

LE DOSSIER

Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

Vaccins méningococciques

RÉSUMÉ : Si nous disposons enfin de vaccins antiméningococciques actifs contre la majorité des souches virulentes, leur indication soulève de nombreuses questions : l'épidémiologie du méningocoque est éminemment changeante dans le temps et dans l'espace, ce qui exige une surveillance épidémiologique constante, la durée de protection induite est encore mal connue pour les vaccins conjugués et le vaccin recombinant B dont le caractère totalement innovant fait que beaucoup de données manquent, en particulier son efficacité dans la vraie vie.

Pour ce qui est de la France, concernant le vaccin méningococcique C conjugué, il est impératif d'obtenir une couverture vaccinale de l'ordre de 90 % dont nous sommes loin. Enfin, il est évident que les vaccins non conjugués n'ont guère de place maintenant.



→ PH. REINERT
InfoVac France, CH CRÉTEIL.

Avec la disparition des méningites à *Hæmophilus b* grâce à la vaccination – et les résultats spectaculaires obtenus par le vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences – le méningocoque demeure pratiquement le seul responsable de méningites bactériennes, souvent mortelles. La mise au point de vaccins polysaccharidiques A-C et ACWY a permis d'arrêter de nombreuses épidémies, mais ces vaccins n'étant efficaces qu'après l'âge de 2 ans, leur faible durée

d'action (environ 3 ans) et surtout leur inefficacité sur le portage pharyngé expliquent leurs résultats modestes.

Un grand progrès fut réalisé par la conjugaison du polysaccharide à une protéine, rendant ces vaccins actifs dès les premiers mois de vie, d'une action prolongée plusieurs années et enfin ayant un effet sur le portage pharyngé expliquant leur efficacité indirecte : les enfants vaccinés protégeant les enfants non vaccinés (**tableau I**).

Vaccin polysaccharidique Réponse thymo-indépendante	Vaccin conjugué Réponse thymo-dépendante
– Pas avant 2 ans – Modeste – Variable quantitativement – Courte durée – Hyporéactivité possible – Efficacité moindre	– Dès les premiers mois de vie – Intense (et bactéricide) – Plus constante – Durée prolongée – Effet rappel – Efficacité > 95 %
• Pas d'effet sur le portage	• Effet sur le portage – → Immunité collective – Pression de sélection

TABLEAU I : Vaccins polysaccharidiques et conjugués.

LE DOSSIER

Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

Les vaccins méningococciques C conjugués ont obtenu des résultats spectaculaires dans de nombreux pays. On propose même maintenant une injection vers 12 mois qui, si la couverture vaccinale est rapidement élevée (> 80 %), entraîne une protection indirecte des nourrissons non vaccinés, alors que la méningite à méninge est fréquente au cours de la première année [1].

Malheureusement, la France, incapable d'obtenir une couverture vaccinale élevée à 1 an, n'a pas encore réussi ce pari. Une étude récente sur la non-motivation de nombreux médecins vis-à-vis de ce vaccin, liée à l'action des ligues antivaccinales, explique cet échec (fig. 1, enquête DREES, juillet 2014).

Plus récemment, des vaccins ACWY conjugués se sont montrés remarquablement efficaces. Enfin, un vaccin méningococcique conjugué (MenAfriVac), qui était prêt depuis de nombreuses années (!), vient d'être largement utilisé en Afrique où chaque année survenaient des épidémies de méningites A, faisant des dizaines de milliers de morts [2].

Restait le méningocoque B, principal responsable en Europe. Il a été impossible de réaliser un vaccin à partir des polysides capsulaires, contrairement aux autres sérogroupe ACW et Y. C'est grâce à la génétique inverse qu'un vaccin protéique a pu être mis au point. Il est capable de provoquer la synthèse d'anticorps bactéricides contre 80 % des

méningocoques B circulant en Europe. Malheureusement, il ne semble pas induire d'immunité muqueuse, n'entraînant donc pas d'immunité indirecte, à la différence des vaccins conjugués [3].

Pour conclure, alors que nous disposons de vaccins méningococciques contre tous les sérogroupe A, B, C, W et Y que nous espérons depuis tant d'années, on est surpris devant le peu d'enthousiasme des médecins, des autorités sanitaires et des familles !

Quelques données fondamentales

Bien qu'étant un pathogène redouté du fait de la gravité des infections et de leur survenue épidémique, *Neisseria meningitidis* doit être considéré comme un commensal de l'oropharynx de l'homme. Il ne survit pas dans l'environnement. L'homme est donc le seul réservoir de virus.

