

**Avancées dans la prévention
des infections invasives à méningocoques :
réalités, innovations et perspectives**

Compte rendu du symposium AFPA 2011

Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Avancées dans la prévention des infections invasives à méningocoques : réalités, innovations et perspectives

Compte rendu rédigé par le Dr M.A. DOMMERGUES
Service de Pédiatrie, Hôpital A. Mignot, VERSAILLES.

La France a un taux d'incidence d'infections invasives à méningocoque (IIM) de sérotype C parmi les plus élevés d'Europe. La vaccination par le vaccin conjugué méningococcique C est recommandée en France depuis juin 2009 pour tous les sujets âgés de 1 à 24 ans. Le taux de porteurs sains est important chez les adolescents et jeunes adultes et l'incidence de la maladie est élevée entre 15 et 19 ans, tranche d'âge où la couverture vaccinale reste faible.

L'expérience d'autres pays ayant introduit cette vaccination dans leur programme d'immunisation a permis de démontrer une excellente efficacité sur le terrain grâce à une couverture vaccinale élevée. Le suivi épidémiologique montre une variation géographique et temporelle des sérotypes responsables d'IIM dans le monde, les voyages jouant un rôle dans l'expansion de certains d'entre eux. Cette évolution souligne la nécessité de disposer de nouveaux vaccins conjugués couvrant les différents sérotypes. Un vaccin quadrivalent conjugué A, C, Y, W135 a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) à partir de 11 ans. Il est disponible en France et recommandé dans certaines situations exposant à un risque d'IIM de sérotype A, Y ou W135. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande son utilisation chez les enfants de 2 à 11 ans ayant un déficit immunitaire augmentant spécifiquement le risque d'infection invasive à méningocoque. Cette recommandation n'est cependant pas validée par l'AMM.

La protection vaccinale contre le sérotype B constitue un défi depuis plusieurs années. Jusqu'alors, seuls des vaccins spécifiques de souche étaient efficaces et utilisés ponctuellement dans des zones délimitées. Des vaccins comprenant des composants antigéniques et ayant le potentiel d'offrir une large couverture contre de nombreuses souches circulantes du méningocoque B sont en cours de développement.

Nous vous proposons dans les lignes qui suivent une mise au point sur le sujet, actualisée à partir des données présentées dans le cadre du congrès de l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA) 2011.

Prévention vaccinale des infections invasives à méningocoque C

D'après la communication de M.A. Dommergues (Service de Pédiatrie, Hôpital A. Mignot, Versailles)

1. Portage et transmission du méningocoque

Le méningocoque se transmet par le biais des sécrétions rhinopharyngées et par contact direct étroit avec un porteur sain ou un malade. Le taux de portage augmente avec l'âge pour atteindre 25 % chez les 15-19 ans, voire plus de 30 % chez les jeunes adultes de 25 ans en Europe [1]. Moins de 1 % des porteurs développent la maladie. Les facteurs de risque d'infections invasives à méningocoques (IIM) sont les événements ou lieux favorisant la promiscuité, les contacts rapprochés avec une personne porteuse, le tabagisme, les infections virales respiratoires et certains déficits immunitaires.

2. Epidémiologie des IIM en France

En France, l'incidence des IIM connaît des fluctuations cycliques. Les deux sérogroupes majoritairement responsables sont le B (72 % des 628 cas déclarés en 2009) et le C (22 %). Deux autres sérogroupes sont faiblement présents, mais en progression : Y (2,8 %), W135 (2,6 %) [2]. Les données de l'observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant, répertoriant 3 376 cas de méningites de 2001 à 2008, retrouvent la même répartition pour le méningocoque avec 61 % de séro groupe B et 28 % de séro groupe C [3].

Les IIM sont graves et potentiellement mortelles. En 2009, la létalité était de 10 % pour les sérogroupes B et C et de 13 % pour les sérogroupes W135 et Y. Elle augmentait en présence de *purpura fulminans* à 26 %, 31 %, 13 % et 12 % pour les sérogroupes B, C, W135 et Y respectivement.

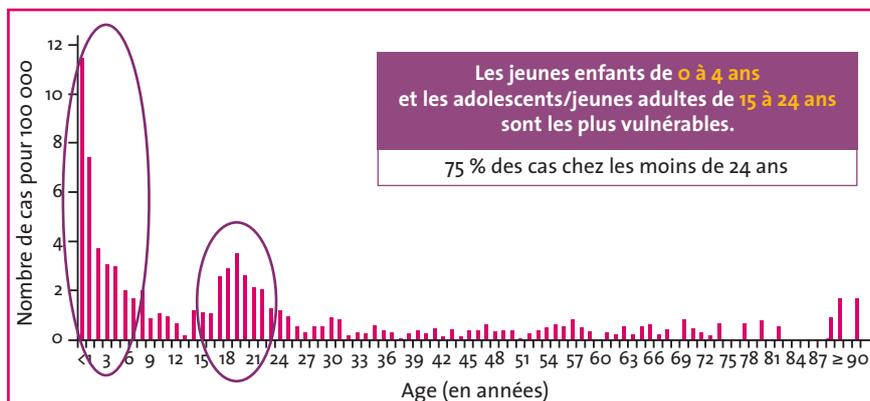


FIG. 1: Incidence des infections invasives à méningocoques en fonction de l'âge. D'après Isabelle Parent du Châtelet et al. Les infections invasives à méningocoques en France, en 2009. BEH, 2010 ; 31-32 : 339-343. www.invs.sante.fr/beh

Les IIM touchent toutes les tranches d'âge, mais 75 % des cas sont observés chez les moins de 24 ans. Les jeunes enfants de 0 à 4 ans ainsi que les adolescents et les jeunes adultes de 15 à 24 ans sont les plus vulnérables [2] (**fig. 1**).

3. Vaccins conjugués contre le méningocoque C disponibles en France

Contrairement aux vaccins polysaccharidiques, les vaccins conjugués à une protéine porteuse induisent une réponse immunitaire T-dépendante. L'intervention des lymphocytes T rend le vaccin immunogène chez l'enfant de moins de 2 ans et permet d'obtenir une réponse anamnésique avec absence de phénomène d'hyporéactivité immunologique lors des rappels. Les vaccins conjugués ont un effet sur le portage et induisent une durée de protection plus longue que les vaccins polysaccharidiques [4].

Les trois vaccins actuellement disponibles en France sont le Menjugate Kit®

(Novartis Vaccines), le Meningitec® (Pfizer), tous deux conjugués à la protéine diphtérique CRM197 et le Neisvac® (Baxter), conjugué à la toxine tétanique. Ils peuvent être utilisés indifféremment, les autorités de santé n'ayant pas fait actuellement de recommandation préférentielle pour l'un d'entre eux [5].

4. Impact des campagnes de vaccination universelle par le vaccin conjugué contre le méningocoque C

Plusieurs pays européens ainsi que certaines provinces du Canada, dont le Québec, ont mis en place une stratégie de vaccination universelle contre les IIM C en utilisant des vaccins conjugués C. Les résultats obtenus sont comparables malgré l'existence de différents schémas vaccinaux (deux ou trois doses avant 12 mois, une seule dose après 12 mois) et de la mise en œuvre ou non de campagnes de rattrapage. On observe dans ces pays une réduction importante de l'incidence des IIM C, supérieure à 90 %, témoignant d'un effet direct et indirect de la vaccination au-delà des populations cibles par

un effet d'immunité de groupe. Cette efficacité sur le terrain est liée à une couverture vaccinale élevée.

Au Royaume-Uni, cette vaccination a été mise en place en 1999, avec un schéma initial à 3 injections avant 12 mois et rattrapage jusqu'à l'âge de 18 ans. Le rattrapage a été étendu aux 19-25 ans en 2001 et le schéma actuel comporte 3 doses à 3, 4 et 12 mois. Grâce à une couverture vaccinale supérieure à 90 % chez les nourrissons et supérieure à 85 % dans les autres tranches d'âge ciblées par la vaccination, l'incidence des IIM C a diminué de 98 % en 10 ans dans la population générale, passant de 1,85/10⁵ habitants en 1998-1999 à 0,02/10⁵ en 2008-2009 [6]. Un phénomène d'immunité de groupe a également été observé, avec une réduction de la prévalence du portage (de 67 %) et des infections à méningocoque C chez les personnes non vaccinées, l'incidence de la maladie ayant baissé de 95 % en 10 ans chez les plus de 25 ans. Les autres exemples d'efficacité sur le terrain de cette vaccination sont nombreux : Pays-Bas, Espagne, Irlande, Belgique, Allemagne, Québec.

La crainte de voir apparaître des modifications des souches sous la pression immunologique liée à une vaccination généralisée contre le méningocoque C n'a pas été confirmée. Il n'a pas été observé de changement de sérotype capsulaire C vers le sérotype B par commutation de la capsule dans les pays ayant introduit cette vaccination dans leur programme [7].

5. Couverture vaccinale anti-méningococcique C en France

En 2006, la France avait un des taux d'incidence les plus élevés en Europe. Cela a conduit le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) à recommander la vaccination systématique anti-méningococcique C des nourrissons âgés de 12 à 24 mois, selon un schéma à une dose. Durant la période initiale de mise en place

de cette stratégie, le HCSP recommande l'extension de cette vaccination jusqu'à l'âge de 24 ans révolus. La nécessité éventuelle d'un rappel à l'adolescence sera réévaluée en fonction des données de surveillance en France et dans les autres pays ayant introduit la vaccination [5].

L'évaluation de la couverture vaccinale vis-à-vis du méningocoque C par l'Institut des mamans (étude Vaccinoscopie), auprès d'un panel de plus de 7000 mères, de 2008 à 2010, montre une augmentation dans toutes les tranches d'âge. Cependant, la couverture vaccinale reste très insuffisante : 30,1 % chez les 12-35 mois, 28,6 % à 6 ans et 12,4 % chez les 14-15 ans. Elle est meilleure quand le suivi est assuré par un pédiatre que par un médecin généraliste : 46,7 % vs 16,2 % pour les 12-35 mois, 55 % vs 17,6 % pour les 6 ans et 36,6 % vs 11 % pour les 14-15 ans (**fig. 2**) [8]. Il est donc utile de rappeler que toutes les opportunités sont à saisir pour vacciner et que le rattrapage jusqu'à l'âge de 24 ans est essentiel.

