



# Vaccin quadrivalent conjugué contre la méningite



Rev Med Suisse 2011 ; 7: 1006-10

**P. Landry**

Dr Pierre Landry  
Centre de vaccinations et médecine  
des voyages  
PMU, 1011 Lausanne  
Pierre.Landry@hospvd.ch

Dr Pierre Landry  
Place Pury 9  
2000 Neuchâtel  
pierre.landry@bluewin.ch

## Quadrivalent meningococcal conjugate vaccine

Meningococcal meningitis is still a severe disease. In Switzerland the predominant serotypes are serotype B and C, but this could change as other groups predominate elsewhere. The indications for immunizing against meningococcal infections as described in the Swiss recommendations will be reviewed. New quadrivalent vaccines conjugated with a protein and efficient against serogroup ACWY will soon be available in our country. They show a number of advantages in term of type of protection and should simplify the current vaccination schedule while giving a better coverage against various serogroups, especially for travellers, but also for children at risk for complications.

La méningite à méningocoques reste une maladie sévère. En Suisse, les sérogroupes prédominants sont les sérogroupes B et C, mais la situation peut changer puisque d'autres sérogroupes prédominent ailleurs dans le monde. Les indications à la vaccination contre les méningocoques décrites dans les recommandations suisses sont revues. Des vaccins quadrivalents d'un nouveau type, conjugués à une protéine et actifs contre les sérogroupes ACWY, vont bientôt être à disposition dans notre pays. Ils présentent des avantages en termes de type de protection induite et simplifieront peut-être la procédure de vaccination actuelle, tout en élargissant la palette de protection, chez les voyageurs surtout, mais aussi chez les enfants à risque de complications.

## INTRODUCTION

La méningite à méningocoques est une maladie gravissime qui touche environ 500 000 personnes par an dans le monde. Elle est due à une bactérie Gram négative (*Neisseria meningitidis*) dont la capsule est composée de polysaccharides qui définissent treize sérotypes différents. Seuls cinq ou six de ces sérotypes sont pathogènes, à savoir les sérotypes A, C, W135, Y et X. La

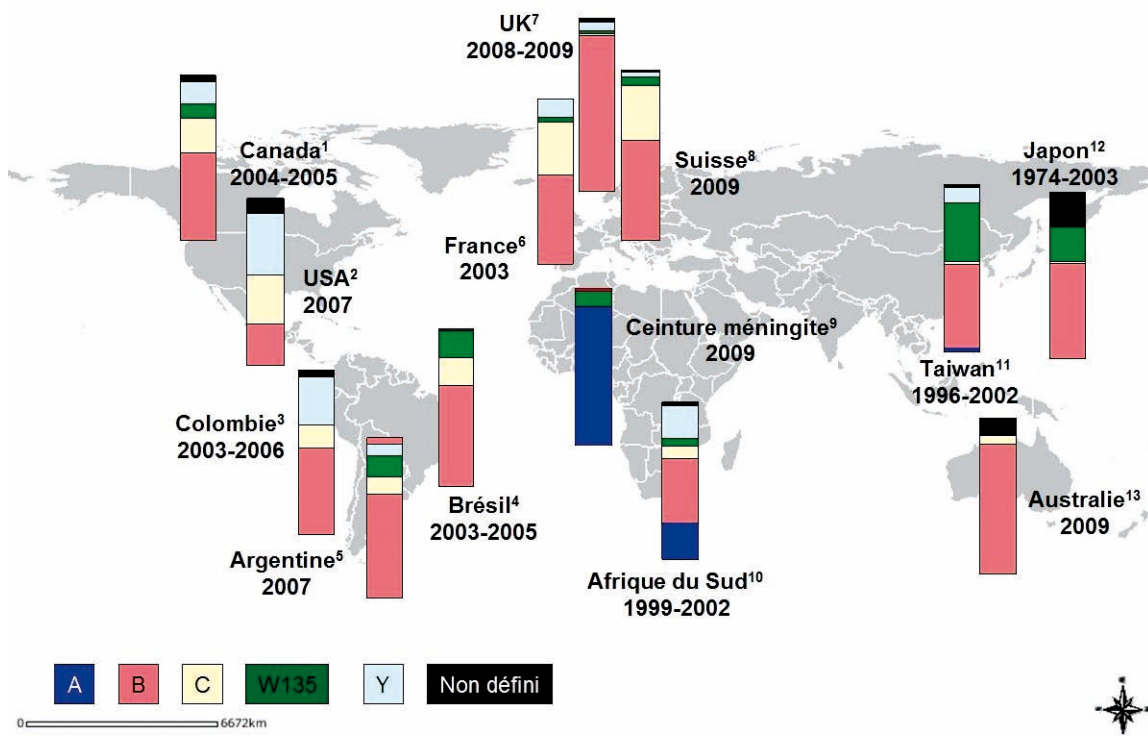
distribution des sérotypes varie selon les continents (figure 1).<sup>1,2</sup> La région sahélienne africaine (ceinture de la méningite) est particulièrement touchée par des épidémies en saison sèche. Seules une vaccination préventive et une prise en charge rapide par des antibiotiques appropriés sont à même de diminuer la mortalité et les séquelles liées à cette maladie foudroyante.