L'introduction de nouvelles techniques (*Multilocus sequence typing* [MLST]) a permis d'isoler quatre complexes clonaux particulièrement virulents, augmentant leur capacité de dissémination et de capacité de franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Ces découvertes ont permis la réalisation du vaccin méningococcique B recombinant.

Une autre grande particularité du méningocoque est la grande variabilité dans le temps et dans l'espace de l'épidémiologie des sérogroupe (fig. 2) [4].

Ainsi, l'Europe a vu se répandre le sérogroupe C, alors que le sérogroupe W (anciennement W135) a provoqué de graves épidémies à La Mecque, puis au Burkina Faso où régnait en maître le sérogroupe A. En France, le sérogroupe B domine, mais depuis 2 ans le C est en progression, les autres sérogroupe étant plus rares (fig. 3).

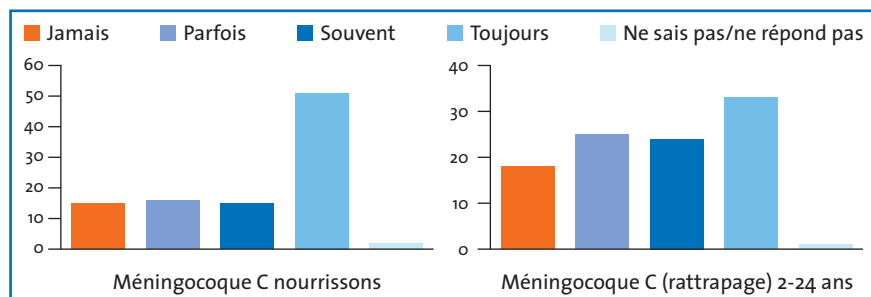


FIG. 1: Recommandations des médecins généralistes à propos de divers vaccins chez différents publics.

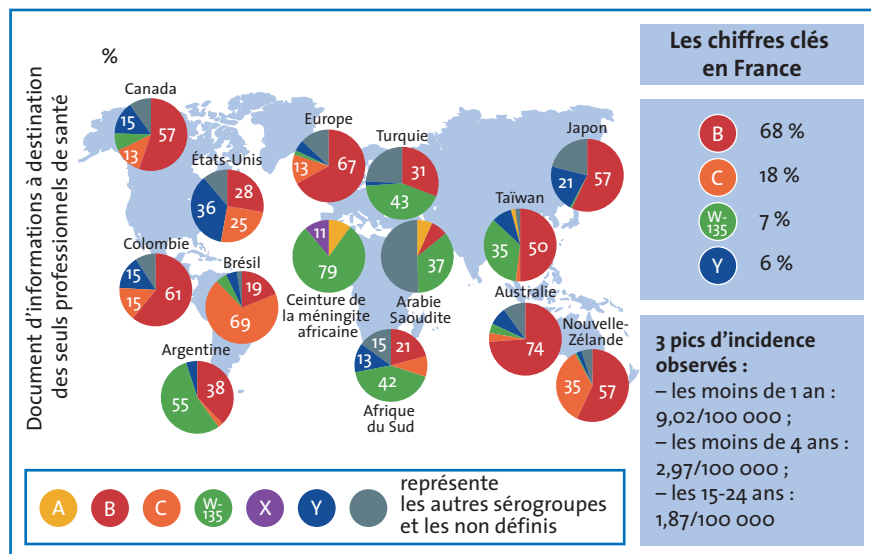


FIG. 2: Distribution mondiale des principaux sérogroupe pathogènes de *Neisseria meningitidis*.

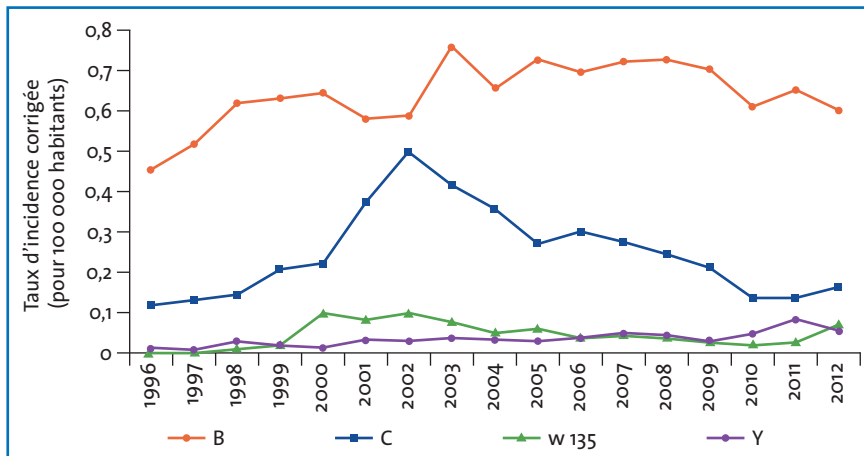


FIG. 3 : Taux d'incidence des sérogroupes B, C, W et Y.

