

Recommandations de vaccination contre les méningocoques pour les personnes à risque accru d'infection invasive et d'exposition : utilisation d'un vaccin quadrivalent conjugué également lors de rappels

Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Etat mars 2015

Une expérience toujours plus étendue concernant l'utilisation des vaccins conjugués quadrivalents contre les méningocoques (MCV-ACWY) confirme leur sécurité et une immunogénicité supérieure par comparaison aux vaccins polysaccharidiques quadrivalents (MPV-ACWY). Sur la base des données disponibles, l'OFSP et la CFV maintiennent pour les groupes à risque la recommandation d'utiliser le vaccin MCV-ACWY en primovaccination et, en cas de risque persistant, le recommandent également pour les rappels à la place du vaccin MPV-ACWY.

INTRODUCTION

Pour les groupes présentant un risque accru d'infection invasive à méningocoques et d'exposition (voir encadré), une protection vaccinale contre les méningocoques la plus large et efficace possible est souhaitée [1–4].

En Suisse, les vaccins contre les méningocoques comprennent : trois vaccins conjugués contre le groupe C (MCV-C : Meningitec[®], Menjugate[®] et NeisVac-C[®] autorisés à partir de l'âge de 2 mois), un vaccin quadrivalent polysaccharidique (non-conjugué) contre les groupes A, C, W et Y (MPV-ACWY, Mencevax[®] autorisé à partir de

l'âge de 2 ans) et un vaccin quadrivalent conjugué (MCV-ACWY, Menveo[®], autorisé à partir de l'âge de 2 ans).

La protection offerte par les différents vaccins contre les méningocoques est limitée par la durée de protection de quelques années, et par le phénomène d'hyporéponse immunologique lié à l'application répétée de vaccins polysaccharidiques. Les caractéristiques des vaccins et leur disponibilité sur le marché sont donc déterminantes pour le choix des schémas vaccinaux.

Les vaccins polysaccharidiques ont été les premiers vaccins disponibles sur le marché au début des années 1980. Ces vaccins avaient

comme caractéristiques de ne pas être efficaces avant l'âge de 2 ans et de ne pas entraîner une mémoire immunologique, ni de protection contre le portage naso-pharyngé ; toutefois ils ont été pendant longtemps les seuls disponibles. Aussi en 2001, l'introduction des premiers vaccins conjugués monovalents spécifiques au sérotype C (MCV-C) ont permis un réel progrès. Grâce à la présence d'une protéine de conjugaison, ils induisent une réponse immunitaire dépendante des cellules T, y compris chez les nourrissons, ce qui permet non seulement de protéger ces derniers, mais aussi d'obtenir une mémoire immunologique. La vaccination a ainsi pu être recommandée aux groupes à risque, y compris aux enfants de moins de deux ans, complétée par une dose de vaccin polysaccharidique quadrivalent MPV-ACWY afin d'étendre la protection aux autres sérotypes lors de la primovaccination, suivie en cas de risque persistant, de rappels avec ce dernier tous les 3 ans [1]. Depuis 2005 la vaccination complémentaire avec MCV-C est recommandée aussi pour les enfants de 12 à 15 mois et les jeunes de 11 à 15 ans en bonne santé [2, 5].

En août 2011, un vaccin conjugué quadrivalent a été mis sur le marché en Suisse (MCV-ACWY ; Menveo[®]) avec une autorisation à partir de l'âge de 11 ans. L'OFSP et la CFV ont alors introduit ce vaccin dans les recommandations de vaccination contre les méningocoques pour la primovaccination des groupes à risque accru d'infection à méningocoques à partir de l'âge d'un an [3]. En cas de risque persistant, ces recommandations ont maintenu le vaccin polysaccharidique quadrivalent MPV-ACWY pour les rappels, mais à intervalles de 5 ans au lieu de 3 [3]. En effet le phénomène d'hyporéponse immunologique avait déjà pu être observé avec une application répétée de vaccins polysaccharidiques à un intervalle inférieur à 3 ans, mais encore peu de données sur la durée de persistance de l'immunité confé-

Personnes à risque accru d'infection invasive à méningocoques (facteurs de risque) :

- Déficits en facteurs terminaux du complément ;
- Déficits en facteurs de la voie alterne du complément ;
- Coagulopathies liées à un déficit homozygote en protéine S ou C ;
- Asplénie fonctionnelle ou anatomique ;
- Troubles immunologiques impliquant un défaut de réponse immunitaire aux polysaccharidiques ;
- Déficit en lectine liant le mannose.

