Vaccination méningococcique universelle:

peut-elle éviter le traitement post-exposition ?

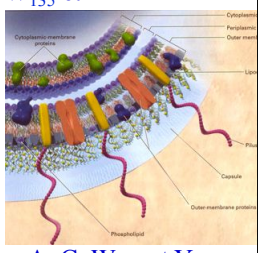
Bernard Vaudaux
Unité d'infectiologie pédiatrique et vaccinologie, CHUV & HEL, Lausanne

2 septembre 2014

Trois formulations différentes de vaccin

Formulation «polysaccharide pur»: contre groupes A, C, W_{135} et Y

Mencevax® ACWY



Formulation «protéine»: contre groupe B

Bexsero®

Formulation «polysaccharide conjugué»: contre groupes A, C, W_{135} et Y

Menveo®

Principe de la conjugaison

Attacher au polysaccharide une protéine (familière au système immunitaire) de sorte que les lymphocytes T puissent entrer en action.

Protéines couramment utilisées:	toxoïde T
	toxoïde D
	CRM 197

Qualités requises pour que la vaccination méningococcique rende superflu un traitement post-exposition ?

Quatre qualités sont nécessaires

N°1 Protéger contre toutes les souches de tous les sérogroupes

N°2 Protéger contre la maladie invasive

N°3 Protéger contre le portage

N°4 Assurer immunité protectrice en permanence

Protéger contre toutes les souches de tous les groupes

Formulation	Sérogroupe(s) concerné(s)	Mécanisme de protection	Couverture des souches
Polysaccharide pur	A, C, W_{135} et Y	Anticorps dirigé contre le polysaccharide de surface commun à toutes les souches d'un groupe donné	~100%
Polysaccharide conjugué			
Protéine	B	Anticorps dirigés contre le plus petit nombre de proteines de surface communes au plus grand nombre de souches observées en clinique	GR 89% [1] UK 88% [2] EU 73-87% [3] N 70% [4] CDN 66% [5]

[1]Tzanakaki G & al. BMC Microbiol 2014; 14: 111-8
[2]Frosi G & al. Vaccine 2013; 31: 4968-74
[3]Vogel U & al. Lancet Infect Dis 2013; 13: 416
[4]Holst J & al. Vaccine 2014; 32; 2722-31
[5]Bettinger JA & al. Vaccine 2013; 32: 124-30

Importance relative du méningocoque B

Australie	>80%
Europe	>70%
Canada, Amérique du sud (sauf Brésil)	≥50%
USA	~30%
Brésil	~20%
Afrique, Chine, Russie	~2%

Protéger contre la maladie invasive

Formulation	Protection contre maladie invasive
Polysaccharide pur	Oui
Polysaccharide conjugué	
Protéine	

(1) Démonstration par contrôle d'épidémies

Vaccins polysaccharidiques purs

➢ Italie 1987[1]:

Vaccination des recrues avec un vaccin méningococcique C

	Nb subjects	Incidence/10^5	
Vaccinés	150'000	0.7	EV = 91%
Non vaccinés	150'000	8.0	

➢ Québec 1993[2]:

Vaccination de masse des sujets <20 ans avec un vaccin méningococcique C

	1990-1992	1993-1998
Incidence groupe C/10^5	1.4	0.3
Incidence autres groupes/10^5	0.7	0.7

[1]Biselli R & al. Vaccine 1993; 11: 578-81 [2]De Wals P & al. JAMA 2002; 285: 177-81

Vaccins conjugués C

Pays / Date		Programme vaccination		Diminution incidence	
		Routine	Rattrapage	Dans pop. ciblée par vaccination	
Angleterre/Pays de Galles	1999	3 doses avant 6 mois	<18 ans	>80%	Trotter C & al. Commun Dis Public Health 2002; 5: 220-5
Catalogne	2000		<6 ans	100%	Salleras & al. Vaccine 2003; 21: 729-33
Espagne	2000		<6 ans	94%	Larrauri A & al. Vaccine 2005; 23: 4097-100
Islande	2002	3 + 5 + 12 mois		*Significant*	Snaebjarnardottir K & al. Scand J Infect Dis 2013; 45: 819-24
Pays-Bas	2001	14 mois	<18 ans	100%	Kaaijk P & al. BMC Infect Dis 2012; 12: 35 De Greff SC & al. PIDJ 2006; 25: 79-80
Toscane	2005	13 mois	<6 ans	Elimination	Bechini A & al. Vaccine 2012; 30: 6396-401
Province du Québec	2002	14 mois	12 ans	Elimination	Gilca R & al. PLoS One 2012; 7(11): e506559 doi: 10.1371 De Wals P & al. PIDJ 2011; 7: 566-9

