



JNI

14^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au
vendredi 14 juin 2013
Polydome, centre d'expositions
et des congrès



Prévention des infections invasives à méningocoque

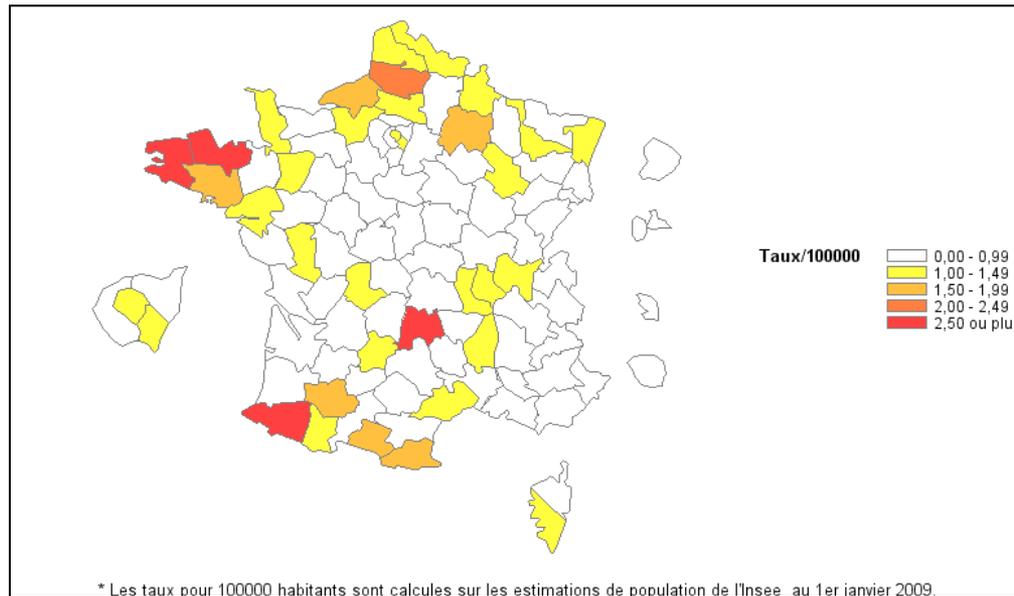
Professeur Emmanuel Grimpel
Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Trousseau, Paris
Université Pierre et Marie Curie, Paris



14^{es} JNI, Clermont-Ferrand
du 12 au 14 juin 2013

Épidémiologie des IIM : France 2012

- En France, l'incidence globale des IIM a diminué régulièrement depuis le dernier pic de 2003, passant de 1,6 / 100.000 en 2003 à 0,94 / 100.000 en 2012) (incidence corrigée pour la sous-notification).

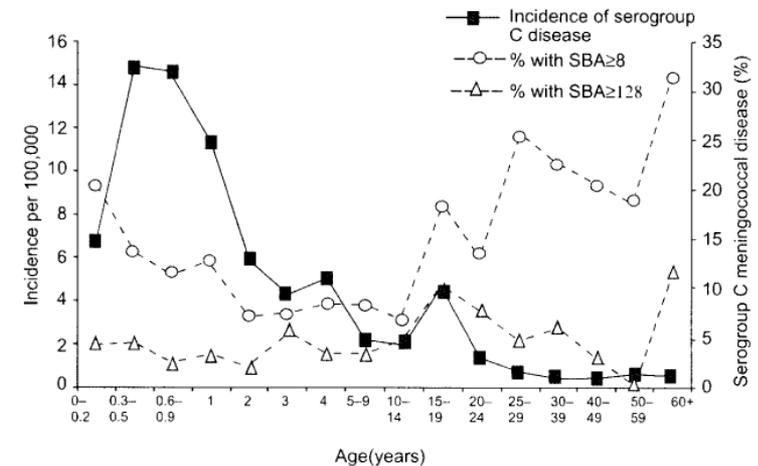


- B et C prédominant : 64% et 28% des cas sur les 25 dernières années

Critères immunologiques de protection des vaccins méningococciques

- **Activité bactéricide du sérum (SBA) en présence de complément**

- humain (h)
- ou animal (r = lapin)