Aux États-Unis, le séro groupe Y tient une place de plus en plus importante, alors qu'il est confidentiel en Europe. On comprend pourquoi le choix d'un vaccin peut être délicat pour un pays donné et, *a fortiori*, pour les voyageurs : la **figure 2** est un instantané 2013 qui sera sans doute faux d'ici peu [5].

En France, les dernières données non publiées montrent que les courbes des séro groupe C et B se rapprochent, prouvant une fois de plus que la recommandation de la vaccination contre le méningocoque C n'est pas appliquée.

Vaccins disponibles

1. Vaccins polysaccharidiques

Nous avons vu les avantages et inconvénients de tels vaccins. Ils ont un mérite : leur relatif faible coût en comparaison des vaccins conjugués. Le vaccin méningococcique A-C est le plus anciennement utilisé ; il a prouvé son efficacité dans de grandes épidémies, comme celle survenue au Brésil en 1974 où son efficacité a été évaluée à 74 % [6].

En revanche, la durée de la protection induite par le vaccin A-C ne dépasse pas 2 à 3 ans, ce qui rend nécessaire des

rappels fréquents. Contre toute attente, on a constaté une **hyporéactivité** de ces vaccins : les taux d'anticorps antipneumococciques pouvant diminuer au fur et à mesure des rappels ! En pratique, on dispose d'un vaccin méningococcique A-C, contenant 50 mg de chacun de deux polysides. Une protection apparaît 10 jours après l'injection.

Un vaccin ACWY est aussi disponible. Il a les mêmes avantages et inconvénients que le vaccin méningococcique A-C. Il a son intérêt dans les régions touchées par les sérogroupes W ou Y. Il a donc peu d'indication en France (Mencevax).

• Effets indésirables

Les effets indésirables sont rares (environ 2 %). Il s'agit d'érythème au point d'injection ou de fièvre modérée pendant 24 à 48 heures. Il n'existe aucune contre-indication, même pendant la grossesse.

• Efficacité

Ces vaccins sont efficaces en cas d'épidémie, permettant de réduire le taux d'infection, mais non le portage, d'où la nécessité d'une chimioprophylaxie par la rifampicine. Le vaccin ACWY est recommandé pour les pèlerins se rendant à La Mecque.

2. Vaccins conjugués

• Vaccin méningococcique C conjugué (Menjugate, NeisVac, Meningitec)

Bien que l'incidence des infections invasives à méningocoque C soit relativement faible en France, comparative-ment au séro groupe B, la disponibilité d'un vaccin méningococcique C conjugué – remarquablement efficace et bien toléré – a fait que dès 2002 le Comité technique des vaccinations a recommandé dans un premier temps une vaccination ciblée pour les sujets à risque :
 – sujets ayant subi une greffe médullaire ou traités par anticorps anti-C5A ;
 – enfants entre 2 mois et 2 ans, porteurs d'un déficit en properdine, ayant une asplénie fonctionnelle ou anatomique, ou souffrant d'un déficit en fractions terminales du complément ;
 – sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoque de séro groupe C ;
 – sujets vivant dans des zones délimitées où l'incidence du méningocoque C est particulièrement élevée.

En 2009, devant les excellents résultats obtenus dans certains pays – comme la Grande-Bretagne où la vaccination systématique des enfants entre 1 an et 24 ans a fait disparaître les méningites à méningocoque C qui était la première cause de mortalité des adolescents (par maladie infectieuse) – le Haut Conseil de santé publique a recommandé la vaccination systématique des nourrissons âgés de 12 à 24 mois, avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué. 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 devant protéger les nourrissons non vaccinés, la vaccination à une dose fut recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus. Malheureusement, avec le faible taux de couverture vaccinale actuel (**fig. 1**), de nombreux cas de méningites surviennent chez les

LE DOSSIER

Vaccins non obligatoires : vaincre les réticences

moins de 1 an. En 2013, seuls 30 % des 12-13 mois étaient vaccinés, le taux atteignant 12,4 % chez les adolescents de 14-15 ans, qui sont les plus à risque [7].

