

DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE INTERNATIONAL DE VACCINOLOGIE



Année 2015

N°030

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

MEMOIRE SOUTENU ET PRESENTE

Le 04 Décembre 2015

Par

Dr Rakiatou MAYAKI YACOUBA

MEMBRES DU JURY

PRESIDENT	M.	Cheikh Saad Bouh	BOYE	Professeur
MEMBRES	M.	Alioune	DIEYE	Professeur
	M.	Ousmane	NDIAYE	Professeur
	Mme	Ndèye Coumba TOURE	KANE	Professeur
DIRECTEUR DE MEMOIRE	M	Ousmane	NDIAYE	Professeur

***JE RENDS GRACE A ALLAH LE TOUT
PUISSANT ET A SON PROPHETE
MOHAMMAD (PSL)***

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A Mon père

A Ma mère

A Mon époux et mon enfant

A Mes frères et sœurs

A Toute la promotion du DIUI de vaccinologie

A Tous ceux qui, directement ou indirectement ont
Participé à la réalisation de ce travail.

A NOS MAITRES ET JUGES

Particulièrement

Au Professeur Cheikh Saad Bouh Boye

Au Professeur Alioune Diéye

Au Professeur Ousmane Ndiaye

Au Professeur Ndéye Coumba Touré Kane

Eternelle reconnaissance et profonde gratitude

ABREVIATIONS

ABS	Activité bactéricide du sérum
ABSh	Activité bactéricide du sérum mesurée à l'aide de sérum humain comme source de complément
Ac	Anticorps
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CCNI	Comité consultatif national de
CMG	Concentrations moyennes géométriques
CNR	Centre national de référence
CRM₁₉₇	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> cross reacting material 197 utilisé pour conjuguer les vaccins contre le méningocoque
CTV	Comité technique des vaccinations
ECRs	Etudes comparatives randomisées
ELISA	Dosage immuno-enzymatique
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HCSP	Le Haut Conseil de la santé publique
Hemophilus influenzae type b conjugate vaccine	Hib-TT
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> de type b
Ig	Immunoglobuline
IgG	Immunoglobuline G
IIM	Infection invasive à Méningocoques
InVS	Institut de veille sanitaire
Men-C-ACYW-135-CRM	Menveo ^{MD} – Produit par Novartis Vaccins
Men-C-ACYW-135-D	Menactra ^{MD} – Produit par sanofi pasteur
Men-C-ACYW-135-TT	Nimenrix [®] – produit par GSK
Men-P-ACYW-135	Menomune [®] – Produit par sanofi pasteur
MGT	Moyenne géométrique des titres
MGT	Moyenne géométrique des titres

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

MI

Méningococcie invasive

PsACWY

Vaccin polysaccharidique quadrivalent homologué

PsA-TT

Vaccin méningococcique conjugué du groupe A

rABS / ASBL

Activité bactéricide du sérum mesurée à l'aide de sérum de lapereau comme source de complément

RRO

Rougeole, rubéole, oreillons

SC

Sous-cutané

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1: Number of meningitis deaths in African meningitis belt.....	7
Figure 2: Ceinture africaine de la méningite	8
Figure 3: Distribution géographique des sérogroupes de méningocoque dans le monde.....	9
Figure 4 : Répartition des cas de méningites purulentes par année à l'HEAR de Dakar (Sénégal)	9
Figure 5: Evolution des cas de méningite cérébrospinale déclarés au Sénégal en 2012	10
Figure 6: Bulletins de surveillance de l'OMS.....	11
Figure 7: Bactérie meningococcique	12
Figure 8: Meningococcal serogroups.....	12
Figure 9: The immune response to polysaccharide vaccines.	16
Figure 10 : The immune response to protein–polysaccharide conjugate vaccine.	17
Figure 11: rSBA GMTs (with 95% CIs) before and 1 month after vaccination ...	38
Figure 12: Reverse cumulative curves for the ACWY-TT and MenC-CRM groups	41
Figure 13: Neisseria meningitidis (méningocoque) du séro groupe A	45
Figure 14: Randomization and Follow-up of Subjects in Study A.....	46
Figure 15: Randomization and Follow-up of Subjects in Study B.	47
Figure 16: Reverse Cumulative Distribution Curves for Antibody Titers in Studies A and B, According to the Vaccine Group and the Age of the subjects.	50
Tableau I : Immunogenicity Results in the Two Studies.	49

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
Chapitre I : REVUE DE LA LITTERATURE.....	5
I.1 Rappel sur l'épidémiologie des infections dues au micro-organisme	5
I.2 Rappel sur le micro-organisme.....	11
I.3 Bases immunologique de la vaccination contre le micro-organisme	15
I.4 Les différents types de vaccins bactériens	17
I.5 Introduction du vaccin dans le cadre du PEV au senegal.....	31
Chapitre II ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	33
II.1 Matériels et méthodes.....	33
II.2 Resultats	34
II.3 Commentaires et recommandations.....	52
CONCLUSION.....	55
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	56
ANNEXES	

INTRODUCTION

Il y a environ 1,2 millions de cas annuels de méningites bactériennes dans le monde. Les méningites bactériennes font partie des dix infections les plus mortelles et sont responsables d'environ 135000 morts annuels, les survivants présentant relativement souvent des séquelles neurologiques importantes (30%). Ce sont surtout les pays en développement qui connaissent l'incidence la plus élevée et la mortalité la plus lourde si bien que la mortalité moyenne est de 20 % environ mais elle dépasse souvent 50 % **[26,9]**.

Hors épidémie, le méningocoque (20 à 50 %) atteint tous les âges mais surtout l'adulte jeune. Les autres agents bactériens ne représentent que 20 à 30 % des isollements. **[26, 9,52]**

Les méningites à méningocoques concernent les 5 continents et sont un problème de santé publique dans de nombreux pays.

L'OMS estime à 500 000 le nombre d'infections à méningocoques survenant chaque année dans le monde et à 50 000 le nombre de personnes qui en meurent. **[36]**

La méningite est l'une des maladies transmissibles à haut potentiel épidémique. Elle s'exprime en règle générale sous forme de cas sporadiques ou de petites flambées épidémiques sans relations apparentes. Cependant, dans certaines régions du monde, ce mode endémique de la maladie peut alterner avec des épidémies imprévisibles et dévastatrices. **[26]**

L'Afrique, l'Asie et l'Amérique du Sud sont régulièrement le siège de ces épidémies.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Dans la plupart des pays du monde, le taux d'incidence endémique de la méningite à méningocoque se situe entre moins de 1 et 5 cas annuels pour 100.000 habitants.

Dans la zone aride de l'Afrique sub-saharienne, le taux d'incidence entre les épidémies est très variable ; il peut excéder 20 cas pour 100.000. [34]

En dehors des situations épidémiques, la maladie touche surtout les enfants et les adolescents avec un taux d'atteinte maximale chez les enfants d'âge préscolaire [36,34] excepté dans la zone aride de l'Afrique sub-saharienne où l'incidence maximale est habituellement trouvée chez les enfants âgés de 5 à 10 ans. [34]

Dans sa forme épidémique les taux peuvent augmenter chez les enfants plus âgés et le jeune adulte [26]. Il existe plusieurs sérogroupes, parmi lesquels les cinq suivants ont une importance particulière : A, B, C, W135 et Y. Les sérogroupes en cause peuvent être très différents d'une région du monde à l'autre.

la plupart d'entre eux se déclarant dans la région de l'Afrique Sub saharienne appelée «**ceinture de la méningite**» qui va de l'Ethiopie à l'est au Sénégal à l'ouest. [26]

La ceinture de la méningite est le siège d'épidémies explosives qui se reproduisent de manière cyclique tous les 7 à 14 ans. Les épidémies surviennent habituellement durant la saison sèche (Décembre-mars) et s'achèvent au début de la saison des pluies (mai - juin).

Au cours des vagues d'épidémies explosives qui ont déferlé sur l'Afrique sub-saharienne, on a pu enregistrer des taux d'incidence allant jusqu'à 1 000 cas pour 100 000 habitants. En 1996, une épidémie touchant plusieurs pays de

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

l'Afrique de l'Ouest s'est traduite par environ 250 000 cas, dont 25 000 mortels. [36]

Selon l'UNICEF, le taux de mortalité dans le monde parmi les enfants de moins de cinq ans poursuit sa baisse et cette réduction s'est même accélérée en 2013.

Ainsi, 6,3 millions d'enfants de moins de cinq ans sont décédés l'an dernier, soit 200 000 de moins qu'en 2012. Le taux de mortalité a chuté de 49 %. La mortalité infantile en Afrique subsaharienne a également chuté de 48 %. [47]

Les méningococcies sont potentiellement évitable par la vaccination. L'intérêt de la vaccination, déjà évidente du fait de la mortalité élevée de la virulence de certains sérotypes, s'est accru ces dernières années en raison de la résistance croissante de ces germes aux antibiotiques. [9] Elle induit une réponse vaccinale satisfaisante et une immunité précoce (dès 6 semaines post vaccination) et protège pendant environ 3-4 ans.

Le Sénégal, à l'instar de beaucoup de pays développés mène une véritable lutte contre les épidémies de méningites à méningocoques, surtout contre Nm du sérotype A qui reste prédominant en Afrique. [34] Il est responsable de la majeure partie des cas des méningococcies épidémiques qui se produisent dans le monde (80 à 85%).

Ainsi, des stratégies vaccinales préventives ont débuté dans 9 régions du Sénégal avec pour objectifs, la réduction du taux de mortalité dans cette tranche d'âge qui est vulnérable, prévenir les cas de septicémies et créer une immunité de groupe.

Le Plan d'action mondial pour les vaccins approuvé par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 2012, définit un cadre d'action pour éviter des millions de

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

décès d'ici 2020 en offrant un accès universel à la vaccination. Il vise à renforcer la vaccination systématique pour atteindre les objectifs de couverture vaccinale; accélérer le contrôle des maladies évitables par la vaccination, en introduisant de nouveaux vaccins améliorés et en stimulant la recherche et le développement de la prochaine génération de vaccins. **[8]**

Plusieurs vaccins anti-méningococciques ont été conçus pour être administré aux nourrissons, enfants et/ou adolescents, les protégeant ainsi contre une infection sévère et en renforçant les défenses immunitaires pour les années suivantes. Il est intéressant de :

- A travers les vaccins meningococciques polysidiques (conjugué et non conjugué) ; mettre en évidence l'immunogénicité induite par ces derniers contre l'infection invasive due au méningocoque.
- D'évaluer l'efficacité et l'inocuité de ces vaccins par des essais cliniques contrôlés.
- Identifier les meilleures approches vaccinales pour prévenir les infections invasives
- La promotion des nouveaux vaccins dans la lutte contre les infections meningococciques

Chapitre I : REVUE DE LA LITTERATURE

I.1 Rappel sur l'épidémiologie des infections dues au micro-organisme

En moyenne l'OMS estime le nombre annuel des cas à 500 000 cas mais cela varie selon l'importance des poussées épidémiques annuelles avec un taux de létalité supérieur à 10%. [34]

Environ 10–20% des survivants développent des séquelles permanentes comme l'épilepsie, le retard mental. L'incidence des méningites bactériennes dans les pays industrialisés est située entre 2,5 et 10 pour 100 000 habitants alors qu'elle est dix fois plus élevée dans les pays en voie de développement. [28]

Dans ces derniers le taux d'incidence globale est de l'ordre de 50/100000 [10], ceci est dû aux mauvaises conditions d'hygiène et à un faible taux de couverture vaccinale. En 2012, 559 cas d'IIM ont été notifiés dont 547 en France métropolitaine et 12 dans les départements d'outre-mer (DOM). Le taux de notification des IIM en France métropolitaine était de 0,86/100000 habitants et le taux estimé d'incidence était de 0,94/100000 habitants. [3]

Au Maroc l'incidence annuelle reste stable aux environs de 3 cas pour 100000 habitants. [21]

Les deux tiers de ces méningites surviennent chez des enfants âgés de moins de 5 ans (8). Le taux d'attaque annuel dans les pays industrialisés est compris, selon la bactérie en cause entre 20 et 100 cas par enfants. Ce taux peut atteindre 200/100000 enfants dans les pays en développement.

La tranche d'âge la plus atteinte est la période néonatale avec un taux d'incidence de 400/100000. [21]

Les méningites bactériennes représentent 2 à 10% des infections néonatales.

Une enquête rétrospective portant sur deux années (1999 et 2000) a été présentée par : Dr Rakiatou MAYAKI YACOUBA

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

conduite auprès des services de réanimation pédiatrique affiliés au Groupe francophone d'urgence et de réanimation pédiatrique. La tranche d'âge 10 jours — 2 mois représente un tiers des décès. *Neisseria meningitidis* est le premier germe mortel avec 34 % des décès. **[11]**

Une «étude réalisée au Maroc sur la fréquence de la méningite néonatale à rapporté quatre cas de méningites méningococciques colligés au service de néonatalogie et réanimation néonatale du CHU Hassan II de Fès, du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2006. Ages respectifs de H2, H17 et j2 de vie. Le quatrième malade est âgé de 12 jours, ainsi la méningite méningococcique néonatale représente 12 % de l'ensemble des méningites néonatales dans ce service. **[22]**

Les méningocoques sont les seules espèces bactériennes capables de provoquer des épidémies de méningites. **[29]**

Plus d'un million de cas de méningites ont été signalé en Afrique depuis 1988. L'une des plus grosses épidémies jamais observée dans le monde à eu lieu en 1996-1997 en Afrique ; cette épidémie à été à l'origine de plus de 250000cas soit 25000 décès. **[40]**

Treize sérogroupes de *Neisseria meningitidis* sont actuellement décrits selon la composition de la capsule bactérienne. Mais les sérogroupes A, B, C, Y et W sont à l'origine de 99% des cas d'infection invasive. La morbidité et la mortalité sont pour l'essentiel dues aux méningocoques du séro groupe A, B, C. **[51]**

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

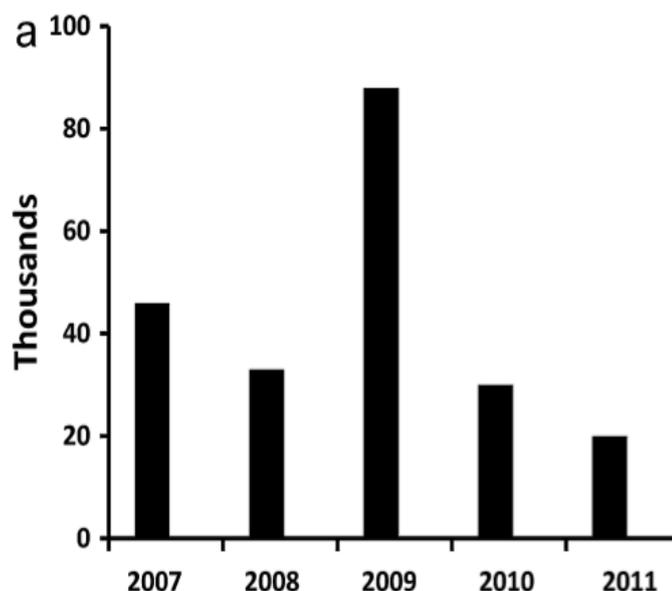


Figure 1: Number of meningitis deaths in African meningitis belt [15]

Le sérotype A est à l'origine d'épidémies touchant des centaines de milliers de personnes dans la « **ceinture africaine de la méningite** » allant de l'Éthiopie à l'Est jusqu'au Sénégal à l'Ouest, région dans laquelle les infections surviennent pendant la saison sèche où prédomine également le vent de sable (harmattan). Entre le 1er janvier et le 12 mai 2013 (semaine épidémiologique no 19), 9249 cas présumés de méningite, dont 857 décès – soit un taux de létalité de 9,3% – ont été notifiés par 18 des 19 pays africains faisant l'objet d'une surveillance renforcée de la méningite (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Éthiopie, Gambie, Ghana, Guinée, Mali, Mauritanie, Niger, Nigéria, République centrafricaine, République démocratique du Congo, Sénégal, Soudan, Soudan du Sud, Tchad et Togo). [35]

Nm sérotype A est aussi responsable de graves flambées dans certaines régions d'Asie. [26]

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Les souches du **séro groupe W** sont toujours isolées dans des pays de la ceinture (Burkina Faso, Niger, Nord du Cameroun et Togo, avec une réémergence en 2012) et en dehors de cette ceinture (Afrique du Sud, France). Des souches du **séro groupe X** sont également isolées au Niger, au Ghana et au Togo. Le **séro groupe B**, qui provoque généralement des cas sporadiques, est prédominant en Europe et en Amérique.