- **Titres corrélés avec la protection**

- hSBA $\geq 1:4$
- rSBA $\geq 1:8$

Vaccins méningocociques polysaccharidiques C conjugués

Leçons tirées des expériences du Royaume-Uni et Hollande

- Importance d'une mise en place **rapide** et massive (**CV élevée**)
- Cible incluant tous les groupes à haute incidence (nourrissons, **ados et jeunes adultes**)
- Effet de protection de groupe obtenu
- **Durée de protection limitée** car repose sur la présence d'**anticorps circulants à des taux bactéricides**

Auckland JID 2006

Trotter Clin Vaccine Immunol 2008

Maiden J Infect Dis 2008

de Greeff Pediatr Infect Dis J 2006



14^{es} JNI, Clermont-Ferrand
du 12 au 14 juin 2013



La stratégie proposée en France en 2009

- Vaccination systématique à 1 dose des nourrissons à partir de 12 mois.
- Extension jusqu'à l'âge de 24 ans en attendant la mise en place d'une immunité de groupe.
- Réévaluation au plus tard dans 5 ans de cette stratégie et notamment de la nécessité d'un rappel à l'adolescence.
- 2012 : couverture médiocre (nourrisson 50%, adolescent 10%) pas d'impact collectif attendu.

Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de Séro groupe C. Séances du 24 avril et du 26 juin 2009. www.hcsp.fr

Vaccins polyosidiques conjugués tétravalents ACYW

- **Nimenrix® (GSK)**
 - Protéine tétanique, pas d'adjuvant
 - AMM Europe : 20 avril 2012 : « Immunisation active des sujets à partir de **12 mois** contre les maladies méningococciques invasives dues aux Neisseria meningitidis des groupes A, C, W135 et Y »
- **Menveo® (Novartis Vaccines & Diagnostics)**
 - Protéine diphtérique CRM197, pas d'adjuvant
 - AMM Europe : 15 mars 2010 : « immunisation active des adolescents (> **11 ans**) et les adultes à risque d'exposition à Neisseria meningitidis des sérogroupes A, C, W135 et Y, pour prévenir la maladie invasive »
 - Extension AMM : 24 avril 2012 « **2-10 ans** »

Indications de la vaccination conjuguée tétravalente ACYW

1. Sujets exposés de façon durable (ensemble des sérogroupes)

- personnel des laboratoires travaillant spécifiquement sur le méningocoque
- **déficit** génétique (ou acquis) en fractions terminales du **complément** (+ **traitements par anti-C5a**),
- déficit en properdine,
- **asplénie** anatomique ou fonctionnelle,
- sujets ayant reçu une **greffe de cellules souches** hématopoïétiques

2. Sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W135 :

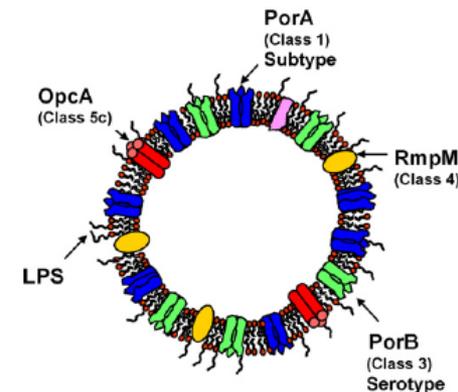
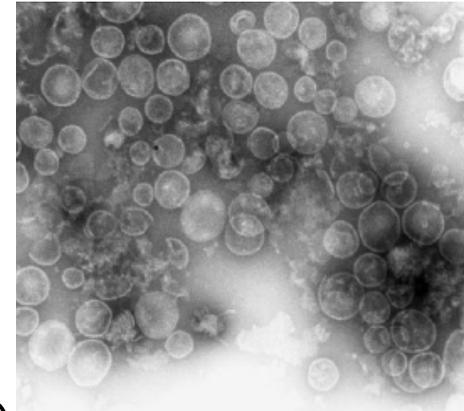
- **contact** avec IIM de séro groupe A, Y, ou W135
- **voyage** : pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah) ou zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W 135.

