



HAL
open science

Une innovation vaccinale face au meningocoque de type B : le Bexsero®

Perrine Mullie

► **To cite this version:**

Perrine Mullie. Une innovation vaccinale face au meningocoque de type B : le Bexsero®. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01074300

HAL Id: dumas-01074300

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01074300>

Submitted on 14 Oct 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de ROUEN
U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2014

Thèse n°

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 29 septembre 2014

Par Perrine MULLIE

Née le 27 mai 1989 à Fécamp –SEINE-MARITIME

UNE INNOVATION VACCINALE FACE AU MENINGOCOQUE DE TYPE B :

LE BEXSERO®

Président du jury

Mr Gilles GARGALA, Maître de conférences

Membres du jury

Mr Jérémie MARTINET, Assistant hospitalo-universitaire

Mme Flore COUTEL, Docteur en pharmacie

Remerciements

À mon président du jury, Monsieur Gilles GARGALA, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury, que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance.

À mon directeur de thèse, Monsieur Jérémie MARTINET, pour avoir pris le temps de me diriger dans ce travail, veuillez trouver ici ma profonde gratitude.

À Madame Flore COUTEL, merci pour toutes tes connaissances et ton savoir-faire en officine. Travailler avec toi fut un réel plaisir. Merci également de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury.

À ma famille, merci de tout mon cœur pour votre affection, votre soutien. Toutes ces années d'études n'auraient pas été possibles sans vous. Merci à toi, Maman, pour ta relecture minutieuse. Ce travail est l'occasion pour moi de vous témoigner toute ma reconnaissance et tout mon amour.

À mes amis, de la campagne comme de la ville, pour tous ces si bons moments partagés avec vous. Merci d'être présents à chaque étape de ma vie.

À mon chéri Christophe, pour ses encouragements sans faille durant ces longues heures de travail. Merci d'être toujours là pour moi et soit convaincu de mon amour pour toi.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET –**
C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT -**
M.BENOZIO-
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY -
J. DALION - . DESHAYES - C. FESSARD – J.P
FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B.
HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R.
LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P.
LEMERCIER - J.P LEMOINE - M^{le} MAGARD - MM. B.
MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY -
P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P.
PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-
DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -
.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON
- C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY (Surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (Surnombre)	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie

M. Jean-François CAILLARD (<i>Surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>Surnombre</i>)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatologie – Gastro -Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie

M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire

M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du développ. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatologie – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie

Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane EL MEOUCHE	Bactériologie
Mme Juliette GAUTIER	Galénique
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN-TARTARIN** UFR Médecine Générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS

CHS - Centre Hospitalier

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Table des matières

CHAPITRE 1 INFECTION INVASIVE A MENINGOCOQUE (IIM)	20
1. AGENT CAUSAL.....	20
2. RESERVOIR ET TRANSMISSION.....	22
3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	23
4. FORMES CLINIQUES ET SYMPTOMES.....	24
4.1 Définition d'une IIM.....	24
4.2 Symptômes de la méningococcémie et de la méningite.....	25
4.3 Autres formes invasives rares.....	26
4.4 Evolution de la maladie.....	26
5. CONDITIONS FAVORISANT LES IIM ET LES EPIDEMIES.....	27
5.1 Liées à l'hôte:.....	27
5.2 Liees à la bacterie.....	28
5.3 Liees à la transmission.....	28
5.4 Liées à l'environnement.....	28
6. DIAGNOSTIC.....	28
6.1 Prélèvements.....	29
6.2 L'examen microscopique.....	29
6.3 La culture.....	30
6.4 L'antibiogramme.....	30
7. TRAITEMENT.....	31
8. L'ANTIBIOPROPHYLAXIE DES SUJETS CONTACTS.....	31
9. CONSEILS A PRODIGUER.....	34
10. MALADIE A DECLARATION OBLIGATOIRE (MDO).....	34
11. EPIDEMIOLOGIE.....	35
11.1 Repartition dans le monde.....	35
11.2 Incidence et caractéristiques des cas survenus en 2012 en France.....	36

CHAPITRE 2 LA VACCINATION ANTI-MENINGOCOCCIQUE NON B	38
1. DEFINITION ET PRINCIPE DE LA VACCINATION.....	38
2. ENJEU DE LA VACCINATION	39
3. VACCINS DEVELOPPES CONTRE LES IIM NON B.....	39
3.1 Vaccin non conjugué.....	40
3.2 Vaccin conjugué.....	41
4. UN NOUVEAU VACCIN ANTIMENINGOCOCCIQUE A DESTINE A L'AFRIQUE	43
5. PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES.....	44
6. PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS	45
7. DELAI ENTRE 2 VACCINATIONS ANTIMENINGOCOCCIQUES	45
8. RECOMMANDATIONS OFFICIELLES.....	46
8.1 Recommandations générales	46
8.2 Recommandations particulières.....	47
8.3 Interrogation sur l'utilité actuelle des vaccins non conjugués.....	48
9. RECOMMANDATIONS AUTOUR D'UN CAS D'IIM.....	48
9.1 Population cible de la vaccination	49
9.2 Délai pour la mise en place de la vaccination	49
9.3 Rappel concernant la vaccination anti méningococcique C.....	49
 CHAPITRE 3 BEXSERO®, VACCIN INNOVANT CONTRE LE MENINGOCOQUE DE	
TYPE B	51
1. INTRODUCTION.....	51
2. EPIDEMIOLOGIE DU MENINGOCOQUE DE SEROGRUPE B.....	51
3. PREMIERE GENERATION DE VACCIN CONTRE LE MENINGOCOQUE DE TYPE B	52
4. LA VACCINOLOGIE INVERSE ; UNE INNOVATION	53
5. NOTION D'ADJUVANT	57
6. DEVELOPPEMENT CLINIQUE	59
6.1 Immunogénicité et innocuité du Bexsero® chez des nourrissons.....	60
6.2 Innocuité, tolérance et immunogénicité du Bexsero® chez des adolescents	61
6.3 Evaluation de différents calendriers vaccinaux chez le nourrisson.....	62

6.4	<i>La persistance des anticorps bactéricides après la vaccination infantile précoce avec un vaccin contre le méningocoque du sérogroupe B et l'immunogénicité d'une dose de rappel préscolaire</i>	62
6.5	<i>Etude de la réponse immunitaire du Bexsero® chez les nourrissons</i>	63
6.6	<i>Conclusion des études</i>	64
7.	COMPOSITION	65
8.	RCP	66
9.	AUTORISATION ET RECOMMANDATION	68
9.1	<i>Pour la population générale</i>	69
9.2	<i>Pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM</i>	70
9.3	<i>Pour des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques.....</i>	70
10.	SURVEILLANCE RENFORCEE	72
11.	CAS PARTICULIER DE LA MENINGITE B EN SEINE-MARITIME.....	72
12.	BEXSERO® DANS LE MONDE.....	74

Liste des figures et tableaux

Figure n°1 :	<i>Neisseria meningitidis</i> au microscope électronique à balayage.....	20
Figure n°2 :	L'attaque du méningocoque ; une stratégie en trois temps.....	24
Figure n°3 :	Examen du LCR après coloration de Gram. <i>N. meningitidis</i> : diplocoque intracellulaires à Gram négatif.....	29
Figure n°4 :	Exemple d'un antibiogramme de <i>N. meningitidis</i> après 24 h d'incubation à 37°C en présence de 5% de gaz carbonique.....	30
Figure n°5 :	La vaccinologie inverse : exemple du méningocoque B.....	55
Figure n°6 :	Le vaccin Bexsero®	66
Tableau n°1 :	Composition du vaccin Bexsero® et fonctions des antigènes vaccinaux.....	65
Tableau n°2 :	Schémas vaccinaux recommandés et figurant au Résumé des caractéristiques du produit accompagnant l'AMM du vaccin BEXSERO®	67