La durée de protection obtenue après vaccination contre le méningocoque C doit être évaluée afin de proposer d'éventuels rappels. La protection dépend uniquement de la persistance d'anticorps circulants fonctionnels, la mémoire immunitaire étant insuffisante du fait du début brutal et de l'évolution extrêmement rapide de cette maladie.

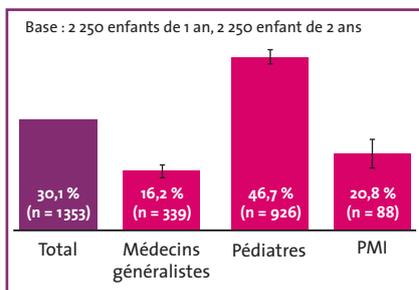


Fig. 2 : Méningocoque C : couverture vaccinale chez les 12-35 mois selon le suivi médical. D'après J. Gaudelus et al. Institut des Mamans Vaccinoscopie : couverture vaccinale vis-à-vis du méningocoque C en 2010 : Médecine & Enfance, mai 2011 [8].

Le taux d'anticorps diminue progressivement après la vaccination méningococcique C conjuguée, d'autant plus rapidement que le sujet est jeune. Chez les nourrissons vaccinés avant un an, l'étude de la cinétique des anticorps après un rappel effectué durant la deuxième année montre également une chute rapide : le pourcentage de sujets ayant un titre en anticorps bactéricides supérieur à 8 est compris entre 22 % et 43 % (en fonction du vaccin anti-méningococcique utilisé) deux ans après ce rappel [9].

Les données d'efficacité vaccinale chez les nourrissons au Royaume-Uni vont dans le même sens : de 95,9 % (IC 95 % : 86,6-98,8 %) 12 mois après la 3^e dose de vaccin, l'efficacité vaccinale baisse à 30,7 % (IC 95 % : 2,846 à 89,6 %) 36 mois après [6]. La durée de protection est probablement plus longue chez les adolescents que chez les enfants plus jeunes, les taux d'anticorps bactéricides 5 ans après la vaccination étant plus élevés dans le groupe des enfants âgés de plus de 10 ans que dans celui des moins de 10 ans [10]. Il faut noter que l'immunité de groupe permet de maintenir un faible taux d'incidence des IIM à sérotype C au Royaume-Uni, malgré la diminution de l'efficacité vaccinale avec le temps chez les individus vaccinés.

Une publication récente rapporte les données d'efficacité de la vaccination anti-méningococcique C conjuguée, 7 ans après sa mise en place au Québec. L'efficacité vaccinale a été évaluée en fonction de l'âge lors de la première injection et du temps écoulé depuis la vaccination. Elle est de 87,4 % (IC 95 % : 75,4-94,2 %) tous âges confondus, mais la durée de protection est corrélée à l'âge lors de la vaccination, le jeune âge étant associé à une protection moins durable [11]. Ces résultats supportent la recommandation canadienne d'effectuer un rappel vaccinal à l'adolescence. Néanmoins, cette recommandation de rappel vaccinal à l'adolescence ne fait pas partie des recommandations françaises actuelles.

**Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro-groupe C
Séances des 24 avril et 26 juin 2009**

Sur proposition du Comité technique des vaccinations, le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination systématique des nourrissons âgés de 12 à 24 mois avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué. Par ailleurs, durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, le Haut Conseil de la santé publique recommande l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus selon le même schéma vaccinal à une dose.

Cette stratégie et la nécessité éventuelle d'un rappel à l'adolescence seront réévaluées en fonction des données de surveillance en France et dans les autres pays ayant introduit cette vaccination.

Le Haut Conseil de la santé publique demande que, pour l'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée, soient prises les mesures suivantes :

>>> Mise en place d'actions de communication institutionnelle soulignant notamment les points suivants :

- la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro-groupe C protège contre les infections invasives à méningocoque de séro-groupe C mais non contre celles liées aux méningocoques des autres sérogroupes,
- cette stratégie vaccinale comporte une composante de protection individuelle mais également une composante de protection collective,
- l'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée conditionne l'efficacité de ce programme de vaccination.

>>> Maintien et renforcement de la surveillance de l'incidence des IIM C, notamment chez le jeune enfant avec détermination de l'impact de la vaccination, de la durée de protection et de la nécessité d'une dose de rappel (Institut de veille sanitaire et Centre national de référence).

>>> Evaluation de la couverture vaccinale par l'Institut de veille sanitaire.

Enfin, le Haut Conseil de la santé publique rappelle que la modélisation, dont les principaux résultats sont présentés dans l'avis, montre qu'au prix public conseillé en 2007, la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro-groupe C présente un ratio coût-efficacité favorable au regard des standards habituels reconnus en cette matière.

Les trois vaccins méningococciques conjugués de séro-groupe C peuvent être utilisés indifféremment.

Vaccination méningococcique conjuguée quadrivalente

D'après la communication du Dr J.P. LEROY (Centre de Conseils et de Vaccination Internationale, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU, Rouen)

1. Epidémiologie des IIM dans le monde

Cinq principaux sérogroupes sont responsables de la majorité des IIM dans le monde : les sérogroupes A, B, C, W135 et Y. Les sérogroupes responsables d'IIM varient selon les pays et les régions, et évoluent au cours du temps.

Le séro-groupe A prédomine (> 75%) au niveau de la ceinture épidémique subsaharienne. La majorité des IIM sont dues au séro-groupe B en Europe (70 %) et en Australie (> 80%). Le séro-groupe C est le plus fréquent au Brésil. Le séro-groupe W135 est responsable de plus de 30 % des cas d'IIM en Afrique du Sud, à Taïwan et en Argentine alors que le séro-

groupe Y est impliqué dans plus de 20 % des cas en Colombie, aux États-Unis, en Suède et au Japon.

La variation de la répartition des sérogroupes dans le temps est importante : le séro-groupe Y qui représentait 1 % des cas en 1990 aux États-Unis a augmenté à 37 % en 2007. Le même type d'évolution est observé au Brésil pour le séro-groupe C qui est passé de 32 % en 1990 à 71 % en 2005. En Arabie Saoudite, 61 % des IIM étaient liées au séro-groupe W135 en 2001 alors que ce séro-groupe n'était pas retrouvé deux ans plus tôt [12-23]

Les voyages contribuent à la propagation des IIM et favorisent l'introduction de nouveaux sérogroupes dans des pays

qui en étaient exempts. Les pèlerinages à La Mecque concernent 7 millions de personnes chaque année. Le taux de portage de méningocoque augmente fortement chez les pèlerins : de 0,5 % avant, il était de 17 % après le Hadj chez des pèlerins en provenance de Singapour. L'expansion du séro-groupe W135 a commencé pendant le pèlerinage du Hadj de 2000, à la faveur du retour des pèlerins en Afrique puis dans le monde entier [24]. Ce séro-groupe est maintenant considéré comme une cause commune d'IIM dans la ceinture africaine méningitidique où les épidémies étaient principalement liées au séro-groupe A et il est devenu endémique en Afrique du Sud. L'expansion des cas d'Afrique vers l'Europe, l'Asie, et l'Amérique du Nord a été ensuite rapportée.

La distribution des sérogroupes impliqués dans les IIM varie aussi avec l'âge des patients. Ainsi, le séro groupe Y atteint préférentiellement les sujets de plus de 45 ans. Cependant, l'étude de la distribution par âge du séro groupe Y au Royaume-Uni en 2009 retrouve un nombre non négligeable de cas dans la tranche 15-19 ans, ce qui n'était pas observé les années précédentes [25].

L'évolution épidémiologique souligne la nécessité de disposer de nouveaux vaccins conjugués à plus large spectre.

2. Vaccination quadrivalente conjuguée ACYW135

Les vaccins quadrivalents A, C, Y, W135 conjugués actuellement disponibles sont:

- Menactra®, conjugué à la toxine tétanique, ayant une AMM pour une population âgée de 2 à 55 ans aux Etats-Unis et au Canada,

- Menveo®, conjugué à la protéine diphtérique CRM197, ayant une AMM pour une population âgée de 2 à 55 ans aux Etats-Unis et à partir de 11 ans en Europe, Australie et au Canada.

L'Agence Européenne du médicament a délivré son AMM à Menveo® en mars 2010. Ce vaccin est actuellement le seul vaccin méningococcique A, C, W135, Y conjugué disposant d'une AMM en France. Cette AMM concerne les adolescents à partir de 11 ans et les adultes [26].

Les études d'immunogénicité évaluant le pourcentage de sujets ayant un titre en anticorps bactéricide considéré comme protecteur ($\geq 1/8$) montrent une bonne réponse chez l'adulte ainsi que chez l'adolescent. Dans cette tranche d'âge, la

Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo®, séance du 25 juin 2010

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 :

- dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W135, 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,

- 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 3 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 3 ans avec le vaccin non conjugué A + C, et en l'absence de données spécifiques, aucun délai minimum n'est recommandé.

Avis complémentaire du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo[®], séance du 17 décembre 2010

Le Haut Conseil de la santé publique recommande que les sujets âgés de 2 ans et plus

- porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A,
 - porteurs d'un déficit en properdine,
 - porteurs d'une asplénie anatomique ou fonctionnelle,
- et de ce fait présentant un risque élevé de survenue d'infections invasives à méningocoque, soient vaccinés préférentiellement par le vaccin conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo[®].

Les recommandations énoncées au précédent avis concernant les délais à respecter en cas d'administration antérieure d'un vaccin méningococcique s'appliquent à cette situation.

réponse immunitaire est significativement meilleure qu'avec un vaccin quadrivalent polysaccharidique pour les sérogroupes A, C et Y un mois après l'injection et pour les sérogroupes C, W et Y douze mois après (fig. 3) [27]. La réponse immunitaire au Menveo[®] n'est pas influencée par l'administration concomitante des vaccins combinés diphtérie-tétanos-polio-coqueluche ou papillomavirus. Le profil de tolérance est bon avec absence de différence significative entre le Menveo[®] et le vaccin polysaccharidique quadrivalent.

