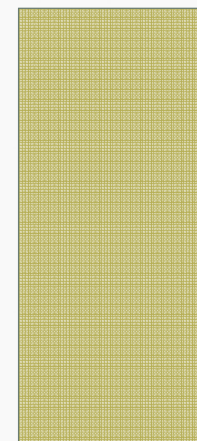


MISE AU POINT SUR LA
VACCINATION
ANTIMÉNINGOCOCCIQUE EN 2015

JOURNÉE RÉGIONALE D'INFECTIOLOGIE NANCY
JL SCHMIT



Déclaration de liens d'intérêt (3 dernières années) avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Consultant ou membre d'un conseil scientifique:

NON

Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents:

Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations: MSD, Astellas, ViiV, Gilead

NON



OUI

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

NON

EN GROS:

- 3 vaccins maintenant (C, ACYW135, B)
- Recommandations existantes insuffisamment suivies pour le C...vaccin simple – une seule dose-, efficace, pas cher, alors quid vaccin compliqué, cher, mais pour une maladie plus fréquente?
- Reco françaises toujours prudentes, évolutives, souvent décalées vs celles des autres pays: profiter de l'expérience des autres pays

BON MODÈLE 1

PROGRÈS TECHNOLOGIQUES

- Capsule polysaccharidique: peu immunogène
 - Intérêt de la **conjugaison à des protéines** pour augmenter la réponse vaccinale et réduire le portage, donc diminuer la transmission (ACYW)
- Emergence d'un nouveau sérotype B (Hte N et somme)
 - nouveau vaccin à base de vésicule de la membrane externe (MenBvac norvégien)
- Puis nouveau vaccin anti B issu de vaccinologie inverse Bexsero^o (on séquence le génome , puis on sélectionne les protéines d'intérêt, puis on vérifie leur immunogénicité, puis la couverture des sérotypes (technique MAT) dans chaque pays)

BON MODÈLE 2

EPIDÉMIOLOGIE

Adaptation des stratégies de santé publique à l'épidémiologie

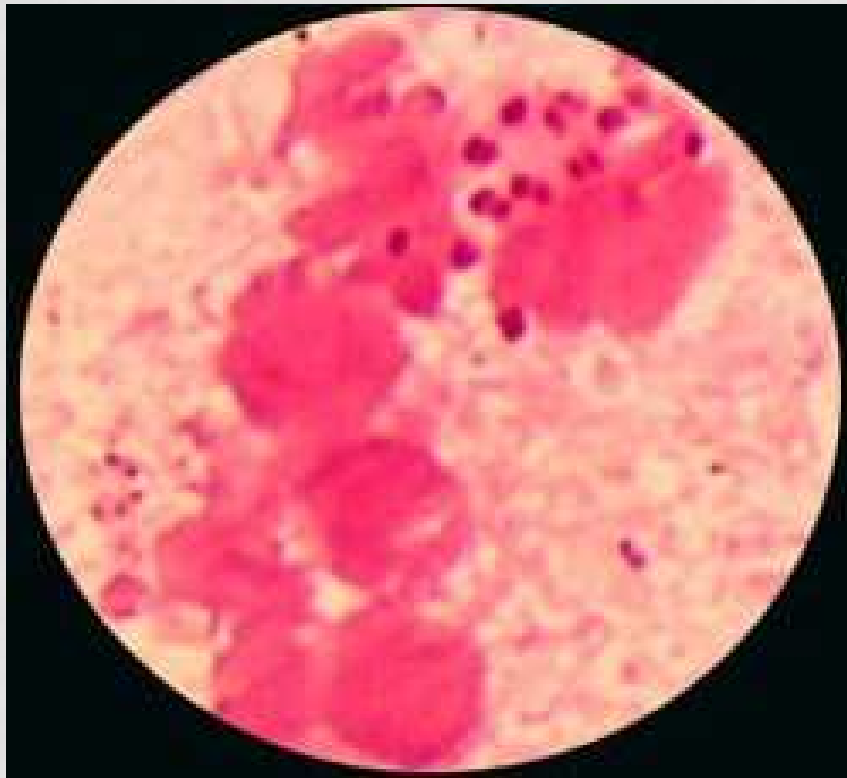
- populations cibles: immunodéprimés
- hyperendémies C initialement , puis B14 P1 7 16
- Vs généralisation MenC

Vérification de l'efficacité réelle compliquée par la variabilité spontanée

Nécessité de collecter des données supplémentaires sur la durabilité de la réponse, rapport coût efficacité?

POUVOIR PATHOGENE: IIM

Méningites



Mais aussi

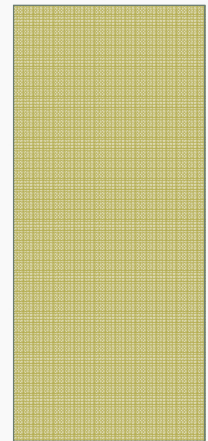
- Bactériémies, arthrites
- PS:infections bronchopulmonaires: non considérées comme invasives, donc pas de prophylaxie dans l'entourage)
- PF 20% de létalité; séquelles+++

