



Infections invasives à méningocoque de groupe B: un problème de santé publique non résolu

Les infections à méningocoque du groupe B représentent 64% des infections invasives méningococciques en Suisse. Alors que le vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C fait partie des vaccinations complémentaires du calendrier vaccinal suisse et que des vaccins polysaccharidiques quadrivalents permettent de se protéger contre les sérogroupes A, C, Y et W-135, il n'existe aucun vaccin en Suisse contre le méningocoque du groupe B. L'utilisation du polysaccharide capsulaire du séro groupe B est rendue inefficace et possiblement dangereuse par sa ressemblance avec une molécule d'adhésion des cellules neuronales humaines. A l'avenir, de nouveaux vaccins utilisant d'autres cibles antigéniques protégeront non seulement contre le méningocoque B, mais également contre d'autres sérogroupes avec les mêmes déterminants antigéniques.

Rev Med Suisse 2011 ; 7: 447-50

P.-A. Crisinel
K. M. Posfay-Barbe

Group B meningococcal invasive infections: an unresolved public health problem

Group B meningococcal infections represent 64 % of the invasive meningococcal infections in Switzerland. While conjugate vaccine against group C meningococcus is part of the additional vaccinations of the Swiss vaccinal calendar and quadrivalent vaccines protect against serogroups A, C, Y, and W135, there is presently no available vaccine against group B meningococcus in Switzerland. The use of the capsular polysaccharide from the group B meningococcus is ineffective and possibly dangerous because of its similarity with an adhesion molecule of the human neuronal cells. Development of new vaccines with other antigenic targets gives hope for an optimal protection not only against group B meningococcus, but also against other serogroups that share same antigenic determinants.

INTRODUCTION

Le *Neisseria meningitidis* (Nm) ou méningocoque est responsable de septicémies et de méningites dont la morbidité et la mortalité demeurent importantes. La vaccination contre le Nm du groupe C fait partie des immunisations complémentaires du calendrier suisse depuis 2005. Ce séro groupe n'est cependant qu'en deuxième position en termes de fréquence, après le Nm du groupe B pour lequel aucun vaccin n'est actuellement proposé en Suisse. De par la nature biochimique du polysaccharide capsulaire du séro groupe B, aucun vaccin n'a pu, jusqu'à ce jour, être développé pour une vaccination universelle. Cependant, la découverte d'autres cibles antigéniques laisse espérer la mise prochaine sur le marché de nouveaux vaccins contre le séro groupe B.

MICROBIOLOGIE ET CLINIQUE

Le Nm est un diplocoque gram négatif qui fait partie de la famille des *Neisseriaceae*. Il est classifié en différents sérogroupes selon le type de polysaccharide présent au niveau de sa capsule. Parmi les treize sérogroupes identifiés, seuls six (A, B, C, X, Y et W-135) sont des pathogènes humains reconnus.¹

Le Nm est un pathogène humain obligatoire qui est responsable d'épidémies de méningites et de septicémies dévastatrices à travers le monde. Hormis ces infections, le Nm est également responsable d'infection péricardique, d'arthrite purulente, de conjonctivite, de panophtalmite, de pneumonie et d'infection du tractus urogénital. Il peut également être à l'origine des complications liées à des complexes immuns, telles que des arthrites et des péricardites.¹ Le Nm fait partie de la flore commensale du nasopharynx de 8-25% de la population saine et la colonisation peut persister de plusieurs jours à plusieurs mois. La transmission se fait, lors de contacts rapprochés, par gouttelettes via la salive et les sécrétions respiratoires.¹

ÉPIDÉMIOLOGIE GLOBALE

L'incidence d'infection est très variable: elle va de très rares cas sporadiques à des épidémies provoquant plus de 1000 cas/100 000 habitants par année.