Le HCSP, dans son avis du 25 juin 2010, recommande ce vaccin dans les situations où l'élargissement de la protection aux sérogroupes A, Y et W135 est nécessaire :

- personnels de laboratoires de recherche travaillant sur le méningocoque,
- sujets de plus de 11 ans au contact d'un cas d'infection invasive à méningocoque de séro-groupe A, Y ou W135,
- sujets de plus de 11 ans se rendant en zone d'endémie à méningocoque A, Y, ou W135 [28].

Sur la base des données disponibles, le HCSP recommande l'utilisation de ce vaccin chez les enfants de 2 à 11 ans à risque intrinsèque d'infection invasive à méningocoque, c'est-à-dire souffrant de déficit en fraction terminale du complément (héréditaire ou acquise) ou en properdine, ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Des données d'efficacité sur le terrain concernant ce type de vaccination commencent à être publiées. En effet, un autre

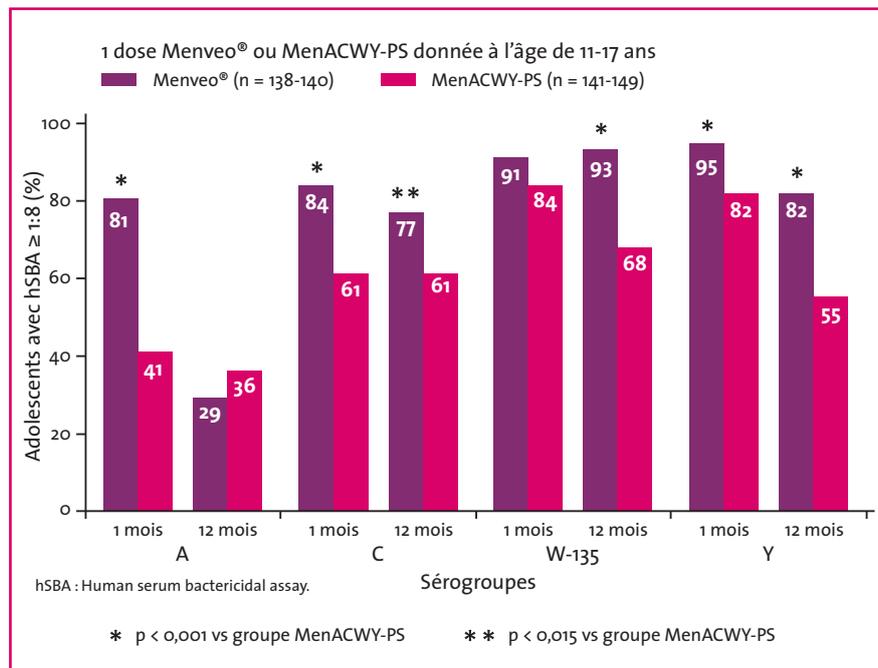


FIG. 3 : Pourcentage de séroprotection à 1 mois et 12 mois après vaccination par Menveo[®] ou vaccin quadrivalent polysaccharidique chez l'adolescent. D'après Jackson et al. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2009; 28: 86-91 [27].

vaccin quadrivalent A, C, Y, W135 (conjugué à la toxine tétanique), le Menactra[®], est commercialisé aux Etats-Unis depuis 2005. Il est recommandé en vaccination de routine chez tous les adolescents de 11 à 18 ans depuis 2007 et pour les sujets à risque élevé d'IIM.

Trois ans après l'introduction de ce vaccin dans le calendrier vaccinal américain, la couverture vaccinale est approximativement de 40 % chez les adolescents. Les premières estimations réalisées dans ce contexte retrouvent une efficacité vacci-

nale de 80 à 85 % contre les IIM de sérogroupes C et Y, similaire à celle rapportée pour le vaccin quadrivalent polysaccharidique [29]. Des données sur un nombre limité de sujets suggèrent que seulement 50 % des adolescents vaccinés 5 ans plus tôt ont un taux d'anticorps protecteur. Depuis octobre 2010, l'ACIP (*Advisory Committee of Immunization Practice*) recommande une dose de rappel pour tous les adolescents à l'âge de 16 ans [30].

D'autres vaccins quadrivalents A, C, Y, W135 sont en cours de développement.

Perspectives

D'après la communication du Dr H. HAAS (Hôpitaux pédiatriques, CHU Lenval, Nice)

L'incidence mondiale des infections invasives à méningocoque B est estimée entre 20 000 et 80 000 cas par an. En Europe, ce méningocoque est responsable de plus de 70 % des cas d'infections méningococciques [16].

La diversité considérable des souches de méningocoque B dans le monde a été l'un des principaux défis du développement d'un vaccin efficace et à couverture large contre les différentes souches. Les approches conventionnelles n'ont pas permis d'obtenir un vaccin universel contre les infections dues aux

méningocoques de séro groupe B. Les vaccins produits à partir du polysaccharide capsulaire sont peu immunogènes et posent un problème théorique de tolérance du fait de la similarité structurelle des unités d'acide sialique également présentes dans le tissu neural fœtal et à un moindre degré dans le cerveau adulte. Les anticorps induits par un vaccin méningococcique B conjugué ne sont pas fonctionnels. Des approches non capsulaires ont donc été développées, comme l'utilisation des vésicules de membrane externe purifiées contenant des protéines cibles. Du fait de la variabilité antigénique des

méningocoques, l'efficacité de ce type de vaccin est limitée aux souches homologues [31].

A l'heure actuelle, des vaccins spécifiques de souches ont été développés. Le vaccin produit par l'Institut Norvégien de Santé Publique est efficace sur une souche particulière de méningocoque B, le clone B14:P1.7,16, responsable d'une situation d'hyperendémie d'IIM B dans le département de Seine-Maritime. La campagne de vaccination ciblée, réalisée dans ce département depuis 2006, a entraîné une diminution du nombre de cas d'IIM [32].

Conclusion

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. Les données d'impact sur le terrain de la vaccination méningococcique C dans plusieurs pays l'ayant intégrée dans leur programme vaccinal confirment leur efficacité. Les études sur la durée de protection après vaccination des nourrissons pourraient suggérer la nécessité d'une dose de rappel dont l'âge optimum reste à définir.

Nous disposons maintenant de données d'efficacité d'un vaccin quadrivalent conjugué A, C, Y, W135, recommandé aux Etats-Unis chez l'adolescent, qui offre une bonne protection contre les méningocoques C et Y, principaux sérogroupes circulant dans ce pays. Les données d'immunogénicité d'un vaccin quadrivalent conjugué disponible en France, laissent présager une bonne efficacité sur le terrain. L'immunogénicité de ces vaccins et surtout l'absence d'hyporéactivité immunologique chez les patients souffrant de déficits immunitaires spécifiques nécessitant des injections répétées de vaccins contre le

méningocoque apparaissent comme un progrès dans leur prise en charge.

Pour relever le défi de la variabilité antigénique des méningocoques, une des approches possibles, la technique de vaccinologie inverse, consiste à analyser l'ensemble du génome de la bactérie afin de sélectionner des composants antigéniques.

Des vaccins comprenant des composants antigéniques et ayant le potentiel d'offrir une large couverture contre de nombreuses souches circulantes du méningocoque B sont en cours de développement.

Bibliographie

1. PACE D. Quadrivalent meningococcal ACYW-135 glycoconjugate vaccine for broader protection from infancy. *Expert Rev Vaccines*, 2009; 8: 529-542.
2. PARENT DU CHÂTELET I *et al.* Les infections invasives à méningocoques en France, en 2009. *BEH*, 2010; 31-32: 339-343. www.invs.sante.fr/beh
3. C. LEVY *et al.* Epidémiologie nouvelle des méningites bactériennes sous l'effet des vaccinations. *Archives de Pédiatrie*, 2011; 18: 91-93.
4. POLLARD AJ *et al.* Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*, 2009; 9: 213-220.
5. Haut Conseil de la santé publique: avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de séro groupe C. Séances des 24 avril et 26 juin 2009. www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20090424_meningC.pdf
6. CAMPBELL H *et al.* Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: Effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010; 17: 840-847.
7. TROTTER CL *et al.* No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales. *Lancet Infect Dis*, 2006; 6: 616-617.
8. GAUDELUS J *et al.* Vaccinoscopie: couverture vaccinale vis-à-vis du méningocoque en 2010. *Médecine & Enfance*, 2011.
9. BORROW R *et al.* Kinetics of antibody persistence following administration of a combination meningococcal serogroup C and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy infants in the United Kingdom primed with a monovalent meningococcal serogroup C vaccine. *Clin Vaccine Immunol*, 2010; 17: 154-159.
10. SNAPE MD *et al.* Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ*, 2008; 336: 1487-1491.
11. DE WALIS P *et al.* Effectiveness of serogroup C meningococcal conjugate vaccine, a 7-year follow-up in Quebec. *Pediatr Infect Dis J*, 2011; 30: 566-569.
12. PHAC. *Canada Comm Dis Rep*, 2009; 36: 1-40.
13. Centers for Disease Control. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Neisseria meningitidis, 2009.
14. Informe Regional de SIREVA II, 2008. Washington, DC: OPS; 2009.
15. CZUMBEL I *et al.* European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden, 2009.
16. CEYHAN M *et al.* Poster presented at WSPID, 2009.
17. AL-MAZRO YY *et al.* Changes in epidemiological pattern of Meningococcal disease in Saudi Arabia. Does it constitute a new challenge for prevention and control? *Saudi Med J*, 2004; 25: 1410-1413.
18. NICOLAS P *et al.* Molecular epidemiology of neisseria meningitidis isolated in the African Meningitis Belt between 1988 and 2003 shows dominance of sequence type 5 (ST-5) and ST-11 complexes. *J Clin Microbiol*, 2005; 43: 5129-5135.
19. VON GOTTBERG A *et al.* Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. *Clin Infect Dis*, 2008; 46: 377-386.
20. TAKAHASHI H *et al.* Characterization of Neisseria meningitidis isolates collected from 1974 to 2003 in Japan by multilocus sequence typing. *J Med Microbiol*, 2004; 53: 657-662.
21. CHIOU CS *et al.* Molecular epidemiology and emergence of worldwide epidemic clones of Neisseria meningitidis. *BMC Infect Dis*, 2006; 6: 25.
22. Australian Meningococcal Surveillance Programme. *CDI*, 2009; 33: 259-267.
23. MARTIN D *et al.* Wellington, New Zealand: Ministry of Health, 2010.
24. LINGAPPA JR *et al.* Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis*, 2003; 9: 665-671.
25. LADHANI *et al.* HPA, UK EMGM Ljubljana May 2011.
26. Arrêté du 7 janvier 2011 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. *JORF n°0010 du 13 janvier 2011*. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFT EXT000023413157>
27. JACKSON LA *et al.* A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2009; 28: 86-91.
28. Haut Conseil de la santé publique: avis relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo®, 25 juin 2010. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100625_vaccmeninMenveo.pdf
29. MACNEIL JR *et al.* Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2011; 30: 451-455.
30. Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6003a3.htm>
31. ZIMMER SM *et al.* Serogroup B meningococcal vaccines. *Curr Opin Investig Drugs*, 2006; 7: 733-739.
32. Avis du Haut Conseil de Santé Public du 26 mars 2010 relatif à la poursuite des campagnes de vaccination avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime et dans les départements limitrophes. http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100326_MenBvac.pdf