BACTERIOLOGIE

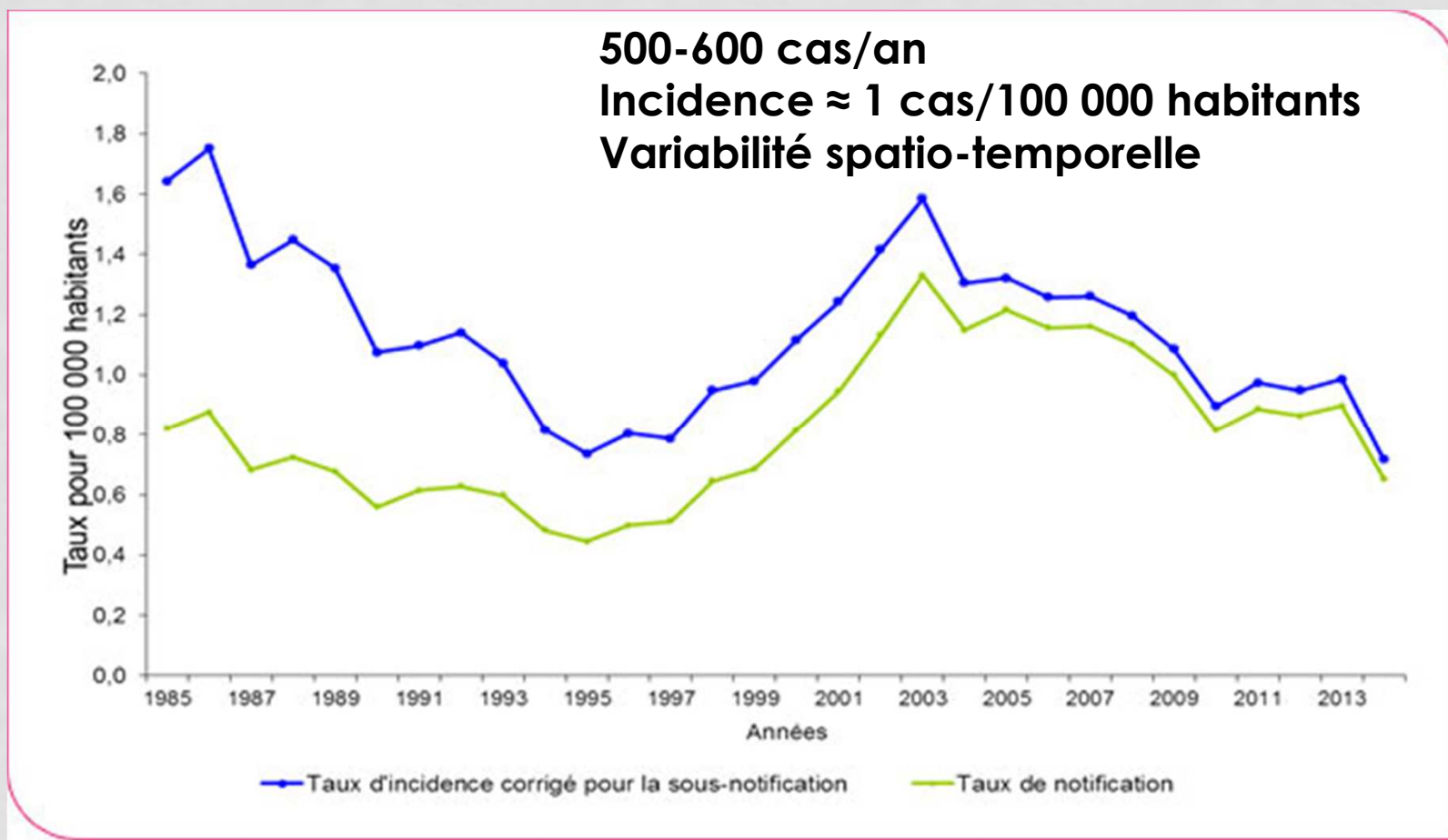
- *Neisseria meningitidis*
- 12 groupes capsulaires: A,B,C (97%)
X, Y, Z, 29 E, W135, H, I K, L et autres non, auto ou polyagglutinables
- Sérotypes: 1, 2a, 2b, 4, 11, 15, 16 et non typables
- Sous types: P1.1, 1.2, 1.6, 1.15, 1.16 , 1.7,16
- Pb des ag proteiques(vaccin B) : production variable selon l'expression des gènes correspondants

EPIDEMIOLOGIE

VARIABILITÉ+++

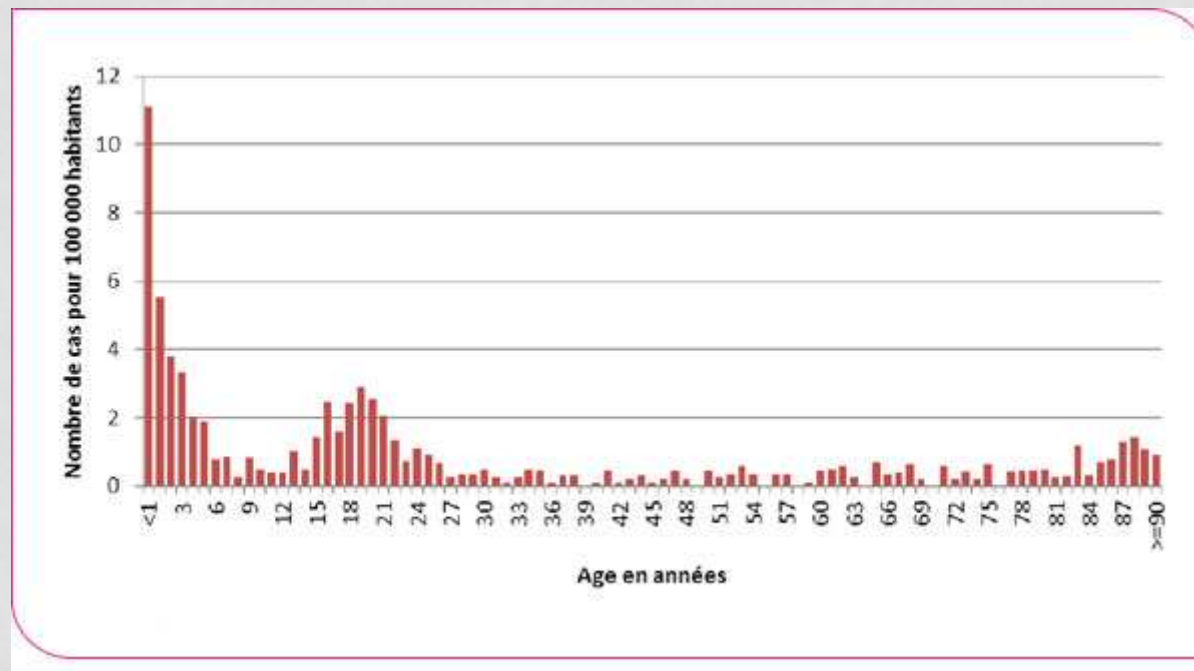


INCIDENCE DES IIM – FRANCE (1985-2014)