## SITUATION ACTUELLE EN SUISSE

La courbe épidémiologique des infections invasives à méningocoques présente deux pics causés par les *Neisseria* du groupe C dans 30 à 60% des cas<sup>3</sup> (figure 2), l'un entre zéro et quatre ans et l'autre entre quinze et dix-neuf ans. C'est pour cette raison que la vaccination contre le méningocoque C est recommandée de manière complémentaire<sup>4</sup> pour les enfants de douze à quinze mois (rattrapage jusqu'à cinq ans) et les adolescents entre onze et quinze ans (rattrapage jusqu'à vingt ans). Cette vaccination est également recommandée pour deux autres groupes de personnes dont le risque est accru: les recrues et les contacts d'un cas probable ou avéré d'infection à méningocoques.

Les vaccins utilisés à cet effet sont des vaccins conjugués contre les méningocoques C (Meningitec, Menjugate, NeisVac-C). Chez les nourrissons (< 1 an), dont le système immunitaire est moins développé, il est nécessaire d'administrer trois doses de vaccin avant l'âge d'un an, puis de faire un rappel à douze mois et un rappel entre onze et quinze ans. Pour les enfants chez qui la vaccination commence après un an, une dose de vaccin avec rappel entre onze et quinze ans suffit.<sup>4</sup>

Jusqu'à maintenant, pour les personnes avec un risque accru de complications ou un risque accru d'exposition<sup>5</sup> (tableau 1), on complétait encore la vaccination par le vaccin conjugué méningocoque C avec une dose de vaccin quadrivalent ACWY



**Figure 1. Distribution mondiale des sérogroupes de méningocoques**

Carte : accès libre OMS. Références<sup>1-13</sup> de la figure sur demande à l'auteur.

(Mencevax) dès l'âge de 24 mois, puis tous les trois ans en cas de risque persistant.

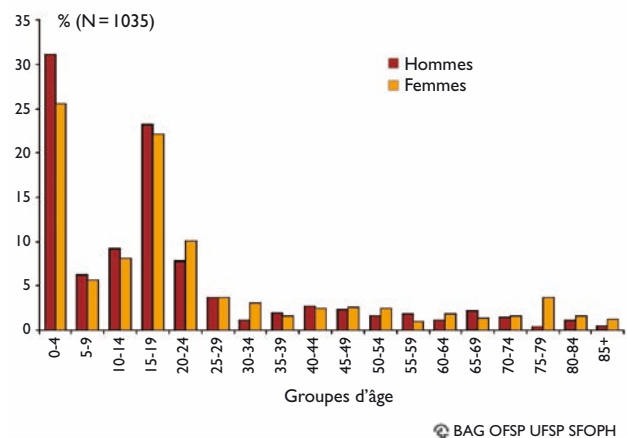
## PROBLÈMES DES VACCINS POLYSACCHARIDIQUES

Les vaccins polysaccharidiques soulèvent plusieurs problèmes. D'une part, ils sont peu immunogènes chez les petits

enfants (donc inutilisables avant 24 mois) et, d'autre part, ils induisent un phénomène d'immunotolérance qui rend chaque nouvelle vaccination par le même vaccin moins efficace que la précédente<sup>6,7</sup> (autrement dit, le taux des anticorps après une dose supplémentaire est plus faible que le taux après la première dose (spécialement pour le séro-groupe C)). Ce phénomène peut être prévenu par une vaccination préalable par un vaccin conjugué C ou corrigé par une vaccination secondaire par un vaccin conjugué, avec un intervalle de six semaines. Cet intervalle est souvent difficile à appliquer chez les voyageurs à risque. De plus, les vaccins polysaccharidiques ne diminuent pas le portage et, donc, pas non plus la transmission de la bactérie.

