

VACCINATION CONTRE LE MÉNINGOCOQUE C

par

J. GAUDELUS, L. DE PONTUAL, E. GRIMPREL

En octobre 2002, le Comité Technique des Vaccinations (CTV) a considéré qu'il n'y avait pas lieu de recommander en France la vaccination généralisée par le vaccin conjugué contre le méningocoque C pour plusieurs raisons :

- une incidence de 0,4 pour 100 000 des infections invasives à méningocoque du groupe C (IIM C) considérée comme faible
- une incertitude sur un éventuel déplacement des sérogroupes sous l'effet de la vaccination
- une variabilité des taux d'incidence des IIM C d'une région ou d'un département à l'autre.

Les recommandations de vaccination ont été limitées aux groupes à risques suivants [1] :

- enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle
- sujets contacts d'un cas d'IIM C
- sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque du séro groupe C est particulièrement élevée.

Compte tenu de l'évolution des données épidémiologiques et de l'analyse des campagnes de vaccination que les autorités sanitaires ont été amenées à mettre en œuvre autour de cas groupés, la question d'introduire ce vaccin dans le calendrier vaccinal s'est régulièrement posée. Certains pays d'Europe et le Québec ont opté pour une vaccination de leur population suivant des schémas différents d'un pays à l'autre. Les résultats obtenus permettent de nourrir la réflexion.

Enfin, la modélisation des différentes stratégies vaccinales, l'évaluation de leur impact épidémiologique et de leur rapport coût/efficacité permettent d'établir de nouvelles recommandations.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES IIM C EN FRANCE [2]

La surveillance des IIM repose sur la déclaration obligatoire (DO) à la direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS). Les signalements sont transmis quotidiennement à l'institut de veille sanitaire (InVS). Le centre national de référence des méningocoques (CNR) reçoit les souches de méningocoques pour confirmation du séro groupe, antibiogramme et typage.

Les IIM sont dues dans plus de 99 % des cas aux souches des sérogroupes A, B, C, Y et W135 et sur les 22 dernières années, le sérotype B est resté le plus fréquent, en moyenne 63 % parmi les sérogroupes connus (Figure 1).

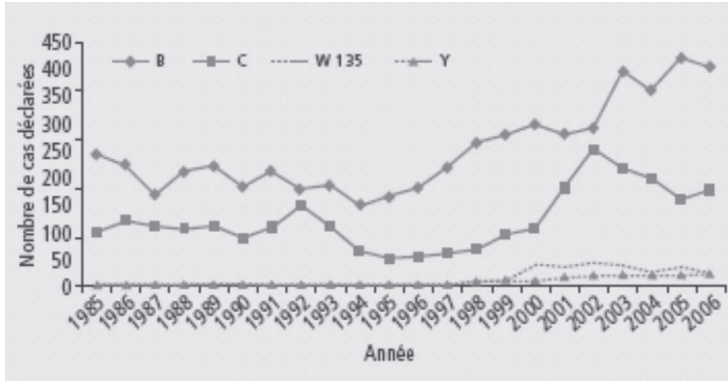


Figure 1 : Cas d'infections invasives à méningocoque de sérogroupes B, C, W135 et Y en France, 1985-2006.

Les souches de groupe C ne représentent que 25 à 30 % des IIM. Le nombre moyen annuel de cas notifiés par la DO au cours des cinq dernières années (2003-2008) est de 175. Dans l'observatoire des méningites bactériennes de l'enfant en France, de 2001 à 2007, sur 1 344 méningites à méningocoque enregistrées, le sérotype B est le plus fréquent (59,1 %), suivi du sérotype C (28,9 %).

D'importantes fluctuations cycliques sont observées concernant la fréquence des souches invasives C. Il existe un pic d'incidence en 1992 puis un second en 2002, année au cours de laquelle le taux d'incidence atteint 0,5 pour 100 000. Le sérotype C représentait respectivement dans ces années 42 % et 38 % des souches invasives identifiées au CNR des méningocoques.

