

Epidémies de méningite à méningocoques : choisir le vaccin méningococcique adapté.

Médecin chef des services Pierre NICOLAS
Unité du méningocoque, centre collaborateur OMS
IMTSSA Marseille



Introduction

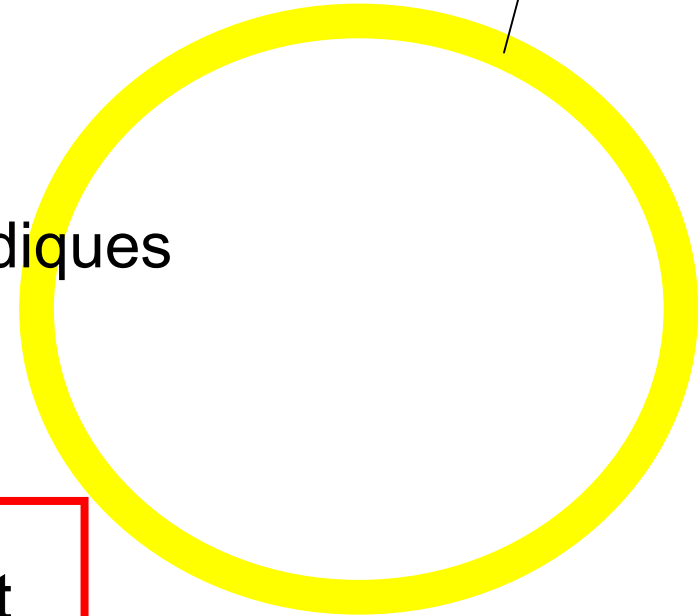
- Les méningites à méningocoques se présentent sous des aspects épidémiologiques variés :
 - endémosporadicité
 - vague hyperendémique
 - épidémie

Pour analyser la situation

- surveillance épidémiologique
- caractérisation de *Neisseria meningitidis*
grâce aux différents composants de la bactérie,
permettant de savoir à qui on a affaire.