Le sérotype A a la plus haute incidence et cause de grandes épidémies, en particulier en Afrique subsaharienne. Depuis la deuxième guerre mondiale, ce sérotype a pratiquement disparu de l'Amérique du Nord et de l'ouest de l'Europe. Le sérotype B reste une cause majeure d'infections sporadiques ou endémiques, et des flambées prolongées ont été décrites, dont une des plus récentes, en Nouvelle-Zélande. Le sérotype C a causé des épidémies majeures (Afrique subsaharienne, Brésil), des regroupements de cas et des flambées locales aux Etats-Unis, au Canada et dans l'ouest de l'Europe, principalement chez les adolescents et les jeunes adultes. Le sérotype W-135 a causé, en 2000-2002, des flambées à travers le monde qui ont été associées au pèlerinage à La Mecque. Ce sérotype est également responsable d'infections en nombre croissant en Afrique subsaharienne. Depuis le milieu des années 1990, l'incidence du sérotype Y augmente aux Etats-Unis et en Israël. Plus récemment, le sérotype X a encore été impliqué dans des flambées localisées en Afrique subsaharienne. L'incidence d'infection est plus grande chez le jeune enfant et chez l'adolescent et le jeune adulte entre quatorze et 24 ans.²

SÉVÉRITÉ DES INFECTIONS À NM DU GROUPE B

Une étude épidémiologique des infections invasives à *Nm* au Québec entre 1990 et 1994 a permis de montrer que le taux de mortalité était de 14% pour le sérotype C contre 7% pour le sérotype B. Seuls 3% des survivants d'infection à *Nm* du groupe B avaient des séquelles physiques, en comparaison de 15% des survivants d'infection à *Nm* du groupe C (cicatrices cutanées 12%; amputations 5%; surdité 2%; problèmes rénaux 1% et autres séquelles 4%). Cette étude souligne l'extrême virulence d'une souche particulière de *Nm* du groupe C de sérotype 2a.³ Dans d'autres études sur le sérotype B, le taux de séquelles cliniquement significatives (principalement neurologiques) était de 6 à 10%. La surdité était la catégorie de séquelles la plus fréquente.⁴⁻⁶

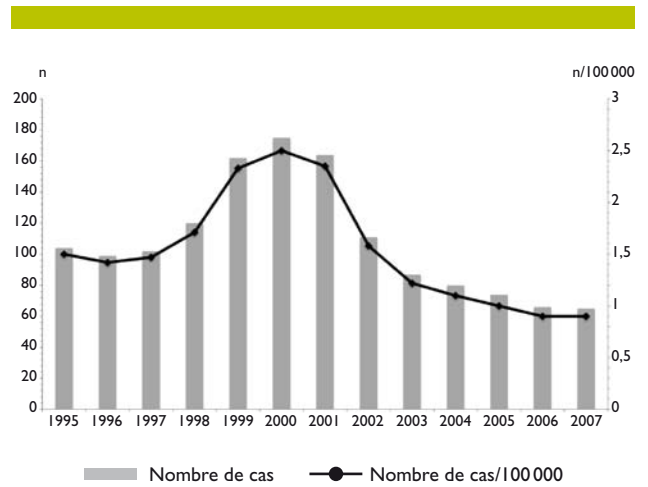


Figure 1. Cas de maladies invasives à méningocoques déclarés en Suisse entre 1995 et 2007
(Reproduite après autorisation à partir des réf.^{7,8}).

ÉPIDÉMIOLOGIE SUISSE

On note une tendance à la baisse des maladies invasives à *Nm* depuis 2000 (figure 1). En 2007, 65 cas ont été déclarés (0,9 cas pour 100 000 habitants). La mortalité moyenne entre 2004 et 2007 est de 8% avec un pic à 12% en 2006. Le sérotype B représente 48% et le sérotype C 38% des infections invasives à *Nm* en 2007 en Suisse (tableau 1). Le groupe B reste le sérotype prédominant dans toutes les tranches d'âges.^{7,8}

PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS À NM

Avant l'utilisation des antibiotiques, la mortalité des infections invasives à *Nm* était de 70-90%. Grâce aux antibiotiques, mais aussi grâce aux méthodes nouvelles de prise en charge des complications neurologiques et hémodynamiques, le taux de mortalité a pu être largement diminué.