Entre 2002 et 2005, le nombre et le pourcentage des souches d'IIM C ont progressivement diminué puis se sont stabilisés pour diminuer légèrement en 2008. L'incidence des IIM C corrigée pour la sous-notification a été stable entre 2005 et 2007, et était de 0,28 pour 100 000 en moyenne selon les données de la DO.

Aujourd'hui, du fait de l'impact des stratégies de prévention promues dans de nombreux pays, la France a désormais un des taux d'incidence les plus élevés en Europe. L'incidence varie également suivant les tranches d'âge. Sur la période 2003-2007, elle était maximale avant un an (2,07 p. 100 000), élevée entre 1 et 4 ans (1,12 p. 100 000) et entre 15 et 19 ans (0,86 p. 100 000).

La létalité globale des cas d'IIM C sur les données 2003-2007 (période pendant laquelle la définition des IIM C intègre les purpuras fulminans) est de 15,4 % soit environ 30 décès par an. Il passe de 10 % chez les enfants entre 5 et 14 ans, à 23,3 % chez les sujets de 50 ans et plus. Dans l'observatoire des méningites bactériennes de l'enfant, la létalité est de 9,9 % pour les méningites à méningocoque C (*versus* 5,5 % pour le groupe B) [3].

Émergence de nouveaux phénotypes parmi les souches de sérotype C

Les souches de méningocoque de sérotype C présentent une diversité phénotypique. La pathogénèse et la virulence d'une souche de méningocoque semblent être liées à

son génotype. Dans ce contexte, les souches appartenant au complexe clonal ST-11 sont les plus pathogènes et les plus virulentes.

Le sérotype C : 2a est le sérotype le plus fréquemment identifié à partir des cas d'IIM C en France et ces souches appartiennent le plus souvent au complexe clonal pathogène ST-11. Elles ont été à l'origine du pic de 2002. Depuis quelques années, on observe en France l'implantation d'un phénotype/génotype particulier (C : 2a : P 1.7,1 / complexe clonal ST-11) qui a comme principales caractéristiques une mortalité élevée, un décalage dans les tranches d'âge les plus élevées et une implication fréquente dans les cas groupés. La proportion de souches de sérotypes C : 2a : P 1.7,1 parmi les souches invasives du sérogroupe C est passée de 1,1 % avant 2005 à 24 % en 2008 (données du CNR des méningocoques). Si cette nouvelle souche s'expandait de façon importante, elle pourrait remplacer le phénotype/génotype majoritaire actuel C : 2q : P 1,5,2 / ST-11, et être responsable d'une augmentation d'incidence et de sévérité des IIM C dans le futur.

Enfin, le risque théorique d'expansion de variants antigéniques du méningocoque (changement de sérogroupe capsulaire C vers le sérogroupe B par commutation de la capsule) sous la pression de sélection immunologique introduite par une vaccination massive contre le méningocoque C impose une surveillance attentive.

Actuellement, il n'existe pas de preuve de l'apparition de ce type de variant dans les pays qui ont mis en place une vaccination à large échelle comme en Angleterre ou au Pays de Galles [4]. Cependant, une expansion limitée de souches B : 2a du complexe clonal ST-11 a été observée en Espagne [5]. Au total, ces données ne sont pas en faveur d'une sélection et d'une expansion des souches issues de la commutation du sérogroupe C vers d'autres sérotypes après introduction du vaccin conjugué contre le méningocoque C.

Enfin, l'émergence de phénotypes particuliers de capsule conférant une résistance à l'activité bactéricide des anticorps vaccinaux par une mutation au niveau du gène SiaD [6] bien que ce phénomène semble actuellement très limité en France, est une autre source de préoccupation.

LES VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES CONJUGUÉS DE SÉROGROUPE C

Trois vaccins sont disponibles. Comme tous les vaccins conjugués, ils sont immunogènes dès l'âge de 2 mois, ils induisent une mémoire immunitaire et sont efficaces sur le portage pharyngé des souches.

Le Ménigitec (Wyeth) et le Menjugate/Menjugate kit (Novartis) contiennent chacun 10 µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (souche C₁₁) de sérogroupe C conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae*.