Le **séro groupe C** est à l'origine de petites bouffées épidémiques - non seulement en Amérique ou en Europe mais aussi en Asie.

Le **séro groupe Y** est également retrouvé au Etats-Unis ; en France.

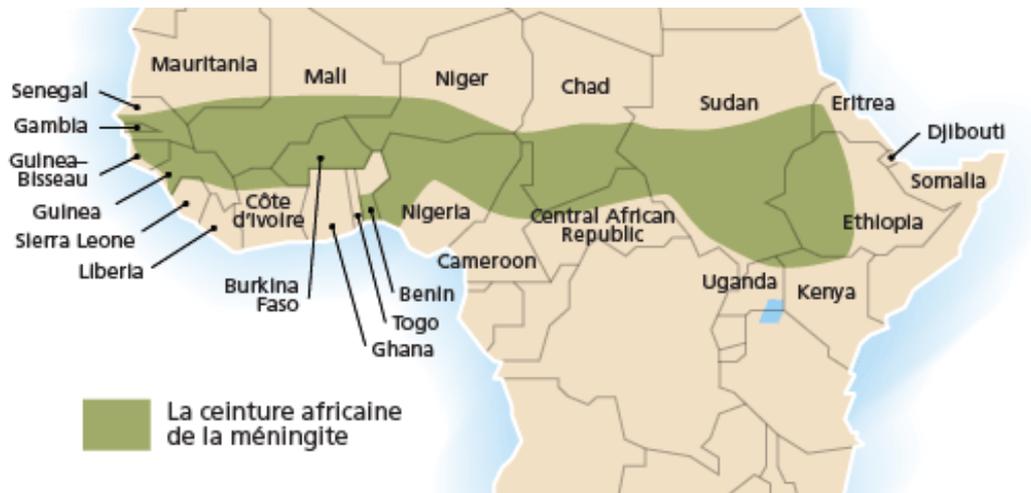


Figure 2: Ceinture africaine de la méningite

Source: Meningococcal Disease, Public health burden and control

http://www.who.int/emc/diseases/meningitis/epidemic_meningitis.pdf

(Consulté le 20/11/2014)

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

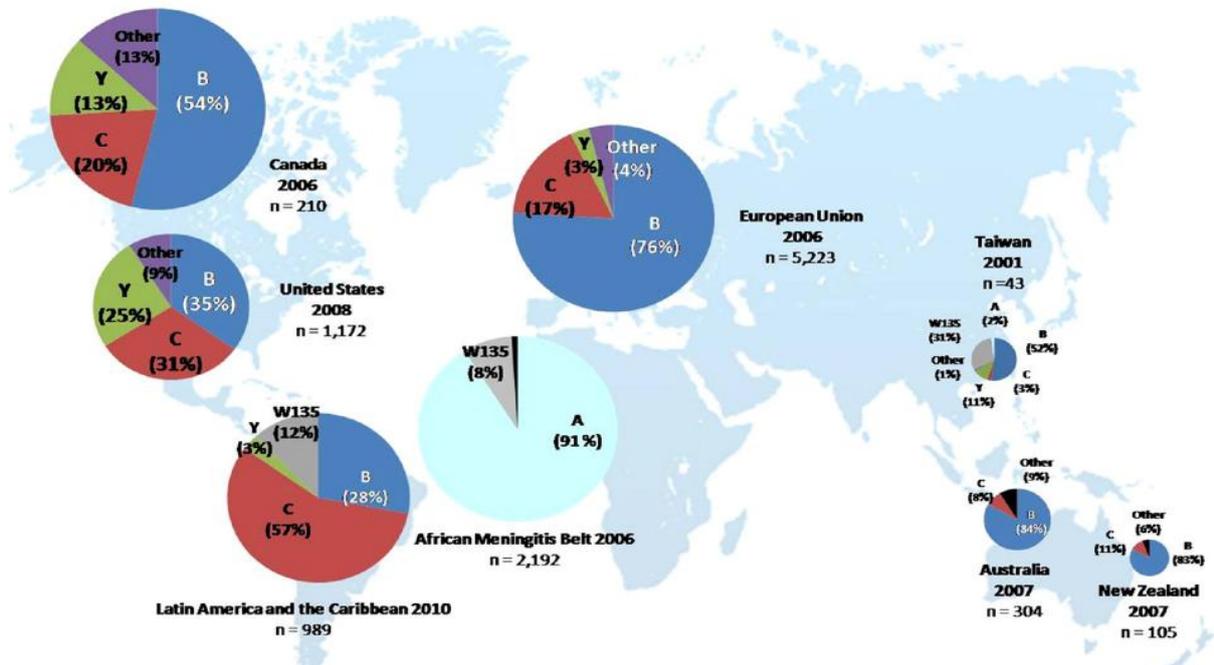


Figure 3: Distribution géographique des sérogroupes de méningocoque dans le monde [15]

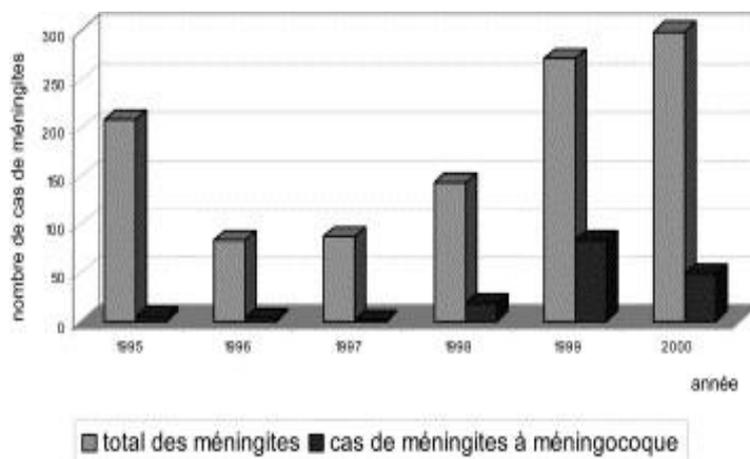


Figure 4 : Répartition des cas de méningites purulentes par année à l'HEAR de Dakar (Sénégal) [33]

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Une transition épidémiologique est notée dans certains pays de la ceinture Méningitique de Lapeyssonnie depuis 2002 avec l'émergence du sérotype W135 de *Neisseria meningitidis* ou NmW135. [19, 6]

Au Sénégal, des cas sporadiques ont été déclarés depuis 2002, jusqu'à la Flambée de 2012. [31,30]

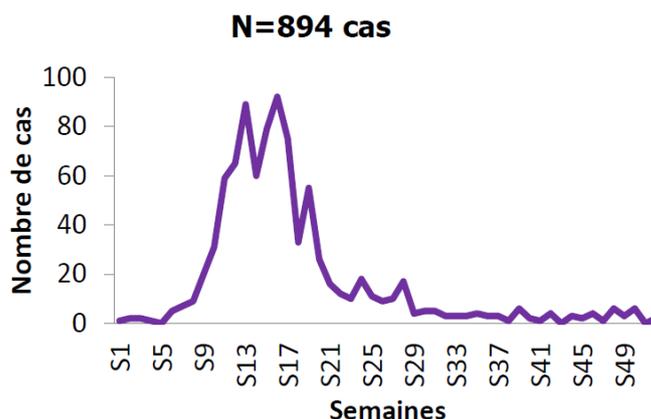


Figure 5: Evolution des cas de méningite cérébrospinale déclarés au Sénégal en 2012

Source : <http://www.infectiologie.com/.../posters/2013-JNI-K-31.pdf> (consulté 13/05/2015)

Au total 894 cas ont été déclarés dans les 76 districts sanitaires, des 14 régions du Sénégal. [33]

La majorité des cas (86,8%) a été notifiée entre le mois de Mars et Juillet (Figure 5).

Le pic de déclaration a été noté à S6 (10,3%) et au mois d'Avril (35,8%).

La région de Diourbel a enregistré la majorité des cas (32,4%), suivie des régions de Dakar (17,2%) et de Kaolack (16,7%)

- Nombre de cas hebdomadaire au Sénégal en 2012

Sur les 113 cas confirmés : NmW135 (100) cas ; Nm Spa (4cas) ; *Streptococcus pneumoniae* (1 cas) ; *Hemophilus influenzae* (1 cas)

❖ **Bulletins de surveillance de l'OMS**

La compilation régulière de données de surveillance de la maladie par l'équipe d'appui inter-pays pour l'Afrique de l'Ouest (IST/AO) d'Ouagadougou au Burkina Faso permet de comparer les dates de survenue et l'amplitude des épidémies africaines au cours des dernières années.

Le graphique ci-dessous montre tous les cas suspects de méningite et non pas uniquement les cas dus au méningocoque du groupe A

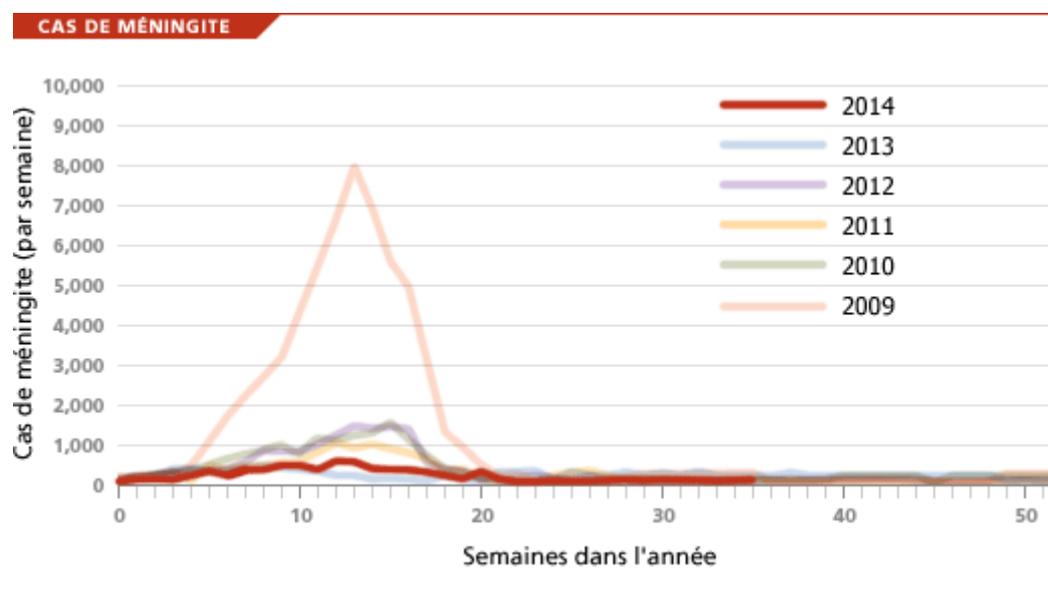


Figure 6: Bulletins de surveillance de l'OMS

Source: <http://www.meningvax.org/fr/epidemic-updates.php>

(Consulté 26/11/2014)

I.2 Rappel sur le micro-organisme

Nm est un agent majeur d'infections invasives communautaires sévissant dans le monde entier. Ces infections se manifestent par des méningites (environ 30% des méningites bactériennes aiguës de l'enfant et de l'adulte) et des septicémies, ainsi que des arthrites, des péricardites septiques, des pneumonies (surtout chez les sujets âgés).

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Les épidémies de méningite bactérienne sont exclusivement dues à un germe à gram négatif : le méningocoque (*Neisseria meningitidis*).



Figure 7: Bactérie meningococcique [46]

- *Neisseria meningitidis* est un diplocoque aérobie encapsulé, gram négatif de 0,6 à 0,8 μm disposés en "grain de café" ayant pour seul réservoir connu l'homme.

Il est entouré d'une capsule polysaccharidique qui lui confère une protection contre l'activité bactéricide du sérum médiée par le complément ainsi qu'une protection contre la phagocytose [17]

Sa situation est intra leucocytaire dans le liquide céphalo-rachidien purulent.

- Le sérotype du méningocoque est déterminé par la composition antigénique de sa capsule (13 sérotypes décrits). Les protéines de la membrane externe déterminent les sérotypes (Por B) et le sous-type (Por A).

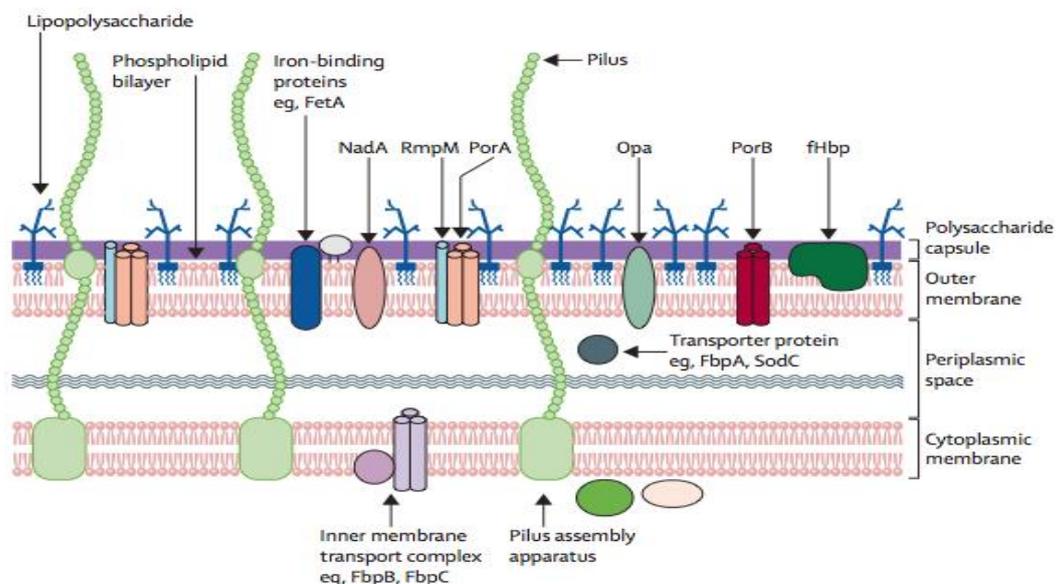


Figure 8: Meningococcal serogroups [25]

Présenté par : Dr Rakiatou MAYAKI YACOUBA

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Les sérogroupes pathogènes et leur répartition géographique

Parmi les 13 sérogroupes 5 sont particulièrement pathogènes : A, B, C, Y et W135 Ils sont responsables de plus de 95% des IIM les plus fréquents (fonction de la variabilité du polysaccharide capsulaire de la bactérie).

On peut donc citer les sérogroupes A,B,C,D,W135,X,Y,Z,29^E,H,I, K,L

Sur les 1,2 millions de cas de méningites bactériennes dans le monde chaque année(en dehors des situations épidémiques), l'OMS estime à 500000 cas le nombre de méningites dues au méningocoque avec une létalité de 10%. [8]

Epidémiologie générale

Ces IIM sont très inégalement réparties dans le monde.

Les PED sont les plus touchés et les IIM surviennent de façon endémique. L'incidence est plus élevée en Afrique subsaharienne.

Le séro groupe A très largement majoritaire est responsable d'épidémie pouvant toucher jusqu'à 1% de la population durant la saison sèche.

Le séro groupe W135 est responsable d'épidémies notamment lors du pèlerinage à la Mecque en 2000 et au Burkina Faso en 2002 avec près de 13000 cas 1500 décès létalité de 11,5%).

Sur le continent Américain, l'incidence est de 0,3 à 0,4 cas/100000 habitants (principalement due aux sérogroupes B et C mais on note l'émergence des sérogroupes Y et W135 qui deviennent problématique).

En Europe, l'incidence varie entre 0,2 et 1,4 cas /100000 habitants et le séro groupe B est majoritairement en cause.