Personnes à risque accru d'exposition aux méningocoques :

- Personnel de laboratoire travaillant avec des méningocoques ;
- Personnes en contact étroit avec une personne souffrant d'une maladie invasive à méningocoques (vaccination post-expositionnelle) ;
- Recrues ;
- Voyageurs en zones d'endémie (durée du voyage > 1 mois) ou d'épidémie (même courts séjours).

rée par les nouveaux vaccins conjugués quadrivalents étaient disponibles [6–8].

Depuis 2012 le vaccin MCV-ACWY a été introduit sur la liste des spécialités remboursées par l'assurance obligatoire des soins. En août 2014, sur la base des données de sécurité et d'efficacité, son autorisation a été étendue à partir de l'âge de 2 ans au lieu de 11. En outre, les mécanismes d'hyporéponse immunologique des vaccins polysaccharidiques ont pu être étudiés de façon plus détaillée et des données sur la durée de protection des vaccins quadrivalents conjugués à plus long terme ont été collectées (résultats résumés aux chapitres *hyporéponse immunologique et durée de protection*) [9–12]. Ces développements motivent une mise à jour des schémas de vaccination pour les groupes à risque (voir chapitre *mise à jour des recommandations et nouveaux schémas pour les groupes à risques*).

HYPORÉPONSE IMMUNOLOGIQUE

On parle d'hyporéponse immunologique lorsque l'administration d'une nouvelle dose de vaccin contre le même agent pathogène est moins efficace que la précédente. Initialement, cette diminution d'efficacité a été observée lors de l'application répétée des vaccins polysaccharidiques monovalents contre le séro-groupe C (MPV-C) : indépendamment du groupe d'âge les titres SBA¹ [13] mesurés sont plus bas après un rappel qu'après la première vaccination, ce phénomène s'accroissant de plus en plus à chaque rappel supplémentaire [6–8].

Un modèle animal a permis d'étudier ce phénomène et de mettre en évidence les mécanismes sous-jacents [9] : le nombre total des lymphocytes B spécifiques mémoires à un séro-groupe donné diminue à chaque application des vaccins polysaccharidiques. Ces cellules sont donc éliminées, sans être remplacées. Les résultats de cette étude ont mis en évidence que la primovaccination avec MCV-C (vaccin conjugué mo-

novalent contre le séro-groupe C) chez les souris n'a donc pas évité le phénomène d'hyporéponse, lors de l'administration ultérieure d'une dose de vaccin MPV-C. Le phénomène est cumulatif puisque, après deux rappels les SBA¹ sont plus bas qu'après un seul, les stocks de cellules spécifiques B diminuent à chaque fois [9].

Chez l'être humain, ces mécanismes ont été indirectement démontrés en mesurant les SBA¹ : des enfants vaccinés en primovaccination avec un vaccin conjugué bivalent contre les séro-groupe A et C (MCV-AC) atteignent des titres SBA¹ six fois moins élevés après deux rappels de vaccin bivalent polysaccharidique (MPV-AC), administrés à l'âge de 2 et 5 ans, par comparaison à ceux qui ont reçu un seul rappel MPV-AC (à 5 ans) et tous ont des titres plus bas que ceux atteints après une seule vaccination MCV-AC sans rappel ultérieur [14, 15]. De plus, après vaccination avec un vaccin conjugué, les titres SBA¹ mesurés sont toujours moins élevés dans les groupes qui ont précédemment reçu une ou plusieurs doses de vaccin polysaccharidique par rapport aux groupes qui n'ont reçu aucune vaccination avec vaccin polysaccharidique contre les méningocoques, que ce soit avec des vaccins monovalent, bivalent ou quadrivalent, et dans les différentes tranches d'âge [7, 16–23]. Ces résultats montrent que le phénomène d'hyporéponse n'est pas complètement réversible par une vaccination de rappel avec le vaccin conjugué (selon les intervalles). Afin d'obtenir une meilleure réponse immunologique (des titres SBA¹ plus élevés), les études disponibles suggèrent qu'il est préférable d'attendre une année après la dernière dose de vaccin polysaccharidique, pour vacciner avec un vaccin conjugué [18, 24].