Abréviations

Ag	: Antigène
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANSM	: Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé.
ARS	: Agence régionale de santé
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation
BEH	: Bulletin épidémiologique hebdomadaire
C3G	: Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
CA-SFM	: Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie
CHMP	: Comité européen des médicaments à usage humain
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CNRM	: Centre national de référence des méningocoques
CRPV	: Centre régional de pharmacovigilance
DGS	: Direction Générale de la Santé
DO	: Déclaration obligatoire
DOM	: Département d'outre-mer
DUS	: Département des urgences sanitaires
EI	: Effet indésirable
EMA	: European Medicines Evaluation Agency
fHbp	: Protéine de liaison du facteur H
GNA	: Génone-dérivé de Neisseria Antigens
GSK	: GlaxoSmithKline
HCSP	: Haut Conseil de la Santé Publique
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
IIM	: Infection invasive à méningocoque
INRS	: Institut National de Recherche et de Sécurité
InVS	: Institut national de veille sanitaire
LCR	: Liquide céphalorachidien
LPS	: Lipo Polysacharride
MDO	: Maladie à déclaration obligatoire
MLST	: Multi Locus Sequence Typing
NadA	: Adhésine A de Neisseria
NCAM	: Neural Cell Adhesion Molecule
NHBA	: Antigène de liaison à l'héparine de Neisseria
NIPH	: Institut Norvégien de Santé Publique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OMV	: Outer Membrane Vesicle
PAMP	: Pathogen Associated Molecular Patterns
PRR	: Pattern Recognition Receptors
RCP	: Résumé des Caractéristiques du Produit
ROR	: Rougeole-Oreillons-Rubéole
TLR	: Toll-Like Receptors

INTRODUCTION

L'infection invasive à méningocoque (IIM) est une maladie peu fréquente mais grave, touchant principalement les nourrissons et les enfants. Sa létalité est élevée et les risques de séquelles importants. Pour lutter contre cette infection, la vaccination reste le meilleur moyen de prévention. L'intégration en 2010 du vaccin contre le méningocoque du sérotype C dans le calendrier vaccinal français a permis de réduire considérablement l'incidence des IIM causée par ce sérotype. Le méningocoque B est alors devenu le principal agent causal de méningite dans les pays industrialisés. La conception de son vaccin a connu de nombreuses difficultés liées à une grande diversité de souches de méningocoques B et à une absence d'immunogénicité de ses polysides capsulaires. Après des années de recherche, une innovation vaccinale basée sur la vaccinologie inverse a permis de contourner ces difficultés. Le Bexsero® a obtenu une AMM en 2013.

Dans un premier temps, nous rappellerons quelques éléments fondamentaux sur les IIM. Dans un second temps, nous exposerons les vaccins anti-méningococciques non B commercialisés en France. Pour finir, nous présenterons, grâce à des recherches bibliographiques, comment a été développé le premier vaccin ayant obtenu une AMM pour l'immunisation des IIM de type B, le Bexsero®, ainsi que les difficultés rencontrées lors de sa conception.

Chapitre 1 INFECTION INVASIVE A MENINGOCOQUE (IIM)

Neisseria meningitidis est une bactérie de la famille des *Neisseriaceae* et du genre des *Neisseria*. Certains *Neisseria* sont des germes commensaux des cavités naturelles (*N. sicca*, *N. flava*), tandis que deux espèces, *Neisseria meningitidis* (également appelé le méningocoque) et *Neisseria gonorrhoeae* (entraînant des infections urogénitales) sont des pathogènes. Dans cette thèse, nous ne présenterons que *Neisseria meningitidis* qui fut identifié en 1887 comme agent causal de la méningite par Weichselbaum, médecin autrichien.

1. AGENT CAUSAL

Au microscope, les méningocoques apparaissent comme des cocci réniformes, encapsulés, à Gram négatif, habituellement groupés en diplocoques et immobiles. (figure n°1)

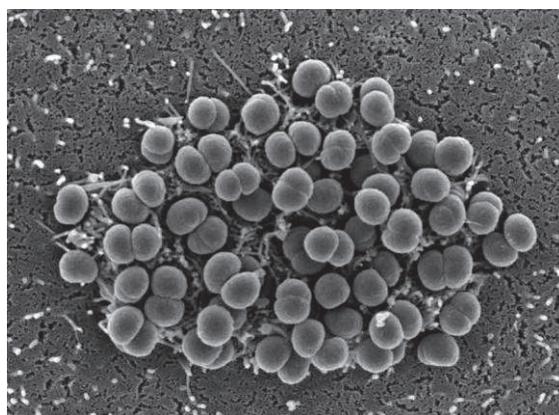


Figure n°1 : *Neisseria meningitidis* au microscope électronique à balayage (Coureuil)

Biochimiquement, le méningocoque est un aérobie strict, oxydase positive, catalase positive capable d'utiliser le glucose et le maltose. (Denis et al. 2014)

Neisseria meningitidis est sujet à de fréquentes variations génétiques par transformation et recombinaison. Des variants sont ainsi continuellement générés grâce aux échanges génétiques horizontaux entre les souches. Ces variants peuvent donc présenter des altérations de sensibilité aux antibiotiques et/ou des changements de leurs

antigènes de surface (variants d'échappement à la réponse immune rendant compliqué le développement d'un vaccin). Afin de classier ces différents variants, deux systèmes de typage sont utilisés : immunologiques (phénotypage) et génétiques (génotypage). Ce suivi des différents phénotypes et génotypes des souches invasives de méningocoque est essentiel pour la détection de liens entre différents cas et pour une alerte la plus précoce possible afin de contrôler le risque d'expansion épidémique d'un clone connu ou émergent.

Les variants typés par techniques immunologiques sont basés sur la reconnaissance par des anticorps spécifiques de certaines structures de la surface bactérienne, comme la capsule (déterminant le sérogroupe), les protéines de la membrane externe qui sont les porines PorB (déterminant le sérotype) et PorA (déterminant le sérosous-type). Treize sérogroupe ont été décrits dont les plus fréquents sont A, B, C, Y et W135, et plus récemment le sérogroupe X. L'ensemble sérogroupe, sérotype et sous-type détermine la formule antigénique de la souche bactérienne. *Exemple du Neisseria meningitidis B :14 :P1.7,16.* : Sérogroupe = B ; sérotype = 14 et sérosous-type = P1.7,16. Toutefois, ces techniques ne permettent pas à elles seules de suivre de manière fiable la diffusion des souches de *Neisseria meningitidis* et leur caractérisation épidémiologique.

C'est pourquoi il est également possible de les classer en fonction de leur génotype, par analyse moléculaire. Le principe est d'analyser le polymorphisme de plusieurs loci chromosomiques. Ce qui permet de regrouper les souches de *Neisseria meningitidis* au sein de complexes dits clonaux (cc), associés à une virulence particulière. La technique de référence actuelle est le "Multi Locus Sequence Typing" (MLST). Cette technique est basée sur la comparaison des séquences de plusieurs gènes. Les différences de séquences dans ces gènes résultent donc des seules altérations génétiques accumulées au cours des générations bactériennes. Ainsi, deux souches différentes auront des séquences très divergentes alors que deux souches proches auront des séquences voisines voire identiques. L'analyse d'isolats de patients montre que les souches qui peuvent être considérées comme "virulentes" (fréquemment impliquées dans des épidémies) appartiennent en fait à un nombre limité de complexes clonaux. Ceci laisse supposer que

les souches de ces complexes possèdent des facteurs essentiels pour la “virulence” de *Neisseria meningitidis*. Ainsi, cinq cc majeurs (hyper invasifs) sont responsables de plus de 75% des cas d'IIM en France : (Henry 2010)

- ST-41/44, ST-32et ST-269 : les souches de ces trois cc sont souvent, mais pas exclusivement, du séro groupe B.
- ST-11et ST-8: les souches de ces deux cc sont souvent, mais pas exclusivement, du séro groupe C.

Les souches B:14:P1.7,16 de l'hyper endémie de Seine Maritime appartiennent au cc ST-32.