En Asie les séro groupe A et C semblent les plus représentés

Facteurs favorisants

- Groupe d'âges à risque : en région épidémique l'enfant à partir de 6 mois, adolescents et adultes jeunes. La virulence de certaines souches
- L'altération de la muqueuse rhino-pharyngée par les agressions climatiques, comme le froid, les vents saisonniers, ou une infection d'origine virale.
- L'immunodépression.
- La promiscuité

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Contagiosité [32]

- Une semaine avant le début des signes cliniques, et jusqu'à 24 heures après la mise en place d'une d'antibiothérapie intraveineuse efficace

Incubation [32]

- De 2 à 10 jours avec une moyenne de 3 à 4 jours.

Mode de transmission [32]

- Le plus souvent par l'intermédiaire de gouttelettes provenant des voies aériennes supérieures, générées en particulier lors de la toux, des éternuements, de la parole d'un sujet infecté. La promiscuité est une notion importante pour la transmission de *Neisseria meningitidis*.

Caractères bactériologiques [23]

Morphologie (cf. ci-dessus)

Culture

Les méningocoques se développent sur une gélose ordinaire mais il est préférable, en primo-culture au sortir de l'organisme, d'utiliser des milieux riches (l'agelose au sang ou la gélose au sang cuit conviennent très bien) que l'on peut rendre sélectifs par adjonction d'antibiotiques.

Ce sont des aérobies stricts qui se développent dans une atmosphère normale mais l'habitude prévaut de les mettre en culture sous atmosphère enrichie en CO₂.

Vitalité, résistance

Le méningocoque est une bactérie fragile, craignant le froid, les variations de pH, la dessiccation. Il ne survit que très peu de temps dans le milieu extérieur.

Caractères biochimiques et enzymatiques

Le méningocoque possède les caractères généraux des *Neisseria* (oxydase + et catalase +). Il utilise le glucose en acidifiant le milieu ainsi que le maltose (contrairement au gonocoque) mais pas le saccharose ni le lactose.

Caractères antigéniques

Les polysides capsulaires déterminent 13 sérogroupes : A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W135, H, I, K et L.

Facteurs de virulence

Le méningocoque ne produit pas d'exotoxines mais possède une endotoxine à structure lipopolysaccharidique. Les souches pathogènes possèdent des pili facilitant leur adhésion et produisent des IgA protéases.

I.3 Bases immunologique de la vaccination contre le micro-organisme

La vaccination joue sur la mémoire immunitaire ; elle permet la mise en place rapide de moyens de défense spécifiques qui prennent de vitesse le développement de l'infection.

L'efficacité d'un vaccin dépend de la réceptivité de l'hôte à l'immunogène, de sa capacité à stimuler les moyens de défense de l'organisme mais aussi de l'adaptation de la réponse ainsi produite à neutraliser l'agent infectieux.

C'est ainsi que la réponse immunitaire induite par la vaccination antiméningococcique dépendra de l'antigène (Ag) utilisés.

❖ **Les Ag polyosidiques** (les Ag proviennent de la capsule polysaccharidique : vaccin anti méningococcique)

- certains polysaccharides ont une telle affinité pour le BCR, qu'ils peuvent activer les lymphocytes B en l'absence d'aide des lymphocytes T -----> Ag thymo-indépendants

- l'inconvénient majeur de ces vaccins est qu'ils sont peu immunogènes chez les nourrissons --> réponse en anticorps (Ac) protecteurs qu'à partir de 2ans

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

- n'induisent pas de mémoire immunitaire
- durée de protection limitée (3 à 5ans)
- pas d'action sur le portage rhinopharyngé

Pure polysaccharide vaccine

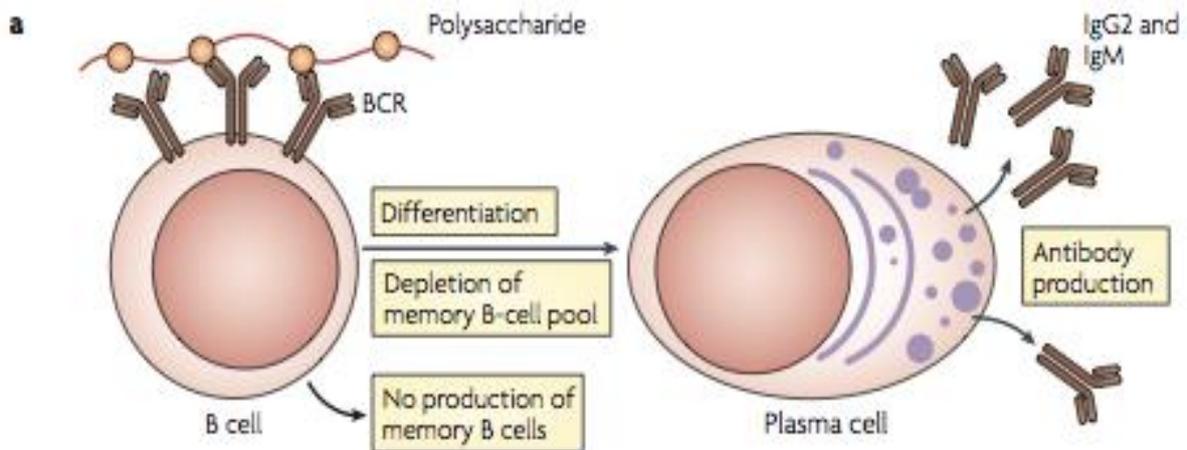


Figure 9: The immune response to polysaccharide vaccines. [1]

Les Ag polysidiques conjuguées à une proteine

Comparés aux vaccins non conjugués, les vaccins conjugués sont caractérisés par :

- une meilleure immunogénicité
- ils créent une mémoire immunitaire, laissant espérer une bonne qualité d'effet rappel dans l'hypothèse d'injections répétées
- ont un effet potentiel sur le portage (participant au développement d'une immunité de groupe)
- n'entraînent pas de phénomène d'hyporéactivité observé avec les vaccins non conjugués

Conjugate protein- polysaccharide vaccines

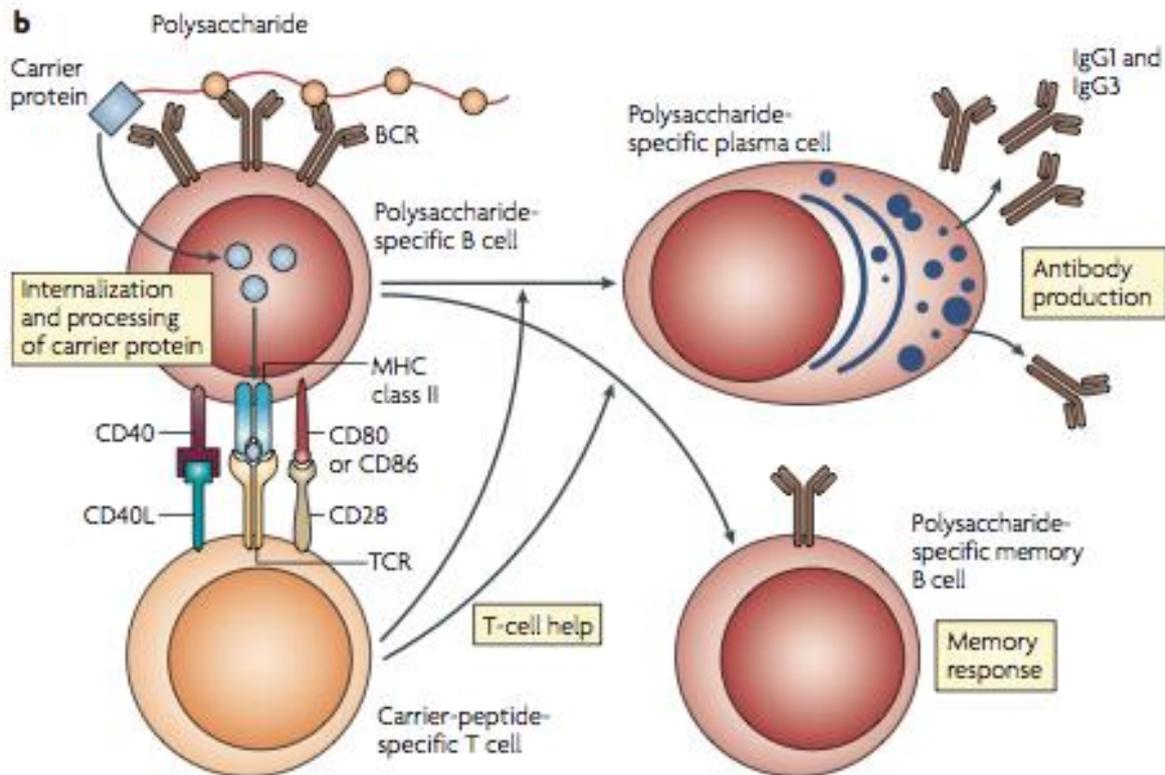


Figure 10 : The immune response to protein-polysaccharide conjugate vaccine. [1]

I.4 Les différents types de vaccins bactériens

La prévention des infections invasives à méningocoque A, C, Y, W135 passe aujourd'hui, essentiellement par des vaccins dirigés contre le polysaccharide capsulaire. Les vaccins polysaccharidiques, vu leurs caractéristiques immunologiques, ne pouvaient être utilisés que pour couvrir une période à risque, relativement brève : voyages en zone d'endémie, épidémies locales ou locorégionales, entourage d'un cas contact. Le succès de l'introduction des vaccins conjugués contre le méningocoque a ouvert de nouvelles perspectives. Les vaccins actuellement disponibles sont donc spécifiques du sérotype. On dispose de plusieurs types de vaccins [13]

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

- les vaccins méningococciques non conjugués (bivalent A +C) et tétravalent (A, C, Y, W135); monovalent B (MENBVAC[®], Bexsero[®])
- les vaccins méningococciques conjugués (C et tétravalent A, C, Y, W135).

Il n'existe pas actuellement de vaccin contre le méningocoque B. La capsule B est peu immunogène car il est similaire à certaines structures sur nos cellules neurales. Cependant, des avancées sont à noter :

- Le développement des vaccins recombinants (à base de protéines bactériennes sous la capsule) est en cours pour cibler les souches du méningocoque B. Cela permet donc de contourner le problème de la capsule B.

Le vaccin méningococcique polysidique non conjugué

- **Le vaccin méningococcique bivalent (A+C)**
- 1970, Gotschlich et coll.
- Immunogénicité, tolérance et efficacité vaccinales

Le vaccin méningococcique bivalent A+ C est un vaccin disponible. Il contient 50ug de polyside purifié de chacune des 2 valences, lyophilisés en excipient lactosé, à remettre en suspension dans 0,50 ml de solvant (soluté tamponné isotonique).

Conservation : au moins 3 ans entre + 2°C et + 8°C.

La durée de l'immunité conférée, apparaissant 5 à 10 jours après une seule injection, est d'au moins 3 ans lorsque le vaccin est administré après l'âge de 2 ans. Le vaccin A + C n'est parfaitement immunogène qu'à partir de l'âge de 2ans (Gold et coll., 1979). En effet, la réponse immunitaire induite est de type thymo-indépendante, mettant en jeu le système lymphocytaire B dont la maturité n'est totale qu'à partir de 2 ans.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

§- Le polyoside A induit des anticorps dès l'âge de 3 mois, mais à un taux faible, non protecteur, et peu durable (Peltola et coll., 1977).

§- Le polyoside C, n'induit des anticorps qu'à partir de l'âge de 6 mois qui ne sont d'ailleurs qu'éphémères.

Le vaccin antiméningococcique A + C est très bien toléré.

Depuis 1975, plusieurs centaines de millions de doses de vaccin ont été administrées. Des études contrôlées de tolérance (Roberts et Bryett, 1988; Novelli et coll., 1989; Yergeau et coll., 1996) ont rapporté quelques effets secondaires locaux (environ 1 %) à type de rougeur, tuméfaction ou douleur, et généraux (environ 10%) à type de fièvre, vomissement ou diarrhées. Quelques réactions de type allergique ont été signalées.

Cependant, lors d'une campagne de vaccination récente au Québec (1996), globalement, moins d'une réaction secondaire pour 1000 doses administrées a été enregistrée.

Les premiers essais vaccinaux avec le polyoside C furent réalisés en 1969 et 1970 (Artenstein et coll., 1970).

L'efficacité du vaccin fut excellente, évaluée à 90 %.

Puis un vaccin fut préparé à partir du polyoside A et utilisé avec succès en Egypte(1972) et au Soudan (1973).

Des essais contrôlés confirmèrent l'efficacité du vaccin anti-sérogroupe A au La vaccination méningococcique obtint ses lettres de noblesse en jugulant en 1975 l'épidémie brésilienne de méningite cérébrospinale à méningocoque.

Les polyosides A et C furent ensuite combinés afin de pouvoir être administrés en une seule injection.

Présenté par : Dr Rakiatou MAYAKI YACOUBA

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Il est préconisé de vacciner les sujets contacts des malades, a priori exposés au risque.

Dans les collectivités d'enfants, d'adolescents et de jeunes adultes, il faut distinguer la stratégie à adopter. Soit, la stratégie de *vaccination préventive* ou celle de *la vaccination d'urgence*.

Il est souhaitable de vacciner toute la collectivité, personnel et enfants à partir de 3 mois s'il s'agit d'un méningocoque du groupe C.

Pour le séro groupe A, en cas d'épidémie ou de risque d'épidémie le vaccin pourra être administré à partir de 6 mois si une protection contre le séro groupe A est nécessaire.

En France, seules les jeunes recrues du service national reçoivent une vaccination systématique antiméningococcique A + C. (Dans l'objectif de développer précocement l'immunité spécifique)

La vaccination méningocoque A + C est actuellement fortement conseillée pour les expatriés et les voyageurs de moins de 30 ans devant séjourner dans les zones endémiques.

Il est à noter que cette vaccination est obligatoire pour les pèlerins se rendant à la Mecque depuis l'épidémie qui y est survenue en Août 1987. [55]

Les vaccins méningococciques polysidiques non conjugué (ACWY) :

- MENCEVAX

MENCEVAX poudre et solvant pour solution injectable

Vaccin méningococcique polysidique des groupes A, C, Y, W135 Laboratoire GLAXOSMITHKLINE (GSK)

l'AMM a été octroyé à la formulation actuelle le 19 mai 2008

Principe actif

Par dose (0,5 ml, après reconstitution) :

Présenté par : Dr Rakiatou MAYAKI YACOUBA

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Neisseria meningitidis groupe A 50 µg

Neisseria meningitidis groupe C 50 µg

Neisseria meningitidis groupe Y 50 µg

Neisseria meningitidis groupe W135 50 µg

Excipients : Poudre : Saccharose, Trométamol ; Solvant : Sodium chlorure, Eau pour préparations injectables

Conservation : entre + 2°C et + 8°C.

MENCEVAX est destiné à l'injection sous cutané profonde. Il est indiqué dans l'immunisation active des adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans contre la maladie méningococcique invasive due aux méningocoques des groupes A, C, W135 et Y.

Ce dernier doit être utilisé selon les recommandations officielles. Selon les données issues de la littérature, la persistance de la réponse en anticorps induite par le vaccin dure au moins 3 ans.

La population cible de MENCEVAX inclut les sous-groupes suivants :

- Les enfants de plus de 2 ans souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- Voyageurs se rendant dans une zone où le risque d'infection à méningocoque W135 est avéré ;
- en prophylaxie post-exposition ;

Un essai clinique en cours a démontré que 2 ans après la vaccination, 100 % des sujets âgés de 18 à 25 ans avaient un titre en anticorps bactéricides $> / = 1:8$

Présenté par : Dr Rakiatou MAYAKI YACOUBA

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

contre les méningocoques des groupes A, W₁₃₅ et Y et 96 % pour le groupe C
Dans les essais réalisés parmi des sujets ayant un déficit en complément, les anticorps persistaient pendant 3 ans après la vaccination par MENCEVAX ACWY et la revaccination restaurait les concentrations en anticorps.

Les effets indésirables survenus durant les essais cliniques avec MENCEVAX ont été les suivants:

Très fréquent (effets indésirables pouvant survenir pour plus d'1 dose sur 10 de ce vaccin): Douleur, rougeur ou sensibilité au site d'injection, maux de tête, fatigue. **Fréquent** (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose sur 10 de ce vaccin): Gonflement ou bosse dure au site d'injection, perte d'appétit, irritabilité, somnolence, symptômes gastro-intestinaux (tels que nausées, vomissements et diarrhées), fièvre.