Caractérisation des méningocoques: le groupe

Polyosides
groupes **A, B, C, W135, Y**



- polyosides capsulaires

- diagnostic

- prophylaxie

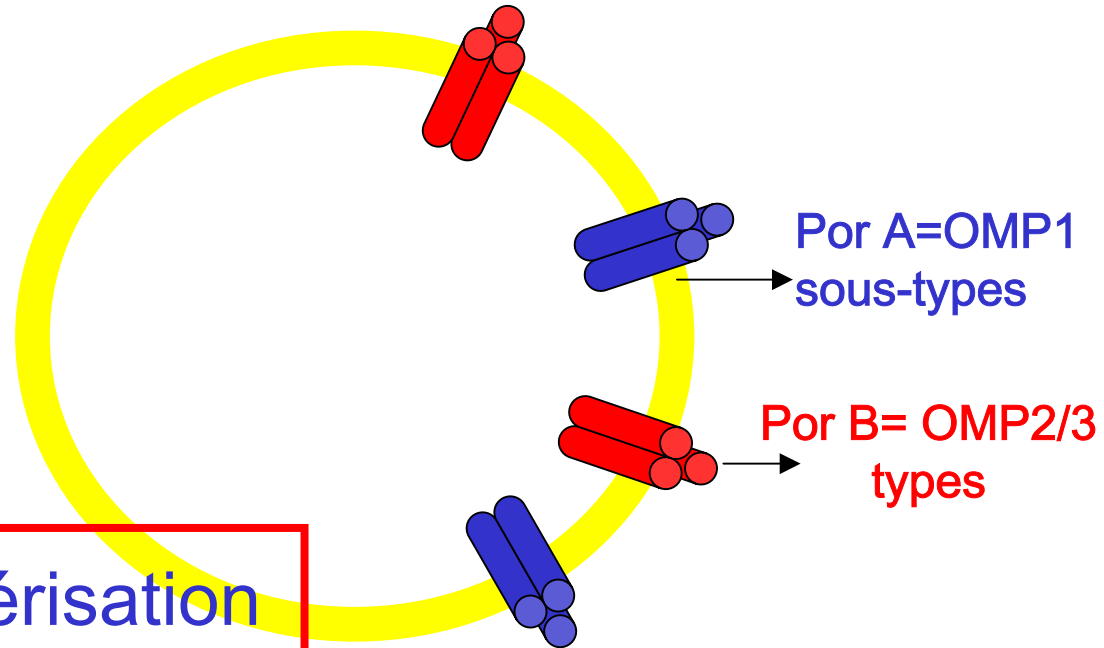
- Vaccins polysaccharidiques

- A, C, W135, Y**

le groupe est insuffisant
pour une caractérisation
précise

Caractérisation des méningocoques le type et le sous-type

- Protéines de membrane externe
 - Por A
 - Por B



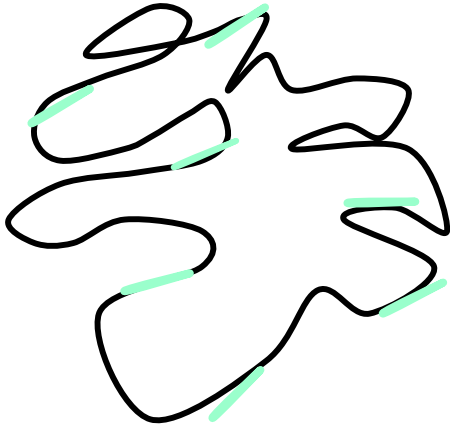
Précisent la caractérisation

A:4:P1.9

W135:2a:P1.5,2

Protéines de sous-type induisent
des anticorps protecteurs anti OMP1 ou P1.

Caractérisation des méningocoques le Séquences Type (ST)



- séquences de 7 loci, partie interne de 7 gènes conservés donne le Séquence Type
- Technique des Séquences de loci multiples ou MLST
- Les séquence types proches sont regroupés en complexes de STs

site internet:

<http://pubmlst.org/neisseria/>

Query: Locus | Multiple Locus | Batch Locus | BLAST | Profile | Batch Profile | ST | Search

PubMLST Download: Alleles | Profiles | Traces
Links: Contents | Home | Options | PUBMLST.org | microbial software | User guide

MLST Allelic Profile Query

Neisseria

Please enter your allelic profile below:

abcZ	adi_	aroE	fumC	gdh_	pdhC	pgm_
1	1	2	1	3	2	19

Type of search: Exact or nearest match

Order by: st

Display 100 records per page



Query: Locus | Multiple Locus | Batch Locus | BLAST | Profile | Batch Profile | ST | Search

PubMLST Download: Alleles | Profiles | Traces
Links: Contents | Home | Options | PUBMLST.org | microbial software | User guide

MLST Allelic Profile Query

Neisseria

Your sequence type: 7

1 record returned.

st	abcZ	adi_	aroE	fumC	gdh_	pdhC	pgm_	stname_complex
7	1	1	2	1	3	2	19	ST-6-complex/subgroup III

A:4:P1.9 ST-5 ou ST-7

W135:2a:P1.5,2 ST-11

C:2a:P1.5,2 ST-11

B:4:P1.7-2,4 ST-41/44

Les épidémies, les vagues hyperendémiques,

=

émergence d'une souche caractérisée par son
groupe, type/sous-type, Séquence Type

vague hyperendémique:

Elles débutent lentement et donnent des taux d'incidence élevés qui persisteront plusieurs années voire dizaines d'années, elles sont dues à des souches du groupe B

1. **Norvège**, méningocoque **B:15:P1.7,16** du complexe **ST-32** avec **8,3 /100.000 en 1983**
2. **Nouvelle-Zélande** **B:4:P1.7-2, 4** du complexe **ST-41/44** qui représente 80 à 92 % des souches
 - 1991: 53 cas
 - 2002: **557 cas 15 cas/ 100000 h / an**
 - depuis 1991, 4752 cas excédant de 4140 ce qui était prévu