• **Vaccin méningococcique A conjugué : les pires épidémies (africaines) enfin vaincues [8] (fig. 4)**

Régulièrement, dans 26 pays africains subsahariens, surviennent les plus grandes épidémies connues, menaçant plus de 400 millions d'individus. Elles sont dues au méningocoque A essentiellement (100 000 morts entre 1988 et 1997). Depuis 2010, un vaccin méningococcique A conjugué (MenAfriVac) a entraîné une quasi-disparition de la maladie, alors que les vaccins A-C avaient été des échecs. Malheureusement, l'apparition de souches W au Burkina Faso risque d'assombrir ce conte de fée.

• **Vaccins méningococciques ACWY conjugués (Menveo, Nimenrix)**

Suivant le même principe de conjugaison, plusieurs vaccins méningococciques conjugués ACWY sont disponibles : ils sont d'une grande uti-

lité dans certains pays touchés par ces sérogroupes ainsi que pour les sujets à risques [9].

3. Vaccins méningococcique B : que de déboires !

La similarité immunologique de la capsule du méningocoque B avec un antigène présent sur les cellules neuronales humaines explique la non-immunogénicité de cette capsule.

Dans un premier temps, des vaccins à base de vésicules de membrane externe (OMV) furent testés. Les protéines des vésicules des membranes externes se montrèrent les plus antigéniques. Malheureusement, ce type de vaccins est souche-dépendant. Cela veut dire que le vaccin est adapté à une épidémie précise, où une seule souche de méningocoque B est impliquée. Une telle situation s'est rencontrée à Cuba, en Norvège et en Nouvelle-Zélande, et la mise au point rapide d'un vaccin "taillé sur mesure" a permis d'arrêter ces épidémies [10].

Plus récemment, en Seine-Maritime, une épidémie due à un méningocoque (souche B14:P1.7,16 du même complexe

clonal ST-32), identique à la souche norvégienne, a pu être arrêtée grâce au vaccin norvégien (MenBvac) [11].

Cependant, on devine les problèmes théoriques et pratiques que ces vaccins soulèvent :

- ils doivent être disponibles rapidement ;
- ils doivent être fabriqués à partir de la souche épidémique responsable ;
- leur marché est toujours restreint, et ne sont donc pas exportables ;
- sur le plan immunologique, ils nécessitent plusieurs injections. L'action sur le portage est modeste. Enfin, la durée de l'immunité ne dépasse pas 2 à 3 ans.

Au total, l'efficacité est comprise entre 70 et 87 %.

4. Les vaccins recombinants

Après avoir séquencé le génome du méningocoque B, il fut possible d'isoler certains gènes producteurs d'antigènes inducteurs d'anticorps bactéricides, en les intégrant au colibacille par la technique de l'ADN recombinant. Ce remarquable travail de **génétique inverse** a conduit au choix de quatre protéines :

- fHbp (lipoprotéine de surface ou *factor H-binding protein*) : elle se lie au facteur H qui inhibe la voie alterne du complément ;
- NHBA (protéine de fusion ou *Neisseria heparin-binding antigen*) : elle est présente sur presque toutes les souches de méningocoque B ;
- NADA protéine recombinante (ou *Neisseria adhesin A*) : elle permet l'adhésion et la pénétration du méningocoque dans les cellules épithéliales ;
- OMV : elle est extraite des vésicules de membrane externe (ou *Outer membrane vesicles*), identique au vaccin vésiculaire de Nouvelle-Zélande, et se comporte comme un adjuvant des trois autres protéines [12].

Un vaccin révolutionnaire (Bexsero) a pu obtenir une AMM européenne après

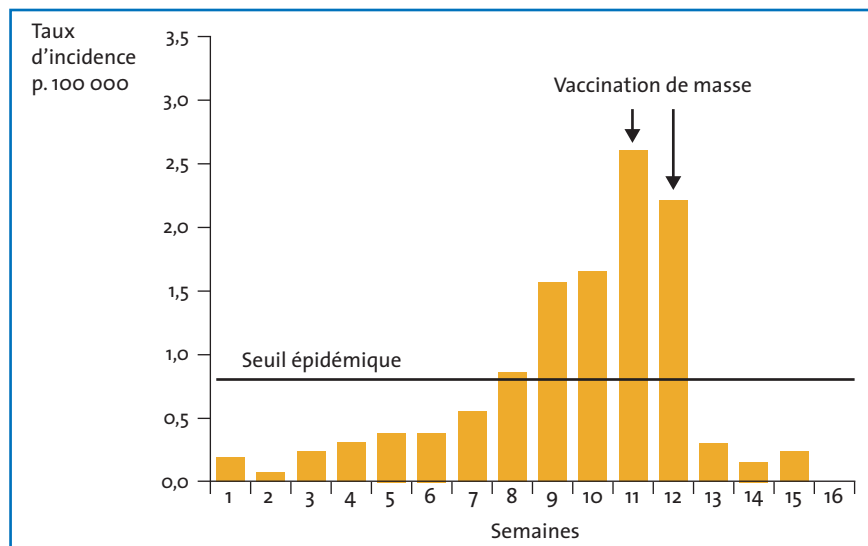


FIG. 4 : Épidémie de méningite à méningocoque (Bozoum, République centrafricaine, 1992).