Antigène polyosidique B

- **Polyoside de surface**
 - Acide sialique, liaison α 2-8
 - Similitudes avec les résidus glycosyl présents sur certaines protéines cellulaires humaines comme les molécules d'adhésion des cellules neurales NCAM
 - Risque théorique de réponse auto-immune
- **Pas d'espoir de développement de vaccin polyosidique pour les méningocoques B**
- **⇒ Protéines sous capsulaires de surface**

Les premiers vaccins protéiques « OMV »

- Protéines de membrane externe
- Vésicules extraites par **déterSION**
- Grande complexité antigénique (>40)
- **Protéine PorA**
 - Immunodominante et protectrice (**AC bactéricides**)
 - Variations sur régions VR1 & VR2
- **Vaccins « sur mesure »**
 - élaborés à partir d'une seule souche
 - efficaces contre des **isolats spécifiques**,
 - appliqués à des **situations épidémiques clonales**
 - exemple : **Seine Maritime et Somme**



Vaccin Bexsero®

(Novartis Vaccines and Diagnostics)

AMM centralisée européenne : dépôt oct. 2010

Avis positif CHMP : 16 décembre 2012

AMM européenne : 14 janvier 2013

« *immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par Neisseria meningitidis de groupe B* ».

RCP disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130114125155/anx_125155_fr.pdf (consulté le 30/01/2013).



4 antigènes vaccinaux majeurs, NHBA, NadA, fHbp et PorA P1.4 (antigène immunodominant du composant OMV)

Composant	Q / dose 0,5ml	Fonction
fHbp (Factor H binding protein = GNA 1870 ou rLP 2086) fusionnée avec 1 protéine accessoire GNA 2091	50 µg	Inhibe voie alterne du complément (immunité innée)
NadA (Neisserial Adhesin A = GNA 1994) fusionné avec GNA 1030	50 µg	Promoteur d'adhésion et d'invasion cellulaire
NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen = GNA 2132)	50 µg	Évasion / lyse du complément et survie bactérienne
Vaccin OMV rMenB (NZ)	25 µg	Effet immunomodulateur Protection étendue (PorA)
Al(OH) ₃	1,5 mg	Adjuvant

Spécificités du développement des vaccins Men B protéiques

- Vaccins évalués sur l'immunogénicité et la tolérance
- Pas d'étude d'efficacité (incidence basse des IIMB).
- Évaluation impossible de la séroprotection (hSBA) par des études cliniques
 - Plusieurs antigènes vaccinaux
 - Diversité souches circulantes invasives
- Nécessité de démontrer *a priori* une protection potentielle des antigènes vaccinaux vis-à-vis des souches invasives circulantes

MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*)

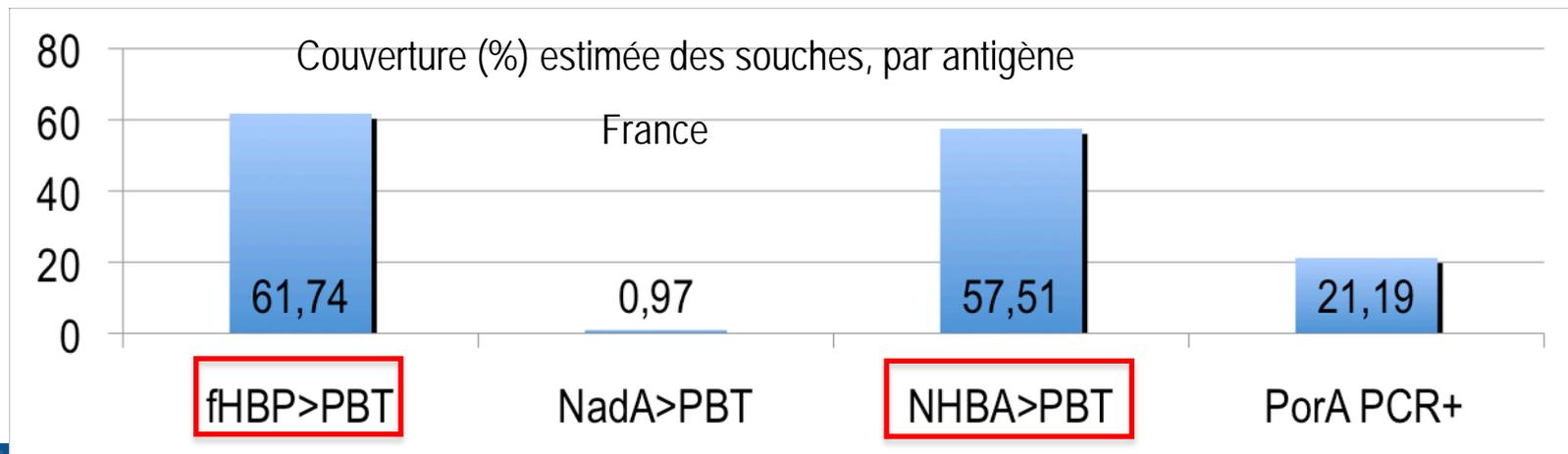
MATS Elisa

Novartis Vaccines and Diagnostics

Corréler les niveaux d'expression antigéniques
de différentes souches de méningocoques B à
la destruction de ces souches lors de l'étude *in*
vitro de l'activité bactéricide du sérum en
présence de complément humain (hSBA)