Tableau 1. Répartition par sérotypes des isolats responsables des maladies invasives à méningocoques déclarées en Suisse de 2003-2007
(Reproduit après autorisation à partir des réf.^{7,8}).

Sérotypes	2003		2004		2005		2006		2007	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Indéterminé	2	2,8	1	1,6	1	1,7	0	0	1	2
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B	37	52,1	38	60,3	36	61	32	64	24	48
C	23	32,4	20	31,7	13	21,7	13	26	19	38
W-135	4	5,6	2	3,2	4	6,7	2	4	0	0
Y	5	7	2	3,2	5	8,3	3	6	6	12
Total	71	100	63	100	59	100	50	100	50	100



La progression de la maladie est cependant extrêmement rapide rendant la rapidité de la première dose d'antibiotiques primordiale.¹ La dexaméthasone réduit la morbidité et la mortalité des méningites à *Haemophilus influenzae* de type b et à pneumocoques dans les pays industrialisés, mais ceci n'a pas été démontré pour le *Nm*.⁹ Ainsi, la mortalité actuelle des infections invasives à *Nm* reste d'environ 10%, rendant indispensable l'optimisation de la prévention par la vaccination.¹

HISTORIQUE DE LA VACCINATION

Sérogroupe A, C, Y, W-135

La vaccination est capable de diminuer le risque d'infection à *Nm*. Par ailleurs, les vaccins permettent également de diminuer l'incidence des infections invasives chez les patients non vaccinés par la diminution du portage et donc la moindre circulation des souches invasives (*herd protection* ou immunité de groupe).^{10,11} Le premier vaccin introduit en 1969 était un vaccin polysaccharidique bivalent A et C. Il a été suivi par un vaccin polysaccharidique quadrivalent A, C, W-135, Y en 1978.² Ces vaccins polysaccharidiques ont montré leurs limites par leur manque d'immunogénicité chez l'enfant de moins de deux ans, par une réponse immune de courte durée et par une absence de réponse immune après la répétition de la vaccination à tout âge (effet booster).¹² Le développement de vaccins conjugués a permis de remédier à ces problèmes. Ces vaccins conjugués monovalents contre le sérogroupe C, apparus en 2000, se sont révélés immunogènes chez le jeune enfant dès l'âge de deux mois, permettant de diminuer de manière significative l'incidence des infections invasives à *Nm* du groupe C dans les pays qui l'ont utilisé.¹³⁻¹⁷ Un premier vaccin conjugué quadrivalent (A, C, Y, W-135) (Menactra, Sanofi Pasteur) est homologué depuis 2005 aux Etats-Unis pour les personnes de 2 à 55 ans, mais n'est pas encore disponible en Suisse. Il a l'avantage d'élargir la protection à trois autres sérogroupe, mais a l'inconvénient d'un manque d'immunogénicité chez les petits enfants qui représentent le groupe avec la plus haute incidence d'infections.¹³ Un autre vaccin conjugué tétravalent (Menveo, Novartis) vient d'être homologué (février 2010) aux Etats-Unis pour les personnes de 11 à 55 ans.¹⁴ Il devrait bientôt l'être également en Suisse. Les études cliniques ont prouvé sa non-infériorité par rapport au Menactra dans cette tranche d'âges, mais ce vaccin s'est montré également immunogène et sûr dans un schéma de quatre doses débutant à l'âge de deux mois.^{15,16} Ceci laisse espérer sa prochaine homologation dans cette tranche d'âges particulièrement à risque.