Le Neisvac (Baxter) contient 10 µg de Polyoside (de-0-acétylé) de *Neisseria meningitidis* (souche C₁₁) de sérogroupe C conjugué à l'anatoxine tétanique.

Le schéma vaccinal est identique pour ces trois vaccins et comporte :

- chez le nourrisson entre 2 et 12 mois : deux doses de 0,5 ml chacune administrée avec un intervalle d'au moins 2 mois et une dose de rappel dans la deuxième année de vie, en respectant un délai d'au moins 6 mois entre la seconde dose et le rappel.
- chez l'enfant âgé de plus de un an, l'adolescent et l'adulte : une dose unique de 0,5 ml.

Il faut insister sur le fait que chez les enfants vaccinés avant 12 mois, un rappel est indispensable dans la deuxième année.

Les données d'immunogénicité de ces trois vaccins ont été comparées chez le nourrisson [7] et montrent un certain avantage pour le vaccin conjugué à l'anatoxine tétanique en terme de taux d'anticorps obtenus après la primo-vaccination à deux doses et de persistance des anticorps avant l'âge du rappel et après administration d'une dose de vaccin polysaccharidique à dose réduite. Cependant, cette différence d'immunogénicité ne permet pas de préjuger d'une plus grande efficacité de ce vaccin quant à la protection sur le plan clinique.

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié depuis plus de neuf années d'utilisation de ces vaccins dans le monde. L'analyse des données disponibles de suivi de pharmacovigilance par l'Afssaps confirme la bonne tolérance de ces vaccins avec un taux de notification estimé de 6,2/100 000 doses et de 2,1 cas graves pour 100 000 doses. Les réactions indésirables majoritairement rapportées sont bénignes et transitoires. Il s'agit avant tout de réactions locales : rougeur, douleur, œdème (50 % des sujets vaccinés), d'irritabilité (80 % des nourrissons), de fièvre > 38 °C (9 % des nourrissons mais dans le cadre d'une administration concomitante d'autres vaccins), de céphalées et de myalgies chez moins de 10 % des adolescents et adultes vaccinés. Le taux de réactions anaphylactiques estimé est comparable à celui mentionné dans la littérature (< 1/10 000).

EXPÉRIENCE DES PAYS AYANT MIS EN PLACE UNE STRATÉGIE DE VACCINATION UNIVERSELLE CONTRE LES IIM C EN UTILISANT LES VACCINS CONJUGUÉS C

Plusieurs pays européens, ainsi que certaines provinces du Canada (dont le Québec) ont mis en place une stratégie de vaccination universelle contre les IIM C en utilisant des vaccins conjugués C.

Les résultats obtenus sont comparables malgré l'existence de différences portant sur les schémas vaccinaux, les cibles considérées et les modalités de mise en œuvre de campagne de rattrapage. Les données publiées à ce jour concernent le Royaume-Uni, l'Espagne, le Québec et les Pays-Bas. Ces données montrent une réduction significative et importante de l'incidence des IIM C (supérieur à 90 %) témoignant d'un effet direct mais également indirect de la vaccination au-delà des populations cibles par un effet d'immunité de groupe dès la première année de surveillance.

Expérience du Royaume-Uni [8]

La campagne de vaccination généralisée a débuté en 1999 selon un calendrier à 3 doses (2, 3 et 4 mois) chez le nourrisson, un rattrapage à une dose entre 1 et 18 ans, et 2 doses entre 5 et 11 mois. Un taux de couverture vaccinale élevé a été obtenu assez rapidement (> 90 % chez le nourrisson avant un an et environ 85 % pour le rattrapage entre 2 et 18 ans).