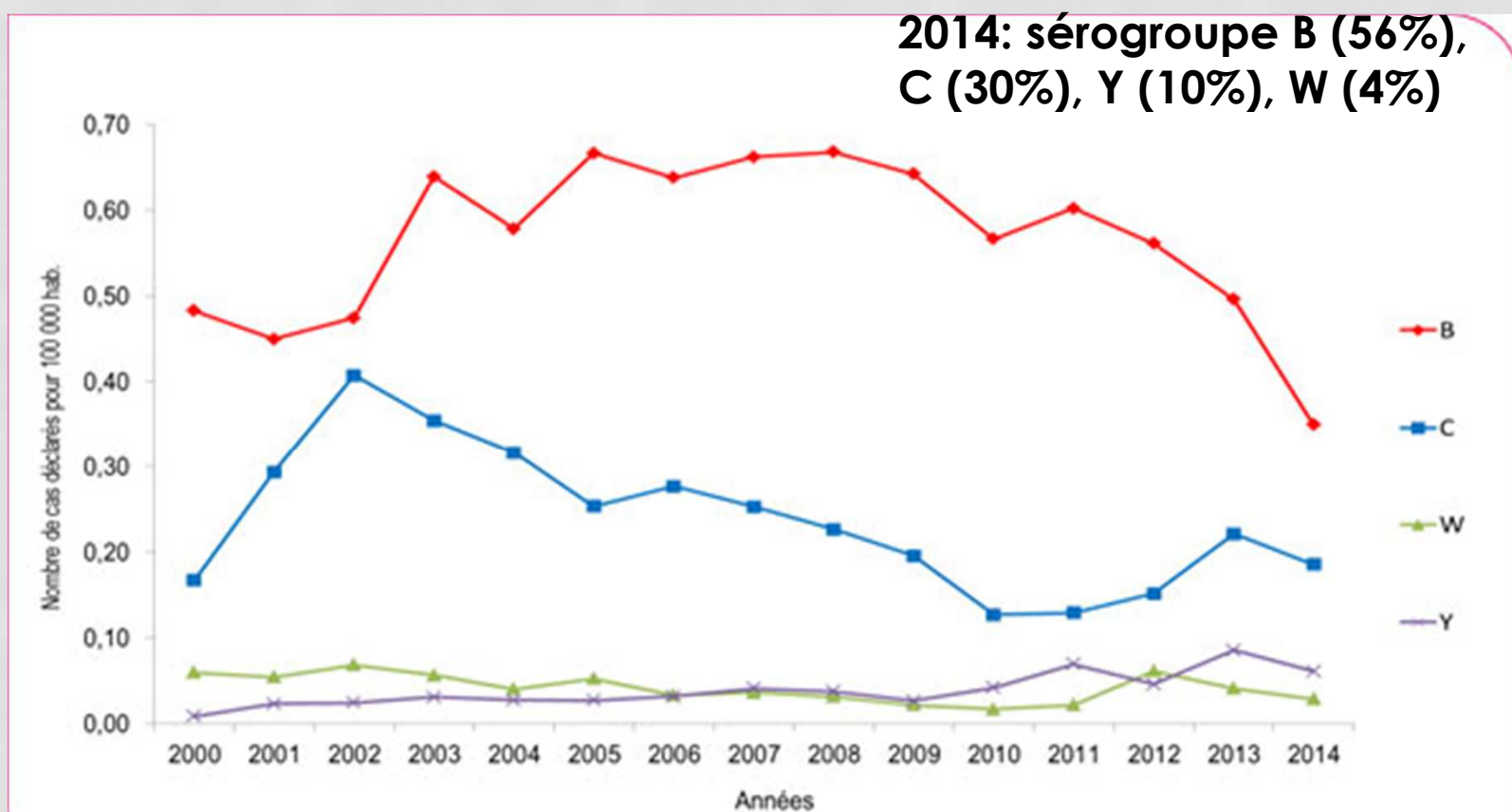
Données InVS

REPARTITION PAR TRANCHE D'AGE 2011



Maladie de l'enfant , adolescent, adulte jeune

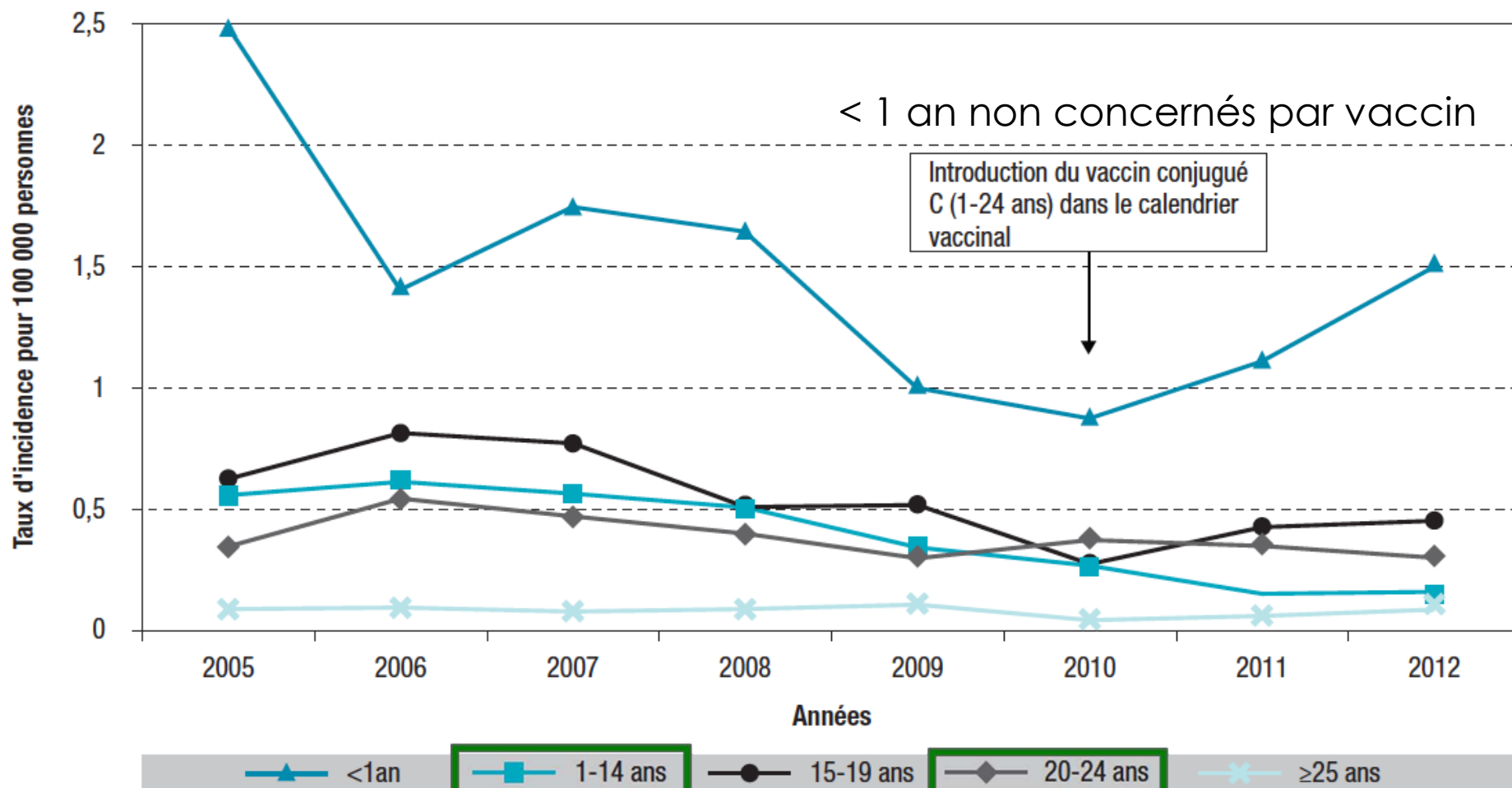
RÉPARTITION DES SÉROGROUPE FRANCE (1999-2014)



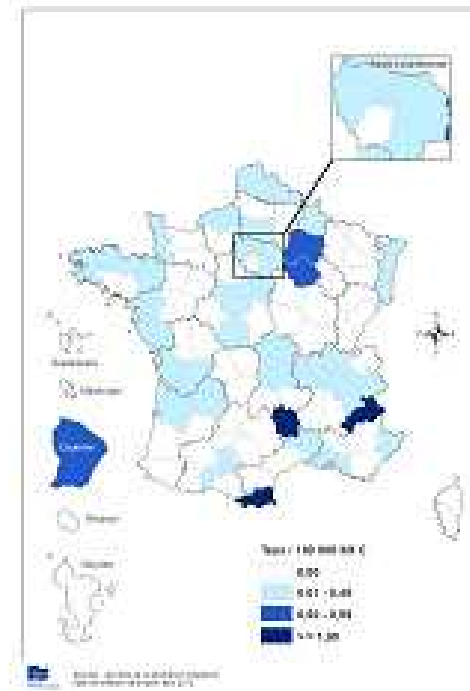
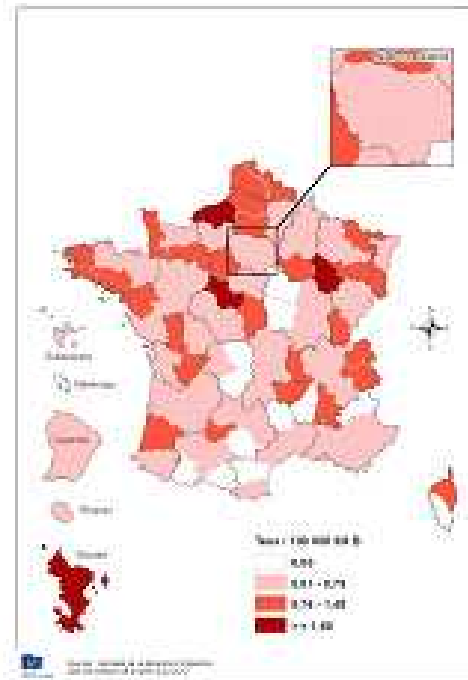
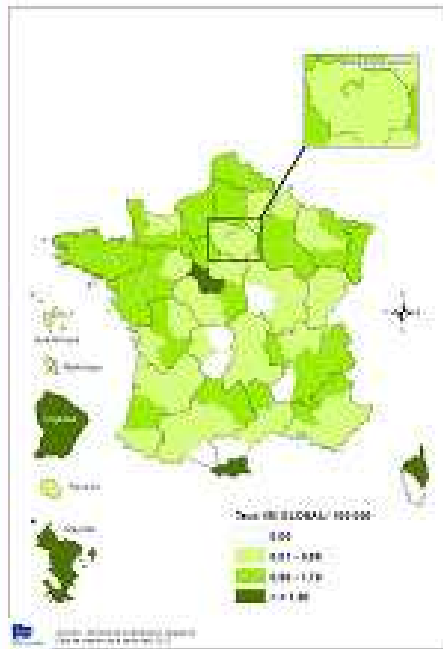
Données InVS

IIM DE SÉROGROUPE C

Évolution des taux de notification annuels des infections invasives à méningocoques C (IIM C) en fonction des groupes d'âges, France entière, 2005-2012



REPARTITION GEOGRAPHIQUE



Tous sérogroupes

B

C

VACCINS

A+C NON CONJUGUÉ: FINI
C CONJUGUÉ: MENJUGATE°, MENINGITEC°, NEISVAC°
ACYW135 CONJUGUÉ
B= BEXSERO

EVOLUTION DES STRATEGIES VACCINALES CONTRE LE C(HCSP)

- Jusqu'en 2009 pas de vaccination généralisée, uniquement autour d'un cas, zone d'hyperendémie, sujets déficitaires en fraction terminale du C, properdine, asplénie
- Raisons: incidence faible : 0,4/100 000, crainte du changement de groupe dans les IIM (plus élevée chez les <1 an et enfants bas âge)
- Plus faible que dans les pays d'Europe ayant décidé la vaccination généralisée
- Mais ...