Protéger contre la maladie invasive

Formulation	Protection contre maladie invasive
Polysaccharide pur	
Polysaccharide conjugué	Oui
Protéine	

(2) Démonstration par immunogénicité

Vaccin conjugué 4-valent *Menveo*®

Age	Nbe doses	Immunogénicité	
Nourisson	2 doses (6 + 12 mois)	% séroprotection: - Groupe A 85% - Autres groupes 100%	Halperin SA & al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29: 259-67
2-10 ans	1 dose	% séroprotection: - Groupe A & C >80% - Groupes W & Y >90%	Black S & al. Vaccine 2010; 8: 657-63
Age	**Nbe doses**	**Immunogénicité comparée avec vaccin polysaccharidique pur**	
11-17 ans	1 dose	% séroprotection supérieur groupes C, W & Y % séroprotection non inférieur groupe A	Jackson LA & al. PIDJ 2009; 28: 86-91
55-56 ans	1 dose		Stamboulian D & al Int J Infect Dis 2010; 14: e868-72
Age	**Nbe doses**	**Immunogénicité comparée avec vaccin conjugué Menactra®**	
11-18 ans	1 dose	% séroprotection supérieur tous groupes	Jackson LA & al. Clin Infect Dis 2009; 49: e1-10
19-55 ans	1 dose	% séroprotection supérieur groupes C, W & Y % séroprotection non inférieur groupe A	Reisinger KS & al. Clin Vaccine Immunol 2009; 16: 1810-5

Vaccin protéinique *Bexsero*®

Age	Nbe doses	Immunogénicité	
Nourisson	3 doses (2 + 3 + 4 mois)	% séroprotection contre souches testées >90% Aucune interférence avec vaccinations routine Evidence de priming	Gossger N & al. JAMA 2012; 307: 573-82 Findlow J & al. Clin Infect Dis 2010; 51: 1127-37 Vesikari T & al. Lancet 2013; 881: 825-35
	4 doses (2 + 3 + 4 + 12 mois)		Snape MD & al. CAMJ 2013; 185: e715-24 Snape MD & al. PIDJ 2013; 32: 1116-21
	4 doses (2 + 4 + 6 + 12 mois)		
11 - 17 ans	3 doses (T0 + T 1 + T6 mois)	% séroprotection contre souches testées 99%	Santaloya ME & al. Lancet 2012; 379: 617-24
18-50 ans	3 doses (T0 + T 2 + T6 mois)	% séroprotection contre souches testées >90%	Kimura A & al. Clin Vaccine Immunol 2011; 18: 483-6 Toneatto D & al. Hum Vaccin 2011; 7: 646-53

Protéger contre le portage

Formulation	Protection contre portage
Polysaccharide pur	Non (ou tellement brièvement.....)
Polysaccharide conjugué	Oui pour groupe C ??? pour autres groupes mais vraisemblable
Protéine	Oui mais limité

Démonstration « négative »

Clin Vaccine Immunol. 2013 Jan;20(1):66-8. doi: 10.1128/CVI.00314-12. Epub 2012 Nov 7.
Acquisition of meningococcal serogroup W-135 carriage in Turkish Hajj pilgrims who had received the quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine.
Ceyhan M[1], Celik M, Demir ET, Gurbuz V, Aycan AE, Unal S

Conclusion: This study illustrates the acquisition of meningococcal carriage, predominantly of serogroup W-135 by pilgrims attending the Hajj, and the transmission of this carriage to their family members on their return, explaining the source of W-135 meningococcal disease in Turkey.

Démonstration « positive »

Pays / Date		Programme vaccination		Diminution incidence	
		Routine	Rattrapage	Hors pop. ciblée par vaccination	
Angleterre/Pays de Galles	1999	3 doses avant 6 mois	<18 ans	Oui	Ramsay ME & al. BMJ 2003; 326: 365-6 Trotter C & al. Lancet 2004; 364: 365-7
Toscane	2005	13 mois	<6 ans	Oui	Bechini A & al. Vaccine 2012; 30: 6396-401
Province du Québec	2002	14 mois	12 ans	Oui	De Wals P & al. PIDJ 2011; 7: 566-9

Démonstration « partielle »

Aucun effet (vaccins mono-souche)

Boslego J & al. Vaccine 1995; 13: 821-9	Chili
Bjune G & al. Lancet 1992; 340: 315	Norvège
Perkins BA & al. J Infect Dis 1998; 177: 683-92	Islande

Effet limité

JCVI statement on use of Bexsero® in the UK 2014	<30%
Delbos V & al. Vaccine 2013; 31: 4416-20	Normandie

Assurer immunité protectrice en permanence

Pourquoi en permanence ?