MENVEO, poudre et solution pour solution injectable. Vaccin méningococcique des groupes A, C, W135 et Y conjugué. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Une dose (0,5 ml de vaccin reconstitué) contient : Initialement contenu dans la poudre : oligoside de *Neisseria meningitidis* du groupe A 10 microgrammes conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* 16,7 - 33,3 microgrammes. Initialement contenu dans la solution : oligoside de *Neisseria meningitidis* du groupe C 5 microgrammes conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* 7,1 - 12,5 microgrammes, oligoside de *Neisseria meningitidis* du groupe W135 5 microgrammes conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* 3,3 - 8,3 microgrammes, oligoside de *Neisseria meningitidis* du groupe Y 5 microgrammes conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* 5,6 - 10,0 microgrammes (Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients »). **FORME PHARMACEUTIQUE.** Poudre et solution pour solution injectable. La poudre est un agglomérat blanc à blanc cassé. La solution est une solution limpide incolore. **DONNÉES CLINIQUES. Indications thérapeutiques :** MENVEO est indiqué pour l'immunisation active des adolescents (à partir 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. L'utilisation de ce vaccin doit être effectuée en suivant les recommandations officielles. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : *Adultes :* MENVEO doit être administré sous forme d'une injection unique de 0,5 ml. *Population pédiatrique :* MENVEO est indiqué dès l'âge de 11 ans et au-delà et doit être administré sous forme d'une injection unique de 0,5 ml. *Personnes âgées :* Il existe peu de données chez les sujets âgés de 56 à 65 ans et il n'existe pas de données chez les sujets de plus de 65 ans. La nécessité d'une dose de rappel de MENVEO et la date d'administration de cette dose n'ont pas encore été déterminées. **Mode d'administration :** MENVEO est administré par injection intramusculaire de préférence dans le muscle deltoïde. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique. Des sites d'injections distincts doivent être utilisés si plusieurs vaccins sont administrés en même temps. Pour les instructions sur la préparation et la reconstitution du produit, voir rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation ». **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients, y compris l'anatoxine diphtérique (CRM-197), ou une réaction ayant menacé le pronostic vital après une injection d'un vaccin contenant des composants semblables (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Comme pour les autres vaccins, l'administration de MENVEO doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure n'est pas une contre-indication. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Avant l'injection de tout vaccin, la personne responsable de l'injection doit prendre toutes les précautions nécessaires pour la prévention d'une réaction allergique ou toute autre réaction notamment en évaluant de manière approfondie les antécédents médicaux et l'état de santé actuel. Comme pour tous les vaccins injectables, il est indispensable de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin. MENVEO ne doit, en aucun cas, être administré par voie intraveineuse. MENVEO ne protège pas contre les infections causées par tout autre séro-groupe de *N. meningitidis* non présent dans le vaccin. Comme pour tous les vaccins, une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du vaccin en prophylaxie post-exposition. Chez les sujets immunodéprimés, la vaccination pourrait ne pas entraîner une réponse en anticorps protecteurs suffisante. Bien que l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne soit pas une contre-indication, MENVEO n'a pas été évalué spécifiquement chez les personnes immunodéprimées. Les sujets présentant un déficit en fractions du complément et les sujets présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique pourraient ne pas développer une réponse immunitaire aux vaccins méningococciques conjugués des sérogroupes A, C, W135 et Y. MENVEO n'a pas été évalué chez les personnes ayant une thrombocytopénie, des troubles de la coagulation ou sous traitement anticoagulant, en raison du risque d'hématome. Le rapport risque-bénéfice pour les personnes à risque d'hématome à la suite d'une injection intramusculaire doit être évalué par les professionnels de santé. Le capuchon de la seringue contient 10 % de caoutchouc naturel sec. Bien que le risque de développer des réactions allergiques au latex soit très faible, les professionnels de santé sont encouragés à considérer le rapport bénéfice-risque avant d'administrer ce vaccin aux patients avec antécédent d'hypersensibilité au latex. **Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** deux études ont évalué la co-administration de MENVEO avec le vaccin contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche à germe acellulaire adsorbé (Tdap) seul ou avec le vaccin Tdap et le vaccin quadrivalent contre le papillomavirus humain (Types 6, 11, 16 et 18), recombinant (HPV). Aucune augmentation de la réactogénicité ou de modification du profil de sécurité des vaccins n'a été observée. L'administration simultanée de MENVEO avec les vaccins Tdap ou HPV n'a pas réduit la réponse immunitaire à l'un des vaccins. L'administration de MENVEO un mois après le Tdap a montré des réponses immunitaires vis-à-vis du séro-groupe W135 significativement plus basse statistiquement. Comme il n'y avait pas d'impact sur le pourcentage de sujets séroprotégés, les conséquences cliniques ne sont actuellement pas connues. Une légère diminution de la réponse immunitaire vis-à-vis de deux des trois antigènes de *B. pertussis* a été observée. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. Après la vaccination, plus de 97% des sujets avaient un titre de toxine pertussique détectable vis-à-vis des trois antigènes. L'administration simultanée de MENVEO avec d'autres vaccins que ceux énoncés ci-dessus n'a pas été étudiée. Il est recommandé de ne pas administrer MENVEO en même temps que d'autres vaccins, en particulier les vaccins vivants, à moins que cela ne soit absolument nécessaire. Les vaccinations simultanées doivent toujours être administrées en des sites d'injection séparés et de préférence dans les deux bras. Il est nécessaire de contrôler si les réactions indésirables sont intensifiées par la coadministration. La réponse immunologique peut être diminuée chez les personnes sous traitement immunosuppresseur. **Grossesse et allaitement :** Les données cliniques sur la grossesse sont insuffisantes. Dans des études non cliniques, MENVEO n'a pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou foetal, l'accouchement ou le développement postnatal. Considérant la gravité des maladies méningococciques invasives dues aux sérogroupes A, C, W et Y de *Neisseria meningitidis*, une grossesse ne devrait pas empêcher la vaccination lorsque le risque d'exposition est clairement établi. Bien que les données cliniques sur l'administration de MENVEO durant l'allaitement soient insuffisantes, il est improbable que les anticorps sécrétés dans le lait maternel soient délétères pour le nourrisson allaité. Par conséquent, MENVEO peut être utilisé durant l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire ou utiliser des machines n'a été effectuée. Des sensations vertigineuses ont très rarement été rapportées après vaccination. Ceci peut temporairement affecter les capacités à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. **Effets indésirables :** La sécurité de MENVEO a été évaluée dans cinq essais cliniques randomisés contrôlés incluant 6185 sujets (âgés de 11 à 65 ans) qui ont reçu MENVEO. Parmi les personnes qui ont reçu MENVEO, 61 %, 17 %, 22 % et 3,4 % appartenaient respectivement aux groupes d'âge de 11 à 18 ans, de 19 à 34 ans, de 25 à 55 ans et de 56 à 65 ans. Les deux premières études de sécurité étaient randomisées, contrôlées contre produit de référence, qui incluaient respectivement des sujets âgés de 11 à 55 ans (N=2663) et de 19 à 65 ans (N=1606). L'incidence et la gravité de toute réaction locale, systémique ou autres réactions étaient généralement semblables dans le groupe MENVEO dans toutes les études et dans les groupes d'adolescents ou d'adultes. Le profil de réactogénicité et les taux d'événements indésirables parmi les sujets âgés de 56 à 65 ans qui ont reçu MENVEO (N=216) étaient