En conclusion, une primovaccination avec un vaccin conjugué ne prévient pas le phénomène de l'hyporéponse induit par les vaccins polysaccharidiques. En outre ce phénomène est cumulatif par des vaccinations répétées avec des vaccins polysaccharidiques. C'est pourquoi, il est également recommandé d'effectuer les rappels avec un vaccin conjugué. Les vaccins polysaccharidiques ne sont plus

recommandés dans le plan de vaccination suisse.

DURÉE DE PROTECTION

Grâce aux études de suivi chez les adolescents vaccinés avec MCV-ACWY ou MPV-ACWY, la persistance d'anticorps bactéricides (SBA¹) [25] jusqu'à 5 ans après leur primovaccination a pu être observée [10–12]. La proportion des jeunes (11–18 ans, environ 3'500 sujets) avec un titre SBA¹ $\geq 1:8$ est de 78 % à 94 % selon le séro-groupe (en moyenne A: 78 %, C: 87 %, W: 94 %, Y: 87 %) un mois après la première dose de vaccin conjugué, et de 47 % à 83 % (A: 47 %, C: 60 %, W: 83 %, Y: 80 %) un mois après la première dose de vaccin polysaccharidique. Ces études montrent que de titres SBA¹ $\geq 1:8$ pour les séro-groupe CWY persistent après 5 ans chez une plus grande proportion de vaccinés avec le vaccin conjugué par rapport au polysaccharidique, la différence étant significative pour C et Y [10]. Elles mettent aussi en évidence que même avec des vaccins conjugués les corrélats de protection¹ diminuent avec le temps : à partir de 21 mois après la vaccination une proportion significative des jeunes n'a plus les titres SBA¹ $\geq 1:8$ (voir Tableau 2). Par contre, l'effet d'un rappel après cinq ans de nouveau avec un vaccin conjugué montre une réponse en titres d'anticorps SBA¹ $\geq 1:8$ chez presque la totalité des jeunes (un mois après la vaccination). De plus, cette réponse persiste chez une plus grande proportion de vaccinés pendant 2 ans (voir tableau 2) [11]. A remarquer que les titres SBA¹ spécifiques au séro-groupe A, que ce soit après primovaccination par un vaccin quadrivalent conjugué ou polysaccharidique, ou encore après un rappel, sont toujours nettement inférieurs aux titres produits pour les autres séro-groupe (Tableaux 1 et 2).

¹ La séroprotection des vaccins contre les méningocoques est estimée par l'activité bactéricide du sérum, pour un séro-groupe donné, en présence du complément humain (Serum bactericidal antibodies, SBA, corrélat de protection). Les résultats des SBA sont exprimés en taux d'anticorps (GMT) et/ou en proportion de personnes vaccinées montrant un titre hSBA $\geq 1:8$.

Tableau 1

Proportion, en %, des jeunes ayant des taux SBA¹ ≥ 1:8 après primovaccination avec le vaccin conjugué MCV-ACWY (n= 50) ou polysaccharidique MPV-ACWY (n= 50). Les SBA¹ ont été mesurés dans les deux groupes 1 mois, 1 an et 5 ans après primovaccination [10].

Proportion, en %, des vaccinés ayant des taux SBA ¹ ≥ 1:8	Après primovaccination (1 dose) avec vaccin quadrivalent conjugué MCV-ACWY			Après primovaccination (1 dose) avec vaccin quadrivalent polysaccharidique MPV-ACWY		
	1 mois	1 an	5 ans	1 mois	1 an	5 ans
Intervalle après la vaccination						
Sérogroupe A	78	41	30	47	43	44
Sérogroupe C	85	80	75	60	50	62
Sérogroupe W	94	90	70	83	50	55
Sérogroupe Y	88	75	73	80	48	48

Tableau 2

Proportion, en %, des jeunes (n= 130) ayant des taux SBA¹ ≥ 1:8 après primovaccination ou rappel avec le vaccin conjugué MCV-ACWY. Les SBA¹ ont été mesurés 1 mois, 21 mois, 3 ans et 5 ans après la primovaccination et 1 mois ainsi que 2 ans après le rappel [11].

Proportion, en %, des vaccinés ayant des taux SBA ¹ ≥ 1:8	Après primovaccination (1 dose) avec vaccin quadrivalent conjugué MCV-ACWY				Après rappel (1 dose) avec vaccin quadrivalent conjugué MCV-ACWY	
	1 mois	21 mois	3 ans	5 ans	1 mois	2 ans
Intervalle après la vaccination						
Sérogroupe A	78	40	37	32	95	79
Sérogroupe C	89	59	67	59	95	95
Sérogroupe W	94	82	85	82	95	95
Sérogroupe Y	86	68	68	64	95	95

Considérant ces résultats il paraît justifié de recommander des rappels avec des vaccins conjugués à intervalles de 5 ans, si le risque persiste.