Vaccins contre les méningocoques « B » des vagues hyperendémiques

- Polysaccharide B peu immunogène: réactivité croisée avec molécules d'adhésion des cellules neurologiques embryonnaires.
- Vésicules de membrane externe (OMV) =
vésicules qui contiennent plusieurs classes d'OMP et du LPS
la réponse recherchée est contre OMP1 ou contre le sous type
 - B:15:P1.7,16 en Norvège efficace à 57% chez les enfants de 12-16 ans pendant 2,5 années
 - B:4:P1.7-2, 4 MeNZB™ en Nouvelle Zélande,

vaccins spécifiques de la souche

Vague hyperendémique en Nouvelle Zélande

Vaccin OMV MeNZB™

- vaccination des moins de 20 ans
 - 3 doses à 6 semaines d'intervalle
 - une 4^e dose à l'âge de 10 mois
- 3,025,277 doses de MeNZB™ distribuées au 30 avril 2006
- 1^o Résultats donnés par ministère santé efficacité 80%
 - Entre juillet 2004 et octobre 2006 187 cas
 - 158 chez les non vaccinés et 29 chez les vaccinés
 - Depuis janvier 2006
 - 19 cas / 1 million d'enfants vaccinés
 - 15 cas / 200000 enfants non vaccinés

épidémies

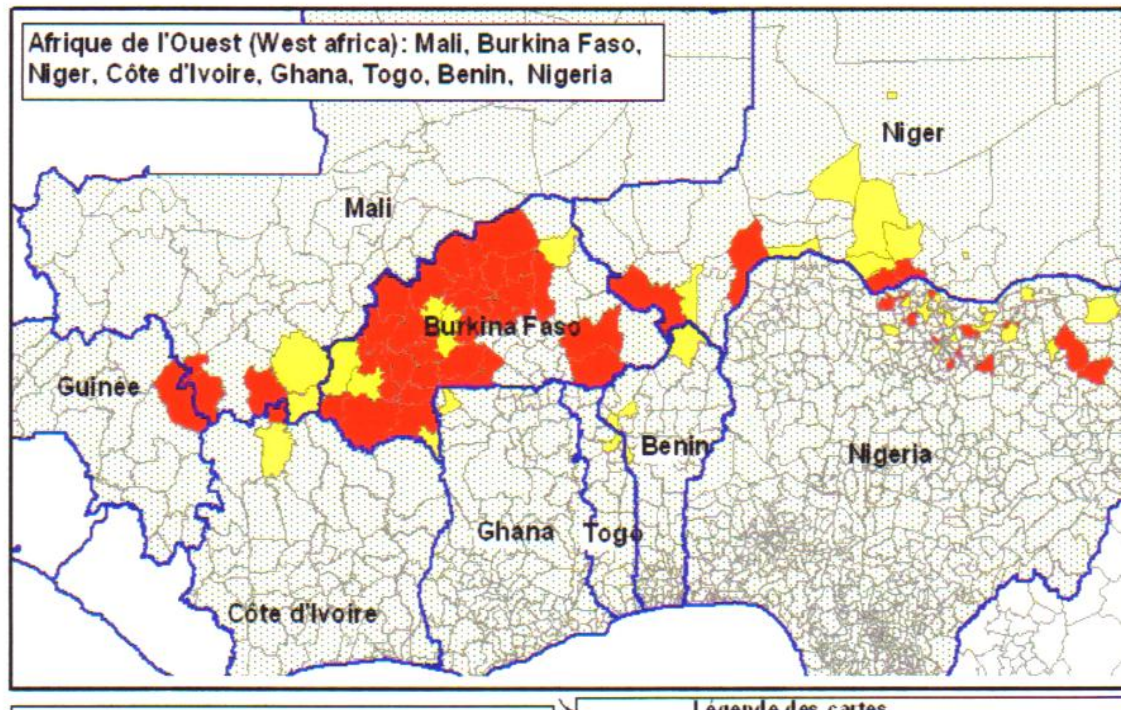
- sont explosives et durent quelques mois ou années, dues à des méningocoques des groupes C, A et W135.
- Ceinture africaine de la méningite:
 - Pendant la saison sèche entre décembre et mai augmentation du nombre des cas tous les ans
 - importantes épidémies tous les 5-10 ans
 - W135:2a:P1.5,2 complexe ST-11
 - A:4:P1.9 complexe ST-5