MAIS SITUATIONS D'HYPERENDÉMIE LOCALISÉE

- en 2002 : dans le Puy-de-Dôme (70 000 vaccinations, couverture vaccinale de 74 %) et dans trois départements du sud-ouest (260 000 vaccinations, couverture vaccinale supérieure à 85 %) ;
- en 2006, dans la ville de Migennes située dans l'Yonne (2 500 vaccinations) ;
- en 2007, dans la ville de Barcelonnette, située dans les Alpes-de-Haute-Provence (3 000 vaccinations, couverture vaccinale de 67 %) et dans le département de la Haute-Vienne (72 000 vaccinations, couverture vaccinale de 86 %) ;
- en 2008, dans une commune du Doubs (700 vaccinations, couverture vaccinale de 86 %) ;
- en 2009, un groupe scolaire dans une commune de Haute-Marne (500 vaccinations).

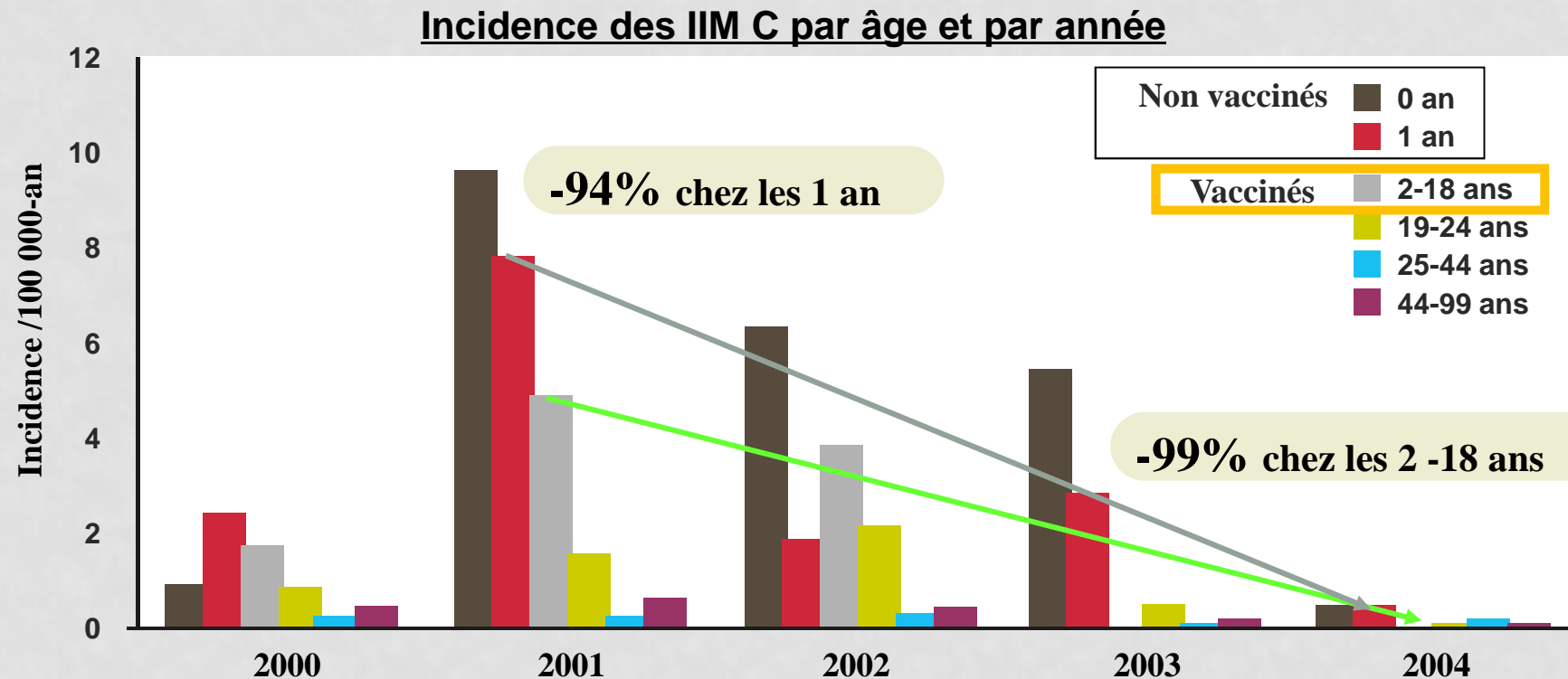
Au total, ces différentes campagnes ont conduit à vacciner plus de 500 000 sujets, pour un coût logistique évalué à 900 000 euros et un coût de vaccins de 5,2 millions d'euros.

C: EXPERIENCE DES AUTRES PAYS

- Espagne, Québec, Royaume uni, Pays bas: CV de 90%, vaccination jusqu'à 19 ans: réduction de 90% de l'incidence des IIM à méningo C
- Incertitude sur la durée de protection et la nécessité d' un rappel... comme toujours!

IIM C DANS LA POPULATION GÉNÉRALE AU PAYS BAS

- 09/2002: 1 dose à 14 mois + rattrapage jusqu'à 18 ans

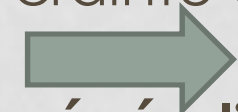


Taux de couverture vaccinale globale : 94%

J Gaudelus

MAIS

- Apparition d'un clone plus virulent:
famille ST-11, clone ET -15, souches C:2a:P1.7,1
- Association spatiotemporelle entre épidémies de grippe et recrudescence des IIM (augmentation de l'adhésion des méningo aux cellules infectées par le virus), et crainte de la pandémie grippale



Logique de proposer la vaccination généralisée 2010

crainte des variants antigéniques C devenant B (shift antigénique) non confirmée dans les autres pays ayant commencé la vaccination avant nous)

COUVERTURE VACCINALE EN FRANCE?