Peu fréquent (effets indésirables pouvant survenir pour moins d'1 dose sur 100 de ce vaccin): Sensation vertigineuse, urticaire, éruption cutanée.

En réponse à une épidémie de maladie méningococcique au Burkina Faso, une campagne de vaccination de masse avec le vaccin trivalent MENCEVAX ACW₁₃₅ a été réalisée chez plus de 1,68 million d'enfants et d'adultes âgés de 2 à 29 ans. L'efficacité du vaccin contre les maladies des groupes A et W₁₃₅ a été de 95,8 % (IC à 95 % : 81,8 % - 99,0 %) chez les personnes dont la vaccination a été rapportée. [44]

- **Le vaccin BEXSERO** (Novartis Vaccines and Diagnostics) a obtenu une (AMM) européenne le 14 janvier 2013 pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 2 mois contre l'infection invasive méningococcique causée par *Neisseria meningitidis* de groupe B.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Ce vaccin se distingue des autres vaccins méningococciques mis au point jusqu'à ce jour (vaccins de nature polysidique capsulaire) par sa composition exclusivement protéique.

Le vaccin Bexsero est constitué de trois antigènes protéiques sous capsulaires recombinants (fHBP, NHBA, NadA) et du composant OMV (Outer Membrane Vesicle) du vaccin néozélandais (Men-ZB®).

Se présente sous forme de suspension injectable blanche opalescente.

La dose unique recommandée de vaccin reconstitué (0,5ml) contient 50 µg de chacun des antigènes.

Ce vaccin est adsorbé sur sel d'aluminium

Le vaccin est administré par une injection intramusculaire profonde

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Schémas vaccinaux recommandés par l'AMM

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 première 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 la primovaccination et la dose de 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 la primovaccination et la dose de 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

§-L'efficacité du vaccin a été déduite en démontrant l'induction de réponses en Ac bactéricides dans le sérum vis-à-vis de chacun des antigènes vaccinaux. L'analyse d'environ 1000 isolats de souches invasives de méningocoques B prélevés entre 2007 et 2008 dans 5 pays européens a montré que, selon le pays d'origine, entre 73 et 87% des isolats de méningocoques B présentaient un profil antigénique MATS (Meningococcal Antigen Typing System) couvert par le vaccin. Dans l'ensemble, 78% (intervalle de confiance à 95% entre 63% et 90%) du millier de souches étaient potentiellement sensibles aux anticorps induits par la vaccination. [56]

§-Les effets indésirables les plus fréquents :

- sensibilité et érythème local, fièvre et irritabilité
- évolution prévisible, se résolvant généralement le lendemain de la vaccination.

Aucune interférence immune n'a été observée lors de l'administration concomitante du vaccin Bexsero® avec les vaccins DTCaP-Hib+/-HB, vaccin PCV13 et vaccins trivalents ROR. [53]

Les vaccins méningococciques polysidiques conjugués

- Les vaccins méningococciques C conjugués

Caractéristiques des vaccins

–Meningitec®,

Vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae*;

–Menjugatekit®, vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae*;

–Neisvac®,

Vaccin méningococcique polysidique du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique.

Ces vaccins sont adsorbés sur sels d'aluminium.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation :

Les vaccins méningococciques C conjugués se présentent sous forme d'une suspension injectable (Meningitec®, Neisvac®) ou d'une poudre et d'un solvant (Menjugatekit®).

Administration

par voie intramusculaire.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

L'avantage de ces vaccins est lié à la conjugaison, qui permet d'être efficace dès le plus jeune âge et induit une immunité T dépendante, avec possibilité de réponse anamnesticque. De plus, les vaccins conjugués réduisent le portage, donc la contagiosité, et contribuent à une moindre circulation du germe et à un effet « troupeau ».

Le schéma vaccinal est variable selon l'âge.

– Nourrissons de moins de 1 an: 2 doses de 0,5 ml, injectées à au moins deux mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois. Il est recommandé qu'une dose de rappel soit administrée après la primovaccination, au cours de la deuxième année de vie et en respectant un délai d'au moins six mois entre la deuxième dose et le rappel.

– Enfants à partir de 1 an, adolescents et adultes : 1 injection unique de 0,5 ml. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie chez les sujets vaccinés par dose unique.

Ces vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

§-Au Royaume-Uni, l'efficacité protectrice de cette vaccination a pu être mesurée après l'introduction du vaccin C conjugué dans le programme de vaccination des nourrissons (2, 3 et 4 mois) et au décours d'une campagne de vaccination de rattrapage des moins de 18 ans.

Elle a été estimée, dans l'année qui a suivi la vaccination, à 93 % chez les nourrissons vaccinés en routine, 87 % chez les enfants vaccinés entre 5 et 11 mois, 88 % chez les enfants de 1 à 2 ans, 98 % chez les 3-4 ans et 96 % chez les adolescents de 11 à 16 ans.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

§-Les vaccins méningococciques conjugués C peuvent être administrés en même temps que les vaccins suivants, mais en des sites d'injection séparés : vaccins DTCaP-Hib+/-HB, vaccin contre le ROR, vaccin hépatite B seul ou sous forme de vaccin hexavalent, vaccin PCV7.

§-Administrés simultanément avec d'autres vaccins, les réactions mineures suivantes sont fréquentes : rougeur, sensibilité ou œdème au point d'injection (jusqu'à 50 % des vaccinés), irritabilité (environ 80 % des nourrissons vaccinés) et fièvre supérieure à 38 °C (9 %).

- Les vaccins méningococciques tétravalent conjugués ACYW135

- NIMENRIX® (GlaxoSmithKline): contenant 5 µg de chaque polysaccharide conjugué à l'anatoxine tétanique
- MENVEO® (Novartis Vaccines and Diagnostics); contenant 10µg d'oligoside A et 5µg d'oligoside des autres sérogroupes conjugués à la protéine CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae*.

NIMENRIX® (vaccin polysaccharidique conjugué contre le méningocoque des groupes A, C, W-135 et Y) est présenté sous forme d'une poudre blanche lyophilisée stérile, offerte en flacon unidose.

Le diluant (chlorure de sodium et eau pour injection) est un liquide stérile, limpide et incolore, offert en seringue préremplie ou en ampoule*.

Le vaccin reconstitué NIMENRIX® est une solution incolore limpide.

Chaque dose (0,5mL) du vaccin reconstitué contient :

Polysaccharide de *Neisseria meningitidis* du groupe A..... 5µg

Polysaccharide de *Neisseria meningitidis* du groupe C..... 5µg

Polysaccharide de *Neisseria meningitidis* du groupe W-135.....5µg

Polysaccharide de *Neisseria meningitidis* du groupe Y.....5µg

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C)

NIMENRIX® est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 12mois à 55ans contre les méningococcies invasives causées par les sérogroupes A, C, W-135et Y de Neisseria meningitidis.

La sécurité et l'efficacité de Nimenrix chez les enfants de moins de 12 mois n'a pas encore été établie.

Une étude a été réalisée chez plus de 8000 sujets âgés de 12 mois et plus.

§-L'efficacité du vaccin a été déduite de la démonstration du non infériorité immunologique par rapport aux vaccins méningococciques enregistrés (principalement basée sur la comparaison de pourcentage de sujets avec des titres rSBA d'au moins 8).

L'immunogénicité a été mesurée en utilisant le test rSBA ou hSBA, qui sont des biomarqueurs de l'efficacité protectrice contre les méningocoques des groupes A, C, W et Y.

§-Nimenrix peut être coadministré avec les vaccins suivants : vaccins (HepA) et (HepB), vaccin (ROR), vaccin (RORV), vaccin PCV10 ou vaccin grippal saisonnier sans adjuvant. Nimenrix peut également être coadministré avec les vaccins combinés.

La vaccination doit être effectuée par injection intramusculaire seulement.

En conjuguant le polysaccharide capsulaire à un vecteur protéique qui contient des épitopes de lymphocyte T, on obtient un vaccin antiméningococciques qui modifient la nature de la réponse immunitaire aux polysaccharides capsulaires en la rendant dépendante des cellules T.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

§-Dans toutes les tranches d'âge, les effets indésirables locaux les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été une douleur (24,1% à 39,9%), une rougeur (14,3% à 33,0%) et un gonflement (11,2% à 17,9%).

Nimenrix peut être administré chez les sujets ayant précédemment reçu un vaccin méningococcique polysidique non conjugué.

La nécessité d'une dose de rappel chez les sujets primovaccinés par Nimenrix n'a pas encore été établie.

- Le vaccin méningococcique A conjugué (MenAfriVac®)

MenAfriVac® sera utilisé à visée préventive pour empêcher la survenue d'épidémie.

C'est un vaccin qui est stable. Il peut être conservé en chaîne à température contrôlée (CTC) jusqu'à 40°C pendant quatre jours au maximum.

Après reconstitution, il peut être conservé pendant au maximum six heures à une température ne dépassant pas 40°C. [24]

Il induit une réponse immunitaire plus élevée et plus durable contre la souche la plus virulente dans les tranches d'âges les plus affectés (1 à 29ans).

Par rapport aux vaccins polysidiques existant, on s'attend à ce qu'il confère une immunité de groupe, et qu'il soit particulièrement efficace chez les enfants de moins de 2ans qui ne sont pas protégés par les vaccins polysidiques conventionnels.

L'introduction de ce vaccin se fera avant tout par des campagnes de vaccination de masse où toutes les personnes âgées de 1 à 29 ans recevront une dose unique de vaccin MenAfriVac.

Chez les nourrissons et très jeunes enfants la stratégie utilisée dépendra d'une part des résultats obtenus lors des essais cliniques, et d'autre part du taux de couverture du Programme élargi de vaccination (PEV) dans les pays concernés.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

- Dans les pays où la couverture PEV est élevée (>80% DTP3), Deux options sont envisagées: 1dose unique de vaccin durant la deuxième année de vie, ou 2 doses à 14 semaines et à 9 ou 12 mois (en même temps que la rougeole ou la fièvre jaune).
- Dans les pays où la couverture PEV est faible (<60% DTP3), 1 dose unique de vaccin ciblant les enfants de 1 à 4 ans pourraient être organisées tous les 5 ans. **[41]**

L'utilisation du MenAfriVac® pour prévenir l'épidémie de méningite A constitue l'une des plus belles réussites en matière de vaccination dans l'histoire de la santé publique. En 2014, les campagnes d'administration du MenAfriVac® ont atteint plus de 63 millions de personnes et enregistré un remarquable succès. Au total, plus de 217 millions de sujets âgés de un à 29 ans ont bénéficié de ce vaccin depuis 2010.

A, Brazzaville le 20 janvier 2015 l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande désormais l'introduction du vaccin conjugué contre la méningite A, le MenAfriVac®, dans les calendriers de vaccination systématique en Afrique subsaharienne. Cette recommandation vise à protéger les nourrissons contre la méningite et à maintenir l'immunité à l'échelle de la population. **[54]** Au moins six pays (Burkina Faso, Tchad, Ghana, Mali, Niger et Nigéria) envisagent d'introduire le MenAfriVac® dans leurs programmes de vaccination systématique d'ici la fin d'année 2015. «Le MenAfriVac® a déjà eu un impact exceptionnel en termes d'interruption du cycle de l'épidémie de méningite A, et la pré qualification du vaccin chez les enfants âgés de moins de douze mois représente une solution hautement efficace, accessible et viable pour protéger de nouvelles cohortes de nourrissons dans les pays touchés par la méningite.»

I.5 Introduction du vaccin dans le cadre du PEV au senegal

Aujourd'hui, la vaccination a le potentiel d'éviter d'autres infections graves, car des progrès sont faits pour lutter contre des maladies infectieuses qui posent encore de graves problèmes de santé. Le PEV a pour objectif de cibler les maladies évitables par la vaccination.

L'introduction d'un nouveau vaccin conjugué contre les souches du séro groupe A (MenAfriVac™) est annoncée entre 2009-10 et 2015 en Afrique, pour 250 millions de sujets entre 1 et 29 ans avec l'immense espoir d'arrêter les épidémies dues aux souches du séro groupe A en Afrique subsaharienne.

Le Sénégal fait partie des pays de la ceinture méningitique africaine, il est régulièrement touché par des épidémies de méningite.

Le méningocoque de séro groupe A est le germe le plus rencontré lors de ces flambées épidémiques. Le gouvernement du Sénégal, conformément à son Plan Pluriannuel Complet (PPAC) 2012-2016 envisage d'organiser une campagne de vaccination de masse au cours du quatrième trimestre 2012 avec le MenAfriVac afin de prévenir la survenue d'épidémies au niveau de ces 8 régions à risque. (du fait de leur emplacement dans la ceinture méningitique, mais aussi et surtout, ce sont dans ces zones où les dernières épidémies de méningite ont été enregistrées avec 6870 cas, celle de 1999 avait fait 635 décès) Cette campagne permettra de prévenir les épidémies de méningite dues au séro groupe A. En termes de chaîne de froid, les capacités de stockage disponibles à tous les niveaux permettent l'introduction du MenAfrivac en 2012 au Sénégal. **[12]**

Environ 4 millions de personnes de la tranche d'âge 15-29 ans, répartis entre ces 8 régions sur les 14 que compte le Sénégal, sont ciblées pour la campagne de vaccination contre la méningite à méningocoque A qui sera organisée au Sénégal du 20 au 29 novembre 2012. **[20]**

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

8 régions: Diourbel, Fatick, Kaolack, Kaffrine, Tambacounda, Kédougou, Kolda et Sédhiou

Le projet Vaccin Méningite(PVM) mène aussi une étude clinique dont les résultats permettront d'identifier la meilleure manière d'intégrer le vaccin antiméningococcique conjugué A dans les programmes africains de vaccination de routine. **[40]**

Chapitre II ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

II.1 Matériels et méthodes

Dans le cadre de notre travail, nous avons effectué une étude de synthèse de la littérature portant la vaccination méningococcique comme moyen de prévention des IIM sur la base des données suivantes : Pubmed/Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22827239>).

L'analyse documentaire à été réalisé en Janvier 2014, avec les mots clés suivants : la persistance des anticorps, la méningite bactérienne, la vaccination concomitante, la mémoire immunitaire, l'immunogénicité, *Neisseria meningitidis*, Sérogroupes, le vaccin conjugué contre le méningocoque quadrivalent, la réactogénicité.

Les articles retenus avaient pour étude l'immunogénicité des différents vaccins, l'efficacité et l'innocuité de ces derniers, ainsi que la persistance des anticorps après la vaccination.

Un corrélat de protection a été établi entre le titre bactéricide du sérum en présence de complément et la protection contre une infection invasive à méningocoque. Le seuil de protection correspond au titre bactéricide de 1:4 en utilisant le complément humain (hSBA). Lorsque le complément de lapereau est utilisé (rSBA / ASBL), le seuil de corrélation avec la protection est établi à un titre plus élevé, d'au moins 1:128. L'obtention de moyennes géométriques des titres bactéricides (MGT) élevées après vaccination permet d'anticiper une meilleure persistance de la réponse.

II.2 RESULTATS

- Immunogénicité, efficacité, et persistance des anticorps

- **Vaccins polysaccharidiques**

Les vaccins polysaccharidiques ont une faible immunogénicité chez les enfants < 2ans, ils ne provoquent pas la protection à long terme, ils ne constituent pas une immunité collective et pas de mémoire immunitaire et ils induisent hyporéactivité immunologique et une réponse immunitaire indépendante des cellules T. [14,5]

Au cours de l'évaluation du vaccin MENCEVAX à travers 4 études, 2 critères ont été mesurés avant la vaccination et 1 mois après la vaccination Ces critères ont été mesurés pour chacun des 4 groupes A, C, W135 et Y : [7]

- le titre en Anticorps Sériques Bactéricides (ASB)
- le titre en Anticorps Anti-Polysaccharidiques (anti-PS).

Les résultats en termes d'immunogénicité 1 mois après la vaccination ont été exprimés pour chacun des 4 groupes A, C, W135, Y pour 2 tranches d'âge (2 ans à 5 ans et de 6 ans à 30 ans) notamment en fonction :

- Taux de séroprotection : % de sujets vaccinés ayant un titre en anticorps sériques bactéricides (ASB) $\geq 1:8$

- La réponse vaccinale : % des sujets initialement séronégatifs

devenus séropositifs avec un titre en (ASB) $\geq 1:8$ et sujets initialement séropositifs ayant un titre en (ASB) multiplié par 4 entre la pré et la post vaccination

- Taux de séroconversion: % de sujets vaccinés ayant un titre en anticorps anti-polysaccharidiques (Anti-PS) $\geq 0,30 \mu\text{g/ml}$

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

§-L'immunogénicité de la formulation antérieure de MENCEVAX ACWY a été évaluée dans 4 essais cliniques réalisés en Belgique, au Liban, en Pologne et à Taiwan (N = 341) chez des sujets âgés de 2 à 30 ans.