2.RESERVOIR ET TRANSMISSION

C'est une bactérie strictement humaine. Il n'existe pas de réservoir animal. Le rhinopharynx est la porte d'entrée du germe dans l'organisme. Le méningocoque peut donc être présent dans le fond de la gorge et dans les sécrétions des voies aériennes supérieures. Environ 10 % de la population en est porteuse à un moment donné. Ce portage peut-être transitoire, intermittent ou persistant. Le sujet est alors appelé porteur sain. Ce taux peut-être plus élevé en cas d'épidémie. Ces personnes jouent un rôle capital dans l'épidémiologie de la maladie. Une infection invasive apparait dans environ 0,01% des portages. Cependant les études génotypiques et phénotypiques ont clairement montré que les souches isolées de malades sont différentes des souches isolées du portage asymptomatique.

La transmission du méningocoque s'opère lors d'un contact proche (moins d'un mètre), prolongé (plus d'une heure d'affilée), de face à face, par l'intermédiaire des gouttelettes de Flügge provenant des voies aériennes supérieures générées par la parole d'un sujet infecté. Par contre, la durée importe peu s'il y a toux, éternuements ou baiser. La promiscuité avec une personne infectée (vie en dortoir, mise en commun des couverts et des verres) favorise également la propagation de la maladie. (INRS 2011)

Cette bactérie se transmet uniquement de personne à personne, mais en aucun cas par les objets, les animaux ou l'eau. Il n'est donc pas nécessaire de désinfecter les logements, locaux collectifs ou objets.

3.PHYSIOPATHOLOGIE

L'infection se produit donc par l'acquisition d'une souche au niveau du rhinopharynx. L'incubation est estimée de 2 à 10 jours, avec une moyenne de 7 jours. Le délai de développement d'un taux protecteur d'anticorps varie de cinq à douze jours après l'IIM.

La physiopathologie de l'IIM comporte différentes étapes successives :

- Colonisation de la muqueuse rhino-pharyngée par une souche pathogène et translocation vers le sang (facilité en cas de co-infection virale) ;
- Résistance aux défenses de l'organisme et multiplication dans le sang ;
- Traversée de la barrière hémato-encéphalique et multiplication dans le LCR.

(figure n°2)

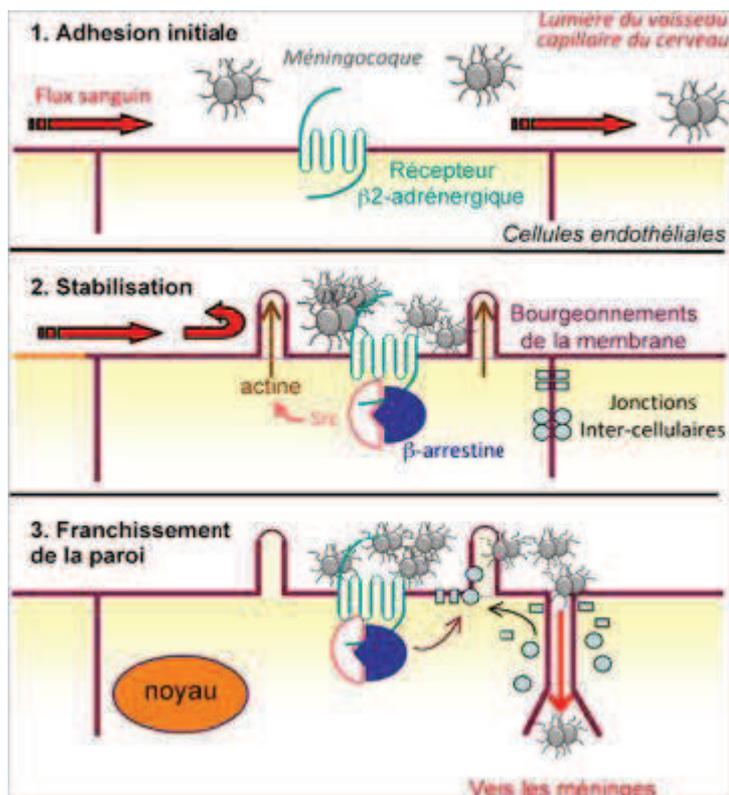


Figure n°2: L'attaque du méningocoque ; une stratégie en 3 temps (inserm 2010)

Il est difficile de dater le début de l'IIM, en particulier du fait de la fréquente association à une infection virale dans les jours précédents. De ce fait, on considère que la période de contagiosité débute dix jours avant l'hospitalisation et se termine à la première administration parentérale d'un antibiotique efficace sur le portage.

4. FORMES CLINIQUES ET SYMPTOMES

4.1 DEFINITION D'UNE IIM

La définition des cas d'infection invasive à méningocoque se caractérise par la présence d'au moins l'un des critères suivants: (Henry 2010)

- Isolement bactériologique de méningocoques ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, LCR, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péritonéal, liquide péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique.
- Présence de diplocoques Gram négatif à l'examen microscopique du LCR.

- LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et :
 - soit présence d'éléments purpuriques cutanés, quel que soit leur type.
 - soit présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le sang ou les urines.
- Présence d'un purpura fulminans (purpura dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre, associé à un syndrome infectieux sévère, non attribué à une autre étiologie).

4.2 SYMPTOMES DE LA MENINGOCOCCÉMIE ET DE LA MENINGITE

Lorsque, dans un pourcentage très faible des cas, le méningocoque se dissémine dans l'organisme, il provoque deux formes cliniques distinctes, la méningococcémie et la méningite. Chacune d'elles représente une urgence vitale.

La méningococcémie est une infection généralisée du sang. Elle est composée d'une fièvre intense, de violentes céphalées, de nausées et vomissements, de somnolence, des extrémités froides, des courbatures particulièrement dans les jambes. Son apparition est brutale avec une éruption pétéchiale ou purpurique, pouvant évoluer vers un purpura fulminans ; qui est la forme la plus grave. Ces signes s'accompagnent rapidement d'une hypotension artérielle évoluant vers une défaillance multiviscérale.

Le purpura se reconnaît par ses taches rouges ou violacées. La peau reste lisse, ce ne sont donc pas des boutons. Un test simple permet de le reconnaître : la vitropression. Avec un verre transparent, pressez le fond du verre sur la tache. S'il elle ne disparaît pas, il peut s'agir d'un purpura.

La méningite, quant à elle, se définit par une infection du liquide et des membranes qui enveloppent le cerveau et la moelle épinière après franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Le syndrome méningé n'est pas obligatoirement présent dans une IIM. Il se définit par des maux de tête avec vomissements, une photophobie, une altération

de la conscience, une raideur de la nuque avec apparition du signe de Kernig et de Brudzinski.

Néanmoins il faut faire attention, tous ces signes ne sont pas toujours présents. Ils peuvent apparaître lentement comme très rapidement. (Institut Pasteur 2013)

Chez le nouveau-né et le nourrisson, ces symptômes sont moins marqués ou peuvent manquer. L'accès brutal de fièvre supérieure à 38°5 est parfois accompagné de convulsions, de troubles du comportement (agitation ou somnolence), d'une modification du teint devenant gris, bleuté voir marbré. L'enfant est tout mou et refuse de s'alimenter. Dans de rares cas, le nourrisson atteint par une infection grave à méningocoque n'a pas de fièvre. Son corps est plus froid que normalement : il est en hypothermie, c'est aussi un signe d'alerte. Plus l'enfant est âgé, plus les signes se rapprochent de ceux de l'adulte.

4.3 AUTRES FORMES INVASIVES RARES

D'autres formes cliniques plus rares doivent être connues, recherchées et confirmés par la découverte d'une bactériémie : arthrites, péricardites, pleurésies, pneumonies invasives voir exceptionnellement, *N.meningitidis* peut être retrouvé au niveau des organes génitaux.