Application du MATS à un panel de 1052 souches invasives isolées entre juillet 2007 et juin 2008

Pays	N souches testées	Couverture	IC 95%
Italie	53/54	87%	76-94%
Norvège	41/41	85%	83-100%
France	126/200	82%	71-96%
Allemagne	210/223	81%	71-93%
Angleterre + Galles	396/535	70%	58-87%
Total	826/1053	77%	66-91%



Vogel et al. Lancet Infect Dis 2013

Immunogénicité en PV chez le nourrisson selon ≠ schémas

% hSBA \geq 5	2,3,4 m	2,4,6 m	6,8 m	13,15 m	24,26 m
fHbp	100%	99-100%	100%	100%	100%
NadA	100%	99-100%	100%	100%	99%
NHBA	84%	37-43%	-	63%	97%
PorA P1.4	84%	78-81%	95%	100%	98%

MGT	2,3,4 m	2,4,6 m	6,8 m	13,15 m	24,26 m
fHbp	91	82-101	250	271	220
NadA	635	325-396	534	599	455
NHBA	16	3,24-3,29	-	3,7	38
PorA P1.4	14	10-11	-	1,65	-

RCP disponible sur http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130114125155/anx_125155_fr.pdf (consulté le 30/01/2013).

Schéma 2,4,6 : persistance des anticorps et effet rappel à 12 mois

% hSBA\geq5 [IC95%]	Avant rappel	1 mois après rappel	12 mois après rappel
fHbp	82% [78-85]	100% [99-100]	62% [56-67]
NadA	99% [97-100]	100% [99-100]	97% [95-99]
NHBA	61% [51-71]	98% [93-100]	36% [31-42]
PorA P1.4	22% [18-26]	95% [93-97]	17% [13-22]