1-Etude MenACWY-001(Taiwan-2003): étude de phase III ouverte chez des sujets âgés de 2-30 ans, stratifiés en 3 groupes d'âge (N=105): 2-5 ans, 6-15ans, 16-30 ans.

2- Etude MenACWY-TT-003(Belgique-2003): étude de phase II ouverte chez des sujets âgés de 18-25 ans ayant reçu une dose de MENCEVAX AC W135 Y (N=25) versus le vaccin tétravalent conjugué MenACWY-TT.

3-Etude MenACWY-TT-004(Pologne-2004): étude de phase II ouverte, chez des enfants âgés de 3-5 ans ayant reçu une dose MENCEVAX ACW135Y (N= 50) versus différentes formulations du vaccin tétravalent conjugué MenACW135Y-TT.

4- *Etude MenACWY-004 (Liban)**

Cette étude de phase IV réalisée en ouvert a comparé l'immunogénicité de 3 lots de vaccin MENCEVAX ACW135Y nouvelle formulation (N= 161) versus la formulation antérieure (N=161) chez des sujets âgés de 2-30 ans

Globalement, sur la base des données individuelles des sujets observées dans les études réalisées avec la formulation antérieure de MENCEVAX, les % de patients ayant eu une réponse vaccinale 1 mois après la vaccination ont été les suivants :

- Enfants vaccinés âgés de 2 à 5 ans : Groupe A - 69,1%, Groupe C - 93,1%,Groupe W135 - 89,3%, Groupe Y - 79,2%.

- Les sujets vaccinés âgés de 6 à 30 ans : Groupe A - 72,2%, Groupe C - 95,4%, Groupe W135 - 92,3%, Groupes-Y - 81,2%.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Les % des sujets initialement séronégatifs devenus séropositifs 1 mois après la vaccination ont été de 100% pour les groupes A et Y, et d'au moins 92,9% pour les groupes C et W135.

Les % de sujets vaccinés ayant un titre en Ac anti-polysaccharidiques (Anti-PS) $\geq 0,30 \mu\text{g/ml}$ varient de 31% chez les enfants âgés de 2 à 5 ans (groupe A) à 96%-100% chez les enfants et adultes (groupes C, W135, Y).

§-En réponse à une épidémie de méningococcie survenue au Burkina entre Mars et Mai 2003 où le groupe W135 était la souche prédominante, et A, C les 2 autres groupes identifiés. Une campagne de vaccination de masse a été réalisée chez les enfants et les adultes de 2 à 29ans. [44]

L'efficacité contre les maladies des groupes A et W135a été de 95,8 % (IC à 95 % : 81,8 % - 99,0 %) chez les sujets dont la vaccination était rapportée.

§-Dans des études cliniques (MenACWY-004, MenACWY-001, MenACWY-TT003, MenACWY-TT-004), MENCEVAX A, C, W135, Y (formulations antérieure et actuelle) a été administré à 502 sujets.

-Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la douleur et la rougeur au site d'injection. Les effets indésirables survenus lors de ces essais ont été rapportés pour la plupart dans les 48 heures suivant la vaccination.

§-Une étude de phase II (N=25) (étude MenACWY-TT-007 extension de la MenACWY-TT-003) a démontré, 2 ans après la vaccination, que 100% des sujets âgés de 18 à 25 ans avaient un titre en(ASB) $\geq 1:8$ contre les méningocoques des groupes A, W135 et Y et 96% pour le groupe C.

Selon les données issues de la littérature, la persistance de la réponse en (ASB) induite par le vaccin dure au-moins 3 ans.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Chez les sujets ayant un déficit en complément (porteurs d'un déficit en fraction terminale du complément (DFTC) ou en properdine ou une asplénie anatomique ou fonctionnelle), les Ac persistaient pendant 3 ans après vaccination par MENCEVAX ACW135Y et la revaccination a restauré les concentrations en Ac dans les études réalisées.

➤ **Vaccin conjugué NIMENRIX®**

Pour conclure à l'efficacité du vaccin, on a mis en évidence sa non infériorité immunologique (principalement en comparant les rapports entre les titres d'ASB utilisant le sérum de lapin comme source de complément, qui doivent être d'au moins 1:8) par rapport à des vaccins antiméningococciques homologués. La mesure de l'immunogénicité reposait sur le dosage des ASB utilisant le sérum de lapin (rSBA ; ABSL) ou d'humain (hSBA) comme source de complément ; ces anticorps sont des biomarqueurs de l'efficacité prophylactique contre les méningocoques des groupes A, C, W-135et Y.

§-Des études publiées portaient sur l'immunogénicité 1 mois après l'administration d'une dose unique de Nimenrix chez 1400 enfants de 2 à 10ans. Dans la cohorte d'immunogénicité de l'essai comparatif randomisé (ECR) de Memish et al. , [27] on a administré de façon aléatoire une dose unique de Men-C-ACYW-TT ou de Men-P-ACYW-135 à des enfants. La protection immunitaire, mesurée par la présence d'ABSL > 1:8, n'était pas inférieure dans le groupe ayant reçu le vaccin Men-C-ACYW-TT comparativement à celui ayant reçu le vaccin Men-P-ACYW-135. Les TMG étaient significativement plus élevés pour les quatre sérogroupes dans le groupe ayant reçu le vaccin Men-C-ACYW-TT.

La séroration était également significativement plus élevée dans le groupe traité par Men-C-ACYW-TT que dans celui traité par Men-P-ACYW-135.

De façon similaire, en utilisant le même vaccin de comparaison, Vesikari et al.

[39] ont démontré la non-infériorité (ABSL > 1:8) de Men-ACYW-TT pour les quatre sérogroupes. (figure 11).

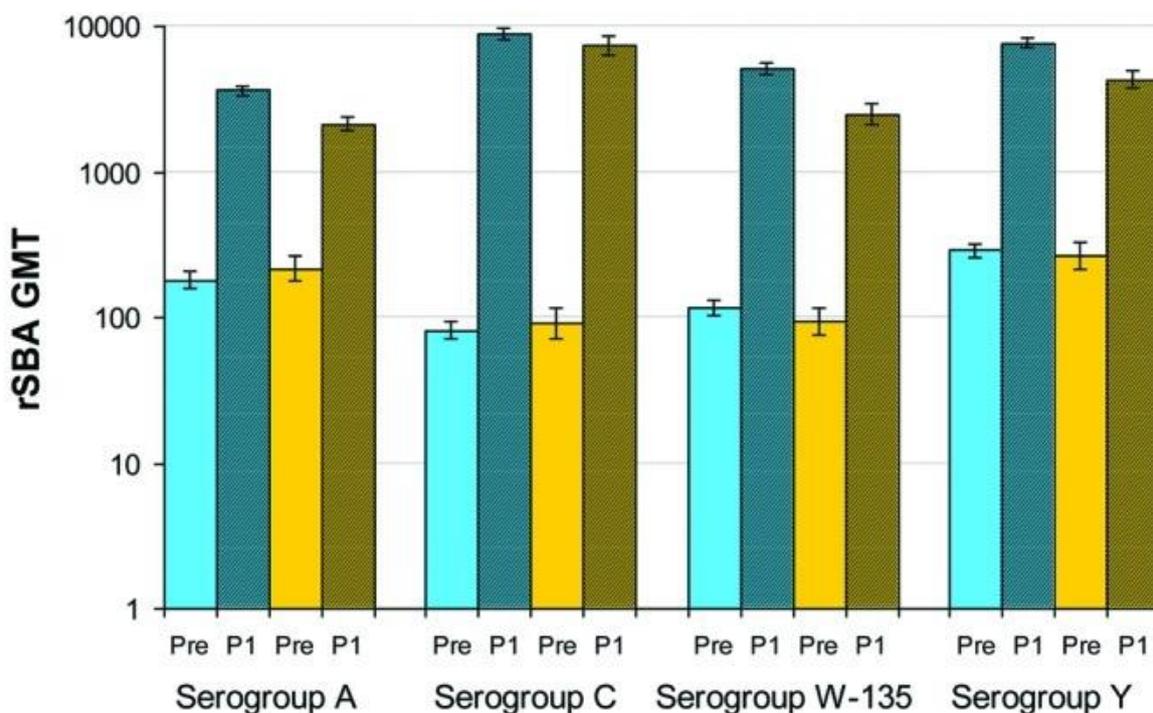


Figure 11: rSBA GMTs (with 95% CIs) before and 1 month after vaccination

(ATP immunogenicity cohort).Pre: pre-vaccination (plain columns);

P1: 1mo post vaccination (hatched columns). Blue bars: ACWY-TT group;

Orange bars: MenPS group. [48]

Plusieurs études ont confirmées la protection efficace de NIMENRIX par rapport aux autres vaccins conjugués, c'est ainsi que l'immunogénicité du vaccin NIMENRIX® a été comparée à celle du vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX® chez des sujets âgés de 2 à 55 ans (1 dose).

De façon systématique, la non- infériorité du vaccin NIMENRIX® a été démontrée vis-à-vis du comparateur non conjugué. De même, la réponse

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

vaccinale (MGT) est significativement supérieure avec le vaccin conjugué pour les quatre valences A, C, Y et W135 (Niveau 1). **[2]**

- L'étude 015/016/017 a été réalisée aux Philippines et en Arabie Saoudite sur 487 patients âgés de 11 à 55 ans. Les participants ont été stratifiés par âge (11-17 ans et 18-55 ans).

IIM 015/016/017 1 dose	NIMENRIX®	MENCEVAX®
Réponse vaccinale (rSBA) à 1 mois		
A	82,7 %	69,7 %
C	94,4 %	90,3 %
W135	96,3 %	91,7 %
Y	93,0 %	85,0 %

D'une façon générale, les moyennes géométriques des titres bactéricides (MGT) étaient plus élevées à un mois avec le vaccin conjugué. La différence était significative pour les valences A, W135 et Y, quels que soient les groupes d'âge. Pour la valence C, la différence n'était significative que dans le groupe 11-17 ans.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

- L'étude 036/043 a été réalisée aux Philippines, en Inde et à Taïwan sur 1012 adolescents âgés de 11 à 17 ans. Les MGT mesurées à un mois avec le NIMENRIX® sont 1,5 à 3 fois supérieures à celles mesurées avec le MENCEVAX®.

036/043 1 dose	NIMENRIX®	MENCEVAX®
rSBA \geq 1:8 / MGT à 1 mois		
A	85,4 % / 6 218,8	79,5 % / 3 362,0
C	97,1 / 12 889,7	96,6 / 8 406,1
W135	96,5 % / 8 576,1	88,0 % / 2 735,9
Y	93,1 % / 14 020,1	78,0 % / 5 372,7

Ostergaard et al. [37] à retrouvé dans une étude menée chez 115 sujets de 11 à 17 ans à qui on a administré le vaccin Men-C-ACYW-TT (NIMENRIX®) ont observé un titre d'ABSL \geq 1:8 chez tous les sujets 1 mois après la vaccination.

Dans une autre ECR réalisée par Østergaard et al. , [39,38] 50 sujets ont reçu le vaccin Men-C-ACYW-TT ou le vaccin Men- P-ACYW-135.

Tous les sujets ont obtenu des titres d'ABSL \geq 1:8 pour tous les sérogroupes, et il n'y avait pas de différence significative entre les groupes quant aux TMG d'ABSL, à l'exception de celle du séro groupe W-135 à 42 mois qui était significativement plus élevé dans le groupe Men-C-ACYW-TT (n=19) que dans le groupe Men- P-ACYW-135 (n=17).

Les taux de séroration dans le groupe Men-C-ACYW-TT étaient supérieurs à 90,2% pour tous les sérogroupes.

Dans les deux groupes, la plupart des sujets (58,8% à 90,9%) présentaient des titres d'ABSL élevées pour tous les sérogroupes avant la vaccination.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Dans le cadre d'un ECR effectué par Knuf et al. [17], la non-infériorité de Men-C-ACYW-TT par rapport à Men-C-CRM197 a été démontrée. De fait, 99 % des sujets du groupe Men-C-ACYW-TT ont atteint des titres d'ABSL > 1:8. Les valeurs de TMG d'ABSL étaient significativement plus élevées dans le groupe traité par le vaccin Men-C-CRM197 monovalent pour le sérotype C, ce qui semble indiquer une réponse anticorps (Ac) plus forte. (Figure 12)

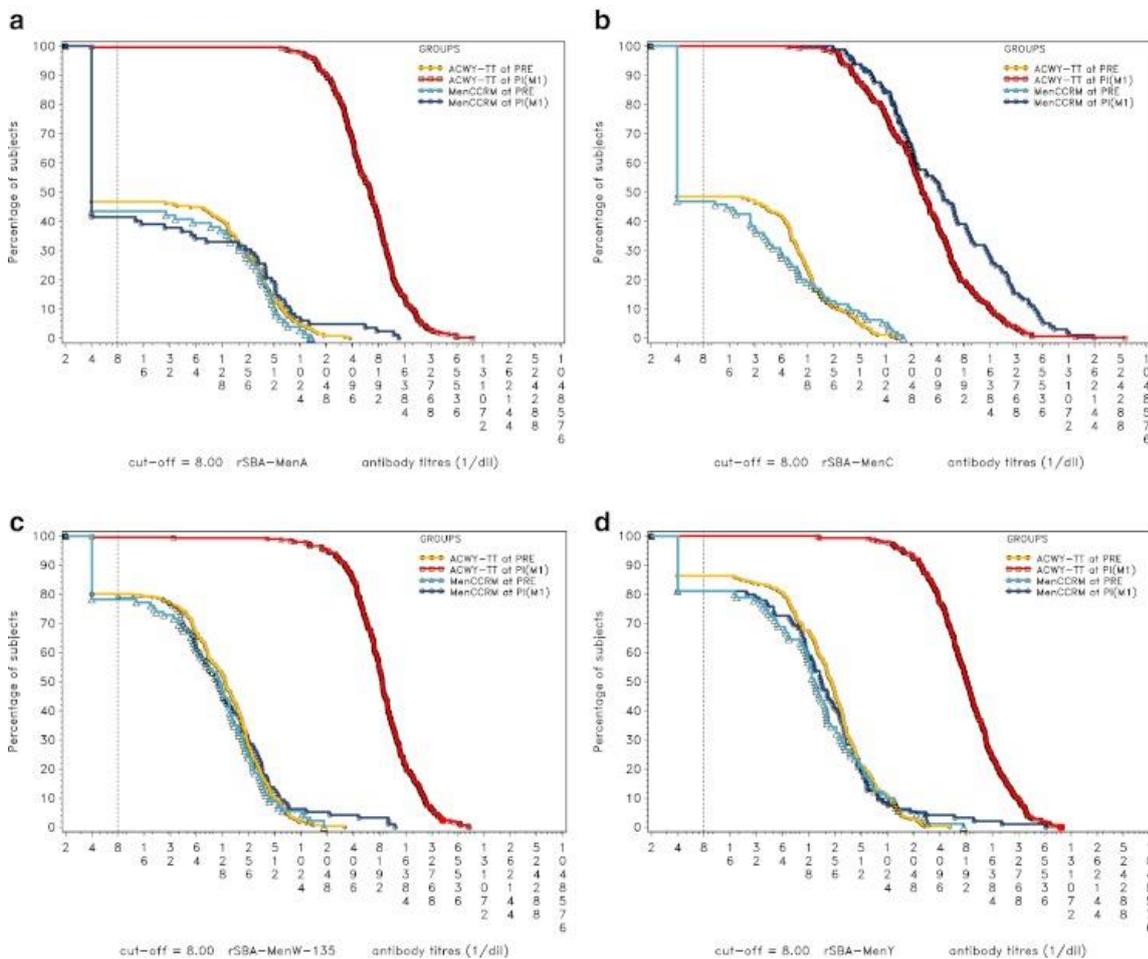


Figure 12: Reverse cumulative curves for the ACWY-TT and MenC-CRM groups for rSBA-MenA (a), rSBA-MenC (b), rSBA-MenW-135 (c) and rSBA-MenY (d) (ATP cohort for immunogenicity). [17]

ACWY-TT group of children who received one dose of MenACWY-TT at month 0, **MenCCRM** group of children who received one dose of MenC-CRM₁₉₇ at month 0. **PRE:** pre-vaccination at month 0, **PI (M1):** post-vaccination at month

1

Présenté par : Dr Rakiatou MAYAKI YACOUBA

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

§-La persistance de la réponse immunitaire à NIMENRIX® a été évaluée de 12 à 42mois après la vaccination chez des sujets dont l'âge se situait entre 12mois et 55ans

Dans tous les groupes d'âge, les MGT des rSBA relatifs à chacun des 4 sérogroupes mesurés au moment fixé dans le protocole étaient plus élevées qu'avant la vaccination.

