

AVIS

relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo®

25 juin 2010

Le vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo® ayant 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 Comité technique des vaccinations et le Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation ont analysé les données épidémiologiques nationales et internationales des infections invasives méningococciques (IIM) et les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin.

Dans le monde, l'épidémiologie des IIM varie selon les périodes et les zones géographiques [1]. Le séro groupe A prédomine en Afrique où il est hyperendémique (fortes épidémies dans la zone de savane-sahel subsaharienne), il est également responsable d'épidémies en Asie. Les sérogroupes B et C prédominent en Amérique 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 récemment implanté de façon endémique en Amérique (Etats-Unis et Canada). Le séro groupe W135 a été responsable d'épidémies récentes en Arabie saoudite (pèlerinage de la Mecque) et en Afrique (Niger et Burkina Faso). Le séro groupe 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 1,2/100 000 en 2008 (incidence corrigée pour la sous-notification) [2]. Les sérogroupes B et C prédominent nettement et représentent respectivement 63 % et 29 % des cas sur les vingt-quatre dernières années. Les sérogroupes Y et W135 circulent en France mais à *minima* et sous la forme uniquement de cas sporadiques, représentant chacun moins de 5 % des cas confirmés et typés au CNR depuis 2003. Toutefois, sur la période 2004-2009, ces deux sérogroupes représentent à eux deux 32 % des cas survenus chez les sujets de plus de 60 ans et plus et sont associés à une mortalité élevée, comparable à celle du séro groupe C (15 %). Le séro groupe A est exceptionnellement retrouvé au cours d'IIM en France, le plus souvent à la suite d'un voyage en zone endémique ou d'une contamination en laboratoire.

Les sujets souffrant de déficit génétique (ou acquis) en fraction terminale du complément, en properdine, ou d'asplénie anatomique ou fonctionnelle (drépanocytaire,...) sont à risque élevé d'IIM dues à l'ensemble des sérogroupes de *Neisseria meningitidis*.

Les vaccins conjugués offrent l'avantage, par rapport aux vaccins non conjugués, d'une réponse immune de type T dépendante, intense et prolongée, y compris chez le nourrisson, permettant la mise en place d'une immunité mémoire et ultérieurement d'un effet rappel. L'immunogénicité du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo® a été évaluée chez l'enfant âgé de plus de 11 ans et chez l'adulte jusqu'à 65 ans et comparée à celle obtenue avec deux vaccins tétravalents, non conjugué et conjugué (tous deux non disponibles en France/Europe). L'efficacité protectrice estimée par l'activité bactéricide du sérum en présence de complément

humain (titre hSBA > 1 : 8), un mois après une dose unique de vaccin conjugué tétravalent Menveo®, a été jugée satisfaisante dans toutes les tranches d'âge, pour les quatre sérogroupes. La réponse immunitaire était similaire (pour les sérogroupes W et Y) et supérieure (pour les sérogroupes A et C) à celle obtenue avec le comparateur non conjugué [3]. Cependant, aucune étude n'est disponible dans cette tranche d'âge comparant la réponse immunitaire contre le séro groupe C du vaccin Menveo® avec celle des vaccins monovalents conjugués C.

La durée de protection conférée par le vaccin Menveo® est inconnue. Chez les adolescents, un an après la vaccination, la réponse immune bactéricide reste supérieure à celle obtenue avec le comparateur non conjugué pour les sérogroupes C, Y et W135 et comparable pour le séro groupe A.

Un phénomène d'interférence immune a été décrit après des injections itératives de vaccins non conjugués, en particulier avec les vaccins méningococciques C [4]. Une hyporéactivité immunologique est constatée lorsqu'une seconde vaccination non conjuguée est effectuée moins de trois ans après une première dose. Elle se manifeste par une déplétion des cellules mémoires et une moins bonne montée des anticorps par comparaison à une population naïve de toute vaccination antérieure. L'explication de ce phénomène et sa signification clinique ne sont pas clairement établies à ce jour. Aucune donnée mesurant l'immunogénicité du vaccin tétravalent conjugué Menveo® administré après un vaccin non conjugué bivalent A+C ou tétravalent A, C, Y, W135 non conjugué n'est disponible à ce jour.