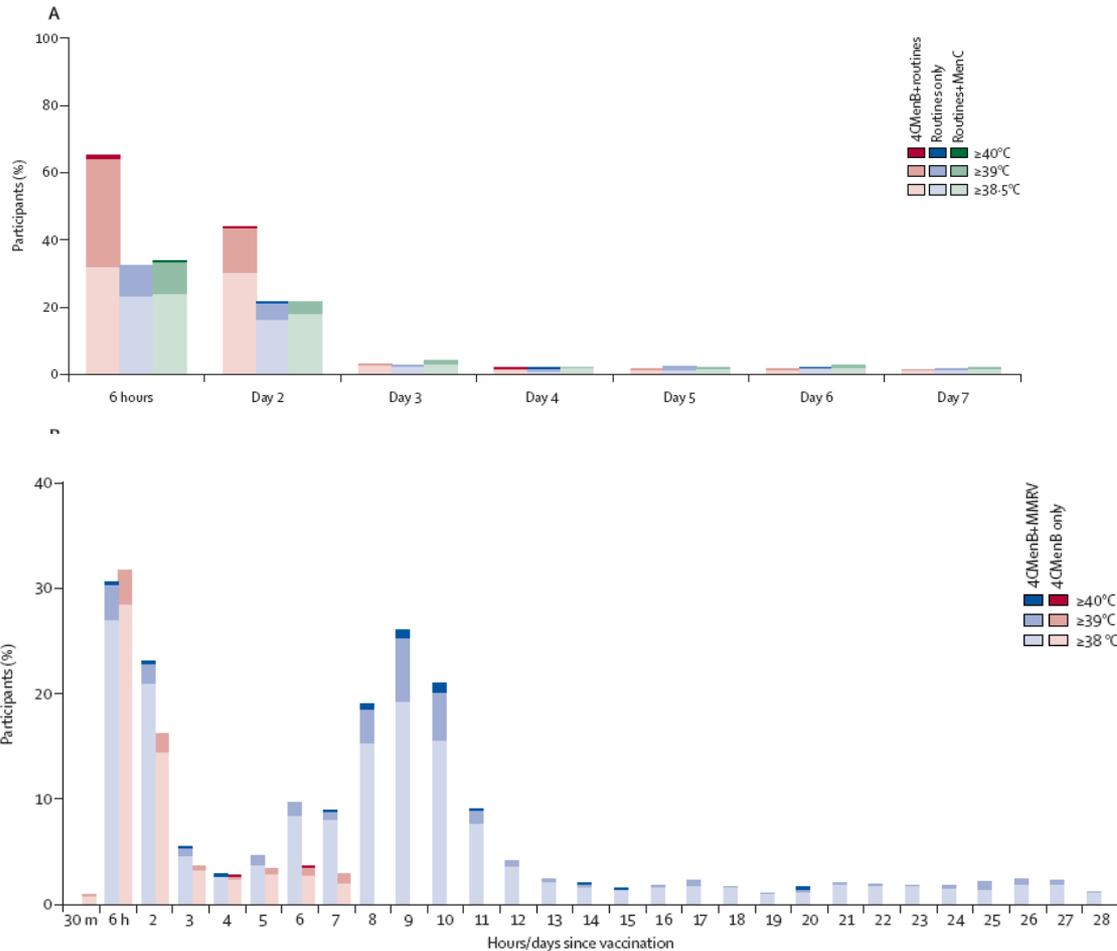
MGT hSBA [IC95%]	Avant rappel	1 mois après rappel	12 mois après rappel
fHbp	10 [9,55-12]	128 [118-139]	6,5 [5,63-7,5]
NadA	81 [74-89]	1465 [1350-1590]	81 [71-94]
NHBA	8,4 [6,4-11]	42 [36-50]	3,35 [2,88-3,9]
PorA P1.4	2,14 [1,94-2,36]	35 [31-39]	1,91 [1,7-2,15]

Schémas vaccinaux proposés selon l'âge

Tranche d'âge	Primovaccination	Intervalles entre les doses de primovaccination	Rappel
Nourrissons de 2 à 5 mois	Trois doses de 0,5 ml chacune, avec une 1ère dose administrée à l'âge de 2 mois	1 mois minimum	Une dose entre 12 et 23 mois
Nourrissons non vaccinés de 6 à 11 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Une dose au cours de la deuxième année avec un intervalle d'au moins 2 mois entre PV et rappel
Enfants non vaccinés de 12 à 23 mois	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Une dose avec un intervalle de 12 à 23 mois entre PV et rappel
Enfants de 2 à 10 ans	Deux doses de 0,5 ml chacune	2 mois minimum	Besoin non établi
Adolescents (à partir de 11 ans) et adultes	Deux doses de 0,5 ml chacune	1 mois minimum	Besoin non établi

Données de tolérance

Co-administration PV (Hexavalent + PNC), Rappel (MMR)



Vesikari T, et al. www.thelancet.com Published online January 14, 2013

14^{es} JNI, Clermont-Ferrand
du 12 au 14 juin 2013

Les vaccins protéiques recombinants méningococciques B seront-ils universels ?

- Du fait de leur structure protéique, indépendante de la capsule polysidique, ces vaccins peuvent prétendre, de principe, protéger contre des infections invasives méningococciques quel que soit le sérotype capsulaire.
- Cette propriété restera à démontrer selon les mêmes méthodes appliquées aux méningocoques de sérotype B.

Autres questions en suspens après l'AMM

- Efficacité clinique sur le terrain (effectiveness)
- Effets sur le portage
- Durée de protection et nécessité de rappels
- Intégration au calendrier du nourrisson : intercalé ou simultané
- Schémas réduits
- Tolérance à large échelle
- Phénomène d'échappement
- Corrélation réelle MATS et protection *in vivo*

IMPACT OF A QUADRIVALENT CONJUGATE (MENACWY-CRM) OR A SEROGROUP B (4CMENB) MENINGOCOCCAL VACCINE ON MENINGOCOCCAL CARRIAGE IN ENGLISH UNIVERSITY STUDENTS