pays de la ceinture de la méningite

la surveillance épidémiologique et de laboratoire, les seuils d'alerte

- **Figure 2 : Cartographie récapitulative des taux d'attaque cumulés de la Méningite, Semaine 01 – 35, 2006**
(Représentation basée sur les taux d'attaque hebdomadaires les plus élevés par district au cours de l'année)
Recapitulative map of cumulative Meningitis attack rates at week 01 - 35, 2006
(Mapping based on weekly highest attack rates by district during the year)



Épidémies des pays de la ceinture de la méningite

les vaccins polysaccharidiques

Vaccin AC PS stocks mondiaux importants

- Vaccin méningococcique A+C ® Sanofi Pasteur AC
- AC vax ® GSK AC

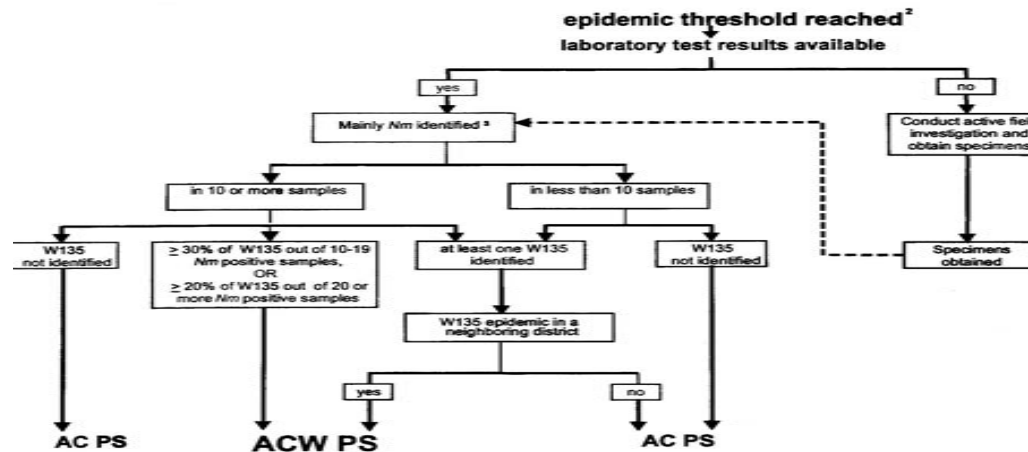
Vaccin trivalent ACW PS stocks très faibles

- Trivalent ACW vaccine ® (GSK) 2002,
- vaccin qui obtient une licence en Belgique (janvier 2003),
- 1 € la dose (financé par l'OMS),
- Fabrication de 6 millions de doses dès 2004

- efficaces contre les méningocoques des groupes correspondants
- **vaccins T-indépendants**, pas de booster lors d'une revaccination
- Protection en 7-10 jours qui dure 3-4 ans chez les adultes
- réponse insuffisante avant âge de 2-3 ans

En raison de quantités insuffisantes il faut choisir le vaccin

III. Decisional Tree for the Use of ACW Trivalent Polysaccharide (PS) Vaccine in the African Meningitis Belt Countries



² Epidemic threshold

- Population greater than 30 000: an incidence of 15 cases per 100 000 inhabitants per week, in 1 week. However, when the epidemic risk is high (no epidemic for 3 years or alert threshold crossed early in the dry season), the recommended epidemic threshold is 10 cases per 100 000 inhabitants per week, in 1 week (see reference article for more details).
- Population less than 30 000: 5 cases in 1 week or doubling of the number of cases over a 3-week period (other situations must be evaluated in a case by case basis according to the epidemic risk).
- For operational purposes, when an epidemic is confirmed in a neighbouring area, the alert threshold also serves as the epidemic threshold.