Une réduction globale des IIM C a été rapidement observée et estimée à 81 % entre les périodes post- et pré-vaccinales immédiates (2000-2001 *vs* 1998-1999). Un effet de protection indirecte (immunité de groupe) a été observé chez les sujets non vaccinés, effet attribué principalement à la réduction du portage du méningocoque C. Le suivi épidémiologique à moyen terme (quatre ans) de la population a permis de montrer que la protection diminuait significativement avec le temps, mais de façon variable selon l'âge de la vaccination et le calendrier choisi. Chez les nourrissons vaccinés avec 3 doses avant 5 mois, l'efficacité au-delà d'un an après vaccination diminue fortement et cette baisse de protection s'accompagne d'une importante chute des taux d'anticorps en-deçà du niveau admis de protection. Une réduction moindre a été observée chez les nourrissons ayant reçu 2 doses entre 5 et 11 mois et une dose entre 1 et 2 ans. Globalement, l'efficacité vaccinale est estimée à 83 % chez les sujets vaccinés après 5 mois dans le cadre du rattrapage. Enfin, les enfants vaccinés adolescents conservent

une efficacité protectrice vaccinale supérieure : 90 % (IC 95 % : 77-96). Pendant cette période de suivi, 53 échecs vaccinaux ont été comptabilisés dont 21 chez des sujets vaccinés avant 1 an. Il y a 4 décès parmi ces 53 cas. Le nombre de cas d'IIM C est resté faible dans cette cohorte de sujets vaccinés avant un an, probablement du fait d'une importante immunité de groupe.

Expérience de l'Espagne [9]

Une première campagne de vaccination généralisée de l'enfant entre 2 et 19 ans avec une dose de vaccin polysaccharidique avait été effectuée en 1997 mais n'avait obtenu qu'un effet transitoire sur l'incidence des IIM C du fait de la faible durée de protection de ce type de vaccin.

Une seconde campagne a été mise en place en 2000 avec les vaccins méningococciques C conjugués disponibles selon un schéma à 3 doses (2, 4, 6 mois) avant un an et avec un rattrapage à une dose jusqu'à 6 ans ou 19 ans selon les régions. Avec une couverture vaccinale globale comprise entre 90 et 95 % entre 2001 et 2003, une réduction de 85 % des IIM C a été observée chez les enfants de moins de 10 ans faisant chuter le nombre de cas annuels d'IIM C dans la population cible de 268 à 42 et le nombre de décès de 33 à 3. Pendant les 3 années de surveillance, l'incidence des IIM C a baissé de façon importante par rapport à la période pré-vaccinale (successivement 1,46, 1,26 et 1,08 pour 100 000 *vs* 7,04 pour 100 000). Ici encore, l'efficacité au-delà de la première année de surveillance montre une diminution notable de la protection qui chute à 78 % (IC 95 % = 3,1 – 95) chez les sujets vaccinés avant un an, alors qu'elle se maintient à 94,3 % chez ceux qui ont été vaccinés dans le cadre du rattrapage entre 7 mois et 5 ans (IC 95 % = 71,2 – 98,8).

Expérience du Québec [10, 11]

Le Québec a débuté en 2001 une campagne de vaccination de masse chez le nourrisson de 2 mois à 1 an avec un schéma à 3 doses (2, 3, 4 mois) et un rattrapage à une dose jusqu'à 21 ans. Avec une couverture vaccinale immédiate de 81 % la première année, l'efficacité vaccinale a été estimée à 96,8 % (IC 95 % = 75 – 99,9) l'année suivante (2002) faisant chuter le nombre annuel de cas de 58 à 27 et l'incidence globale de 7,84 à 3,63 pour 100 000 ($p = 0,001$).

Expérience de la Hollande [12]

La Hollande a fait le choix de proposer en 2002 une vaccination universelle avec un schéma à une seule dose à 14 mois accompagné d'un rattrapage jusqu'à 18 ans.

La couverture obtenue a atteint 94 %, et une réduction immédiate et progressive du nombre d'IIM C a été observée, passant d'une moyenne de 200 cas par an pendant les années 2000 à 2002 à 42 puis 17 en 2003 et 2004, soit une réduction de 79 % et 91 % respectivement.

La réduction la plus importante (99 %) a été mesurée dans les groupes concernés par la vaccination (1 à 18 ans).

Avec ce schéma, un effet de protection collective a été observé comme en témoigne la diminution du nombre des cas avant un an et après 18 ans (réduction en 2004 du nombre de cas d'IIM C de 83 % avant un an et de 89 % après 18 ans).