On ne peut pas compter sur la réactivation de l'immunité mémoire du fait que le délai de réponse (4-5 jours) possiblement plus long que la durée l'incubation

Or, au moment de l'exposition, il faut:

- Suffisamment d'anticorps en circulation pour prévenir la maladie

et

- Suffisamment d'anticorps à la surface de la muqueuse pour prévenir le portage

→ Entretien périodique de l'immunité est indispensable !

Entretien périodique envisageable avec un vaccin polysaccharidique pur ?

Périodicité requise pour les rappels: ~5 ans

Durée de l'effet protecteur (Québec 1993):

	Efficacité
1993-1994:	65%
1995-1998:	0%

De Wals P & al. JAMA 2002; 285: 177-81

Entretien de l'immunité: impossible !!!

Deux groupes d'adultes recevant 2 doses de vaccin à intervalle égal

	Groupe I	Groupe II
Dose N°1	Placebo	Men C
Dose N°2	Men C	Men C
Moy géom taux après dose N°1	0	90
Moy géom taux après dose N°2	90	8
Proportion atteignant corrélat de protection	73%	20%

Granoff D & al. J Infect Dis 1998; 178: 870-4

Phénomène de tolérance immune

Réponse à un antigène polysaccharidique

1er contact — 2ème contact

Entretien périodique envisageable avec un vaccin polysaccharidique conjugué ou protéinique ?

Périodicité requise pour les rappels: 5-10 ans — Entretien de l'immunité: possible

Durée de l'effet protecteur:

- Vaccin conjugué groupes $ACW_{135}Y$: ≤5 ans
- Vaccin protéinique groupe B: ~10 ans ?

Vaccin conjugué groupes $ACW_{135}Y$

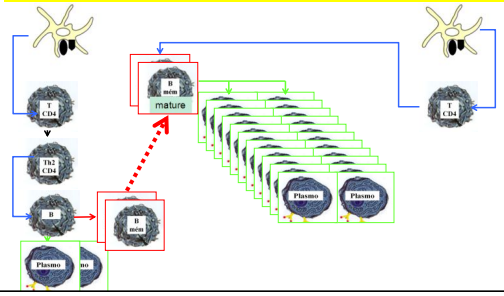
Vaccin protéinique groupe B

Mise en évidence du phénomène de « priming »

Preuve de la mise en route de l'immunité mémoire

Réponse à un antigène conjugué ou protéinique

1er contact — 2ème contact



Assurer immunité protectrice en permanence

Formulation	Capacité théorique d'entretenir l'immunité protectrice à un haut niveau par des rappels vaccinaux périodiques
Polysaccharide pur	Non car risque de tolérance immune avec répétition des vaccins Antigènes polysaccharidiques purs n'induisent pas l'immunité mémoire
Polysaccharide conjugué	Oui car les antigènes polysaccharidiques conjugués induisent l'immunité mémoire Périodicité des rappels: 5 ans
Protéine	Oui car les antigènes protéiniques induisent l'immunité mémoire Périodicité prévisible des rappels: ~10 ans

La vaccination méningococcique universelle peut-elle éviter le traitement post-exposition ?

	Qualité N°1 Protéger contre toutes les souches de tous les sérogroupes	Qualité N°2 Assurer l'immunité protectrice contre la maladie invasive	Qualité N°3 Assurer l'immunité protectrice contre le portage	Qualité N°4 Assurer l'immunité protectrice en permanence	Prix (Euro)
Polysaccharide pur	Possible	Possible	Impossible	Impossible	
Polysaccharide conjugué			Possible	Possible	~50.00
Protéine	Pas partout possible		Peut-être possible (effet limité)	Posible	~90.00

- Exclusivement avec utilisation conjointe du vaccin conjugué ACWY (Menveo®) et du vaccin protéinique B (Bexsero®)
- Au prix de rappels fréquents (5 ans / 10 ans)
- Au prix d'un rapport coût/utilité exorbitant

L'utilisation conjointe de *Menveo*® et *Bexsero*® est-elle possible ?

- Adultes avec exposition professionnelle (D & I)
- *Bexsero*® 3 doses + *Menveo*® 1 dose (séquentiellement)
- Réponse immune à l'issue de la vaccination:
  - A,C,W,Y
  - B

  } Résultats en tous points comparables

Kimura A & al. Clin Vaccine Immunol 2011; 18: 483-6