4.4 EVOLUTION DE LA MALADIE

La létalité globale des IIM est stable entre 10 et 12 % depuis 2003 (chiffres 2009 du BEH de l'InVS) (Parent du Châtelet et al. 2010), plus élevée en présence (19 %) qu'en absence (6 %) de purpura fulminans. 6 % des patients ayant eu une forme invasive en 2009 ont gardé des séquelles, en particulier auditives. La létalité diminue avec l'âge (16 % chez les moins de 1 an pour 9 % chez les 15-19 ans) ; elle augmente ensuite pour atteindre 24 % chez les plus de 50 ans. Même lorsque la maladie est diagnostiquée très tôt et qu'un traitement approprié est institué, entre 5 et 10% des malades décèdent, en général dans les 24 à 48 heures qui suivent l'apparition des symptômes. La méningite méningococcique peut entraîner des lésions cérébrales, une perte auditive ou des troubles de l'apprentissage chez 10 à 20% des survivants. (INRS 2011)

5.CONDITIONS FAVORISANT LES IIM ET LES EPIDEMIES

Les facteurs de risque qui conditionnent la maladie invasive et les épidémies ne sont pas complètement élucidés. L'inoculum nécessaire pour infecter l'hôte est inconnu. Mais il existe des facteurs de susceptibilité et une combinaison de conditions favorables nécessaires à la survenue d'une IIM. (Tikhomirov et Hallaj, 1997)

5.1 LIEES A L'HOTE:

L'AGE

La susceptibilité aux IIM augmente aux âges extrêmes de la vie. Cela peut-être expliqué par un système immunitaire immature de 1 à 5 ans et par une immuno-sénescence au delà de 85 ans. De 15 à 25 ans une augmentation est également constatée et s'explique par un portage et une promiscuité plus importante. Le risque maximal se situe entre 1 et 3 ans.

FRAGILISATION DES MUQUEUSES RESPIRATOIRES

Le tabac et la présence d'une infection respiratoire haute, principalement virale tel que la grippe, peuvent endommager la muqueuse rhino-pharyngienne, augmentant ainsi le risque de méningococcie. L'association spatiotemporelle entre les infections invasives à méningocoques et la grippe est un fait bien établi. Les épidémies de grippe sont suivies, avec un décalage de quelques semaines, d'une augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoques avec une augmentation du pourcentage de purpura fulminans et de la létalité. (Haut Conseil de la Santé Publique 2009)

FACTEUR IMMUNOSUPPRESSEUR

Les sujets souffrant de déficit génétique (ou acquis) en fraction terminale du complément, en properdine, ou d'asplénie anatomique ou fonctionnelle (drépanocytaire,...), ou d'une immunosuppression viro-induite ou autres déficits immunitaires ou prenant un traitement immunosuppresseur sont à risque élevé d'IIM dues à l'ensemble des sérogroupes de *Neisseria meningitidis*. (Dufour et al. 2012)

5.2 LIEES A LA BACTERIE

Le génotype et le phénotype de certaines souches possèdent des facteurs de virulence et une pathogénie plus importante que les souches de portages asymptomatiques. Les sérogroupes A, B et C sont connus pour provoquer des épidémies contrairement aux autres sérogroupes qui n'ont pas été associés, jusqu'à présent, à des épidémies.

5.3 LIEES A LA TRANSMISSION

La promiscuité (les populations militaires, les écoliers internes) et la pauvreté augmentent le risque de contracter une IIM. Ce risque augmente d'autant plus pour les personnes vivant au contact de patients atteints de méningite à méningocoque. Les voyages, les migrations et les rassemblements de personnes tels que les pèlerinages facilitent la circulation de souches virulentes.

5.4 LIEES A L'ENVIRONNEMENT

Les épidémies sévissent plutôt lors de la saison sèche avec présence de tempêtes de sables dans les zones tropicales ; et durant l'hiver et le printemps dans les zones tempérées.

6. DIAGNOSTIC

Le diagnostic initial de la méningite à méningocoques peut être posé grâce à un examen clinique suivi d'une ponction lombaire montrant un liquide céphalorachidien (LCR) purulent. Les bactéries sont parfois visibles à l'examen microscopique du LCR. Mais le diagnostic sera confirmé par la présence de méningocoques dans un site anatomique normalement stérile (figure n°3). Principalement dans le sang, mais aussi dans le LCR, liquide articulaire, pleural, péricardique ou à partir d'une lésion cutanée purpurique. (Henry 2010)

6.1 PRELEVEMENTS

Dans tous les cas, l'hémoculture est le prélèvement indispensable. Le méningocoque se recherche également dans le liquide céphalo-rachidien grâce à une ponction lombaire, mais celle-ci doit-être réalisée avant tout traitement antibiotique et peut-être contre-indiquée notamment en cas d'hypertension intracrânienne, de trouble de l'hémostase ou d'instabilité hémodynamique. Dans ce cas particulier, d'autres prélèvements peuvent être réalisés en fonction de la présentation clinique. Les lésions purpuriques par ponction-aspiration, les liquides péri-articulaire ou pleural. Le prélèvement de gorge n'est utile que chez les sujets contacts.

6.2 L'EXAMEN MICROSCOPIQUE

Il peut-être réalisé à partir du LCR grâce à une coloration de gram. Il permet d'apprécier l'importance de la réaction cellulaire et de mettre en évidence des diplocoques à Gram négatif. Cet examen donne un diagnostic étiologique rapide mais reste peu sensible.

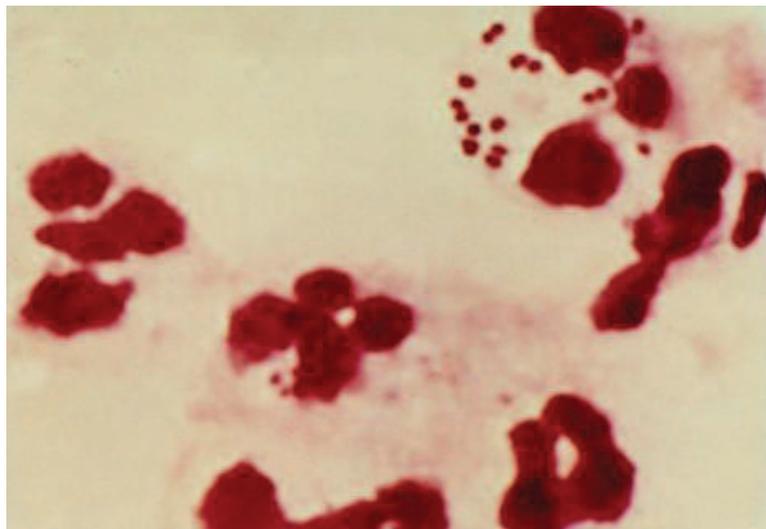


Figure n°3 : Examen du LCR après coloration de Gram. *N. meningitidis* : diplocoques intracellulaires à Gram négatif.

6.3 LA CULTURE

Etant donné la fragilité du germe, les prélèvements doivent être ensemencés le plus rapidement possible. La culture du LCR reste l'examen de référence. Elle affirme le diagnostic, identifie l'agent étiologique, et permet d'étudier la sensibilité aux antibiotiques selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM).