Au total

Les résultats des expériences ayant mis en place une stratégie de vaccination universelle contre les IIM C sont comparables malgré l'existence de différences au niveau des schémas vac-

cinaux, des cibles considérées et des modalités de mise en œuvre des campagnes de rattrapage.

L'étude des échecs vaccinaux montre que la persistance d'un taux d'anticorps élevé est indispensable pour faire face au risque d'infection invasive. Le nombre de cas d'échecs est globalement faible, en grande partie du fait de l'existence d'une immunité de groupe. Une incertitude persiste sur la durée de protection à plus long terme induite par les vaccins méningococciques conjugués C et la nécessité de rappels tardifs. Une étude récente de séro-prévalence des anticorps anti-méningocoque C effectuée 5 ans après le début de la campagne de vaccination au Royaume-Uni montre une différence selon l'âge de la vaccination. Les sujets vaccinés en rattrapage entre 5 et 18 ans ont 5 ans après la vaccination des taux protecteurs dans plus de 70 % des cas par opposition à ceux vaccinés avant 5 ans (40 %) [13].

A ce jour, seule la Suisse recommande un rappel à l'adolescence des sujets vaccinés dans la première enfance mais dans le cadre d'une stratégie de vaccination mise en place sans rattrapage.

LES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES

Une modélisation des différentes stratégies vaccinales visant à évaluer l'impact épidémiologique et le rapport coût/efficacité de la vaccination contre les IIM C a été effectuée [14] permettant de comparer une recommandation vaccinale limitée aux groupes à risque et celle d'une vaccination généralisée des enfants contre le méningocoque de séro groupe C. Le modèle utilisé permet de prendre en compte l'immunité de groupe, en s'appuyant sur les données issues de l'expérience anglaise.

Les stratégies évaluées ont été :

- une vaccination du petit nourrisson à 3 doses selon un schéma 3, 5, 12 ou 18 mois (CV à 65 %)
- une vaccination du grand nourrisson à 12 ou 18 mois avec une seule dose (CV à 80 %) avec prise en compte de la possibilité pour certains enfants d'être vaccinés dans la première année de vie selon le schéma à 3 doses (CV entre 0 et 30 %)
- un rattrapage pour les classes d'âge supérieur jusqu'à 19 ans ou 24 ans révolus (CV à 30 %, 50 % ou 80 %).

Chaque stratégie a été évaluée avec prise en compte de deux paramètres supplémentaires : la durée du rattrapage (sur une ou cinq années) et l'addition d'une dose de rappel à 12 ans pour les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans (CV = 80 % des sujets primo-vaccinés).

Les données économiques prises en compte ont été les coûts directs liés à la vaccination et ceux liés à la prise en charge de la maladie et de ses séquelles.

Les principaux résultats de cette étude montrent, sous les hypothèses retenues, que :

- la stratégie de vaccination du grand nourrisson (12 à 18 mois, CV à 80 %) et rattrapage jusqu'à 19 ans révolus (CV à 50 %) et rappel à 12 ans permet de réduire l'incidence des IIM C de plus de 50 %, 70 % et 80 % à des horizons respectifs de 10, 20 et 40 ans, en prenant en compte l'immunité de groupe
- l'impact épidémiologique des stratégies vaccinales ciblant le petit nourrisson est très proche
- à court terme, l'immunité de groupe obtenue essentiellement par la mise en œuvre du rattrapage dans les cinq premières années permet de faire passer, au bout de ces cinq années, le taux de réduction de l'incidence d'environ 30 % à environ 55 %
- à long terme, l'immunité de groupe permet de doubler le nombre de cas évités par rapport à celui des cas évités chez les seuls sujets protégés par la vaccination
- le nombre de cas non évités chez les enfants de moins de un an par la vaccination des grands nourrissons est de l'ordre de 3 cas par an à court terme et cet écart diminue au cours du

- temps au fur et à mesure que l'immunité de groupe s'installe
- l'adjonction d'un rappel à 12 ans permet d'atteindre à long terme une incidence annuelle inférieure à 40 cas
- les stratégies vaccinales à une seule dose ciblant les grands nourrissons présentent un rapport coût/efficacité plus acceptable
- si le taux de couverture du rattrapage reste inférieur à 50 %, son élargissement à la classe d'âge 20-24 ans apparaît comme une option coût/efficacité.