## VACCINS CONJUGUÉS QUADRIVALENTS

Les vaccins conjugués sont fabriqués à partir des chaînes polysaccharidiques extraites des sérogroupes concernés, polysaccharidiques ensuite fractionnés en oligosaccharides, puis liés à une protéine de conjugaison rendant le vaccin beaucoup plus immunogène que les vaccins polysacchari-



**Figure 2. Infections invasives à méningocoques**

(Adaptée de réf.<sup>3</sup>). Part de cas en pourcentage par groupes d'âge selon le sexe, 1996-2003.

**Tableau 1. Personnes à risque de complications**

- Déficiences en facteurs terminaux, déficiences en complément (C')
- Coagulopathie sur défaut homozygote en protéine C ou S
- Asplénie fonctionnelle ou anatomique
- Défaut de réponse immunitaire aux polysaccharidiques
- Défaut en lectine liée au mannose

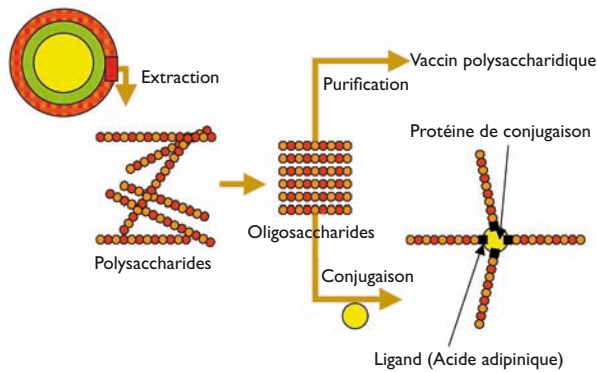


diques (figure 3). Ce type de vaccins n'induit pas d'immunotolérance et stimule une immunité de mémoire (capable donc d'être «boostée»). Par ailleurs, cette catégorie de vaccins réduit le portage de la bactérie dans les voies aériennes supérieures et par conséquent aussi la transmission, avec un effet de protection sur le groupe (tableau 2). Cette caractéristique de protection immunitaire de l'entourage a été décrite en Angleterre où on vaccine depuis 1999 les enfants avec un vaccin conjugué C et où cela a entraîné une diminution des cas d'infection à méningocoques chez les vaccinés et chez les non-vaccinés âgés de plus de vingt ans.<sup>8</sup>

En Suisse, on utilise déjà depuis des années des vaccins conjugués dont la sécurité et l'efficacité sont reconnues (tableau 3).