6.4 L'ANTIBIOGRAMME

Le choix des antibiotiques pour l'antibiogramme standard doit avoir un intérêt clinique, tenir compte des recommandations thérapeutiques curatives ou prophylactiques et permettre de dépister les principaux mécanismes de résistance acquis. Il vient toujours compléter l'isolement de *Neisseria meningitidis*. Il doit comporter le bilan de la sensibilité à la pénicilline (résistance exceptionnelle par sécrétion de β -lactamase, ou sensibilité diminuée par un autre mécanisme), étudier une céphalosporine de troisième génération injectable (ceftriaxone ou céfotaxime), le chloramphénicol, la rifampicine et la ciprofloxacine. (figure n°4)

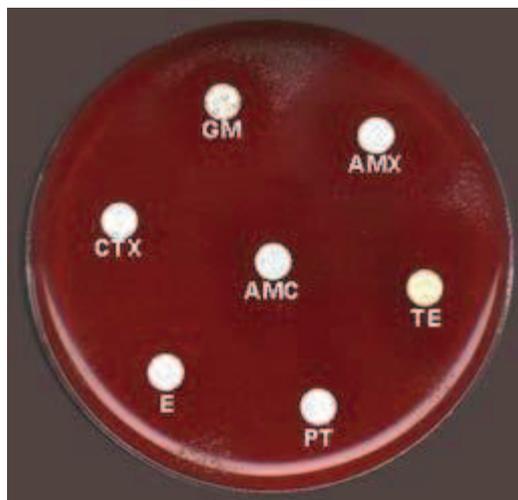


Figure n°4 : Exemple d'un antibiogramme de *N. meningitidis* après 24 h d'incubation à 37°C en présence de 5% de gaz carbonique

7.TRAITEMENT

La gravité et le risque d'évolution rapide des infections à méningocoques imposent le transfert en urgence à l'hôpital le plus proche et la mise en place d'un traitement antibiotique le plus rapidement possible, au plus tard dans les trois heures après la suspicion clinique et idéalement dans l'heure. De préférence, la C3G injectable ceftriaxone sera utilisée. En cas d'indisponibilité, le céfotaxime ou à défaut l'amoxicilline sont recommandés. S'il y a une hypersensibilité connue et sévère aux bêta-lactamines (œdème de Quincke ou réaction anaphylactique), la réintroduction d'une bêta-lactamine n'est pas recommandée, surtout si le patient est en état de choc. Dans cette situation, une fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine) ou la rifampicine pourront constituer un recours. Le traitement s'effectue par voie intraveineuse pendant 4 à 7 jours. L'antibiothérapie doit être débutée de préférence dès que la ponction lombaire a été pratiquée, sans que cela retarde la mise en place de ce traitement. (Institut Pasteur 2013)

Le traitement antibiotique est efficace à la phase précoce de dissémination des bactéries mais les limites de ce traitement se font sentir dès lors que la cascade inflammatoire du choc septique survient.

8.L'ANTIBIOPROPHYLAXIE DES SUJETS CONTACTS

Lors de la découverte d'un cas d'infection invasive à méningocoque, une prophylaxie par des antibiotiques doit être administrée aux personnes ayant été en contact direct, étroit ou prolongé avec le malade. L'antibioprophylaxie doit être réalisée dans les plus brefs délais, autant que possible dans les 24 à 48 heures suivant le diagnostic, et n'a plus d'intérêt au-delà de 10 jours après le dernier contact avec le cas index, pendant sa période de contagiosité. Cette mesure a pour objectif d'éradiquer le portage de la souche virulente chez les sujets contacts, afin de réduire le risque de nouveaux cas d'IIM et de prévenir la diffusion d'une souche virulente dans la population. Un sujet contact est une personne ayant été exposée directement aux sécrétions rhino-pharyngées d'un cas dans les dix jours précédant son hospitalisation et jusqu'à la première prise du traitement efficace

contre le portage. Il s'agit principalement des personnes qui vivent ou sont gardées sous le même toit que le cas index pendant sa période de contagiosité. En l'état actuel des connaissances, cette antibioprophylaxie concerne tous les sujets contacts identifiés, quel que soit leur statut vaccinal. Compte tenu de la fragilité du méningocoque, l'extension de ces mesures préventives à une population plus large n'est, en général, pas recommandée. En milieu professionnel, une antibioprophylaxie n'est pas indiquée sauf cas particuliers de contacts très rapprochés lors de soins : personnes ayant réalisé le bouche-à-bouche, une intubation ou une aspiration endotrachéale sans masque de protection avant le début du traitement antibiotique du malade et jusqu'à la première prise d'un antibiotique efficace sur le portage.

L'utilisation abusive des antibiotiques en prophylaxie comporte un risque élevé de sélectionner des bactéries résistantes. Ce fut le cas pour les sulfamides, autrefois la règle, qui ne sont plus utilisables pour la prophylaxie antiméningococcique en raison de l'apparition de nombreuses résistances aux sulfamides. La chimioprophylaxie par la pénicilline n'est pas efficace. L'antibiotique administré doit donc être efficace sur *Neisseria meningitidis* et atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour cette bactérie. Son action doit être rapide, prolongée dans le temps. Il doit avoir peu de contre-indications, être bien toléré, et d'un emploi pratique avec un traitement de courte durée. (Henry 2010)

RIFAMPICINE (RIFADINE®)

Le médicament qui répond le mieux à ces critères est la rifampicine. Elle réduit le portage avec un succès de 75 à 98 % une semaine après le traitement, le taux de ré-acquisition étant faible, d'environ 10 % au bout d'un mois. Ce traitement possède l'AMM dans cette indication à la posologie de 600 mg per os toutes les 12 heures pendant deux jours pour un adulte. Chez un enfant de 1 mois à 15 ans, la dose est de 10 mg/kg sans dépasser 600mg et pour le nourrisson de moins d'un mois, la posologie est diminuée à 5 mg/kg. (Henry 2010) (Vidal 2014)

La rifampicine peut-être utilisée pendant la grossesse. Toutefois si le traitement est administré dans les 3-4 jours précédant l'accouchement, des troubles de la coagulation peuvent apparaître chez le nouveau-né. Aussi afin de prévenir leurs survenus, une dose de 0.5 à 1 mg de vitamine K1 doit être injectée par voie IM ou IV lente au nouveau-né dès la naissance. (Crat 2014)

Ce traitement est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère, d'alcoolisme, de porphyrie, d'hypersensibilité à la Rifampicine, d'association à la Delavirdine et aux anti-protéases. Seulement quelques cas exceptionnels de résistance de méningocoque à la rifampicine ont été rapportés. Malgré tout, si une contre-indication, une allergie ou une résistance documentée est confirmée, des alternatives existent.

CEFTRIAXONE (ROCEPHINE®)

Une C3G injectable peut-être utilisée en injection unique : la Ceftriaxone à dose de 250mg chez l'adulte et de 125mg chez l'enfant, nourrisson, nouveau-né. Chez le nouveau-né, un avis spécialisé peut être requis compte tenu de certaines contre-indications de la ceftriaxone dans cette classe d'âge. Cet antibiotique peut-être utilisé pendant la grossesse.

CIPROFLOXACINE (CIFLOX®)

Une fluoroquinolone (la ciprofloxacine) peut également être utilisée par voie orale en dose unique de 500mg chez l'adulte. Cet antibiotique peut-être utilisé, dans cette indication précise, chez la femme enceinte et à la posologie de 20 mg/kg sans dépasser 500mg chez l'enfant.

Ces deux dernières molécules ont une efficacité comparable ou supérieure à la rifampicine, mais présentent pour l'une (ciprofloxacine) la particularité d'appartenir à une famille d'antibiotiques qui est d'usage restreint chez l'enfant, et pour l'autre (ceftriaxone) celle de n'être administrable que par voie injectable.

9. CONSEILS A PRODIGUER

Du fait de l'évolution très rapide et parfois mortelle de la maladie, il est important d'informer la population générale et le corps médical sur les modes de transmission, les symptômes typiques, les signes précoces du sepsis et de faire comprendre la justification ou non de proposer un traitement prophylactique. Le purpura doit-être mis en avant et non pas les symptômes de la méningite.

Lorsqu'un signe alerte l'entourage sur une probable méningite, ou s'il y a le moindre doute ; il faut contacter en urgence le 15 ou le médecin traitant. Même après un premier avis médical, la surveillance du malade (y compris la nuit) est primordiale. Une seconde consultation en urgence est à envisager en cas d'aggravation ou d'apparition de nouveaux signes. Les infections graves à méningocoque peuvent avoir un début progressif et un diagnostic difficile pour le médecin.

10. MALADIE A DECLARATION OBLIGATOIRE (MDO)

L'IIM est l'une des 31 maladies à déclaration obligatoire. Cette surveillance permet d'agir et de prévenir les risques d'épidémie, mais aussi d'analyser l'évolution dans le temps de ces maladies et d'adapter les politiques de santé publique aux besoins de la population. (Institut National de Veille Sanitaire 2013b). (Service-Public 2013)

Un signalement dès le diagnostic posé et sans délai à l'ARS doit être fait par les médecins (libéraux ou hospitaliers) et les biologistes qui suspectent ou diagnostiquent un cas. Puis une transmission écrite doit être envoyée à l'ARS par l'intermédiaire d'une fiche de notification anonymisée.