Ces différents éléments ont abouti aux **recommandations** suivantes :

Vaccination systématique des nourrissons entre 12 et 18 mois avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué.

Durant la période initiale de mise en place de cette stratégie, et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, le CTV recommande l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 25 ans révolus selon le même schéma vaccinal à une dose.

Cette stratégie et la nécessité éventuelle d'un rappel à l'adolescence seront évaluées au plus tard dans cinq ans en fonction des données de surveillance en France et dans les autres pays ayant introduit cette vaccination [15].

CONCLUSION

Après une période de recommandations de vaccination contre les IIM C concernant les groupes à risque, la stratégie vaccinale est désormais de vacciner par une dose tous les nourrissons entre 12 et 18 mois, et d'effectuer un rattrapage dans les cinq années à venir, selon le même schéma vaccinal, chez tous les sujets jusqu'à 25 ans révolus.

Cette stratégie ne donnera lieu à une réduction effective des cas à court terme qu'à la condition d'obtenir une couverture vaccinale élevée (80 %) chez les nourrissons de 12 à 18 mois et dans la population ciblée pour le rattrapage d'au moins 50 %. Si on veut obtenir rapidement une immunité de groupe, ces couvertures vaccinales doivent être obtenues rapidement comme l'ont montré les différents pays qui ont utilisé ces stratégies.

J. Gaudelus¹, L. De Pontual¹, E. Grimprel²

¹service de pédiatrie, chu jean verdier, 93140 bondy, université paris XIII2

²service de pédiatrie, chu armand trousseau, 75012 paris, université paris VI

RÉFÉRENCES

1. Avis relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre Méningocoque C (Comité Technique des Vaccinations du 3 octobre 2002, Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France du 15 novembre 2002)
2. Levy-Bruhl D, Parent du Chatelet I. DMI-InVS
3. Levy C, Taha M-K, Weill-Olivier C et al. Caractéristiques des méningites à Méningocoque de l'enfant en France. Arch Pediatr 2008, 15, S105-S110
4. Trotter CL, Ramsay ME, Gray S, Fox A, Kaczmarski E. No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroupe C conjugate vaccines in England and Wales. Lancet Infect Dis 2006, 6, 616-7. Author reply 617-8
5. Perez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Cisterna R. Positive effect of meningococcal C vaccination on serogroup replacement in Neisseria meningitidis. Lancet 2002, 360, 953.
6. Uriam J, Zhang Q, Li Y et al. A generic mechanism in Neisseria meningitidis for enhanced resistance against bactericidal antibodies. J Exp Med 2008, 205, 1423-34

7. Richmond P, Barrow R, Findlow J et al. Ability of three different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunological memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001, 183, 160-163
8. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine four years after introduction. *Lancet* 2004, 364-36
9. Larrauri A, Cano R, Garcia M, De Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005, 23, 4097-4100
10. De Wals P, Deceuninck G, Boollianne W et al. Serogroup C meningococcal conjugate vaccine effectiveness of a mass immunization campaign using. *JAMA* 2004, 292, 2491-2494
11. De Wals P. Meningococcal C vaccines : the Canadian experience. *Pediatr Infect Dis J* 2004, 23, S₂₈₀-S₂₈₄
12. De Greef S, De Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, Van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25 (January 2006)
13. Trotter CL, Borrow R, Findlow J et al. Seroprevalence of antibodies against serogroup C meningococci in England in the post-vaccination era. *Clin Vaccin Immunol* 2008, 15 (11), 1694-98
14. Dervaux B, Lenne X, Van Cauteren D, Parent I, Levy-Bruhl D. Analyse coût/efficacité de la vaccination contre les infections invasives à Méningocoques de type C (IIM C). Rapport du groupe de travail du CTV.
15. Avis du HCSP relatif à la vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérotype C (2009)