Detecting meningococcal meningitis epidemics in highly endemic African countries, *Weekly Epidemiological Record*, 2000, 75:306-309, <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2000/wer7538.pdf>.

³ Ideally the samples should be obtained within two weeks of when the epidemic threshold was crossed

Distribués par l'ICG (International Coordinating Group)

Vaccination réactive entre 2 et 30 ans, des zones épidémiques et des zones en alerte limitrophes

Epidémie de méningite du groupe C au Royaume Uni

- Royaume Uni augmentation du nombre des méningites du groupe C dans les années 90 (400- 600 cas/an)
- Complexe clonal C:2a:P1.5,2 ST-11 (ET-15)

Vaccins Polysaccharidiques Conjugués

- Conjugués à des protéines diphtérique ou tétanique
 - Meningitec ® Wyeth (C-CRM 197)
 - Menjugatekit ® Chiron (C-CRM 197)
 - NeisVac-C ® ID Baxter (C-anatoxine T)
 - Meninvact ® Sanofi Pasteur MSD (C-CRM 197)
- ce sont des vaccins T dépendants avec réponse anamnestic lors des revaccinations
- Qui peuvent être utilisés dès l'âge de 2 mois

Epidémie de méningite du groupe C au Royaume Uni

Vaccin C-conjugué

- A partir de 1999 vaccination des <20 ans avec **le vaccin C conjugué**
- puis étendu aux 20-24 ans en 2002
 - 3 doses chez les enfants 2, 3 et 4 mois
 - 2 doses enfants 5-11 mois si non inclus dans la première vague de vaccination
 - 1 dose pour les 1-17 ans puis 24 ans
- Efficacité de 87 à 98 %

Epidémie de méningite du groupe C au Royaume Uni

Vaccin C-conjugué

- Diminution des cas de méningite C :
 - 634 /1683 cas de C avant
 - 197 /1237 en 2001,
 - 86,7% de réduction de l'incidence des infections du groupe C dans le groupe cible entre 1999 et 2001 avec diminution des décès de 67 à 5.
 - immunité de groupe chez les non vaccinés, diminution de 34% à (9-14 ans) à 61% chez les 15-17 ans
- Diminution du portage de 66% des souches C

Epidémie de méningite du groupe C au Royaume Uni

Vaccin C-conjugué

- Crainte remplacement par d'autres méningocoques occupant la niche:
 - Stabilité des B : 951 en 1999
 - 902 en 2001,
- Le switch?
 - Réduction des C ST-11 pas d'augmentation de B ST-11 au RU (données EMGM 2007)
 - Par contre en Espagne augmentation du nombre des cas B:2a:P1.5 ST-11 clone qui s'est étendu dans différentes régions de l'Espagne (données EMGM 2007)
- Il faut surveiller +++

Conclusions

- Il existe des vaccins adaptés aux différentes situations épidémiologiques.
 - Vaccins OMV, protéiques à façon, dans les vagues hyperendémiques due à des Nm B
 - Vaccins PS C conjugués lors de l'épidémies au Royaume Uni
 - Vaccins PS AC, ou trivalent ACW dans les épidémies Africaines

Conclusions

- Grand espoir du **vaccin A conjugué** pour l' Afrique sahélienne
 - Début en 2001 le Meningitis Vaccine Project (MVP) Partenariat OMS et PATH
 - vaccination de masse des pays de la ceinture qui doit débuter en 2008-2009
 - Les 1^o résultats sont très encourageants
 - Espoir d'éradiquer les épidémies de la ceinture

Conclusions

- Futur: **vaccinologie réverse**
 - A partir de la séquence complète méningocoque B étude de 600 protéines
 - recherche d'antigènes protéiques communs aux méningocoques groupe B (Novartis Vaccines)
 - sélection 5 antigènes et selon l'adjuvant utilisé efficacité contre 78 à 95% des méningocoques B
 - Ce vaccin sera-t-il efficace chez l'homme?