Le médecin en charge de la veille sanitaire à l'Agence régionale de santé (ARS) évalue les mesures de prophylaxie à prévoir. Il est chargé d'identifier les contacts familiaux et extra familiaux du malade afin de coordonner la mise en place de l'antibioprophylaxie. Il doit, de plus, s'assurer que tout a été mis en œuvre pour retrouver, informer l'entourage

du patient et garantir un accès aux soins ainsi qu'une parfaite information des symptômes évocateurs d'IIM.

L'ARS envoie alors le formulaire de notification à l'institut de veille sanitaire (InVS) où la surveillance des infections à méningocoques fait partie des sujets prioritaires de par la gravité et les implications de santé publique qui sont rattachées à ces infections.

Le Centre national de référence des méningocoques (CNRM) reçoit les souches de méningocoques pour confirmation du sérotype, détermination de la sensibilité aux antibiotiques et typage génétique.

11.ÉPIDEMIOLOGIE

Les méningocoques ont un potentiel de transmission et d'expansion épidémique qui imposent une surveillance constante. Ce suivi épidémiologique repose sur la déclaration obligatoire (DO) décrite ci-dessus. Douze sérotypes sont connus actuellement dont la répartition géographique et le potentiel épidémique varient d'un sérotype à l'autre.

11.1 REPARTITION DANS LE MONDE

N. meningitidis est un agent majeur d'infections invasives communautaires sévissant de façon endémique dans le monde entier quelque soit le climat. En moyenne l'OMS estime le nombre annuel de cas à 500 000 avec un taux de létalité supérieur à 10% mais cela varie selon l'importance des poussées épidémiques annuelles. (Tikhomirov et Hallaj, 1997)

Dans les pays industrialisés (Amérique, Australie et Europe), les sérotypes B et C prédominent et sont à l'origine de cas sporadiques ou de petites bouffées épidémiques. L'incidence est de 1 à 3 cas pour 100 000 habitants par an avec des formes invasives beaucoup plus rares.

Dans les pays en voie de développement, notamment en Afrique, les cas sont périodiques avec des épidémies pouvant augmenter l'incidence à 500 cas pour 100 000

habitants par an. Les formes invasives peuvent alors atteindre jusqu'à 1% de la population résidente en régions endémiques.

La méningococcie frappe le plus lourdement une zone de l'Afrique subsaharienne connue pour être la «ceinture de la méningite» qui s'étend en Afrique sub-saharienne du Sénégal à l'ouest jusqu'à l'Éthiopie à l'est. On y enregistre les taux les plus élevés de prévalence de cette maladie. Sur ce territoire, plus de 800 000 cas ont été signalés au cours des 15 dernières années (1996-2010). Parmi ces cas, 10% sont morts, et 10-20% ont gardé des séquelles neurologiques. Le méningocoque du sérotype A est responsable d'environ 80 à 85% des cas dans cette « ceinture de la méningite ». Mais récemment, les sérotypes W135 et X ont émergé, devenant des sérotypes pathogènes importants.

En Asie, les sérotypes A et C sont également responsables d'épidémies (Haut Conseil de la Santé Publique 2010)

Les autres sérotypes restent minoritaires dans le monde. Cependant, le sérotype Y s'est récemment implanté de façon endémique en Amérique (Etats-Unis et Canada). Le sérotype W135 a été responsable d'épidémies récentes en Arabie saoudite (pèlerinage de la Mecque) et en Afrique (Niger et Burkina Faso). Le sérotype X est présent depuis les années 90 en Afrique avec des poussées épidémiques récentes (Niger, Kenya et Ouganda).

11.2 INCIDENCE ET CARACTERISTIQUES DES CAS SURVENUS EN 2012 EN FRANCE

Les méningites à méningocoque représentent près de la moitié des cas de méningites bactériennes chez l'enfant. En France, la majorité des cas d'IIM surviennent de manière sporadique. Cependant la méningite à méningocoque est la seule méningite bactérienne susceptible de provoquer des épidémies.

Parmi les 12 sérotypes connus, les plus répandus sont les sérotypes B, C, Y et W. Le sérotype A est exceptionnellement retrouvé, le plus souvent à la suite d'un voyage en zone endémique ou d'une contamination en laboratoire. 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 0,86/100 000 habitants et le taux estimé d'incidence était de 0,94/100 000 habitants. Ces résultats sont stables par rapport aux années précédentes et ont diminué régulièrement depuis le pic d'incidence en 2003 avec 1,6/100 000 habitants. Sur 559 cas, le sérotype était connu pour 539 cas (96%) : 366 (68%) étaient du B, 99 (18%) étaient du C, 40 (7%) du W, 30 (6%) du Y et 4 cas (1%) étaient des sérotypes plus rares.

En 2012, le taux estimé d'incidence était de 0,60/100 000 habitants pour les IIM B et de 0,16/100 000 habitants pour les IIM C. Ces taux étaient comparables à ceux observés en 2011. Le taux de notification des IIM W a triplé entre 2011 et 2012. Le taux de notification des IIM Y a diminué de 30% sur cette même période. Ces deux derniers sérotypes, Y et W, circulent à minima et de manière sporadique en France. (Barret 2014)

Chapitre 2 LA VACCINATION ANTI-MENINGOCOCCIQUE NON B

1. DEFINITION ET PRINCIPE DE LA VACCINATION

Les vaccins sont des médicaments immunologiques. Ils consistent en des solutions contenant des virus, bactéries, parasites, antigènes microbiens ou substances toxiques. On distingue actuellement trois types de vaccins : vivants atténués, inactivés et les antigènes vaccinaux purifiés (sous unités d'agents infectieux et anatoxines). (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 2014)

L'objectif de la vaccination est de conduire à une réaction immunitaire par une injection à faible dose de ces corps étrangers, sans provoquer la maladie concernée par le vaccin. Les défenses immunitaires de l'organisme sont ainsi stimulées, ce qui conduit au développement d'une immunité spécifique. Pour la plupart des vaccins, cette défense passe par l'induction d'anticorps neutralisants qui persistent plus ou moins longtemps. Cette réponse humorale spécifique est mesurable et peut-être utilisée pour savoir si un sujet est vacciné efficacement. Lors de la première exposition à un antigène vaccinal, la réponse immunitaire est lente, peu spécifique, s'exprimant initialement par la production d'IgM. Lors de nouveaux contacts avec l'antigène, comme dans le cadre des rappels vaccinaux, le délai de réponses se raccourcit et les anticorps atteignent des titres beaucoup plus élevés. Il s'agit alors essentiellement d'anticorps d'isotype IgG dont la spécificité est beaucoup plus grande. Parallèlement, les réactions cellulaires sont accélérées et intensifiées. Lors d'un contact avec l'agent infectieux, l'induction de la réponse immunitaire du sujet vacciné est suffisamment rapide pour empêcher l'apparition de manifestations cliniques aboutissant à la protection de la personne vaccinée. La protection vaccinale repose sur l'existence de lymphocytes mémoires induites par la vaccination. Lors de la première administration vaccinale, les cellules productrices d'anticorps (plasmocytes) augmentent jusqu'à la sixième semaine puis décroissent lentement. Les cellules B mémoires atteignent leur fréquence maximum au bout de dix à quinze semaines, avant de décroître également. Les lymphocytes B mémoires contribuent à la production rapide

d'anticorps plus affins, et à une augmentation du pool de cellules mémoires lors de stimulations antigéniques ultérieures telles que les rappels vaccinaux.(Comité technique des vaccinations 1994) (Bené et al. 2013).