- Rev Epidemiol Sante Publique. 2015 Sep
- **Use of health care reimbursement data to estimate vaccination coverage in France: Example of hepatitis B, meningitis C, and human papillomavirus vaccination.**
- Fonteneau L1, Ragot M2, Guthmann JP2, Lévy-Bruhl D2
- **56.4% à 24 mois en 2013**
- Augmentation régulière, continuer efforts de communication (population et MG), intensifier le rattrapage

- NB reco récente de vacciner les HSH, comte tenu de la recrudescence dans ce milieu. Initialement en IDF, puis extension en France entière
- Rupture de méningo C: utiliser le tétravalent pour le rattrapage
- Questions existentielle: durée de protection du vaccin? Intérêt des rappels?

**RECOMMANDATIONS VACCIN CONJUGUE
TETRAVALENT
A, C, Y, W₁₃₅
(MENVEO® ET NIMENRIX®)**

RECOMMANDATIONS VACCIN CONJUGUÉ TÉTRAVALENT A, C, Y, W₁₃₅

- Indications

- Personnel de labo travaillant sur le méningo
- Contact d'un cas
- Pélerinage à la Mecque
- Séjour en zone d'endémie
(Niger, Burkina Faso ++)
- Déficit en fraction complément ou properd
- Asplénie anatomique ou fonctionnelle



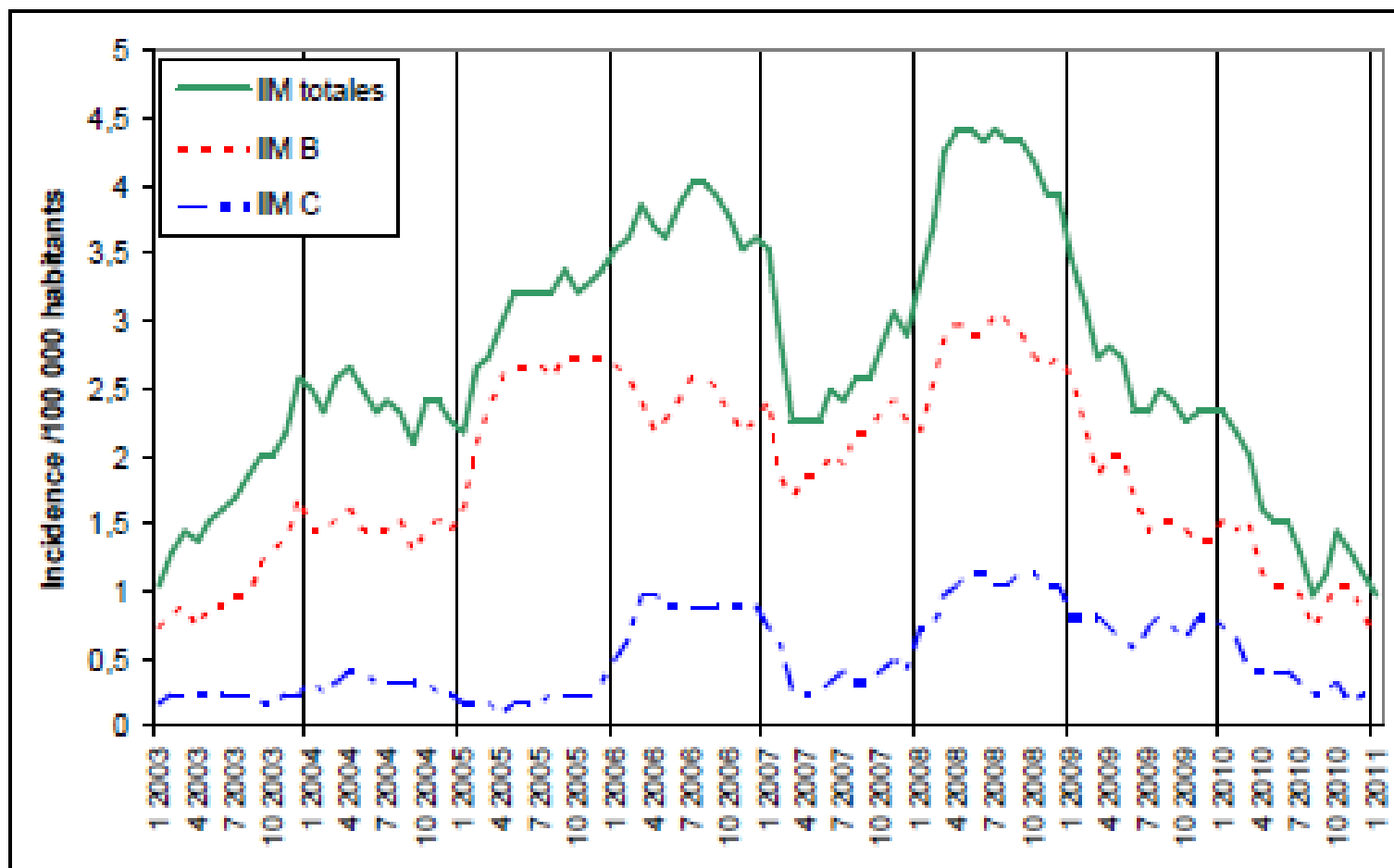
Nimenrix : dès 12 mois Menvéo dès 2ans

MÉNINGO B

Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoques (IIM) en Seine-Maritime et dans la Somme au 06/02/2011

Cellule de l'InVs en régions Haute et Basse Normandie et Nord-Pas-de-Calais-Picardie,
En collaboration avec l'InVS (département des maladies infectieuses),
le Centre national de référence (CNR, Institut Pasteur) des méningocoques
et les Agences régionales de santé de Haute Normandie et de Picardie