MISE À JOUR DES RECOMMANDATIONS ET NOUVEAUX SCHÉMAS POUR LES GROUPES À RISQUES

Sur la base de ces connaissances (voir chapitres «*hyporéponse immunologique*» et «*durée de protection*»), l'OFSP et la CFV recommandent désormais uniquement l'utilisation des vaccins conjugués, tant pour la primovaccination que pour les rappels à intervalle de 5 ans en cas de persistance d'un risque. Les vaccins polysaccharidiques ne sont donc plus recommandés. Les schémas mis à jour remplacent les schémas et les recommandations précédentes (Tableau 3) [3].

La vaccination des recrues (voir tableau 3 B «personnes à risque accru d'exposition aux méningocoques») est maintenue avec les vaccins conjugués contre le sérogroupe C (MCV-C) [2, 3, 5], en raison des données épidémiologiques actuelles des méningocoques en Suisse [3].

VACCINATION COMPLÉMENTAIRE DES ENFANTS ET ADOLESCENTS CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

Les vaccinations recommandées complémentaires des enfants et adolescents en bonne santé sont maintenues avec les vaccins conjugués contre le sérogroupe C (MCV-C) [2, 3, 5], en raison des données épidémiologiques actuelles des méningocoques en Suisse [3].

PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE OBLIGATOIRE DES SOINS

La vaccination avec MCV-ACWY est depuis 2012 remboursée par l'assurance obligatoire des soins selon les recommandations de l'OFSP et de la CFV pour les groupes d'âge pour lesquels le vaccin est autorisé. Actuellement le vaccin est autorisé à partir de l'âge de 2 ans. Les vaccinations recommandées impliquant une utilisation « off label » (hors étiquette), ainsi que les vaccinations pour voyageurs ne sont pas remboursées.

L'utilisation « off label » de ce vaccin concerne les enfants de moins de 2 ans. Le bénéfice pour les per-

sonnes à risque élevé d'une vaccination par un vaccin conjugué induisant une mémoire immunologique ainsi que les données de sécurité vaccinale (disponibles dès l'âge de 2 mois) [26] conduisent à la recommandation de son utilisation « off label » pour la tranche d'âge de 12 à 24 mois. Les données d'efficacité disponibles ne suffisent pas pour le recommander aux enfants âgés de moins de 12 mois. ■

Contact

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
Téléphone 058 463 87 06

Tableau 3

Schéma de vaccination contre les méningocoques pour les personnes à risque

A. Pour les personnes à risque accru de maladies invasives à méningocoques

Age au début de la vaccination	Vaccinations
2 à 11 mois	3 doses de MCV-C, puis 2 doses de MCV-ACWY à un intervalle de 4 à 8 semaines dès l'âge de 12 mois et 4 à 8 semaines après la dernière dose de MCV-C; puis rappels à intervalle de 5 ans avec 1 dose de MCV-ACWY si le risque persiste
≥ 12 mois	2 doses de MCV-ACWY à 4 à 8 semaines d'intervalle; rappels à intervalle de 5 ans avec 1 dose de MCV-ACWY si le risque persiste

Les personnes précédemment vaccinées avec MPV-ACWY devraient recevoir un rappel avec MCV-ACWY au moins 1 année après la dernière dose de MPV-ACWY.

B. Pour les personnes à risque accru d'exposition aux méningocoques

Groupe	Age au début de la vaccination	Vaccinations
Personnel des laboratoires travaillant avec des méningocoques		1 dose de MCV-ACWY; rappels à intervalle de 5 ans avec 1 dose de MCV-ACWY si le risque persiste
Voyageurs dans des zones d'endémie ou d'épidémie	2 à 11 mois	3 doses de MCV-C, puis 1 dose de MCV-ACWY dès l'âge de 12 mois et 4 à 8 semaines après la dernière dose de MCV-C si le risque persiste; rappels avec 1 dose de MCV-ACWY à intervalle de 5 ans* si le risque persiste
	≥ 12 mois	1 dose de MCV-ACWY, rappels avec 1 dose de MCV-ACWY tous les 5 ans* si le risque persiste
Contacts d'un cas probable ou avéré d'infection à méningocoques	2 à 11 mois	3 doses de MCV-C (en cas d'exposition à un sérotype C ou de type inconnu)
	≥ 12 mois	1 dose de MCV-C suite à une exposition à sérotype C; 1 dose de MCV-ACWY suite à une exposition à un sérotype W135, A ou Y ou de type inconnu
Recrues		1 dose de MCV-C

Les personnes précédemment vaccinées avec MPV-ACWY devraient recevoir un rappel avec MCV-ACWY au moins 1 année après la dernière dose de MPV-ACWY.