L'analyse de l'ensemble des données de tolérance obtenues principalement chez l'adulte âgé de moins de 55 ans et l'adolescent âgé de plus de 11 ans au cours d'études cliniques contrôlées (correspondant à plus de 6 100 sujets vaccinés) a permis de conclure à une tolérance globale satisfaisante du vaccin Menveo® [3].

En conséquence, après consultation du Comité technique des vaccinations et du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation, le Haut Conseil de la santé publique souligne :

- 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 [5],
- 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.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande préférentiellement, dans les situations où l'élargissement de la vaccination méningococcique aux autres sérogroupes A, Y et W135 est nécessaire [6], l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo® pour les populations suivantes :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque [7-9],
- les sujets âgés de 11 ans et plus 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,
- les sujets âgés de 11 ans et plus exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W135 se rendant :
 - o dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W 135, notamment la ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne, au moment de la saison sèche ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, dans des conditions de contact étroit et prolongé avec la population locale. La vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ,
 - o au pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah). La vaccination doit être pratiquée au moins 10 jours avant le départ.

Les sujets âgés de 2 ans et plus,

- qui sont porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A,
- qui sont porteurs d'un déficit en properdine,
- ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle,

devraient pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue à l'ensemble des sérogroupes de méningocoque. Afin d'éviter un phénomène d'hyporéactivité immunologique lors d'administrations itératives de vaccins méningococciques non conjugués, le vaccin tétravalent conjugué Menveo® devrait être privilégié. En l'absence d'AMM dans la tranche d'âge comprise entre 2 et 11 ans, seul le vaccin tétravalent non conjugué A, C, Y, W135 peut être actuellement utilisé. L'utilisation du vaccin Menveo® chez ces enfants âgés de 2 à 11 ans présentant des facteurs de risque est néanmoins en cours d'évaluation par l'Afssaps. Dans l'attente des résultats de cette évaluation, l'alternative est l'utilisation du vaccin tétravalent non conjugué A, C, Y, W135.

Lorsque la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo® 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 non conjugué tétravalent (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.

Le CMVI a tenu séance le 15 juin 2010 : 6 sur 12 membres qualifiés votant étaient présents, 1 personne n'a pas participé à la délibération finale et au vote (conflit d'intérêt), le texte a été approuvé par 4 votes pour, 1 abstention, 0 vote contre.

Le CTV a tenu séance le 17 juin 2010 : 14 sur 20 membres qualifiés votant étaient présents, pas de conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 14 votes pour, 0 abstention, 0 vote contre.

La CsMT a tenu séance le 25 juin 2010 : 11 sur 19 membres qualifiés votant étaient présents, pas de conflit d'intérêt, le texte a été validé par 11 votes pour, 0 abstention, 0 vote contre.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations et du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation

Le 25 juin 2010

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Références

- [1] Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27 ; B51-63.
- [2] Taha MK, Giordine D, Ducos-Galand M, Alonso JM. Continuing diversification of *Neisseria meningitidis* W135 as a primary cause of meningococcal disease after emergence of the serogroup in 2000. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4158-63.
- [3] Assessment report for Menveo. Common Name: Meningococcal Group A, C, W135 and Y Conjugate vaccine. Procedure No. EMEA/H/C/001095.
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/menveo/H-1095-en6.pdf>
- [4] Granoff DM, Pollard AJ. Reconsideration of the Use of Meningococcal Polysaccharide Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26 : 716–722.
- [5] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. BEH du 22 avril 2010 / n° 14-15.
http://www.invs.sante.fr/beh/2010/14_15/beh_14_15.pdf
- [6] Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2010. BEH du 1er juin 2010 / n° 21-22.
http://www.invs.sante.fr/beh/2010/21_22/beh_21_22_2010.pdf
- [7] Kessler AT et al. Laboratory-acquired serogroup A meningococcal meningitis. *J Occup Health* 2007; 49:399-401
- [8] Athlin S et al. Atypical clinical presentation of laboratory-acquired meningococcal disease. *Sc J Inf Diseases* 2007; 39: 911-21.
- [9] Guibourdenche M et al. Enzyme electrophoresis, sero- and subtyping, and outer membrane protein characterization of two *Neisseria meningitidis* strains involved in laboratory-acquired infections. *J Clin Microbiology* 1994; 32: 701-4.