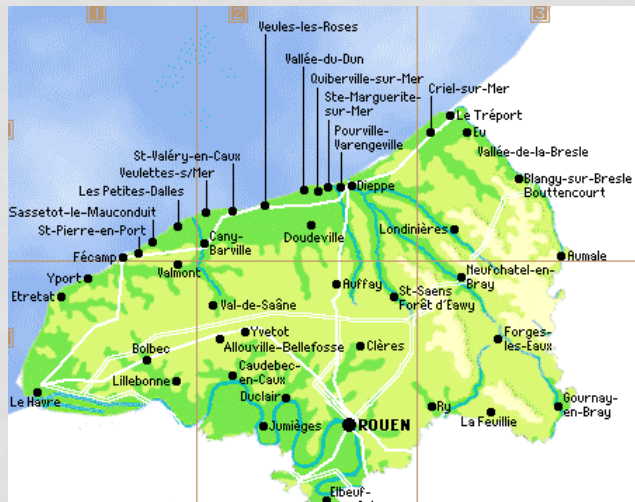
| Figure 1 : Taux d'incidence glissante sur 12 mois des IIM en Seine Maritime |



VACCIN ANTI MÉNINGOCOQUE B:

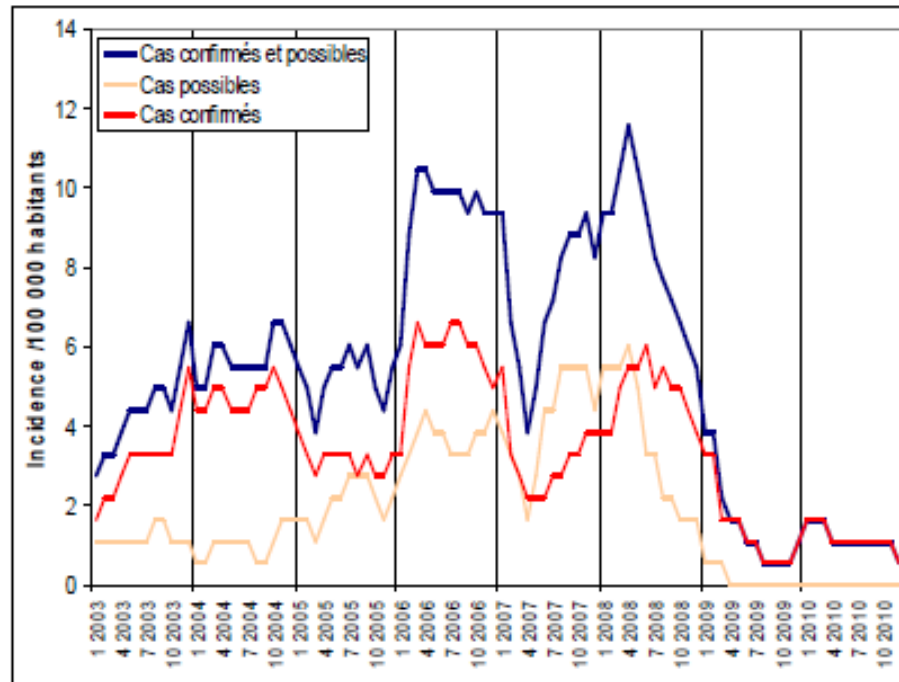
- Défi: trouver un vaccin qui ne contienne pas l'acide sialique contenu dans le polysaccharide de N m B, car risque d'immunogénicité croisée avec les tissus humains
- Solution: Outer Membrane Protein: OMV

RECOMMANDATIONS MENINGITE B

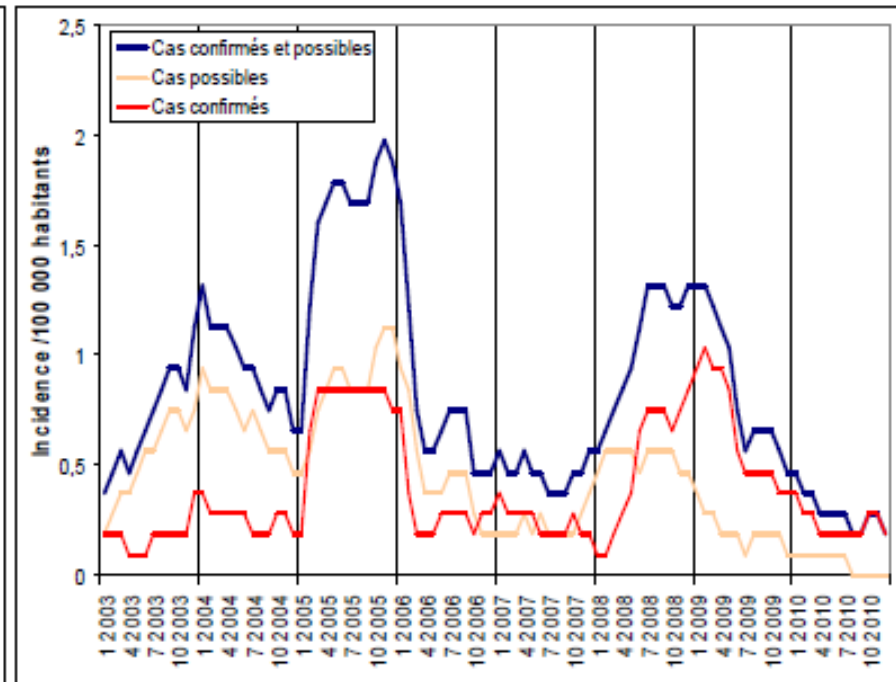


| Figure 2 : Evolution des taux d'incidence glissante sur 12 mois des cas confirmés et possibles d'IIM B:14:P1.7,16 |

| Zones 1 et 2 |



| Reste de la Seine Maritime |



Bénéfice de la vaccination? Bonne CV

BEXSERO° NOVARTIS, PUIS GSK

- Vaccin à base de protéines recombinantes communes à la plupart des sérotypes de B (mais pas tous), et à d' autres méningocoques, donc possibilité d'efficacité sur le portage des autres souches...
- 2012 RU: non recommandé de façon systématique
- 2013 id en France. Raison: incertitude sur la durée de protection et la couverture sérotypique (70%); 3 à 4 injections selon l'âge, coût (100 euros la dose)

EVOLUTION

- Bien accepté dans d'autres pays européens (Allemagne, malgré le fait que cela représente une 3^e injection avec hexavalent et Prévenar^o)
- Pédiatres plutôt en faveur
- Lobbying des associations de lutte contre la méningite
- RU : recommandation généralisée 2015
- En France: sujets à risque , contacts partir de deux cas, zone d'hyperendémie (comme Seine Maritime et Somme pour le B14)