**Tableau 2. Comparaison entre vaccins conjugués et vaccins polysaccharidiques**

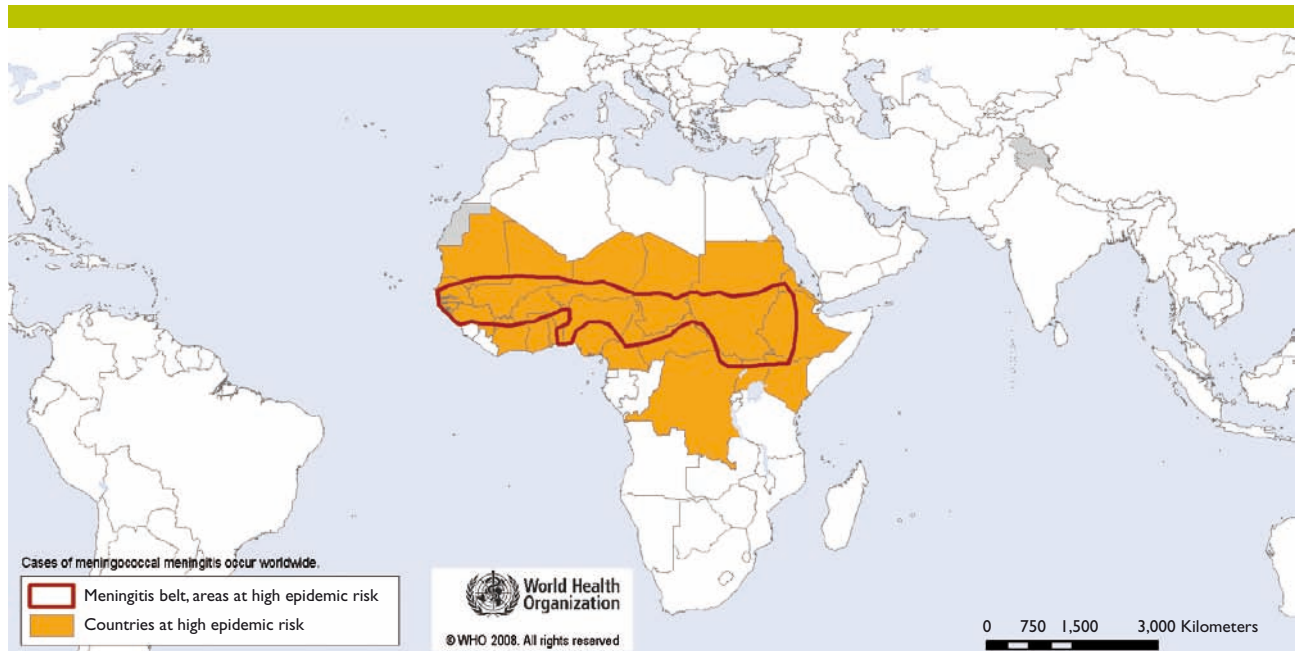
Propriétés	Polysacchariques Mencevax	Conjugués Menactra/Menveo
Efficace chez les nourrissons	Non	(Oui)/Oui
Mémoire immune	Non	Oui
Immunité durable	Non	Oui
Effet «booster»	Non	Oui
Réduction portage	Non	Oui
Immunité troupeau	Non	Oui
Immunotolérance à doses répétées	Oui	Non



**Figure 3. Structure des vaccins conjugués**

A ce jour, deux vaccins conjugués *quadrivalents* contre les souches de méningocoques ACWY ont été développés et un troisième est encore en phase d'étude. Le Menactra, un vaccin conjugué à la toxine diphtérique,<sup>9</sup> qui a été détoxifié par formaldéhyde, est utilisé aux Etats-Unis chez les jeunes de onze à dix-huit ans et chez les personnes à risque élevé de deux à 55 ans. Ce vaccin, sans adjuvant ni conservateur, n'est pas aussi immunogène qu'on l'espérait chez les enfants de moins de deux ans.

En voie d'enregistrement en Suisse pour une indication dès l'âge de onze ans, le Menveo est un vaccin conjugué à la protéine CRM197 (molécule de la toxine diphtérique modifiée génétiquement, qui ne nécessite plus de détoxification), sans adjuvant ni conservateur.<sup>10</sup> Les études chez les enfants de deux à onze ans sont encore en cours. Il semble



**Figure 4. Ceinture africaine de la méningite, pays à haut risque, 2009**

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization.

Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS) World Health Organization.



**Tableau 3. Vaccins conjugués déjà utilisés en Suisse**

Bactéries	Protéines de conjugaison	Noms commerciaux
<i>Haemophilus influenzae</i>	Anatoxine tétanique	Hiberix
<i>Haemophilus influenzae</i>	Anatoxine tétanique	Infanrix
<i>Haemophilus influenzae</i>	Anatoxine tétanique	Pentavac
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	CRM197	Prevenar
<i>Neisseria meningitidis C</i>	CRM197	Meningitec
<i>Neisseria meningitidis C</i>	CRM197	Menjugate
<i>Neisseria meningitidis C</i>	Anatoxine tétanique	NeisVac-C

toutefois déjà démontré que ce vaccin est immunogène même chez les tout-petits.<sup>11</sup> D'ailleurs, il vient d'être enregistré aux Etats-Unis pour cette tranche d'âge.