Sérogroupe B

Le polysaccharide B a la particularité de présenter une structure proche de celle d'éléments du tissu neurologique empêchant le développement d'une immunité efficace.¹⁷ Un vaccin a pourtant été développé en utilisant un polysaccharide chimiquement modifié, mais ne s'est révélé que faiblement immunogène chez l'adulte.¹⁸ De plus, la crainte de survenue de réactions autoimmunes a fait abandonner les stratégies de développement de vaccins utili-

sant le polysaccharide B. Une autre approche a permis de produire des vaccins avec une efficacité limitée à des souches épidémiques, empêchant leur utilisation dans un contexte d'infections endémiques. Le premier de ces vaccins a été développé à Cuba en 1987 en utilisant des protéines de la membrane externe contenues dans des structures vésiculaires.¹⁹ Ce vaccin et d'autres vaccins similaires ont montré une efficacité variable contre les souches épidémiques allant de 50 à 80% chez le grand enfant et l'adulte sans démontrer d'efficacité chez l'enfant de moins de quatre ans.^{17,20} Plus récemment, un vaccin a été développé selon les mêmes méthodes, en 2001, pour contrôler une flambée prolongée de dix ans d'infections à *Nm* du groupe B en Nouvelle-Zélande. L'efficacité clinique de ce vaccin a été estimée à 73%.²¹ Malheureusement, ce vaccin reste très spécifique à cette souche épidémique et ne peut pas être utilisé en dehors de ce contexte.

Perspective actuelle de la vaccination

Malgré l'efficacité de la vaccination, le problème de santé publique représenté par le *Nm* n'est toujours pas résolu. On peut trouver plusieurs raisons à cela. Seul le vaccin monovalent contre le *Nm* du groupe C fait partie de nombreux schémas vaccinaux de routine à travers le monde. L'absence de vaccin quadrivalent conjugué homologué chez l'enfant de moins de deux ans empêche d'étendre la couverture à cette tranche d'âges. L'homologation du nouveau vaccin conjugué quadrivalent à partir de deux mois de vie permettra peut-être de remédier à ce problème. Finalement, il n'existe, malheureusement, à l'heure actuelle, aucun vaccin ayant démontré une efficacité universelle contre le *Nm* du groupe B.

PERSPECTIVE D'AVENIR: VACCINS FUTURS CONTRE LE SÉROGROUPE B

Une grande avancée dans le développement de la vaccination contre le *Nm* du groupe B a été rendue possible grâce au séquençage du génome de la bactérie.^{22,23}

De nouveaux vaccins utilisant des cibles antigéniques nouvelles auraient le potentiel de prévenir non seulement les infections à *Nm* du groupe B, mais également les infections dues à d'autres sérogroupe partageant les mêmes cibles antigéniques.

Actuellement, deux nouveaux vaccins sont en cours de développement avancé. Ils utilisent plusieurs protéines recombinantes, les protéines GNA (*genome-derived neisserial antigens*) dont la fonction est inconnue, NadA (*Neisseria adhesin A*) qui est une molécule liant les cellules épithéliales in vitro et fHbp (*factor H binding protein*) qui est une lipoprotéine exposée en surface de toutes les souches de *Nm* dont la fonction est de lier le facteur H du complément humain. La fHbp est divisée en trois sous-familles.^{24,25}

Les données concernant ces deux vaccins sont pour l'instant prometteuses, mais il manque encore des informations détaillées pour l'évaluation critique de leur sécurité et de leur efficacité.²⁴ On ne sait pas non plus si ces vaccins vont également conférer une immunité de groupe (*herd immunity*) qui a contribué en grande partie à l'efficacité des vaccins conjugués contre le *Nm* du groupe C. Des



données sur la diversité et l'expression de tous les antigènes des nouveaux vaccins parmi les souches de *Nm* circulant seront importantes afin de déterminer le potentiel de couverture (des souches de *Nm* du groupe B, mais aussi de celles des autres sérogroupes) et le coût-bénéfice de ces vaccins. ■

Stratégie de recherche et critères de sélection

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche *PubMed*, par le site de l'Office fédéral de la santé publique suisse (<http://bag.admin.ch>) et par les bibliographies des articles pertinents. La recherche *PubMed* a été effectuée sans limitation de date pour inclure des publications de recherche originales et de revues récentes. Les deux mots-clés principaux utilisés pour la recherche étaient «Meningococcus» et «vaccination». Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé avec ces deux termes, il comprenait les mots-clés suivants: «serogroup B», «epidemiology», «burden», «microbiology».