- Etude de portage, 2968 étudiants, 10 universités Anglaises, Septembre-December 2010
 - 1 dose MenACWY-CRM (Menveo[®]; n = 956) vs.
 - 2 doses 4CMenB (Bexsero[®]; n = 932)
 - ou 2 doses Japanese Encephalitis vaccine (Ixiaro[®]; n = 948)
- Portage pré-vaccination N = 947 (33%) – 98% B et Y
- Réduction portage post-vaccination :
 - MenACWY-CRM = 32.7% [95% CI: 12.0–48.6] /ACWY
 - 4CMenB = 16.5% [95%CI: 1.5–29.2],
 - 30 jours suivant la rentrée universitaire = 34.7% [95%CI: 15.3–49.7%]

Read RC, et al. ESPID 2013 Milan, Abstract

Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: An economic and mathematical modelling study of potential impact

Modélisation statique (effet direct) et dynamique (transmission)

Incidence élevée (3,17/100.000, variable/ âge)

Tous sérogroupes confondus

Immunité de groupe (MCC),

Portage/âge,

Perte progressive de protection (18 – 36)

A = 2,3,4 + 12 mois

B = 2,4,6 + 12 mois

C = 2,3,4 mois

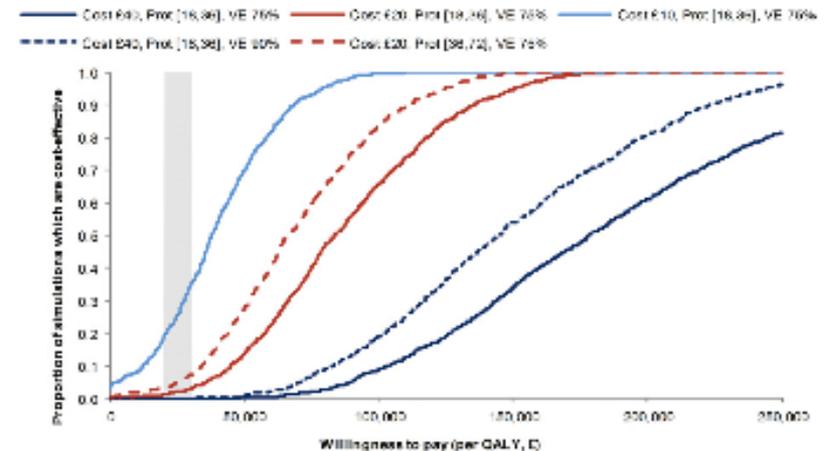
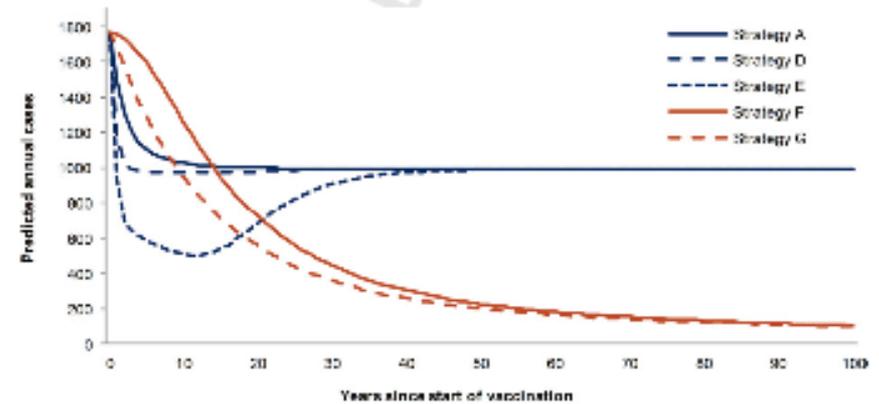
D = 2,4 + 12 mois + rattrapage 1–4 ans

E = 2,3,4 + 12 mois + rattrapage 1–17 ans

F = Ados 0,2,6

G = Ados 0,2,6 + rattrapage 13-17 ans

Coût-efficacité = <£30,000 per QALY



Quelles recommandations potentielles pour ce nouveau type de vaccin ?

- Vaccination « universelle » pour les pays ayant une incidence globale d'IIM élevée ? **UK ?**
- Vaccination « ciblée » sur une région touchée par un épidémie due à une souche clonale hypervirulente couverte par le vaccin ? **Seine Maritime**
- Vaccination circonstancielle prophylactique autour des cas ? **Délai ?, efficacité après une dose ?**