* L'Arabie Saoudite exige des pèlerins et des voyageurs se rendant à la Mecque un certificat de vaccination attestant la vaccination contre la méningite à méningocoques (vaccin quadrivalent ACWY) datant de moins de 3 ans.

Bibliographie

1. Office fédéral de la santé publique. Infections à méningocoques: schéma de vaccination pour les personnes présentant des facteurs de risque. Bull OFSP 2002; 50:884-5.
2. Office fédéral de la santé publique. Vaccination contre les méningocoques du sérogroupe C. Bull OFSP 2005; 45:816.
3. Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Mise à jour des recommandations de vaccination contre les méningocoques: introduction d'un vaccin quadrivalent conjugué. Bull OFSP 2011; 34: 711-7.
4. Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Plan de vaccination 2015. Directives et recommandations 2015.
5. Office fédéral de la santé publique. Méningocoques du sérogroupe C. Directives et recommandations 2006.
6. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB, Anderson EL. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998; 178:870-4.
7. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181:761-4.
8. Broker M, Veitch K. Quadrivalent meningococcal vaccines: hyporesponsiveness as an important consideration when choosing between the use of conjugate vaccine or polysaccharide vaccine. *Travel Med Infect Dis* 2010; 8:47-50.
9. Brynjolfsson SF, Henneken M, Bjarnason SP, Mori E, Del GG, Jonsdottir I. Hyporesponsiveness following booster immunization with bacterial polysaccharides is caused by apoptosis of memory B cells. *J Infect Dis* 2012; 205:422-30.
10. Jacobson RM, Jackson LA, Reisinger K, Izu A, Odriljin T, Dull PM. Antibody persistence and response to a booster dose of a quadrivalent conjugate vaccine for meningococcal disease in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e170-e177.
11. Baxter R, Reisinger K, Block SL, et al. Antibody persistence after primary and booster doses of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:1169-76.
12. Baxter R, Reisinger K, Block SL, Izu A, Odriljin T, Dull P. Antibody persistence and booster response of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *J Pediatr* 2014;164:1409-15.
13. Borrow R, Richmond P, Kaczmarek EB, et al. Meningococcal serogroup C-specific IgG antibody responses and serum bactericidal titres in children following vaccination with a meningococcal A/C polysaccharide vaccine. *Fems Immunol Med Microbiol* 2000; 28:79-85.
14. Leach A, Twumasi PA, Kumah S, et al. Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1997; 175:200-4.
15. Maclennan J, Obaro S, Deeks J, et al. Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2001; 183:97-104.
16. Borrow R, Southern J, Andrews N, et al. Comparison of antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naïve controls. *Vaccine* 2001; 19:3043-50.
17. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Danzig LE, Granoff DM. Can meningococcal C conjugate vaccine overcome immune hyporesponsiveness induced by previous administration of plain polysaccharide vaccine? *JAMA* 2000; 283:1826-7.
18. Musher DM, Rueda AM, Nahm MH, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2008; 198:1019-27.
19. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1685-9.
20. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:907-13.
21. Vu DM, de Boer AW, Danzig L, et al. Priming for immunologic memory in adults by meningococcal group C conjugate vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13:605-10.
22. Southern J, Deane S, Ashton L, et al. Effects of prior polysaccharide vaccination on magnitude, duration, and quality of immune responses to and safety profile of a meningococcal serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccination in adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:1100-4.
23. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TL, Gotschlich EC. Clinical evaluation of group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. *J Clin Invest* 1975; 56:1536-47.
24. Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Vaccination contre les pneumocoques: recommandations visant à prévenir les maladies invasives à pneumocoques chez les groupes à risque. Bull OFSP 2014; 8:129-41.
25. Balmer P, Borrow R. Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3:77-87.
26. FDA. Approval Letter – Menveo for use in children 2 months through 23 months of age; August 1, 2013 www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201342.htm