8 études dont 7 essais contrôlés et randomisés. De conception totalement différente des vaccins précédents, s'il est incontestable qu'il induit des anticorps protecteurs contre plus de 80 % des souches isolées en Europe, d'autres études sont en cours, en particulier en Grande-Bretagne, pour mieux cibler son efficacité "dans la vraie vie".

C'est finalement un schéma à trois doses qui a été retenu (2, 4, 6 mois), avec un rappel au cours de la deuxième année. On obtient ainsi une séroprotection comprise entre 84 % et 100 % suivant les antigènes, une persistance des anticorps à 12 mois avec un effet rappel, mais en revanche une évanescence des anticorps 40 mois plus tard, ce qui justifiera un rappel tardif.

• Efficacité clinique

L'épidémiologie du méningocoque B ne permet pas d'essais cliniques sur le terrain. En effet, le nombre relativement faible de cas (400/an en France) n'a pas permis de telles études. Cependant, la Grande-Bretagne vient de proposer une vaccination généralisée des nourrissons. Pour l'instant, une étude récente, effectuée à Princeton lors d'une épidémie de méningites à méningocoque B chez de jeunes adultes, a montré que la vaccination généralisée par Bexsero avait arrêté l'épidémie, mais n'avait pas du tout modifié le portage du méningocoque chez les étudiants vaccinés [13].

• Tolérance

Une réaction fébrile ($> 38^{\circ}\text{C}$) est retrouvée dans plus de 10 % des cas. Celle-ci est encore plus fréquente quand le vaccin est coadministré avec les vaccins DT-Polio + coqueluche ou Prevenar. Ces réactions peuvent être prévenues par l'administration préventive de paracétamol sans conséquence sur la réponse immune. Pour ces effets adverses, on comprend la relative réticence des médecins et des familles.

Pour conclure, insistons encore sur l'importance de la vaccination contre la méningocoque C. Au cours du dernier trimestre 2015, les Agences régionales de santé (Limousin, Rhône-Alpes) ont déclaré 4 décès dus à une souche particulièrement virulente de méningocoque C. L'amélioration de la couverture vaccinale contre le méningocoque C est une **urgence** pour la France.

Bibliographie

1. FLORET D. Vaccination contre le méningocoque C : quoi de neuf ? *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 2010;13:144-150.
2. OMS Méningococcies en Afrique, ceinture de la méningite, saison 2006 <http://www.who.int/wer/2006/wer8113.pdf>
3. TAHA MK, DEGHMANE A E. Vaccins anti-méningococciques et développement des vaccins contre le méningocoque B. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 2010;13:156-160.
4. HARRISON LH, TROTTER CL, RAMSAY ME *et al.* Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2009;27:B51-B53.
5. Épidémiologie des infections invasives à méningocoque en France. *BEH*, 2014;1-2.
6. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales, 21 mars 2015. sante.gouv.fr
7. CAMPBELL H, BORROW R, SALISBURY D. Meningococcal C conjugate vaccine : The experience in England and Wales. *Vaccine*, 2009;27:s20-s9.
8. REINERT PH. La lutte contre la méningite à méningocoque en Afrique : ne criions pas trop tôt victoire ! *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 2014;17: 235-241.
9. SNAPE MD, PERRETT KP, FORD KJ *et al.* Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glyconjugate vaccine in infants : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008;299:173-184.
10. HOLST J, FEIRING B, NAESS IM *et al.* The concept of "tailor-made" protein-based outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease. *Vaccines*, 2005;23: 2202-2205.
11. PARENT DU CHATELET I, TAHA MK, SESBOUE C *et al.* Increased incidence of invasive meningococcal disease in Seine Maritime. The evolving epidemiology due to the B 14:P1.7,16 strain. *Arch Pediatr*, 2007;14: 537-540.
12. MARTIN N, SNAPE MD. A multicomponent serogroup B meningococcal vaccine is licensed for use in Europe: what do we know, and what are we yet to learn? *Expert Rev Vaccines*, 2013;12:837-858.
13. SOETERS HM, McNAMARA LA, WHALEM *et al.* Serogroup B Meningococcal Disease Out break and Carriage Evaluation at a College-Rhode Island 2015. *Morb Mortal Wkly*, 2015;64: 606-607.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.