NIMENRIX® s'est révélé comparable ou supérieur aux vaccins antiméningococciques homologués (vaccin MenC-CRM chez les sujets ayant de 12 à 23 mois, vaccin ACWY-PS chez les sujets de plus de 2 ans) pour ce qui est de la persistance des anticorps dirigés contre chacun des sérogroupes (A, C, W-135, Y).

Toutes les études sont des ECRs, ainsi, Vesikari et al. [48,49] ont signalé des réponses immunitaires à la suite de l'administration du vaccin Men-C-ACYW-TT à des tout-petits âgés de 12 à 23mois. Dans une étude portant sur 170 nourrissons à qui on a administré le vaccin Men-ACYW-TT, 90,8% d'entre eux ont maintenu un titre d'ABSL $\geq 1:8$ pour tous les sérogroupes, 73,6% ont maintenu un titre d'ABSh $\geq 1:4$ pour les sérogroupes C, W et Y, et seulement 28,1% ont maintenu un titre d'ABSh $\geq 1:4$ pour le séro groupe A 3ans après la vaccination. Il n'y avait aucune différence significative du titre d'ABSL 3ans après la vaccination entre les sujets ayant reçu le vaccin Men-C-ACYW-TT et ceux ayant reçu le vaccin Men-C-CRM197. Au cours des deux premières années suivant la vaccination, les TMG étaient plus élevés dans le groupe immunisé à l'aide du vaccin Men-C-ACYW-TT que dans celui immunisé à l'aide du vaccin Men-C-CRM197, tandis qu'aucune différence significative n'a été observée au cours de la troisième année. De même, une étude portant sur 225 nourrissons a révélé que les titres

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

d'ABSL et les valeurs de TMG étaient comparables pour le vaccin Men-C-ACYW-TT et le vaccin Men-C-CRM197 4 ans après la vaccination initiale. (38)

Vesikari et al. [48] ont également suivi des enfants de 2 à 10ans pour un total de 3 ans après la vaccination. Les enfants du groupe Men-C-ACYW-TT présentaient des valeurs de TMG d'ABSL plus élevées pour tous les sérogroupes au cours des deux premières années après la vaccination par rapport à ceux du groupe Men-P-ACYW-135. Au cours de la 3ème année, les valeurs de TMG étaient plus élevées dans le groupe ayant reçu le vaccin Men-ACYW-TT que dans celui ayant reçu le vaccin Men-P-ACYW-135 pour tous les sérogroupes sauf le séro groupe C.

Dans une étude de plus grande envergure menée auprès de 535 adolescents à l'aide du vaccin de comparaison Men-P-ACYW-135, Bernal et al. [47] ainsi que Quiambao et al. [42] ont signalé que les titres d'ABSL $\geq 1:8$ et les valeurs de TMG étaient plus élevés 3 et 4 ans après la vaccination dans le groupe ayant reçu le vaccin Men-C-ACYW-TT que dans le groupe de comparaison ayant reçu le vaccin Men-P-ACYW-135, et ce, pour tous les sérogroupes sauf le séro groupe C.

§-Au cours de l'étude MenACWY-TT-014, on a évalué l'acquisition d'une mémoire immunitaire 1 mois après l'administration d'1/5 de la dose habituelle de vaccin ACWY-PS (10 μ g de chaque polysaccharide) à des enfants durant la troisième année de leur vie, qui avaient reçu une première dose de NIMENRIX® ou d'un vaccin MenC-CRM homologué dans le cadre de l'étude MenACWY-TT-013 alors qu'ils avaient entre 12 et 14 mois.

Un mois après l'administration de la dose de provocation, les MGT relatives aux sérogroupes A, C, W-135 et Y étaient de 6,1 à 34 fois plus élevées chez les enfants qui avaient d'abord reçu NIMENRIX®; ce résultat indique que NIMENRIX® avait déclenché l'acquisition d'une mémoire immunitaire des 4 sérogroupes.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Les MGT d'anticorps anti MenC (rSBA) étant comparables dans les deux groupes de vaccinés, on peut dire que NIMENRIX® se compare au vaccin MenC-CRM homologué pour ce qui est de déclencher l'acquisition d'une mémoire immunitaire à l'égard du séro groupe C. **[57]**

Une étude réalisée chez des enfants âgés de 2 à 10ans infectés par le VIH, avec un taux de CD4 \geq 25%, ont reçu 1dose d'un vaccin quadrivalent conjuguée contre le méningocoque (MCV4) à l'entrée et à la semaine 24. La réponse après une dose unique MCV4 était élevée pour le séro groupe A (92%) et W-135 (98%); les réponses ont été améliorées après une seconde dose pour le séro groupe C (43% -80%) (P <0,0001) et Y (76% -84%) (P = 0,38).

A la semaine 72, les taux de séroprotection étaient, respectivement 93%, 91%, 78%, et 46% pour les sérogroupes W-135, Y, A et C.

En conclusion: 2 doses de vaccin MCV4 étaient sûrs et immunogènes chez les enfants de 2 à 10 ans infectés par le VIH. La 2^{ème} dose a augmenté la proportion d'enfants qui ont fait une réponse au séro groupe C. La séroprotection à diminué sensiblement pour les sérogroupes A et C 1année après la dernière dose de MCV4. **[43]**

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

➤ Vaccin MenAfriVac™

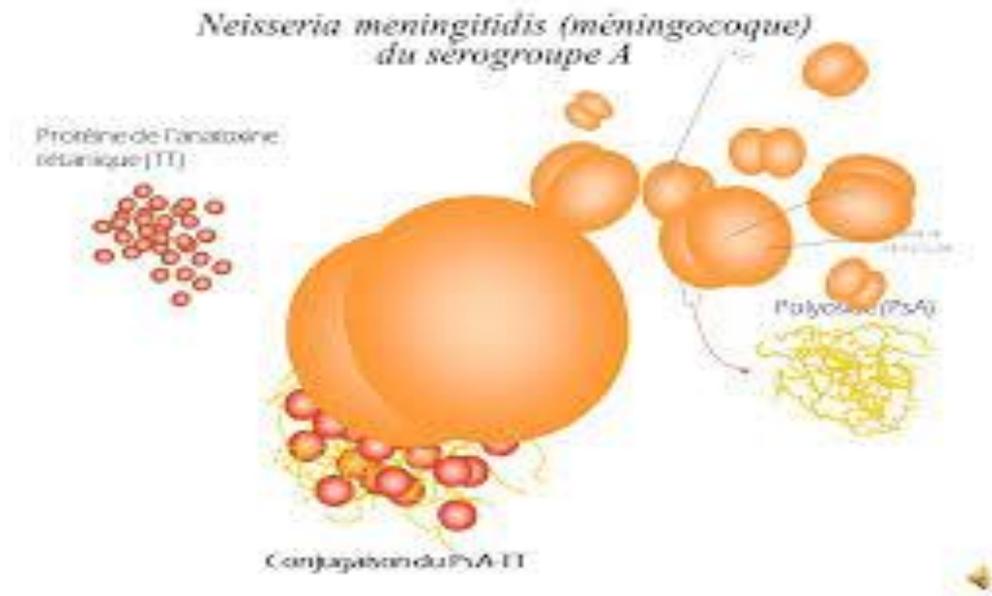


Figure 13: *Neisseria meningitidis* (mémningocoque) du sérogroupe A Polyside (PsA) Protéine de l'anatoxine tétanique (TT) Conjugaison du PsA-TT ADN Paroi Capsule (sérogroupe)

Source : <http://slideplayer.fr/slide/2378470/> (consulté 07/12/2015)

En Afrique 2 études ont été effectuées pour évaluer un nouveau vaccin antimémningococcique A.

Etudes cliniques:

*** PsA-TT-002 (A) étude de phase 2 menée au Mali et en Gambie avec pour objectif : Evaluer l'immunogénicité , l'innocuité et la mémoire immunologique d'une injection unique de vaccin antimémningococcique conjugué A (PsA-TT) chez de jeunes enfants âgés de 12 à 23 mois en comparaison avec un vaccin homologué antimémningococcique polysidique ACWY et en comparaison avec un vaccin homologué conjugué contre *Haemophilus influenzae* (Hib).

***PsA-TT-003 (B) étude de phase 2/3 menée au Mali, au Sénégal et en Gambie évaluait l'immunogénicité, l'innocuité et la persistance des anticorps sur le long

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

terme après une injection unique de vaccin antiméningococcique conjugué A (PsA-TT) en comparaison avec le composant méningite A d'un vaccin polysidique ACWY chez des sujets âgés de 2 à 29ans.(figure 14 et 15)

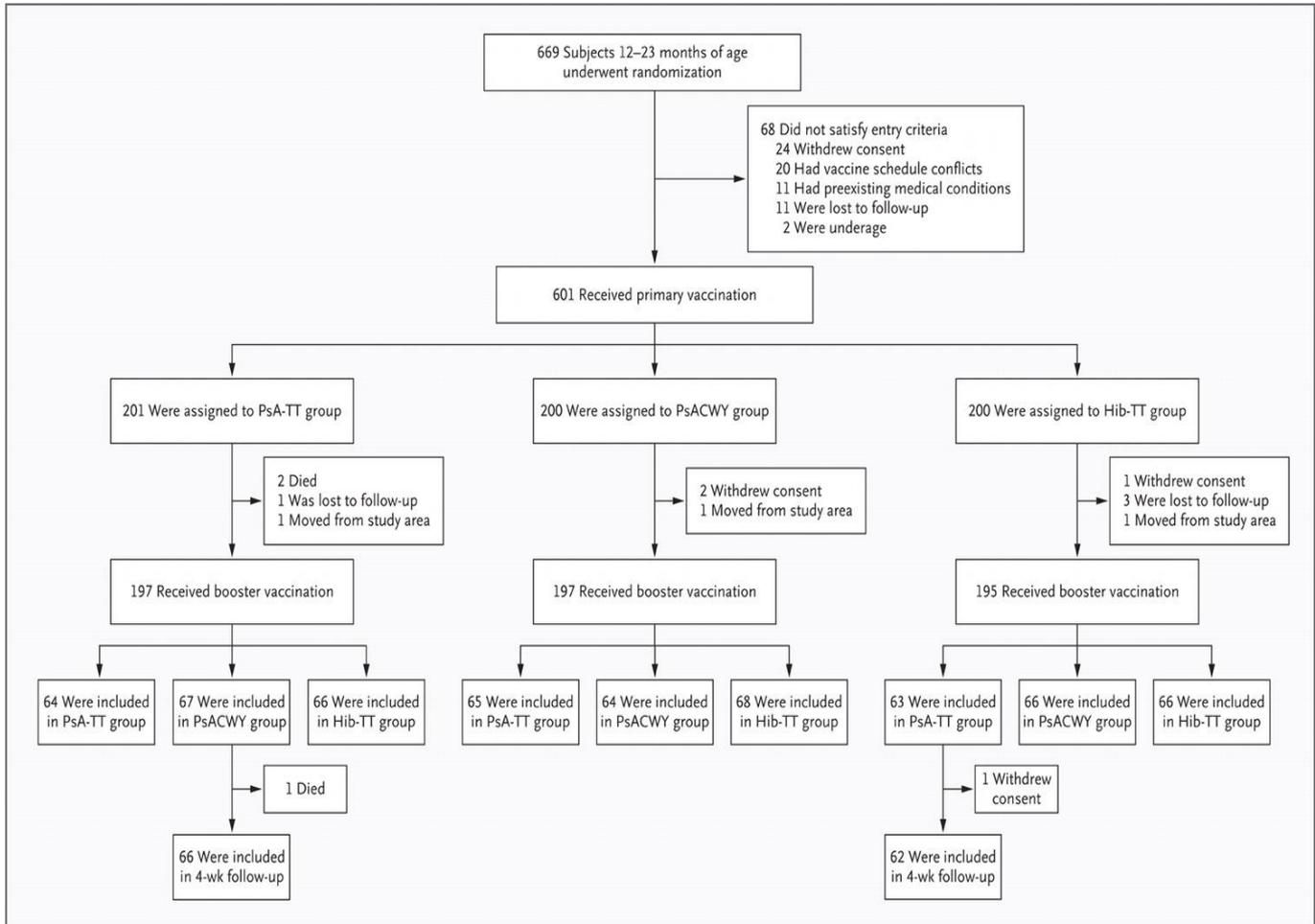


Figure 14: Randomization and Follow-up of Subjects in Study A.[45]

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

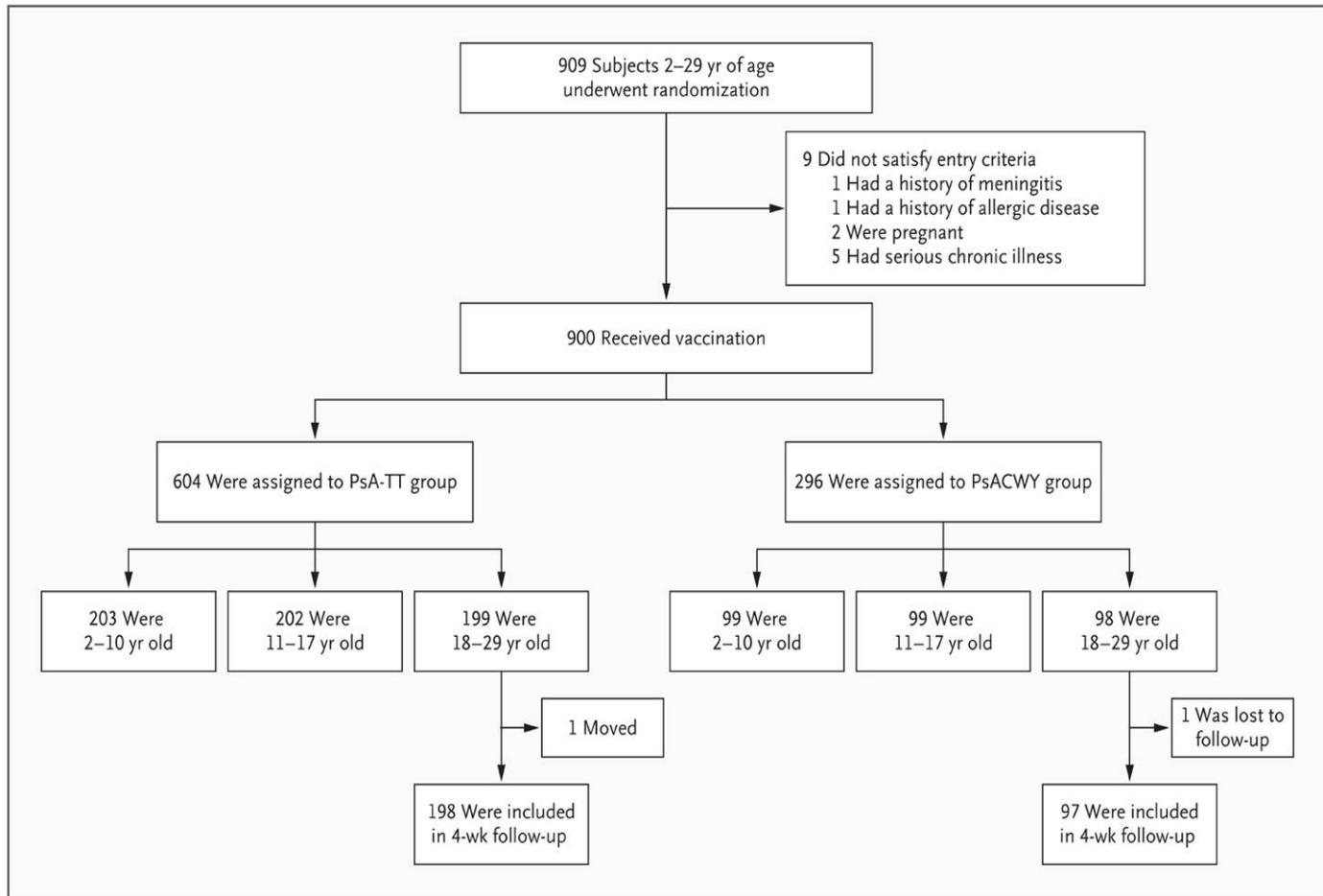


Figure 15: Randomization and Follow-up of Subjects in Study B. [45]

§-L'immunogénicité à été mesurée à 4semlaines après la primovaccination.