2. ENJEU DE LA VACCINATION

La vaccination, acte courant de médecine générale, est une problématique majeure de santé publique. En effet, au-delà d'une protection individuelle, elle confère à la collectivité une immunité de groupe réduisant fortement la transmission d'une maladie ciblée, et ainsi fait baisser significativement l'incidence et la prévalence d'une pathologie et de ses complications. Voir permet d'éradiquer ou d'éliminer certaines infections épidémiques. Cependant, l'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée conditionne l'efficacité d'un programme vaccinal à grande échelle. (Comité technique des vaccinations 1994)

Actuellement, les vaccins développés contre le méningocoque ne sont efficaces que contre certaines souches mais aucun ne protège contre toutes les souches connues. Ainsi, une infection grave à méningocoque est toujours possible même si le schéma vaccinal a été respecté. Le taux de létalité des IIM reste élevé et peut conduire à des séquelles importantes. C'est pourquoi la vaccination demeure la meilleure stratégie pour prévenir cette maladie.

3. VACCINS DEVELOPPES CONTRE LES IIM NON B

Les premiers vaccins utilisés pour lutter contre les IIM sont de nature polysaccharidique. Ils utilisent comme agent immunogène les polysaccharides capsulaires purifiés extrait des méningocoques des groupes A, C, Y et W135 qui permettent la production d'anticorps protecteurs. Cette première approche a été renforcée par la conjugaison des antigènes polysaccharidiques pour former les vaccins conjugués.

Au 1^{er} juin 2014, pour lutter contre les méningites à méningocoque A-C-Y-W135, deux vaccins polysaccharidiques de type non conjugué et deux vaccins de type conjugué sont disponibles en France.

3.1 VACCIN NON CONJUGUE

CARACTERISTIQUES

Dans un vaccin non conjugué, les polysaccharides stimulent directement les lymphocytes B, et non les lymphocytes T (surtout stimulés par les protéines). Il en résulte une production d'anticorps, avec des lymphocytes B mémoires de faible durée de vie et sans lymphocytes T mémoire de longue durée de vie. C'est pourquoi on parle d'une réponse indépendante des lymphocytes T. Cela explique la faible immunogénicité de ces vaccins dans les 2 premières années de vie, période où les lymphocytes B immatures répondent peu à l'activation par les polysaccharides. Cela explique également que la protection conférée par ces vaccins est relativement courte et qu'aucune réponse anamnétique n'est déclenchée par une nouvelle exposition à ces vaccins. Au contraire, cela expose au risque d'hyporéactivité immunologique qui est constatée lorsqu'une seconde vaccination non conjuguée est effectuée moins de trois ans après une première dose. Elle se manifeste par une déplétion des cellules mémoires et une moins bonne montée des anticorps par comparaison à une population naïve de toute vaccination antérieure. L'explication de ce phénomène et sa signification clinique ne sont pas clairement établies à ce jour. Bien que les implications cliniques n'aient pas été étudiées, il existe néanmoins un risque théorique de susceptibilité accrue aux infections invasives à méningocoques (IIM) lorsque l'hyporéactivité se produit. (Haut Conseil de la Santé Publique 2012)

VACCINS MENINGOCOCCIQUES POLYSACCHARIDIQUES NON CONJUGUES

Le vaccin dirigé contre les sérogroupes A et C est commercialisé sous le nom de Vaccin méningococcique A + C polysaccharidique® (Sanofi Pasteur MSD). Et celui dirigé contre les sérogroupes A, C, Y, W135 est commercialisé sous le nom de Mencevax® (GlaxoSmithKline).

Ces vaccins sont composés de polysides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis* ; et sont indiqués pour l'immunisation active contre les formes invasives des infections à méningocoques des sérogroupes concernés chez les adultes et les enfants à partir de l'âge de 2 ans. Une personne vaccinée est considérée comme protégée dix jours après la vaccination et pour trois ans. La vaccination est possible à partir de l'âge de 6 mois pour la protection contre le méningocoque A lors d'un contage ou d'une situation particulière mais la durée de protection sera plus courte. Le vaccin A+C est efficace en cas d'épidémie ; il permet de réduire le taux d'attaque, mais n'a pas d'impact avéré sur le portage. L'utilisation doit être définie sur la base des recommandations officielles (développées ultérieurement). Chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans, une seule dose de 0,5mL de vaccin est nécessaire. (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 2011c) (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 2009)

3.2 VACCIN CONJUGUE

CARACTÉRISTIQUES

Un vaccin conjugué est le couplage du polysaccharide avec une protéine vectrice (anatoxine tétanique ou diphtérique) capable d'amplifier la réponse immunitaire. Cette association induit une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T dès les premiers mois de vie. Les anticorps produits sont plus efficaces que ceux induits par le vaccin polysaccharidique non conjugué, et leur affinité pour les antigènes bactériens, plus importante, s'améliore avec le temps. Lors d'injections itératives, un effet rappel est obtenu grâce à la mise en place d'une immunité mémoire ; et donc il n'y a pas d'hyporéactivité après l'administration répétée du vaccin. (Haut Conseil de la Santé Publique 2012) La réponse immunitaire induite par un vaccin conjugué s'apparente donc à la réponse induite par un vaccin inactivé entier ou un vaccin inactivé à protéines purifiées. Leur injection entraîne la formation d'anticorps protecteurs qui apparaissent dès le 7^e jour qui suit l'injection (avec une moyenne de 10 jours) et ne persistent que pendant 2 à 3 ans voir 5 ans pour le monovalent C. La vaccination antiméningococcique est donc réservée aux populations exposées et doit être effectuée, au début d'une vague épidémique. De plus, les

vaccins conjugués réduisent le portage, donc la contagiosité, et contribuent à une moindre circulation du germe grâce à la mise en place d'une immunité de groupe.

VACCINS CONJUGUES C

Les vaccins conjugués dirigés contre les méningocoques du sérogroupe C sont :

- Meningitec[®], vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (laboratoire Wyeth Pharmaceuticals France).
- Menjugatekit[®], vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (laboratoire Novartis Vaccines and Diagnostics).
- Neisvac[®], vaccin méningococcique polyosidique du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique (Laboratoire Baxter).

Ces vaccins sont absorbés sur sels d'aluminium. Ce sont des adjuvants nécessaires pour augmenter la réponse immunitaire de ces vaccins, moins immunogènes que les vaccins vivants atténués.

Ces vaccins sont indiqués pour l'immunisation active des nourrissons à partir de l'âge de 2 mois, des enfants, des adolescents et des adultes, pour la prévention des maladies invasives dues à *Neisseria meningitidis* du sérogroupe C. L'utilisation doit être définie sur la base des recommandations officielles (développées ultérieurement). Deux doses à au moins deux mois d'intervalle et un rappel au cours de la deuxième année de vie est nécessaire pour les nourrissons âgés de 2 à 11 mois révolus. Une dose unique suffit pour les enfants à partir de l'âge d'un an, adolescents et adultes. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas encore été établie. La vaccination assure à 98% une protection à partir du 10^e jour après l'injection et pendant 3 ans minimum. Au-delà d'un an après la vaccination, l'efficacité reste élevée chez les enfants vaccinés entre 5 mois et 18 ans, mais diminue fortement chez les nourrissons vaccinés en routine. Cette différence souligne l'importance d'une dose tardive Le schéma vaccinal est identique pour ces trois vaccins. Aucune donnée

n'est disponible sur l'utilisation de différents vaccins méningococciques du sérotype C conjugués pour la primovaccination ou la dose de rappel. Dans la mesure du possible, le même vaccin doit être utilisé pour tout le schéma vaccinal. Les vaccins conjugués diminuent le portage pharyngé du sérotype vaccinal. (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 2011a) (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 2013) (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé 2011b)

VACCINS CONJUGUES TETRAVALENT A/C/Y/W135

Les vaccins conjugués tétravalent A-C-Y-W135 disponibles sont le Menveo® du groupe Novartis Vaccines and Diagnostics ; contenant 10 µg d'oligoside A et 5 µg d'oligoside des autres sérotypes conjugués à la protéine CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae*. Et le Nimenrix® (GSK) qui est conjugué à l'anatoxine tétanique