ROYAUME UNI

- **The introduction of the meningococcal B (MenB) vaccine (Bexsero®) into the national infant immunisation programme - New challenges for public health.**
- Ladhani SN1, Campbell H2, Parikh SR2, Saliba V2, Borrow R3, Ramsay M2

J Infect. 2015 Oct

=VIGILANCE

- This vaccine is like no other licensed vaccine and poses a number of implementation and surveillance challenges in England.
- - From 01 September 2015, UK infants were offered a reduced two dose primary immunisation schedule at 2 and 4 months followed by a booster at 12 months.
- Because of **high rates of fever post-vaccination**, parents were advised to give their infants three doses of prophylactic paracetamol.
- Since the vaccine **only protects against 73-88% of circulating MenB** strains in England, clinical isolates and PCR-positive samples will require extensive characterisation by the Meningococcal Reference Unit (MRU) at Public Health England (PHE) in order to **monitor vaccine effectiveness** and identify potential vaccine failures.
- PHE is also conducting detailed clinical and epidemiological surveillance to assess the impact of the MenB immunisation programme on the morbidity and mortality associated with invasive meningococcal disease in infants and young children.

QUESTIONS ACTUELLES

- Future Microbiol. 2015 Oct 6. **The multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): origin, composition, health impact and unknown aspects.**
- Mameli C1, Galli E1, Mantegazza C1, Fabiano V1, Zuccotti GV1.

Some points still remain to be clarified such as the

- best immunization strategy,
- the effect of 4CMenB on carriage,
- the long-term persistence of protective bactericidal antibodies titers,
- long-term safety outcomes,
- the possible emergence of *N. meningitidis* escape mutants and the vaccine cost-effectiveness.

REDUCTION DU PORTAGE

- **Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial.** [Read RCI, et col](#)
- From 3 months after dose two, 4CMenB vaccination resulted in significantly lower carriage of any meningococcal strain (18·2% [95% CI 3·4-30·8] carriage reduction), capsular groups BCWY (26·6% [10·5-39·9] carriage reduction), capsular groups CWY (29·6% [8·1-46·0] carriage reduction), and serogroups CWY (28·5% [2·8-47·5] carriage reduction) compared with control vaccination.
- **Donc réduction du portage du B mais aussi des autres sérogroupes!**

• [Lancet. 2014 Dec.](#)

EFFICACITÉ « SUR LE TERRAIN »

- Clin Vaccine Immunol. 2015 Sep 30
- Susceptibility of Meningococcal Strains Responsible for Two Serogroup B Outbreaks on U.S. University Campuses to Serum Bactericidal Activity Elicited by the MenB-4C Vaccine.
- Rossi R1, Beernink PT1, Giuntini S1, Granoff DM2.
- Arrêt des deux épidémies
- Mais observation d'une bactéricidie du sérum variable selon les souches

RECOMMENDATIONS 2015

Recommandations dans le cadre de situations spécifiques d'IIM de sérogroupe B

Notamment épidémique et d'hyperendémie.

Elle n'est pas recommandée pour les sujets contacts de cas sporadiques d'IIM B en sus de la chimioprophylaxie qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires¹⁶.

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

BEXSERO DEPUIS L'AVIS DU HCSP DU 25 AVRIL 2013

Les questions en suspens:

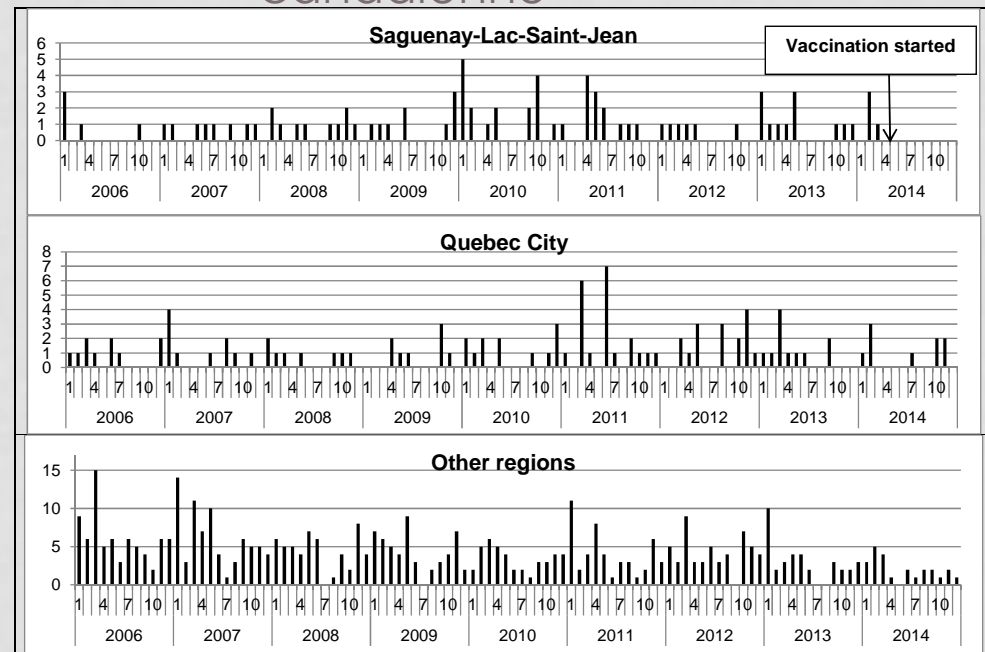
- Absence de données d'efficacité cliniques



- 56 818 vaccinés de 2 mois à 20 ans
- CV 1^{er} dose 82%, CV 2^{ème} dose 70%

Un début de réponse

- Expérience mondiale et canadienne



Conclusion de P. De Wals (ESPID mai 2015):

« Results of the 4CMenB mass campaign are reassuring as to the vaccine safety profile (see INSPQ reports) and suggest direct short-term protection »