Dans l'étude A, 96,0 % des sujets du groupe PsA-TT et 63,7 % de ceux dans le groupe de PsACWY avaient des titres SBA qui étaient au moins 4fois plus élevés que ceux au départ ;

Dans l'étude B, 78,2 % des sujets du groupe PsA-TT et 46,2 % de ceux dans le groupe de PsACWY avaient des titres SBA qui étaient au moins 4fois plus élevés que ceux au départ.

Les titres SBA des moyennes géométriques dans les groupes PsA-TT dans les études A et B étaient plus marqués par des facteurs de 16 et 3, respectivement, qu'ils ne l'étaient dans les groupes de PsACWY ($p < 0,001$).

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Dans l'étude A, le groupe PsA-TT avaient des titres d'anticorps plus élevés à la semaine 40 que le groupe PsACWY et avait une mémoire immunologique évidente après avoir reçu un vaccin de rappel polysaccharidique.

§- Les profils de sécurité étaient similaires dans les groupes vaccin, bien que les bénéficiaires PsA-TT étaient plus susceptibles que les bénéficiaires PsACWY d'avoir une rougeur et induration au site de vaccination.

§-Les événements indésirables étaient compatibles avec la morbidité spécifique à l'âge dans les zones d'étude ; pas d'événements indésirables graves liés au vaccin ont été rapportés.

Dans les études A et B, les TMG SBA (Tableau 1) et les proportions de sujets présentant des titres SBA de 128 ou plus après la vaccination étaient significativement plus élevés dans le groupe PsA-TT que dans l'autre groupe de vaccin.

§-Taux d'IgG groupe A spécifiques étaient significativement plus élevés dans le groupe vaccin PsA-TT que dans les autres groupes de vaccins dans les deux études et dans tous les groupes d'âge. (Voir le tableau 1 pour les concentrations moyennes géométriques selon le type de vaccin).

Le vaccin PsA-TT a suscité une réaction plus forte d'anticorps au groupe A que le vaccin PsACWY .

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Tableau I : Immunogenicity Results in the Two Studies. [45]

Vaccine	Week 0, Preprimary	Week 4, Postprimary	Week 40, Prebooster	Week 41, 7 Days after Booster	Week 44, 28 Days after Booster
Table 1. Immunogenicity Results in the Two Studies.*					
Study A — 12–23 mo of age					
Serum Bactericidal Antibody GMT (95% CI)					
Primary					
PsA-TT	14.3 (9.9–20.7)	6234.5 (4947.9–7855.7)†	1167.9 (873.7–1561.3)†		
Booster					
PsA-TT			1130.6 (666.0–1919.2)	21,720.7 (17,706.0–26,645.6)‡	10,037.4 (7884.5–12,778.2)‡
PsACWY			1735.6 (1136.3–2650.8)	8679.1 (7135.4–10,556.8)‡	5048.3 (4144.0–6149.9)‡
Hib-TT			801.3 (457.6–1403.1)	1448.2 (918.3–2283.7)‡	1649.1 (1022.7–2659.3)‡
Primary					
PsACWY	16.2 (10.9–24.1)	365.3 (248.7–536.5)†	47.2 (31.1–71.6)†		
Booster					
PsA-TT			42.9 (20.8–88.3)	12,214.2 (9435.7–15,810.8)	6708.9 (5097.6–8829.5)
PsACWY			61.3 (28.2–133.0)	2294.5 (1799.6–2925.4)‡	692.4 (379.9–1261.9)‡
Hib-TT			40.5 (20.1–81.5)	103.4 (51.1–209.1)‡	190.8 (91.1–399.4)‡
Primary					
Hib-TT	12.6 (8.7–18.2)	60.9 (39.8–93.2)	52.6 (34.1–81.0)		
Booster					
PsA-TT			42.6 (20.3–89.4)	14,063.4 (10,939.9–18,078.9)‡	9342.9 (7043.8–12,392.4)‡
PsACWY			66.0 (30.8–141.5)	4418.6 (3281.0–5950.7)‡	1562.2 (957.7–2548.4)‡
Hib-TT			51.2 (23.5–111.5)	76.3 (35.2–165.4)	268.1 (128.0–561.5)
Group A–Specific IgG GMC (95% CI)					
µg/ml					
Primary					
PsA-TT	0.1 (0.1–0.1)	18.2 (16.0–20.7)†	1.0 (0.9–1.3)†		
Booster					
PsA-TT			1.0 (0.8–1.4)	69.2 (49.6–96.5)‡	38.1 (25.5–57.2)‡
PsACWY			1.1 (0.8–1.5)	18.3 (13.9–24.2)‡	15.0 (11.6–19.3)‡
Hib-TT			1.0 (0.7–1.4)	1.1 (0.8–1.5)‡	1.1 (0.7–1.6)‡
Primary					
PsACWY	0.1 (0.1–0.1)	1.5 (1.2–1.9)†	0.4 (0.4–0.5)†		
Booster					
PsA-TT			0.4 (0.3–0.5)	34.0 (24.9–46.3)	38.1 (29.7–48.9)
PsACWY			0.5 (0.3–0.7)	3.3 (2.1–5.1)‡	3.2 (2.0–5.1)‡
Hib-TT			0.5 (0.3–0.6)	0.5 (0.4–0.7)‡	0.5 (0.3–0.6)‡
Primary					
Hib-TT	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.1)	0.1 (0.1–0.2)		
Booster					
PsA-TT			0.1 (0.1–0.2)	15.8 (10.7–23.2)‡	15.4 (11.7–20.2)‡
PsACWY			0.1 (0.1–0.2)	1.9 (1.3–2.8)‡	1.8 (1.2–2.6)‡
Hib-TT			0.2 (0.1–0.2)	0.2 (0.1–0.2)	0.2 (0.1–0.2)
Study B — 2–29 yr of age§					
Serum Bactericidal Antibody GMTs (95% CI)					
Primary					
PsA-TT	223.3 (181.3–274.9)	4712.6 (4336.0–5122.0)†			
PsACWY	316.0 (240.4–415.3)	1191.4 (969.1–1464.6)†			
Group A–Specific IgG GMC (95% CI)					
µg/ml					
Primary					
PsA-TT	2.1 (1.9–2.5)	65.6 (60.0–71.6)†			
PsACWY	1.9 (1.5–2.3)	12.9 (10.9–15.3)†			

* Values for serum bactericidal antibody with rabbit complement are geometric mean titers (GMTs); IgG values are geometric mean concentrations (GMCs).
† For serum bactericidal antibody titers and IgG levels, P<0.001 by Student's t-test for the comparison of PsA-TT with PsACWY at week 4 in both studies and at week 40 in study A.
‡ For serum bactericidal antibody titers and IgG levels in study A, P<0.001 by Student's t-test for the following comparisons: PsACWY/PsACWY versus PsA-TT/PsA-TT, PsACWY/Hib-TT versus PsA-TT/Hib-TT, PsACWY/PsACWY versus PsA-TT/PsACWY, and Hib-TT/PsACWY versus Hib/PsA-TT at week 41 and week 44, except that P=0.002 for IgG levels at week 41 for PsACWY/Hib-TT versus PsA-TT/Hib-TT. (Slash marks separate the primary and booster vaccines.)
§ The results for the age groups from 2 to 10 years of age, 11 to 17 years of age, and 18 to 29 years of age are available in the Supplementary Appendix.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

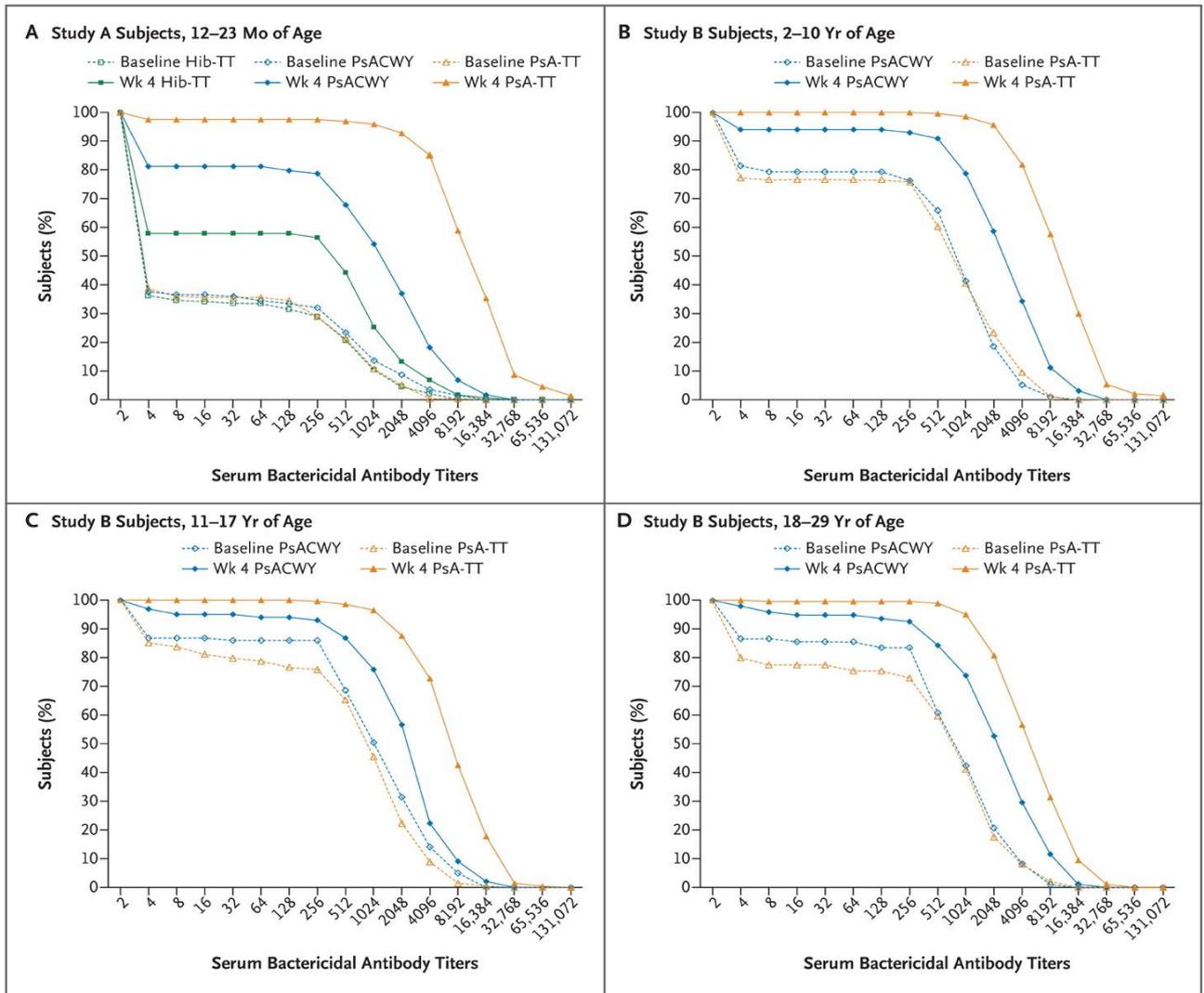


Figure 16: Reverse Cumulative Distribution Curves for Antibody Titers in Studies A and B, According to the Vaccine Group and the Age of the subjects. [45]

Subjects in study A were randomly assigned to the MenA conjugate vaccine (PsA-TT), a quadrivalent polysaccharide reference vaccine (PsACWY), or a control vaccine (Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine [Hib-TT]); **subjects in study B** were randomly assigned to PsA-TT or PsACWY. Serum bactericidal antibody (SBA) activity with rabbit complement was measured at baseline and 4 weeks after primary vaccination.

Results are shown for subjects in study A, who were 12 to 23 months old (Panel A), and subjects in Study B, who were assigned by age to one of three groups:

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

those 2 to 10 years old (Panel B), those 11 to 17 years old (Panel C), and those 18 to 29 years old (Panel D). All x-axis values are titers expressed as reciprocals of serum dilutions.

Hors mis les études cliniques PsA-TT-002 et PsA-TT-003 ; Hirve S. et al. [16] ont mené en Inde une étude comparative en double aveugle, randomisée et contrôlée chez des enfants de 2 à 10 ans, du vaccin (PsA-TT, MenAfriVac™, Serum Institute of India Ltd, Pune) contre le méningocoque du groupe A, composant d'un vaccin polysaccharidique méningococcique quadrivalent licencié (PsACWY, Mencevax ACWY®, GSK, Belgique) 28 jours après la vaccination.

L'analyse a montré que 95,2% des enfants du groupe PsA-TT avait une réponse 4 fois plus élevée de titres sériques bactéricides (rASB) par rapport à 78,2% dans le groupe PsACWY.

Les TMG (rSBA) significativement plus élevés (11 209, 95% CI 9708-12,942) ont été notés dans le groupe PsA-TT par rapport au groupe PsACWY (2838, 95% CI 2368-3401).

Presque tous les enfants dans les deux groupes de vaccins avaient une réponse ≥ 4 fois dans le groupe A des concentrations en IgG spécifiques, mais la GMC de l'IgG était significativement plus élevée dans le groupe PsA-TT (89,1 pg / ml, 95% IC 75,5 à 105,0) par rapport au groupe de PsACWY (15,3 pg / ml, 95% IC 12,3 à 19,2).

Cette étude rejoint les 2 autres réalisées en Afrique sur la thèse que le vaccin PsA-TT a suscité une réaction plus forte d'Ac dans le groupe A.

En Inde, *Kshirsagar et al* (2007) a mené, une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée de phase I qui a évalué l'innocuité, l'immunogénicité et la persistance des anticorps du nouveau vaccin conjugué méningococcique du

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

groupe A (PsA-TT) chez des volontaires sains âgés de 18-35 ans. Sur les 74 sujets hommes inscrits, 24 ont reçu le vaccin PsA-TT (Groupe 1), 25 ont reçu le vaccin méningococcique polysaccharidique A + C™ (Groupe 2), et 25 ont reçu un vaccin contre la toxine tétanique adsorbé™ (Groupe 3).

§-4 semaines après la vaccination, une proportion légèrement plus élevée des sujets de Groupe 1 avaient une augmentation de 4 fois plus de titres SBA par rapport au sujets de groupe de 2 (83% contre 72%, $p > 0,05$).

Les TMG en SBA dans les groupes 1 et 2 étaient plus élevés que dans le groupe 3 ($p < 0,05$).

§-Les GMCs spécifiques en IgG du séro groupe A étaient significativement plus élevés dans le groupe 1 que dans les groupes 2 et 3.

1 an après, les titres SBA étaient significativement plus élevés dans le groupe 1 que dans le groupe 2. Le nouveau vaccin PsA-TT a été démontré pour être sûr, immunogène, et capable de produire des titres d'anticorps fonctionnels persistants chez les adultes. [18]

En 2014, les campagnes d'administration du MenAfriVac® ont atteint plus de 63 millions de personnes et enregistré un remarquable succès. Au total, plus de 217 millions de sujets âgés de 1 à 29 ans ont bénéficié de ce vaccin depuis 2010.

II.3 COMMENTAIRES ET RECOMMANDATIONS

Les IIM varient selon la période, les zones géographiques ainsi que les différents sérogroupes, soit de façon hyperendémique en Afrique ou sous forme sporadique où de petites bouffées épidémiques en Europe.

