grade C) liés à l'induction d'une hyporéactivité lors de vaccinations ultérieures, notamment contre le méningocoque C.

<sup>2</sup> Avis du Haut Conseil de santé publique relatif aux recommandations vaccinales spécifiques des personnes immunodéprimées ou aspléniques, 16 février 2012.

Disponible sur [http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20120216\\_recovaccimmuno.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20120216_recovaccimmuno.pdf) (consulté le 08/07/2012).

Lorsque la vaccination par un vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 est envisagée chez un sujet ayant reçu antérieurement un vaccin méningococcique :

- aucun délai n'est recommandé après la vaccination avec un vaccin conjugué monovalent C ;
- un délai de trois ans est recommandé après la vaccination avec un vaccin tétravalent non conjugué (durée estimée de protection du vaccin non conjugué) ;
- en cas de nécessité impérative et urgente d'élargir la protection aux sérogroupes Y et W135 des sujets vaccinés depuis moins de trois ans avec le vaccin non conjugué A+C, et en l'absence de données spécifiques, aucun délai minimum n'est recommandé.

Lorsque la vaccination par un vaccin méningococcique conjugué monovalent C est envisagée chez un sujet ayant reçu antérieurement un vaccin méningococcique non conjugué contenant la valence C (vaccin méningococcique A+C® polysidique et vaccin tétravalent non conjugué MENVEO®), un délai de trois ans est recommandé (durée estimée de protection du vaccin non conjugué).

## Références

- [1] NIMENRIX® European Public Assessment Report (EPAR). European Medicine Agency, 2012, 84 p. Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002226/WC500127664.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002226/WC500127664.pdf) (consulté le 26/06/2012).
- [2] MENVEO® European Public Assessment Report (EPAR). European Medicine Agency, 2012, 58 p. Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001095/WC500090150.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001095/WC500090150.pdf) (consulté le 26/06/2012).
- [3] MENVEO® European Public Assessment Report (EPAR). European Medicine Agency, 2012, 57 p. Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001095/WC500128663.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001095/WC500128663.pdf) (consulté le 26/06/2012).
- [4] Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10:307-22.
- [5] MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *Jama* 1998; 280:1685-9.
- [6] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique A, C, Y, W135 MENVEO®. 25 juin 2010. Disponible sur [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100625\\_vaccmeninMenveo.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100625_vaccmeninMenveo.pdf) (consulté le 26/06/2012).

- Le CTV a tenu séance le 5 juillet 2012 : 14 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, donc 13 votants.

Un vote partiel a porté sur une partie de la recommandation avec deux options :

- option 1 : adoptée par 11 voix pour sur 13 votants ;
- option 2 : « recommande, du fait des différences d'immunogénicité des deux types de vaccins, que les vaccins tétravalents méningococciques non conjugués ne soient plus utilisés au profit des vaccins tétravalents conjugués et ce, dès l'âge autorisé par leurs AMM respectives (un an pour le NIMENRIX®, deux ans pour le MENVEO®) (Grade B). » ;

Cette version a recueilli 2 voix pour sur 13 votants.

Emmanuel Grimprel et Jean Beytout ont voté pour l'option 2.

Emmanuel Grimprel considère :

- que les éléments cités dans l'avis et le rapport, démontrant la supériorité en termes d'immunogénicité des vaccins polysidiques conjugués sur les vaccins non conjugués, sont actuellement suffisamment solides pour craindre, malgré l'absence de démonstration d'un impact clinique de ces différences d'immunogénicité ;
- qu'une protection de moins bonne qualité et de moindre durée contre les IIM de sérogroupes A, C, Y et W135 sera obtenue chez les sujets recevant par défaut ce type de vaccin alors qu'une alternative existe avec des vaccins conjugués ;
- et que cette protection pourrait être mise en défaut du fait d'un phénomène d'hyporéactivité immune inhérente à ce type de vaccin dès lors qu'une vaccination avec un vaccin conjugué monovalent C ou tétravalent conjugué (ou non conjugué) apparaîtrait ultérieurement nécessaire chez ces sujets.

Jean Beytout considère que :

- l'utilisation d'un vaccin non conjugué engage l'avenir, n'offre une protection que pour trois ans environ et compromettrait l'efficacité d'une éventuelle utilisation ultérieure d'un vaccin méningococcique conjugué ;
- le maintien de plusieurs vaccins de spectre identique mais d'efficacité intrinsèque différente (le prix étant en rapport) laisse les utilisateurs dans la perplexité et contribue à entretenir la confusion.

Le texte final a été approuvé par 13 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

- La CSMT a tenu séance le 12 juillet 2012 : 9 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

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

Le 12 juillet 2012

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)

## Annexe - Tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et des grades

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<b>Niveau 1 :</b> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés - Analyses de décision basée sur des études bien menées	<b>A</b> Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2 :</b> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	<b>B</b> Présomption scientifique
<b>Niveau 3 :</b> - Études cas-témoin <b>Niveau 4 :</b> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	<b>C</b> Faible niveau de preuve scientifique

Source : Afssaps