Implications pratiques

- > La lutte contre le *Neisseria meningitidis* (*Nm*) du groupe B représente un enjeu important de santé publique
- > Le développement de nouveaux vaccins contre ce séro-groupe dans un proche avenir permettra une avancée majeure dans la lutte contre les infections invasives à *Nm*
- > Une bonne connaissance de notre épidémiologie locale est le garant de l'implantation efficace de ces vaccins à venir

Adresses

Drs Pierre-Alex Crisinel et Klara M. Posfay-Barbe
Service de pédiatrie générale
Département de l'enfant et de l'adolescent
HUG, 1211 Genève 14
Klara.PosfayBarbe@hcuge.ch
Pierre-Alex.Crisinel@hcuge.ch

Dr Pierre-Alex Crisinel
Service de pédiatrie
Département médico-chirurgical de pédiatrie
Hôpital de l'enfance
CHUV, 1011 Lausanne

Bibliographie

- * Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2007;369:2196-210.
- ** Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev* 2007;31:3-14.
- Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994. *Clin Infect Dis* 1998;26:1159-64.
- Edwards MS, Baker CJ. Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *J Pediatr* 1981;99:540-5.
- Schildkamp RL, Lodder MC, Bijlmer HA, et al. Clinical manifestations and course of meningococcal disease in 562 patients. *Scand J Infect Dis* 1996;28:47-51.
- Berg S, Trollfors B, Alestig K, Jodal U. Incidence, serogroups and case-fatality rate of invasive meningococcal infections in a Swedish region 1975-1989. *Scand J Infect Dis* 1992;24:333-8.
- OFSP. Maladies invasives à méningocoques, 2006. *Bull OFSP* 2008;2008:48-51.
- * OFSP. Maladies invasives à méningocoques, 2007. *Bull OFSP* 2008;2008:714-6.
- Gupta S, Tuladhar AB. Does early administration of dexamethasone improve neurological outcome in children with meningococcal meningitis? *Arch Dis Child* 2004;89:82-3.
- Maiden MC, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002;359:1829-31.
- Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: Database analysis. *BMJ* 2003;326:365-6.
- Gonzalez-Fernandez A, Faro J, Fernandez C. Immune responses to polysaccharides: Lessons from humans and mice. *Vaccine* 2008;26:292-300.
- Harrison LH. A multivalent conjugate vaccine for prevention of meningococcal disease in infants. *JAMA* 2008;299:217-9.
- Centers for disease control and prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:273.
- Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:173-84.
- Harrison LH, Mohan N, Kirkpatrick P. Meningococcal group A, C, Y and W-135 conjugate vaccine. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:429-30.
- Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:142-64.
- Bruge J, Bouveret-Le Cam N, Danve B, et al. Clinical evaluation of a group B meningococcal N-propionylated polysaccharide conjugate vaccine in adult, male volunteers. *Vaccine* 2004;22:1087-96.
- Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: Protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann* 1991;14:195-207; discussion 208-10.
- Jodar L, Feavers IM, Salisbury D, Granoff DM. Development of vaccines against meningococcal disease. *Lancet* 2002;359:1499-508.
- Kelly C, Arnold R, Galloway Y, O'Hallahan J. A prospective study of the effectiveness of the New Zealand meningococcal B vaccine. *Am J Epidemiol* 2007;166:817-23.
- Pizza M, Scarlato V, Masignani V, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 2000;287:1816-20.
- Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J, et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 2000;287:1809-15.
- ** Granoff DM. Review of meningococcal group B vaccines. *Clin Infect Dis* 2010;50(Suppl. 2):S54-65.
- Lo H, Tang CM, Exley RM. Mechanisms of avoidance of host immunity by *Neisseria meningitidis* and its effect on vaccine development. *Lancet Infect Dis* 2009;9:418-27.

* à lire
** à lire absolument