L'immunogénicité et l'efficacité des différents vaccins méningococciques (non conjugués et conjugués) ont été démontrées à travers plusieurs études.

Au vue de tous ces résultats, l'intérêt de la vaccination contre la prévention des IIM a nettement été justifié.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

Une surveillance cruciale des sérotypes est nécessaire afin de décrire leur épidémiologie et une éventuelle préparation à la riposte.

Bien que le sérotype C soit la cause principale de méningite dans les pays riches, il n'a jamais été source de préoccupations en Afrique, l'épidémie de méningite de 2015 (1^{er} janvier au 28 juin 2015) qui a sévit au Niger était causée par Nm du groupe C avec 8500 cas suspects de méningite à méningocoque, parmi lesquels 573 décès.

Il s'agit de la plus grande épidémie de méningite due à *Neisseria meningitidis* sérotype C dans la ceinture africaine de la méningite.

L'introduction du vaccin MenAfriVac™ et NIMENRIX® en Afrique devrait avoir un impact considérable sur la réduction de la mortalité et de la survenue de séquelles irréversibles et invalidantes survenant chez les enfants et les adultes.

Au terme de tous ces résultats nous formulons les recommandations suivantes :

➤ **Aux autorités administratives**

- Le renforcement de la surveillance épidémiologique des infections invasives à méningocoque, ce qui permettra :
 - D'évaluer régulièrement l'incidence des IIM dans la population générale
 - De surveiller l'émergence de nouveaux sérotypes circulants et de souches résistantes aux antibiotiques.
- L'amélioration des moyens de diagnostic bactériologique des IIM par équipements des laboratoires en techniques performantes.
- La mise à disposition d'antibiotiques efficaces en cas de résistance
- Un appui financier de l'état ainsi que celui du MVP (Projet Vaccin Méningite) dans le but d'intégrer le nouveau vaccin MenAfriVac™ dans les programmes de vaccination de routine des ministères africains de la santé.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

- MENCEVAX est toujours d'actualité seulement en cas d'épidémie, mais l'appui de l'état dans l'introduction du vaccin NIMENRIX® dans le PEV réduirait la morbi-mortalité infantile.

➤ **Aux personnels de santé**

- le diagnostic clinique rapide et la prise en charge des cas méningites
- Eviter les prescriptions abusives d'antibiotiques qui sont la cause de résistances.
- Informer le personnel de santé que durant les périodes d'épidémies toutes les tranches d'âges sont concernées par la vaccination.
- Amener les parents à vacciner leurs enfants le plutôt possible avec le nouveau vaccin méningococcique conjugué quadrivalent (NIMENRIX®).

➤ **A l'endroit de la population**

- Tout cas de méningite doit être déclaré
- Isoler le malade, et éviter la promiscuité
- Informer et éduquer la population sur les risques de l'automédication
- Etre à jour avec le calendrier vaccinal du PEV et se faire vacciner lors des campagnes de vaccination en cas d'épidémie déclarée

CONCLUSION

Le méningocoque est une cause majeure des infections communautaires invasives et non invasives du nourrisson et de l'enfant. Les infections invasives, notamment les méningites, restent graves avec un taux de mortalité élevé et un risque important de séquelles. La fréquence, la gravité et la résistance des infections à méningocoques justifient la vaccination des populations les plus vulnérables d'où l'intérêt indéniable de la vaccination. Cette étude comparative des différents vaccins polysidiques conjugués et non conjugués a permis de mettre en évidence l'immunogénicité, l'inocuité, des nouveaux vaccins (NIMENRIX® et MenAfriVac™). L'introduction de ces derniers dans le PEV en ASS réduirait la morbidité infantile et aussi la survenue de séquelles irréversibles et invalidantes chez ces derniers.

Il n'y a pas de choix à faire, les vaccins comme NIMENRIX® et MenAfriVac™ doivent être promus dans le monde et surtout en Afrique, que ce soit par administration collective ou individuelle

Références bibliographiques

1. Andrew J. Pollard, Kirsten P. Perrett & Peter C. Beverley. The immune response to polysaccharide and protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nature Reviews Immunology* 9, 213-220 (March 2009) doi: 10.1038/nri2494.
2. Avis relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 NIMENRIX® et à la place respective des vaccins méningococciques tétravalents conjugués et non conjugués. hcspa 20120712 meningonimenrix.
3. Barret AS, Deghmane AE, Lepoutre A, Fonteneau L, Maine C, Taha MK, *et al.* Les infections invasives à méningocoques en France en 2012 : principales caractéristiques épidémiologiques. *Bull Epidémiol Hebd.* 2014;(1-2):pages.
4. Bernal N, Huang LM, Dubey AP *et al.* Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. *Human Vaccines.* 2011;7(2):239-47.
5. Bröker M, vaccins méningococciques Veitch K. quadrivalent: hyporéponse comme un facteur important au moment de choisir entre l'utilisation du vaccin conjugué ou le vaccin polysaccharidique *Voyage Med Infect Dis* 2010; 8: 47-50. doi: 10.1016 / j.tmaid.2009.12.001 [[PubMed](#)][[Renvoi](#)]
6. Chippaux JP. Control of meningococcal meningitis outbreaks in sub-Saharan Africa. *J Infect Developing Countries* 2008; 2(5):335-345.
7. Commission de la transparence. Avis du 4 mai 2009
www.has-sante.fr/portail/jcms/c_763779/en/mencevax-ct6086
(Consulté 24/09/2014)

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

8. Décennie de la vaccination- Plan d'action mondial pour les vaccins 2011-2020
origin.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/fr/
9. E. Varon. Epidemiology of acute bacterial meningitis in adult patients in France. *Médecine et maladies infectieuses* 39 (2009) 432–444
10. Expertise collective INSERM. Données épidémiologiques dans : Méningites bactériennes, Stratégies de traitement et de prévention. Paris : Les éditions INSERM, 1996:37-51
11. Floret d. les décès par infection bactérienne communautaire : enquête dans les services de réanimation pédiatrique. *archpediatr*, 2001 ; 8(4) :705-11.
12. Formulaire pour les propositions d'un pays, en vue d'un soutien pour le vaccin conjugué contre le méningocoque A. Soumis par le gouvernement du Sénégal. Revue en Mars 2011

<http://www.gavi.org/.../Senegal/.../Proposal-for-NVS---MenA-support--Senega...>
13. Guide des vaccination/Edition 2012

<http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf> (consulté 08/09/2015)
14. Harrison LH. Les perspectives pour la prévention de vaccin méningococcique
Clin Microbiol infection Rev., 2006 ; 19: 142-64. doi: 10.1128/CMR.19.1.142-164.2006 [[Article PMC gratuit](#)][[PubMed](#)][[Renvoi](#)]
15. Halperin SA et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 30S (2012) B26– B36.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

16. Hirve S. et al. Immunogenicity and safety of a new meningococcal A conjugate vaccine in Indian children aged 2-10 years: a phase II/III double-blind randomized controlled trial. 2012 Oct 5; 30(45):6456-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.08.004. Epub 2012 Aug 13.
17. Knuf M, Romain O, Kindler K et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACYW-TT) in 2-10-year-old children: Results of a open, randomised, controlled study. Eur J Pediatr. 2013;172(5):601-12
18. Kshirsagar, N., N. Mur, U. Thatte, N. Gogtay, S. Viviani, M. P. Preziosi, C. Elie, H. Findlow, G. Carlone, R. Borrow, V. Parulekar, B. Plikaytis, P. Kulkarni, N. Imbault, and F. M. LaForce. "Safety, Immunogenicity, and Antibody Persistence of a New Meningococcal Group A Conjugate Vaccine in Healthy Indian Adults." Vaccine 25 Suppl 1 (2007): A101-7
19. Leimkugel J et al. Global review of meningococcal disease. A shifting etiology. J. Bacteriol. Res. 2009; 1(1): 6-18.
20. Le Sénégal se prépare à immuniser 4 millions de personnes contre la méningite A avec le nouveau vaccin MenAfrivac, en novembre 2012 [www.afro.who.int › Sénégal › News](http://www.afro.who.int/Sénégal/News)
21. Les méningites de l'enfant, du diagnostique à la prévention Souad_P27_Cahier abstract Congrès SOMIPEV Version final pdf <http://www.SOMIPEV.com>
22. Les méningites néonatales à méningocoque (à propos de quatre cas) journal de pédiatrie et de puériculture, volume 26, issue 1, february 2013, p25-30 www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0987798312001661

23.LES NEISSERIACEAE

anne.decoستر.free.fr/neiss/neiss.htm (Consulté le 22/08/2015)

24.l'Utilisation du MenAfriVac® (vaccin contre la méningite A) en chaîne à température contrôlée (CTC) pendant les campagnes /Module de formation pour l'organisation des séances de vaccinations

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111623/1/WHO_IVB_13.05_fre.Pdf
(consulté 18/10/2015)

25.Manish Sadarangani, Polard AJ. Serogroup B meningococcal vaccines—an unfinished story. 2010 Feb; 10(2):112-24. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70324-X

26.Matthijs C. Brouwer, Allan R. Tunkel, Diederik van de Beek. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. Clinical microbiology review, July 2010; 467–492

27.Memish ZA, Dbaibo G, Montellano M et al.Immunogenicity of a single dose of tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y conjugate vaccine administered to 2-to 10-year-olds is non inferior to a licensed –ACYW polysaccharide vaccine with an acceptable safety profile. Pediatr Infect Dis J.2011; 30(4):e56-62

28.Meningite : Epidémiologie actualités et traitement, Dr Laurent FABREZE, Sept 2012 ; <http://WWW.caducee.net>

29.Ministère de la Santé et de la prévention du Sénégal ; Revue externe PEV Rapport avril 2000.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

- 30.Ndour CT et al. Méningite à Neisseria meningitidis sérotype W135 au Sénégal de 2000 à 2009, Med Mal Infect 2011 ; 41(9) : 495 -497.
- 31.Ndoye B et al. A propos des premiers cas sénégalais de méningite à méningocoques W135 de séquence type (ST)-11. Med Trop 2003; 63(2): 191-193.
- 32.NEISSERIA MENINGITIDIS (IIM)
<http://www.chu-rouen.fr/mtph/fiches/MENINGOCOQUE.pdf>
(Consulté 23/11/2014)
- 33.NM Manga, IO Bâ, SA Diop-Nyafouna, NM Dia-Badiane, L Fortes-Déguénonvo, D Ka, CT Ndour. RECRUESCENCE DE LA MÉNINGITE CÉRÉBROSPINALE ET ÉMERGENCE DE NEISSERIA MENINGITIDIS W135 AU SÉNÉGAL EN 2012. Service des Maladies Infectieuses, CHNU Fann, Dakar, Sénégal, Division de la Prévention Médicale, Ministère de la Santé et de l'Action Sociale, Dakar, Sénégal. <http://www.infectiologie.com/.../posters/2013-JNI-K-31.pdf>
- 34.OMS, Division des Maladies émergentes et autres Maladies transmissibles - Surveillance et Lutte. Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque. Guide pratique OMS, WHO/EMC/BAC/98.3.
- 35.OMS _ Infections à méningocoques saison épidémique 2013 dans la ceinture africaine de la méningite.htm
<http://www.who.int/enhty/mediacentre/factsheets/fs141/index.html>
- 36.OMS. Vaccins antiméningococciques: vaccins polysidiques et vaccins polysidiques conjugués. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2002;77: 331-39.

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

37. Ostergaard L, Silfverdal S-A, Berglund J et al. A tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when co-administered with Twinrix® in subjects aged 11-17 years: An open, randomised, controlled trial. *Vaccine*. 2012 ; 30(4):774-83
38. Ostergaard L, Van der Wielen M, Bianco V et al. Persistence of antibodies for 42 months following vaccination of adolescents with a meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (Men-C-ACYW-TT). *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; 17(3):e173-6
39. Ostergaard L, Bianco V, Van Der Wielen L et Miller J. 530 Persistence of Immune Response to Candidate Meningococcal Serogroups A, C, W-135 Tetanus Toxoid- Conjugated Vaccine (Men-C- ACYW-TT) up to 42 Months Following Primary Vaccination. *Pediatric Research*. 2010;68:270-271.(30)
40. Projet Vaccins Méningite: Foire aux Questions - Path.
http://www.path.org/publications/files/MVP_faqs_fr.pdf
41. Projet Vaccin Méningite : Stratégie d'introduction du vaccin
<http://www.meningvax.org/fr/vaccine-introduction.php>
(Consulté 25/11/2014)
42. Quiambao B, Jain H, Bavdekar A, Dubey A, Bianco V, Van der Wielen M et Miller JM. Persistence of Immune Response to a Candidate Meningococcal Tetravalent Tetanus Toxoid-Conjugate Vaccine (Men-C-ACYW-TT) in Healthy Asian Adolescents, 2-Years After Vaccination. Presentation poster. 2012

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

43. Siberry GK, Warshaw MG, Williams PL, Spector SA, Decker MD, Jean-Philippe P, Yogev R, Heckman BE, Manzella A, Roa J, Nachman S, Lujan-Zilbermann J; Safety and immunogenicity of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 2- to 10-year-old human immunodeficiency virus-infected children *Pediatr infect disease J.* 2012 Jan; 31(1):47-52. doi:10.1097/INF.0b013e318236c67b.
44. Soriano-Gabarro M, Toe L, Tiendrebeogo S et al. Effectiveness of a trivalent serogroup A/C/W135 meningococcal polysaccharide vaccine. 2003; Burkina Faso. *Vaccine* 2007; 25S: A92-A96
45. Sow S, Okoko B, Diallo A, et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal A conjugate vaccine in Africans. *New England Journal of Medicine.* 2011; 364:2293–2304.
46. Tony Walls, Vaccines for preventing meningococcal disease Paediatric Infectious Diseases, University of Otago, Christchurch, New Zealand. Hosted by Jane Barnett, jane@webbertraining.com
47. UNICEF : Baisse de la mortalité infantile dans le monde en 2013 Lina sankari. Publication Mercredi, 17 Septembre, 2014
<http://www.humanite.fr/unicef-baisse-de-la-mortalite-infantile-dans-le-monde-en-2013-551856>(consulté 09/12/2015)
48. Vesikari T, Forstén A, Boutriau D, Bianco V, Van der Wielen M et Miller JM. A randomized study to assess the immunogenicity, antibody persistence and safety of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in children aged 2-10 years. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2012; 8(12):188-91

PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET RECOMMANDATIONS

49. Vesikari T, Forsten A, Bianco V, Van Der Wielen M et Miller JM. Antibody persistence 12 months following booster vaccination with a quadrivalent meningococcal ACYW tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy children. 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 28 mai-1^{er} juin 2013 (Présentation Poster)
50. Vesikari T, Forstén A, Boutriau D et al. Randomized trial to assess the immunogenicity, safety and antibody persistence up to three years after a single dose of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2012;8(12):1892-903
51. WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD, NO. 40, 4 OCTOBER 2002
<http://www.who.int/wer/2002/en/wer7740.pdf> (Consulté 19/09/2015)
52. 17e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né), SPILF. *Réanimation* (2009) 18, 353—365
53. http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20131025_vaccmeningocoqueBBexsero.pdf (consulté 09/12/2014)
54. <http://reliefweb.int/report/world/le-vaccin-contre-la-meningite-desormais-recommande-dans-les-programmes-de-vaccination> (consulté 25/11/2014)
55. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/208/?sequence=15> (consulté 23/09/2015)
56. https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/495bexsero#vaccin_adjuvant (Consulté 09/12/2014)

**PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS INVASIVES A MENINGOCOQUES : JUSTIFICATIFS ET
RECOMMANDATIONS**

57. <http://www.gsk.ca/french/docs-pdf/product-monographs/Nimenrix.pdf>

(consulté 18/10/2015)

ANNEXES

Tableau récapitulatif des niveaux de preuve scientifique et des grades

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<u>Niveau 1</u> : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de forte puissance- Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés- Analyses de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
<u>Niveau 2</u> : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de faible puissance- Études comparatives non randomisées bien menées- Études de cohorte	B Présomption scientifique
<u>Niveau 3</u> : <ul style="list-style-type: none">- Études cas-témoin <u>Niveau 4</u> : <ul style="list-style-type: none">- Études comparatives comportant des biais importants- Études rétrospectives- Séries de cas- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

Source: Afssaps