Une seule étude a comparé ces deux vaccins<sup>12</sup> avec des arguments en faveur de taux d'anticorps légèrement supérieurs pour le Menveo. Pour l'instant, la durée de protection de ces vaccins n'est pas connue. Les données actuelles pour le Menveo ne portent que sur 22 mois. Bien que les vaccins conjugués stimulent la formation de cellules mémoires, des rappels chez les personnes à risque seront nécessaires compte tenu de l'incubation de la maladie qui est plus courte que la montée des anticorps après exposition. L'intervalle avant une dose «booster» reste à définir.

## INDICATIONS AU VACCIN CONJUGUÉ QUADRIVALENT

L'indication principale à ce nouveau vaccin est l'immunisation de base (première dose) des voyageurs à destination de la ceinture de la méningite (figure 4), selon les recom-

mandations de l'Office fédéral de la santé publique à savoir: 1) les séjours de > 30 jours; 2) les situations à risque, soit les hébergements collectifs, les contacts étroits et le risque d'épidémie; 3) les séjours de < 7 jours en cas d'épidémie avérée et 4) les pèlerins en partance pour le Hajj.

En l'absence de données sur un avantage à faire un rappel avec un vaccin conjugué, les doses de rappel peuvent s'effectuer avec n'importe lequel de ces deux vaccins quadrivalents disponibles en Suisse, donc également avec le vaccin polysaccharidique Mencevax qui restera vraisemblablement moins coûteux.

Chez les enfants qui voyagent en zone endémique/épidémique et chez ceux, peu nombreux, qui font partie des groupes à risque nécessitant une protection pour des raisons médicales (splénectomie par exemple), la Commission fédérale des vaccinations recommande une utilisation *off-label* du vaccin quadrivalent conjugué Menveo dès l'âge de douze mois.

### Implications pratiques

- > Des vaccins conjugués sont déjà largement utilisés en Suisse
- > Le vaccin quadrivalent conjugué à venir, basé sur les mêmes technologies, offre l'avantage d'une meilleure couverture, d'une réduction du portage et de l'absence d'immunotolérance par rapport au vaccin polysaccharidique. Il sera initialement enregistré pour les sujets de > 11 ans
- > Sa place dans l'arsenal vaccinal des voyageurs à risque est claire. Pour les enfants plus jeunes qui voyagent et ceux qui ont une indication médicale à une protection contre les méningocoques, une utilisation *off-label* est proposée par la Commission suisse des vaccinations

### Bibliographie

- 1 Al-Tawfiq JA, Clark TA, Memish ZA. Meningococcal disease: The organism, clinical presentation, and worldwide epidemiology. *J Travel Med* 2010;17:3-8.
- 2 \* Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27S:B51-63.
- 3 Maladies invasives à méningocoques 2007. Bulletin OFSP 2008;41:714-6.
- 4 Directives et recommandations: Plan de vaccination 2011. Etat Janvier 2011. Bulletin OFSP 2011;1-29.
- 5 Supplément XVIII: Classeur: «Maladies infectieuses – Diagnostic et prévention». Vaccination contre les méningocoques du sérogroupe C. Etat: novembre 2005.
- 6 Richmond P, Kaczmarski E, Borrow R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181:761-4.
- 7 Bröker M, Veitch K. Quadrivalent meningococcal vaccines: Hyporesponsiveness as an important consideration when choosing between the use of conjugate vaccine or polysaccharide vaccine. *Travel Med Infect Dis* 2010;8:47-50.
- 8 \* Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364: 365-7.
- 9 \*\* Pace D, Pollard AJ, Messonnier NE. Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2009;27S: B30-41.
- 10 Bröker M, Dull PM, Rappuoli R, et al. Chemistry of a new investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine that is immunogenic at all ages. *Vaccine* 2009;27:5574-80.
- 11 Black S, Klein NP, Shah J, et al. Immunogenicity and tolerability of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine* 2010;28:657-63.
- 12 Stamboulian D, Lopardo G, Lopez P, et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010; in print.

\* à lire  
\*\* à lire absolument

#### Références internet

- [wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/meningococcal-disease.aspx](http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/meningococcal-disease.aspx)
- [http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global\\_MeningitisRisk\\_ITHRiskMap.png](http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_MeningitisRisk_ITHRiskMap.png)