semblables à ceux observés dans le groupe de sujets âgés de 11 à 55 ans. Les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées dans les essais cliniques étaient une douleur au site d'injection et des céphalées. Les réactions indésirables rapportées dans trois études cliniques pivots et dans deux études cliniques complémentaires, sont énoncées par classe de systèmes d'organes ci-dessous. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant les essais cliniques ont duré généralement un ou deux jours et n'ont pas été graves. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents : ($\geq 1/10$), fréquents : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents : ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares : ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rares : ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système nerveux** : très fréquents : céphalées, peu fréquents : sensation vertigineuse. **Affections gastro-intestinales** : très fréquents : nausée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : fréquents : érythème. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : très fréquents : douleur au site d'injection, érythème au site d'injection (≤ 50 mm), induration au site d'injection (≤ 50 mm), prurit au site d'injection, malaise ; fréquents : érythème au site d'injection (> 50 mm), induration au site d'injection (> 50 mm), fièvre ≥ 38 °C, frissons. Dans le groupe des adolescents, la sécurité et la tolérance du vaccin étaient meilleures par rapport au Tdap et ne changeaient pas de façon substantielle lors de l'administration concomitante ou séquentielle des vaccins. **Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Vaccins antiméningococciques, code ATC : J07AH08. Immunogénicité. L'efficacité de MENVEO a été extrapolée en mesurant la production d'anticorps anti-capsulaire spécifiques de sérogroupes avec activité bactéricide. L'activité bactéricide du sérum (SBA) a été mesurée en utilisant le sérum humain comme source de complément exogène (hSBA). Le hSBA a été considéré comme le marqueur de protection contre les infections à méningocoques. L'immunogénicité a été évaluée dans des essais cliniques contrôlés contre produit de référence, randomisés, multicentriques qui ont inclus des adolescents (âgés de 11 à 18 ans), des adultes (âgés de 19 à 55 ans) et des personnes plus âgées (56-65 ans). Dans l'étude pivot (V59P13), les sujets ont reçu une dose de MENVEO (N=2649) ou le vaccin méningococcique quadrivalent, conjugué à l'anatoxine diphtérique comme comparateur (ACWY-D) (N=875). Les sérums étaient prélevés avant la vaccination et 28 jours après la vaccination. Dans une autre étude (V59P6) conduite chez 524 adolescents, l'immunogénicité de MENVEO a été comparée à celle d'ACWY-PS. Immunogénicité chez les adolescents. Dans le groupe âgé de 11 à 18 ans de l'étude pivot V59P13, l'immunogénicité d'une dose unique de MENVEO un mois après la vaccination a été comparée à celle du vaccin méningococcique quadrivalent, conjugué à l'anatoxine diphtérique-ACWY (ACWY-D). Les résultats d'immunogénicité un mois après MENVEO sont résumés ci-dessous dans le tableau 1. Dans le sous-groupe de sujets âgés de 11 à 18 ans qui étaient séronégatifs à l'inclusion, la proportion de sujets qui présentaient un titre $\geq 1:8$ après une dose de MENVEO était : séro-groupe A 75 % (780/1039) ; séro-groupe C 80 % (735/923) ; séro-groupe W135 94 % ; (570/609) ; séro-groupe Y 81 % (510/630). Tableau 1: Réponses en anticorps bactéricides du sérum un mois après la vaccination avec MENVEO chez les sujets âgés de 11 à 18 ans.

Sérogroupe	N	MGT	hSBA % $\geq 1:8$
A	1075	29 (24, 35)	75 (73, 78)
C	1396	50 (39, 65)	85 (83, 87)
W135	1024	87 (74, 102)	96 (95, 97)
Y	1036	51 (42, 61)	88 (85, 90)

La persistance de la réponse immunitaire 21 mois après vaccination avec MENVEO chez les sujets âgés de 11 à 18 ans est présentée dans le tableau 2. Tableau 2 : Persistance de la réponse immunitaire environ 21 mois après la vaccination avec MENVEO (sujets âgés de 11 à 18 ans au moment de la vaccination).

Sérogroupe	MGT (95 % IC)	% $\geq 1:8$ (95 % IC)
A	5.29 (4.63-6.05)	36 % (30-42)
C	10 (9.02-12)	62 % (56-68)
W135	18 (15-20)	84 % (79-88)
Y	12 (10-14)	67 % (61-72)

Dans l'étude de non-infériorité V59P6, l'immunogénicité a été évaluée chez des adolescents âgés de 11 à 17 ans qui ont été randomisés pour recevoir MENVEO ou le vaccin méningococcique polysosidique quadrivalent (ACWY-PS). Fondée sur la réponse immunitaire, la proportion atteignant des titres d'hSBA $\geq 1:8$, et la moyenne géométrique des titres (MGT), la non infériorité de MENVEO par rapport au vaccin ACWY-PS a été démontrée pour les quatre sérogroupes (A, C, W et Y). Tableau 3 : Immunogénicité d'une dose de MENVEO ou d'ACWY-PS chez les adolescents, mesurée un mois après la vaccination.

Sérogroupe	Titres d'hSBA $\geq 1:8$		MGT d'hSBA	
	MENVEO	ACWY-PS	MENVEO	ACWY-PS
A	N=140	N= 149	N= 140	N= 149
	81 % (74, 87)	41% (33, 49)	33 (25, 44)	7.31 (5.64, 9.47)
C	N=140	N= 147	N= 140	N= 147
	84 % (77, 90)	61 % (53, 69)	59 (39, 89)	28 (19, 41)
W135	N= 138	N= 141	N= 138	N= 141
	91 % (84, 95)	84 % (77, 89)	48 (37, 62)	28 (22, 36)
Y	N= 139	N= 147	N= 139	N= 147
	95 % (90, 98)	82 % (75, 88)	92 (68, 124)	35 (27, 47)

Un an après la vaccination, chez ces mêmes sujets, comparés au vaccin ACWY-PS, une proportion plus élevée de sujets vaccinés avec MENVEO avaient des titres d'hSBA $\geq 1:8$ pour les sérogroupes C, W et Y, avec des niveaux comparables pour le séro-groupe A. Des données identiques étaient observées pour les comparaisons des MGT d'hSBA. Immunogénicité chez les adultes. Dans l'étude pivot d'immunogénicité, V59P13, les réponses immunitaires MENVEO ont été mesurées chez les adultes âgés de 19 à 55 ans. Les résultats sont présentés dans le tableau 4. Dans le sous-groupe de sujets âgés de 19 à 55 ans qui étaient séronégatifs à l'inclusion, la proportion de sujets qui présentaient un titre $\geq 1:8$ après une dose de MENVEO était : séro-groupe A 67 % (582/875) ;

sérogroupe C 71 % (401/563) ; sérogroupe W135 82 % (131/160) ; sérogroupe Y 66 % (173/263). Tableau 4 : Réponses en anticorps bactéricides du sérum humain (hSBA) un mois après la vaccination avec MENVEO chez les sujets âgés de 19 à 55 ans.

Sérogroupe	N	MGT (95 % IC)	% ≥ 1:8 (95 % IC)
A	963	31 (27, 36)	69 (66, 72)
C	902	50 (43, 59)	80 (77, 83)
W135	484	111 (93, 132)	94 (91, 96)
Y	503	44 (37, 52)	79 (76, 83)

Immunogénicité chez les personnes âgées. L'immunogénicité de MENVEO comparée à celle de ACWY-PS a été évaluée chez des sujets âgés de 56 à 65 ans dans l'étude V95P17. La proportion de sujets ayant des titres d'hSBA ≥1:8 n'était pas inférieure à celle d'ACWY-PS pour les quatre sérogroupe et statistiquement supérieure pour les sérogroupe A et Y. Tableau 5: Immunogénicité de MENVEO et d'ACWY-PS un mois après la vaccination chez les sujets âgés de 56 à 65 ans.

	MENVEO hSBA ≥ 1:8 (95 % IC)	ACWY-PS hSBA ≥ 1:8 (95 % IC)
A	N=83	N=41
	87% (78, 93)	63% (47, 78)
C	N=84	N=41
	90% (82, 96)	83% (68, 93)
W	N=82	N=39
	94% (86, 98)	95% (83, 99)
Y	N=84	N=41
	88% (79, 94)	68% (52, 82)

L'Agence européenne du médicament (EMA) a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec MENVEO dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de méningite méningococcique. Voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique. **Données de sécurité préclinique** : les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Chez les animaux de laboratoire, aucune réaction indésirable n'a été observée chez les lapines vaccinées ou sur leur descendance jusqu'à 29 jours post-partum. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les lapines qui ont reçu MENVEO avant l'accouplement et durant la grossesse. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES. Liste des excipients** : Poudre : saccharose, phosphate monopotassique. Solution : phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables. **Incompatibilités** : ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation ». **Durée de conservation** : 3 ans. Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée jusqu'à 8 heures à une température ne dépassant pas 25 °C. **Précautions particulières de conservation** : à conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon et la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du produit reconstitué, voir la rubrique « Durée de conservation ». **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Poudre dans un flacon de (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc halobutyle) et une solution en seringue préremplie (verre de type I) munie d'un capuchon d'embout (fermeture en élastomère de type I contenant 10 % de latex ou de type II en élastomère sans latex). Chaque emballage extérieur contient un flacon et une seringue préremplie pour usage unique. **Précautions particulières d'élimination et manipulation** : MENVEO doit être préparé pour l'administration en reconstituant la poudre (en flacon) avec la solution (en seringue préremplie). Les composants de ce vaccin doivent être inspectés visuellement avant et après la reconstitution. Retirer le capuchon de la seringue et attacher une aiguille appropriée au prélèvement (21G, 1 1/2"). Utiliser tout le contenu de la seringue (0,6 ml) pour reconstituer la poudre. Retourner et agiter vigoureusement le flacon puis prélever 0,5 ml de produit reconstitué. Bien vouloir noter qu'il est normal qu'une petite quantité de liquide reste dans le flacon après le prélèvement de la dose. Après reconstitution, le vaccin est une solution transparente, incolore à jaune clair, sans particules étrangères visibles. Dans le cas où des particules étrangères et/ou un changement de l'aspect physique seraient observés, jeter le vaccin. Avant l'injection, changer l'aiguille en la remplaçant par une aiguille appropriée à l'injection (25G, 1"). S'assurer qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue avant d'injecter le vaccin. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.r.l., Via Fiorentina 1, 53100 Sienne Italie. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : CIP n° 3400936037915. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**. mars 2010. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**. 26 Juillet 2011. Non Remb. Sec. Soc. Agréé collect. Liste I. MO MENVSEPT11. **NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS SAS** : 10 rue Chevreul, 92150 SURESNES, tel. : 01 55 49 00 30.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu> .

Dans le cadre de notre activité de visite médicale, nous sommes amenés à recueillir et traiter informatiquement des données strictement professionnelles vous concernant. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant en vous adressant à notre Pharmacien Responsable.

Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale en vous adressant à notre Pharmacien Responsable : qualitevm.phfrsu@novartis.com

MENJUGATE KIT 10 microgrammes, poudre et solvant pour suspension injectable. Vaccin conjugué méningococcique groupe C. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Une dose (0,5 ml de vaccin reconstitué) contient : Oligoside de *Neisseria meningitidis* groupe C (souche C11) 10 microgrammes. Conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* 12,5-25,0 microgrammes. Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium 0,3 à 0,4 mg Al³⁺. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE.** Poudre et solvant pour suspension injectable. Poudre (flacon) : blanche à blanc cassé. Suspension (seringue) : blanche opalescente. **DONNÉES CLINIQUES. Indications thérapeutiques.** Immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C. L'utilisation de MENJUGATE KIT doit suivre les recommandations officielles. **Posologie et mode d'administration. Posologie.** Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de différents vaccins méningococciques conjugués du groupe C pour la primovaccination ou la dose de rappel. Dans la mesure du possible, le même vaccin doit être utilisé pour tout le schéma vaccinal. Primovaccination. Nourrissons de 2 mois à 12 mois : Deux doses, de 0,5 ml chacune, doivent être administrées avec un intervalle d'au moins deux mois entre les doses. (Voir rubrique « Interactions » sur l'administration de MENJUGATE KIT avec d'autres vaccins). Enfants âgés de plus de un an, adolescents et adultes : une dose unique de 0,5 ml. **Doses de rappel.** Il est recommandé qu'une dose de rappel soit administrée après la primovaccination effectuée chez les nourrissons de moins de 12 mois. La date d'administration de cette dose doit être conforme aux recommandations officielles disponibles. Les informations concernant les réponses obtenues après les doses de rappel et relatives à la co-administration avec d'autres vaccins pédiatriques sont décrites respectivement en rubriques « Propriétés pharmacodynamiques ». et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ». La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets vaccinés par dose unique (c'est à dire les sujets âgés de 12 mois ou plus lors de la première immunisation) n'a pas encore été établie (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). **Mode d'administration.** Le vaccin (0,5 ml) doit être injecté par voie intramusculaire profonde, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et dans la région deltoïdienne chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes. Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée, ou intradermique. MENJUGATE KIT ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue. En cas d'administration simultanée de plusieurs vaccins, des sites d'injection séparés doivent être utilisés. **Contre-indications.** Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, y compris l'anatoxine diphtérique. Sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité à la suite d'une précédente administration de MENJUGATE KIT. Comme pour les autres vaccins, l'administration de MENJUGATE KIT doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.** Avant l'injection de tout vaccin, la personne responsable de l'administration doit prendre toutes les précautions nécessaires pour la prévention des réactions allergiques ou toute autre réaction. Comme pour tous les vaccins injectables, il est indispensable de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin. Avant d'administrer une dose de MENJUGATE KIT, il faut demander aux parents ou au responsable de l'enfant des informations sur ses antécédents personnels et familiaux, sur son état de santé récent y compris son statut vaccinal, sur son état de santé actuel et les éventuelles réactions indésirables qui ont pu avoir lieu à la suite de vaccinations antérieures. Les bénéfices de la vaccination avec le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C doivent être appréciés en fonction de l'incidence de l'infection à méningocoque de sérogroupe C dans la population donnée, avant la mise en place d'un programme de vaccination élargi. MENJUGATE KIT ne protège pas contre les infections méningococciques dues à d'autres sérogroupe de *Neisseria meningitidis* (A, B, 29-E, H, I, K, L, W-135, X ou Z, y compris ceux non-typés). Une protection totale vis-à-vis des infections méningococciques du sérogroupe C ne peut pas être garantie. Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation du vaccin dans le contrôle d'une épidémie. Chez les sujets immunodéprimés, la vaccination peut ne pas entraîner une réponse en anticorps protecteurs appropriée. Bien que l'infection à VIH ne soit pas une contre-indication, MENJUGATE KIT n'a pas été évalué spécifiquement chez les sujets immunodéprimés. Les sujets présentant un déficit en fractions du complément et les sujets présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique pourraient développer une réponse immunitaire aux vaccins méningococciques C conjugués; cependant, le degré de protection qui serait acquis est inconnu. Bien que des syndromes méningés, tels que la douleur/raideur de la nuque ou photophobie, aient été signalés, il n'existe pas de données prouvant que le vaccin provoque une méningite à méningocoque C. Par conséquent, la vigilance clinique quant à la possibilité d'une méningite concomitante doit être maintenue. Les vaccins conjugués contenant la protéine Cross Reacting Material (CRM 197) de *Corynebacterium diphtheriae* ne doivent pas être considérés comme des agents immunisants contre la diphtérie. L'immunisation avec ce vaccin ne doit pas se substituer à la vaccination habituelle contre la diphtérie. Toute infection aiguë ou maladie fébrile nécessite de reporter l'administration de MENJUGATE KIT, à moins que, selon l'avis médical ce retard n'entraîne des risques plus importants. Des affections apyrétiques mineures, telles que de légères infections de l'appareil respiratoire supérieur, ne sont généralement pas des raisons suffisantes pour différer la vaccination. Le risque potentiel d'apnée avec nécessité de surveillance respiratoire pendant 48-72 h doit être soigneusement pris en compte lors de l'administration des doses de primovaccination chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) et particulièrement chez ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire. En raison du bénéfice élevé de la vaccination chez ces nourrissons, l'administration ne doit pas être suspendue ou reportée. MENJUGATE KIT ne doit en aucun cas être injecté par voies intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique. MENJUGATE KIT n'a pas été évalué chez les sujets atteints de thrombocytopénie ou de troubles hémorragiques. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué chez les sujets à risque d'hémorragie après une injection intramusculaire. Les parents doivent être informés du schéma de vaccination de ce vaccin. Des précautions nécessaires, telles que l'utilisation d'antipyrétiques utiles pour ce vaccin doivent être prises par les parents ou le responsable de l'enfant, et la nécessité de signaler d'éventuelles réactions indésirables devra être soulignée. Le capuchon de la seringue contient 10% de caoutchouc naturel sec. Bien que le risque de développer une allergie au latex soit très faible, les professionnels de la santé sont invités à évaluer le rapport bénéfice/risque avant d'administrer ce vaccin à des patients ayant des antécédents connus d'hypersensibilité au latex. Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation de ce vaccin chez les adultes âgés de 65 ans et plus (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.** MENJUGATE KIT ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue. En cas d'administration simultanée de plusieurs vaccins, des sites d'injection séparés doivent être utilisés. L'administration de MENJUGATE KIT en même temps (mais pour des vaccins injectables, dans des sites d'injection séparés) que les vaccins suivants dans le cadre d'études cliniques n'a pas diminué la réponse immunitaire vis à vis de ces autres antigènes : - vaccins contre la poliomyélite (vaccin poliomyélitique inactivé [IPV] et vaccin poliomyélitique oral) ; - vaccin contre la diphtérie [D] et le tétanos [T] seul ou en combinaison avec la coqueluche à germes entiers ou acellulaire [aP] ; - vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* type B [Hib] ; - vaccin contre l'hépatite B [HBV] administré seul ou en même temps que le vaccin combiné contenant D, T, Hib, IPV et aP ; - vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ; - vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (Prevenar). L'effet de l'administration concomitante de MENJUGATE KIT avec le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (Prevenar) et un vaccin

hexavalent [DTaP-HBV-IPV-Hib] sur les réponses immunitaires a été évalué chez les nourrissons vaccinés à des âges médians d'approximativement 2, 4,5 et 6,5 mois. L'éventuelle interférence immunitaire n'a pas été évaluée selon d'autres schémas de primovaccination. Des variations mineures des titres d'anticorps (MGT) ont été cependant observées d'une étude à l'autre ; toutefois la signification clinique de ces observations n'a pas été établie. Dans diverses études menées avec différents vaccins, l'administration concomitante de vaccins conjugués méningococciques du groupe C avec des combinaisons contenant des composants coquelucheux acellulaires (avec ou sans virus poliomyélitiques inactivés (IPV), antigène de surface de l'hépatite B ou antigènes Hib conjugués) a montré des moyennes géométriques des titres d'anticorps sériques bactéricides (ASB) plus faibles comparativement aux administrations séparées ou aux co-administrations avec des vaccins coquelucheux à germes entiers. Les proportions de sujets qui atteignent des titres d'ASB d'au moins 1/8 ou 1/128 ne sont pas touchées. Actuellement, les conséquences potentielles de ces observations sur la durée de protection ne sont pas connues. **Grossesse et allaitement.** **Grossesse.** Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte. Les études conduites chez le lapin à différents stades de la gestation n'ont pas montré de risques pour le fœtus à la suite de l'administration de MENJUGATE KIT. Néanmoins, devant la gravité de la maladie méningococcique C, la grossesse ne doit pas faire exclure la vaccination quand le risque d'exposition est clairement défini. **Allaitement.** Il n'existe aucune donnée disponible sur la tolérance du vaccin durant l'allaitement. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant de décider de vacciner ou non durant l'allaitement. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.** Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Des vertiges ont été très rarement rapportés après vaccination. Ceci peut affecter temporairement l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. **Effets indésirables.** Les descriptions suivantes de fréquence ont été utilisées comme : Très fréquent ($\geq 10\%$) ; Fréquent ($\geq 1\%$ et $< 10\%$) ; Peu fréquent ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) ; Rare ($\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$) ; Très rare ($< 0,01\%$). **Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques.** Les effets indésirables rapportés dans toutes les classes d'âge sont listés ci-dessous. Les effets indésirables ont été recueillis le jour de la vaccination et les jours suivants, pendant au moins 3 jours et jusqu'à 6 jours. La majorité des réactions étaient transitoires et résolutive au cours de la période de suivi. Dans tous les groupes d'âge, les réactions au site d'injection (incluant rougeur, œdème, sensibilité et douleur) étaient très fréquentes (de 1 cas sur 3 chez les grands enfants à 1 cas sur 10 chez les enfants d'âge pré-scolaire). Toutefois, ces réactions n'avaient généralement pas de signification clinique. Les rougeurs ou œdème d'au moins 3 cm ainsi que la sensibilité pouvant gêner le mouvement pendant plus de 48 heures étaient peu fréquents chez les sujets étudiés. Une fièvre d'au moins 38°C est fréquente (de 1 cas sur 20 chez les nourrissons et les jeunes enfants à 1 cas sur 10 chez les enfants d'âge pré-scolaire) mais elle ne dépasse généralement pas 39,1°C, en particulier dans les classes d'âge supérieures. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, les pleurs et les vomissements (jeunes enfants) étaient fréquemment rapportés après vaccination. Irritabilité, somnolence, troubles du sommeil, anorexie, diarrhée et vomissement (nourrissons) étaient très fréquents après vaccination. La relation entre ces symptômes et MENJUGATE KIT ou d'autres vaccins administrés simultanément, en particulier DTCQq, n'a pas été démontrée. Les effets indésirables très fréquemment rapportés comprennent des myalgies et des arthralgies chez les adultes. La somnolence était fréquemment rapportée chez les plus jeunes enfants. Des céphalées ont été très fréquemment rapportées chez les enfants en école secondaire et fréquemment rapportées chez les enfants en école primaire. **Effets indésirables rapportés dans toutes les classes d'âge : Troubles généraux et conditions au site d'administration :** Très fréquent : réactions au site d'injection (rougeur, œdème et sensibilité/douleur). Fréquent: fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$. Autres réactions rapportées chez les nourrissons (première année de vie) et les jeunes enfants (seconde année de vie): **Troubles gastro-intestinaux** Très fréquent: Diarrhée et anorexie, vomissements (nourrissons). Fréquent: vomissements (jeunes enfants). **Troubles généraux et conditions au site d'administration:** Très fréquent: irritabilité, somnolence et troubles du sommeil. Fréquent: Pleurs. Autres réactions rapportées chez les enfants plus âgés et les adultes: **Troubles gastro-intestinaux:** Très fréquent: Nausées (adultes). **Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs :** Très fréquent: Myalgie et arthralgie. **Troubles généraux et conditions au site d'administration:** Très fréquent: Malaises, céphalées (enfants en école secondaire). Fréquent: céphalées (enfants en école primaire). **Effets indésirables rapportés après commercialisation (toutes tranches d'âge confondues).** Les réactions les plus fréquemment rapportées après commercialisation comprennent sensation de vertige, fièvre, céphalées, nausées, vomissements et malaises. Les fréquences rapportées ci-dessous sont basées sur les taux de notifications spontanées pour ce vaccin et d'autres vaccins méningococciques du groupe C conjugués et ont été calculées à partir du nombre de notifications et du nombre de doses distribuées à titre de dénominateur. **Troubles du système nerveux:** Très rares: sensation vertigineuse, convulsions incluant convulsions fébriles, syncope, hypoesthésie et paresthésie, hypotonie. De très rares cas de crises convulsives ont été rapportés suite à la vaccination par MENJUGATE KIT ; les patients ont généralement récupéré rapidement. Certaines des crises convulsives rapportées pouvaient être des syncopes. Le taux de crises convulsives rapportées se situait en dessous du taux de référence de l'épilepsie chez l'enfant. Chez les nourrissons, les crises convulsives étaient généralement associées à de la fièvre et étaient vraisemblablement des convulsions fébriles. De très rares cas de troubles visuels et de photophobies ont été rapportés suite à une vaccination avec un vaccin méningococcique du groupe C conjugué, habituellement associés à d'autres symptômes neurologiques tels que céphalées et vertiges. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** Apnée chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse au moins) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Troubles gastro-intestinaux:** Très rares: nausées, vomissements et diarrhée. **Troubles cutanés et du tissu sous-cutané:** Très rares: éruptions cutanées, urticaire, prurit, purpura, érythème polymorphe et syndrome Stevens Johnson. **Troubles musculosquelettique et du tissu conjonctif:** Très rares: myalgies et arthralgies. **Troubles du système immunitaire:** Très rares: lymphadénopathie, anaphylaxie, réaction d'hypersensibilité, parmi lesquelles bronchospasme, œdème facial et œdème de Quincke. La rechute d'un syndrome néphrotique a été rapportée en association avec des vaccins méningococciques du groupe C conjugués. **Surdosage.** Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Etant donné que chaque injection est une dose unique de 0,5 millilitres, un surdosage est peu probable. **Propriétés pharmacodynamiques. Groupe pharmacothérapeutique: vaccins antiméningococciques, code ATC: J07A H.** **Immunogénicité :** Aucun essai prospectif d'efficacité n'a été réalisé. Le titrage des anticorps sériques bactéricides (ASB) mentionné dans le texte ci-après a utilisé, comme source du complément, du sérum humain. Ces résultats ne sont pas directement comparables aux résultats des anticorps utilisant du sérum de lapin comme source de complément. Des données sont disponibles sur l'utilisation d'une série de vaccinations primaires à deux doses tirées d'un essai clinique qui a comparé un schéma de vaccination de 2, 3, 4 mois à un schéma de vaccination de 2, 4 mois chez 241 nourrissons. Un mois après la fin de l'administration de la première dose, presque tous les sujets avaient développé des titres en anticorps sériques bactéricides (hBCA) $\geq 1:8$ (100% et de 98% dans les groupes respectifs). À 28 jours après une dose de rappel de vaccin MenC non conjugué à 12 mois d'âge, tous les 50 sujets sensibilisés avec trois doses et 54/56 (96%) sensibilisés avec deux doses ont développé des titres hBCA $\geq 1:8$. Par rapport aux vaccins méningococciques polysaccharidiques non conjugués actuellement utilisés dans les études cliniques, la réponse immunitaire induite par MENJUGATE KIT s'est révélée plus élevée chez les enfants en bas âge, les enfants et les

adolescents, et, comparable chez les adultes (voir tableau). De plus, contrairement aux vaccins polysaccharidiques non conjugués, MENJUGATE KIT induit une mémoire immunitaire après vaccination bien que la durée de protection n'ait pas été établie. Il n'existe aucune donnée chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

Comparaison du pourcentage de sujets avec des titres d'anticorps bactéricides antiméningococciques C \geq 1:8 (complément humain) à 1 mois suivant l'immunisation par MENJUGATE KIT ou par un vaccin méningococcique polysaccharidique non conjugué actuellement enregistré (par groupe d'âge).								
	1-2 ans		3-5 ans		11-17 ans		18-64 ans	
	Menjugate KIT n= 237	MenPS (1) n=153	Menjugate KIT n= 80	MenPS (1) n=80	Menjugate KIT n= 90	MenPS (2) n=90	Menjugate KIT n= 136	MenPS (2) n=130
ASB % \geq 1:8 (95% CI) Complément humain	78 % (72-83)	19 % (13-26)	79 % (68-87)	28 % (18-39)	84 % (75-91)	68 % (57-77)	90 % (84-95)	88 % (82-93)

MenPS: vaccin méningococcique polysaccharidique non conjugué enregistré. (1) = sérogroupes A, C, W-135 and Y, contenant 50 μ g de séro groupe C par dose. (2) = sérogroupes A et C, contenant 50 μ g de séro groupe C par dose. Aucune étude pharmacodynamique n'a été effectuée avec MENJUGATE KIT étant donné qu'il s'agit d'un vaccin. Surveillance après commercialisation suivant une campagne de vaccination au Royaume-Uni. Dans le programme de vaccination généralisée au Royaume Uni (utilisant trois vaccins méningococciques de séro groupe C conjugués en proportions variables) couvrant la période depuis fin 1999 jusqu'à mars 2004, les estimations de l'efficacité du vaccin ont démontré la nécessité d'une dose de rappel à la suite de la primo-vaccination (schéma à 3 doses administrées à 2, 3 et 4 mois) effectuée chez le nourrisson de moins de 12 mois. Au cours de l'année suivant la fin de la primo-vaccination, l'efficacité du vaccin dans la cohorte de nourrissons a été estimée à 93% (IC 95%: 67,99). Cependant, plus d'un an après la fin de la primo-vaccination, une baisse de la protection a été clairement mise en évidence. Jusqu'à 2007, les estimations globales de l'efficacité dans les groupes d'âge de 1 à 18 ans ayant reçu une dose unique de vaccin méningococcique du groupe C conjugué durant le programme de vaccination initial de rattrapage au Royaume-Uni sont tombées entre 83% et 100%. Les données ne révèlent aucune chute significative de l'efficacité dans ces groupes d'âge que la vaccination ait eu lieu depuis moins de 1 an ou depuis un an ou plus. **Propriétés pharmacocinétiques.** Aucune étude de pharmacocinétique n'a été effectuée avec MENJUGATE KIT. **Données de sécurité précliniques.** Les données non cliniques n'ont pas mis en évidence de dangers spéciaux pour les êtres humains sur la base d'études classiques de la toxicité à doses répétées et de la toxicité pour la reproduction (études embryofœtales). **DONNEES PHARMACEUTIQUES. Liste des excipients.** Flacon contenant le MenC-CRM197 conjugué: Mannitol, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique heptahydraté. Seringue contenant de l'hydroxyde d'aluminium: Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables. **Incompatibilités.** Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même seringue. **Durée de conservation.** 3 ans. Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement. Les deux composants du produit peuvent avoir des dates de péremption différentes. L'emballage extérieur mentionne la date la plus courte et cette date doit être respectée. L'emballage et TOUT son contenu doivent être jetés à la date d'expiration indiquée sur l'emballage extérieur. **Précautions particulières de conservation.** A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon et la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **Numéro d'AMM, nature et contenu de l'emballage extérieur :** 34009 370 822-5 9 : MENJUGATE KIT se présente en flacon de poudre (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle) et de 0,6 ml de solvant en seringue (verre de type I) munie d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle) et d'un capuchon d'embout (soit caoutchouc chlorobutyle soit caoutchouc styrène-butadiène) – boîte de 1. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation.** Le vaccin lyophilisé nécessitera une préparation pour reconstitution avec le solvant d'hydroxyde d'aluminium. Agiter doucement la seringue contenant le solvant d'hydroxyde d'aluminium. Enlever le capuchon d'embout de la seringue et y attacher une aiguille appropriée. Utiliser la totalité du contenu de la seringue (0,6 ml de suspension) pour reconstituer le flacon de vaccin méningococcique du groupe C conjugué. Agiter délicatement le flacon reconstitué jusqu'à ce que le vaccin soit dissout (ceci pour assurer l'adsorption de l'antigène sur l'adjuvant). En veillant à ne pas retirer complètement le piston du corps de la seringue, prélever la totalité du contenu du flacon dans la seringue. A noter qu'il est normal qu'il reste une petite quantité de liquide résiduel dans le flacon après le prélèvement de la dose. S'assurer qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue avant d'administrer le vaccin. Après reconstitution, le vaccin est une suspension légèrement opaque blanche à jaune clair, sans particules étrangères visibles. En cas de présence de particules étrangères et/ou de changement de l'aspect physique, jeter le vaccin. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **PRIX PUBLIC :** 23,59 €, remb. Séc. Soc. 65% pour les seules indications suivantes : Immunisation active des nourrissons âgés de 12 à 24 mois, pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* de séro groupe C selon un schéma vaccinal à une dose ; Immunisation active des enfants, adolescents et adultes jusqu'à 24 ans révolus pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* de séro groupe C selon un schéma vaccinal à une dose durant une période correspondant à la mise en place de la stratégie de vaccination systématique des nourrissons âgés de 12 à 24 mois et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe. Agréé Collect. Liste I. **Date de mise à jour du texte :** avril 2011 MO MENKDEC11. **NOVARTIS Vaccines and Diagnostics SAS :** 10 rue Chevreul, 92150 Suresnes, France, tel. : +33 (0)1 55 49 00 30
Dans le cadre de notre activité de visite médicale, nous sommes amenés à recueillir et traiter informatiquement des données strictement professionnelles vous concernant. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant en vous adressant à notre Pharmacien Responsable. Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale en vous adressant à notre Pharmacien Responsable : qualitevm.phfrsu@novartis.com

MENJUGATE® KIT

MENJUGATE® KIT

10 MICROGRAMMES, Poudre et solvant pour suspension injectable
Vaccin conjugué méningococcique groupe C

“Peut-être difficile à prononcer... mais un vaccin bien toléré⁽¹⁾, qui a montré une efficacité à 96,8% à l'échelle d'une population⁽²⁾”

Indications : immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype C. L'utilisation de MENJUGATE® KIT doit suivre les recommandations officielles.

(1) Avis du Haut Conseil de santé publique, 24 avril et 26 juin 2009 (www.hcsp.fr). Pour plus d'informations sur les effets indésirables, se référer au Résumé des Caractéristiques Produit.

(2) Démonstré au Québec lors d'une campagne de vaccination pour la prévention de la méningite C, en 2001. De Wals et al. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. JAMA 2004;292(20):2491-2494.

Recommandations Officielles

Avis du Haut Conseil de santé publique, 24 avril et 26 juin 2009 (www.hcsp.fr)

Sur proposition du Comité technique des vaccinations, le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination systématique des nourrissons âgés de 12 à 24 mois avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué. Par ailleurs, durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, le Haut Conseil de la santé publique recommande l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus selon le même schéma vaccinal à une dose. Cette stratégie et la nécessité éventuelle d'un rappel à l'adolescence seront réévaluées en fonction des données de surveillance en

France et dans les autres pays ayant introduit cette vaccination. Le Haut Conseil de la santé publique demande que, pour l'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée, soient prises les mesures suivantes :

■ Mise en place d'actions de communication institutionnelle soulignant notamment les points suivants :

- La vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C protège contre les infections invasives à méningocoque de sérotype C mais non contre celles liées aux méningocoques des autres sérotypes;
- Cette stratégie vaccinale comporte une composante de protection individuelle mais également une composante de protection collective ;
- L'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée conditionne l'efficacité de ce programme de vaccination ;

■ Maintien et renforcement de la surveillance de l'incidence des IIM C, notamment chez le jeune enfant avec détermination de l'impact de la vaccination, de la durée de protection et de la nécessité d'une dose de rappel (Institut de veille sanitaire et Centre national de référence).

• Evaluation de la couverture vaccinale par l'Institut de veille sanitaire.

Enfin, le Haut Conseil de la santé publique rappelle que la modélisation, dont les principaux résultats sont présentés supra, montre qu'au prix public conseillé en 2007, la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C présente un ratio coût-efficacité défavorable au regard des standards habituels reconnus en matière de coût-efficacité. Les trois vaccins méningococciques conjugués de sérotype C peuvent être utilisés indifféremment.

MENJUGATE KIT 10 microgrammes, poudre et solvant pour suspension injectable. Vaccin conjugué méningococcique groupe C. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE* : Une dose (0,5 ml de vaccin reconstitué) contient : Oligoside de *Neisseria meningitidis* groupe C (souche C11) 10 microgrammes. Conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* 12,5-25,0 microgrammes. Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium 0,3 à 0,4 mg Al₃₊. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : Immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérotype C. L'utilisation de MENJUGATE KIT doit suivre les recommandations officielles. **POSOLOGIE*** : Primovaccination. Nourrissons de 2 mois à 12 mois : 2 doses avec intervalle d'au moins deux mois entre les doses. Enfants de plus d'1 an, adolescents et adultes : 1 dose unique. **Doses de rappel**. Il est recommandé 1 dose de rappel après primovaccination chez les nourrissons de moins de 12 mois (cf Recommandations officielles disponibles). Nécessité d'une dose de rappel chez les sujets vaccinés par dose unique n'a pas encore été établie. **MODE D'ADMINISTRATION*** : Injection intramusculaire (IM) profonde stricte. **CONTRE-INDICATIONS*** : Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, y compris l'anatoxine diphtérique. Sujets ayant présenté des signes d'hypersensibilité à la suite d'une précédente administration de MENJUGATE KIT. Comme pour les autres vaccins, l'administration de MENJUGATE KIT doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*** : Prendre toutes les précautions nécessaires pour la prévention des réactions allergiques ou toute autre réaction. MENJUGATE KIT ne protège pas contre les infections méningococciques dues à d'autres sérotypes de *Neisseria meningitidis*. Une protection totale vis-à-vis des infections méningococciques du sérotype C ne peut pas être garantie. MENJUGATE KIT n'a pas été évalué spécifiquement chez les sujets immunodéprimés. Nécessité d'une vigilance clinique quant à la possibilité d'une méningite concomitante. Les vaccins conjugués contenant la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* ne doivent pas être considérés comme des agents immunisants contre la diphtérie. Reporter la vaccination en cas d'infection aiguë ou de maladie fébrile sauf si ce retard entraîne des risques plus importants. Prendre en compte le risque potentiel d'agénésie chez les grands prématurés en particulier en cas d'antécédents d'immaturité respiratoire : surveillance respiratoire pendant 48-72 h. Evaluer le rapport bénéfice/risque chez les sujets à risque d'hémorragie après une injection IM. Evaluer le rapport bénéfice/risque avant l'administration à des patients allergiques au latex (contenu dans le bouchon de la seringue). Aucune donnée disponible sur l'utilisation chez les adultes de 65 ans et plus. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION*** : Ne pas mélanger avec d'autres vaccins dans la même seringue. Pour les données sur les injections concomitantes avec d'autres vaccins, cf RCP*. **GROSSESSE*** : Pas de données disponibles. Ne pas exclure la vaccination quand le risque d'exposition est clairement défini. **ALLAITEMENT*** : Pas de données disponibles. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES*** : cf RCP*. **EFFETS INDESIRABLES*** : **Au cours des essais cliniques** : Dans toutes les classes d'âge : Très fréquents : réactions au site d'injection (rougeur, œdème et sensibilité/douleur). Fréquents : fièvre ≥ 38°C. Chez les nourrissons et les jeunes enfants : Très fréquents : Diarrhée et anorexie, vomissements (nourrissons), irritabilité, somnolence et troubles du sommeil. Fréquents : vomissements (jeunes enfants), pleurs. Chez les enfants plus âgés et les adultes : Très fréquents : Nausées (adultes), myalgie et arthralgie, malaises, céphalées (enfants en école secondaire), Fréquents : céphalées (enfants en école primaire). **Après commercialisation (toutes tranches d'âge confondues)** : Le plus fréquemment rapporté : sensation de vertige, fièvre, céphalées, nausées, vomissements et malaises. Pour les autres effets indésirables, cf RCP*. **SURDOSAGE, PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES, PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES, DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES** : cf RCP*. **EXCIPIENTS** : Mannitol, chlorure de sodium (pour la liste complète cf RCP*). **INCOMPATIBILITES***, **DUREE DE CONSERVATION***, **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION*** : cf RCP*. **NUMERO d'AMM** : 34009 370 822 5 9. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR*** : un flacon de poudre et une seringue préremplie contenant 0,6 ml de solvant. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION*** : cf RCP*. **PRIX PUBLIC** : 23,59 €, Remb. Sec. Soc. 65% pour les seules indications suivantes : Immunisation active des nourrissons âgés de 12 à 24 mois, pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* de sérotype C selon un schéma vaccinal à une dose ; Immunisation active des enfants, adolescents et adultes jusqu'à 24 ans révolus pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* de sérotype C selon un schéma vaccinal à une dose durant une période correspondant à la mise en place de la stratégie de vaccination systématique des nourrissons âgés de 12 à 24 mois et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe. Agréé Collect. Conditions de prescription et de délivrance Liste I. **Date de mise à jour du texte** : avril 2011. MDab MENKDEC11. **EXPLOITANT** : NOVARTIS Vaccines and Diagnostics SAS : 10 rue Chevreuil, 92150 Suresnes, France, tel. : +33 (0)1 55 49 00 30. * Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sur le site de l'AFSSAPS : <http://www.afssaps.fr/>. Dans le cadre de notre activité de visite médicale, nous sommes amenés à recueillir et traiter informatiquement des données strictement professionnelles vous concernant. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant en vous adressant à notre Pharmacien Responsable. Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale en vous adressant à notre Pharmacien Responsable : qualitevm.phfrsu@novartis.com