Ces vaccins sont indiqués dans l'immunisation active contre les maladies méningococciques invasives dues aux *Neisseria meningitidis* des groupes A, C, W135 et Y, selon les recommandations officielles. Une dose unique est nécessaire à partir de l'âge de 1 an pour le Nimenrix® et à partir de 2 ans pour le Menveo®. La durée de protection conférée par ces vaccins est mal connue jusqu'à présent. Les taux de protection diminuent progressivement, mais restent supérieurs à ceux obtenus avec le vaccin tétravalent non-conjugué, à l'exception de la valence A. (Dufour et al. 2012)

4. UN NOUVEAU VACCIN ANTIMENINGOCOCCIQUE A DESTINE A L'AFRIQUE

En décembre 2010, un nouveau vaccin conjugué contre la méningite A a été introduit dans certains pays de la ceinture africaine de la méningite (Burkina Faso, Mali et Niger). Par la suite, en 2011, ces pays ont notifié le plus petit nombre de cas confirmés de méningite A jamais enregistré pendant une saison épidémique. Ce vaccin présente plusieurs avantages par rapport aux vaccins polysidiques existants: il provoque une réponse immunitaire plus forte et plus durable contre le méningocoque du groupe A; il

réduit le portage de la bactérie dans la gorge et donc sa transmission; il devrait conférer une protection à long terme non seulement aux personnes vaccinées, mais aussi aux membres de leur famille et aux autres personnes qui auraient sinon été exposées au méningocoque; son coût est par ailleurs plus faible que celui des autres vaccins antiméningococciques; enfin, il devrait être particulièrement efficace pour protéger les enfants de moins de deux ans chez lesquels les vaccins polysidiques classiques ne provoquent aucune réponse. L'OMS souhaite donc que les autres pays de la « ceinture africaine de la méningite » puissent introduire le vaccin d'ici 2016. Espérant qu'une couverture vaccinale élevée de la tranche d'âge cible (les 1-29 ans) éliminera le méningocoque A de cette région d'Afrique. (Organisation Mondiale de la Santé 2012)

5. PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Comme tous les médicaments, ces vaccins sont susceptibles d'avoir des effets indésirables, bien que ces vaccins soient bien tolérés.

Des réactions allergiques peuvent apparaître. Ces manifestations sont rares mais graves, demandant une surveillance médicale après la vaccination.

Les réactions indésirables majoritairement rapportées présentent un caractère bénin et transitoire. Il s'agit de céphalée, malaise, réactions locales de type rougeur, gonflement, sensibilité et douleur au point d'injection. Chez les nourrissons, la vaccination peut entraîner fièvre, irritabilité, somnolence, envie de dormir, pleurs, vomissement, perte d'appétit.

Parmi les réactions graves signalées très rarement (< 0,01 %), on trouve des troubles neurologiques de type vertiges, convulsions, paresthésies. (Comité technique des vaccinations 1994)

6. PRINCIPALES CONTRE-INDICATIONS

L'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou une réaction ayant menacé le pronostic vital après une injection d'un vaccin contenant des composants semblables, constituent une contre-indication. L'administration des vaccins doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant la présence d'une infection bénigne, telle qu'un rhume, n'est pas une contre indication à la vaccination. (Comité technique des vaccinations 1994)

7. DELAI ENTRE 2 VACCINATIONS ANTIMENINGOCOCCIQUES

Lorsque la vaccination par un vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 est envisagée chez un sujet ayant reçu antérieurement un vaccin conjugué monovalent C, aucun délai n'est recommandé après la vaccination.

Par contre, chez un sujet ayant reçu antérieurement un vaccin méningococcique non conjugué (vaccin méningococcique A+C® polysidique et vaccin tétravalent non conjugué MENCEVAX®), un délai de trois ans est recommandé si une vaccination par un vaccin méningococcique conjugué monovalent C ou vaccin méningococcique tétravalent conjugué A, C, Y, W135 est envisagée. Ce délai correspond à la durée estimée de protection du vaccin non conjugué. (Haut Conseil de la Santé Publique 2012)

Mais en cas de nécessité impérative et urgente d'élargir la protection aux sérogroupes Y et W135 des sujets vaccinés depuis moins de trois ans avec le vaccin non conjugué A+C, et en l'absence de données spécifiques, aucun délai minimum n'est recommandé. (Haut Conseil de la Santé Publique 2012)

8. RECOMMANDATIONS OFFICIELLES

Le calendrier vaccinal français est révisé chaque année. Cette révision est nécessaire du fait de la mise à disposition de nouveaux vaccins, de l'évolution de l'épidémiologie des maladies infectieuses et de l'application des recommandations internationales. (Institut National de Veille Sanitaire 2013c)

8.1 RECOMMANDATIONS GENERALES

Après consultation du Comité technique des vaccinations et du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation, le Haut Conseil de la santé publique souligne l'importance de la vaccination contre les infections invasives méningococciques de sérotype C. C'est pourquoi depuis 2010, le vaccin contre le méningocoque C est recommandé et remboursé à 65% pour tous les nourrissons de 12 à 24 mois. Une seule dose de 0,5mL est alors nécessaire. La nécessité de doses de rappel chez les sujets vaccinés par dose unique, c'est à dire les sujets âgés de 12 mois ou plus lors de la première immunisation, n'a pas encore été établie. Co-administration possible avec la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR). 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, l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus est aussi recommandée selon le même schéma vaccinal à une dose. Cependant il peut être administré à partir de 2 mois. De 2 à 12 mois, le schéma vaccinal comporte deux injections de 0,5mL administrées avec un intervalle d'au moins deux mois suivies d'une dose de rappel au cours de la deuxième année en respectant un délai d'au moins six mois entre la seconde dose et le rappel. (Institut National de Veille Sanitaire 2013c)

En 2012, la couverture vaccinale contre le méningocoque C reste très insuffisante malgré la recommandation de vaccination des sujets âgés de 1 à 24 ans qui a été introduite dans le calendrier vaccinal en 2010. Au 31 décembre 2012, cette couverture vaccinale est de 54% à 24 mois, 37% chez les 3-9 ans, 21% chez les 10-14 ans, pour chuter à 13% chez les 15-19 ans et 3% chez les 20-25 ans. (Institut National de Veille Sanitaire 2013a)

8.2 RECOMMANDATIONS PARTICULIERES

L'élargissement de la vaccination méningococcique aux autres sérogroupes A, Y et W135 est, par contre, recommandée par le Haut Conseil de la santé publique, chez :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque.
- les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W135 du fait d'un contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque de séro groupe A, Y, ou W135. La vaccination doit alors être réalisée au plus tard dans les 10 jours qui suivent l'hospitalisation du cas index.
- les sujets exposés transitoirement aux méningocoques A, Y ou W135 se rendant:
 - dans une zone d'endémie à méningocoque A, Y ou W 135, notamment la ceinture de la méningite en Afrique subsaharienne, au moment de la saison sèche ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, dans des conditions de contact étroit et prolongé avec la population locale. La vaccination doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ.
 - au pèlerinage de La Mecque (Hadj ou Umrah). La vaccination doit être pratiquée au moins 10 jours avant le départ.
- les sujets devant pouvoir bénéficier d'une protection durable et étendue vis-à-vis d'un nombre élargi de sérogroupes de méningocoque :
 - les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A ;
 - les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
 - les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
 - les sujets ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

8.3 INTERROGATION SUR L'UTILITE ACTUELLE DES VACCINS NON CONJUGUES

L'utilisation des vaccins tétravalents méningococciques conjugués sont à privilégier dès l'âge autorisé par leurs AMM respectives (1 an pour le Nimenrix®, 2 ans pour le Menveo®) aux dépens des vaccins méningococciques non conjugués (vaccin méningococcique A+C® polysidique et Mencevax®) du fait de l'ensemble des avantages cités plus haut. Cependant, en l'absence d'AMM pour les vaccins méningococciques tétravalents conjugués avant l'âge de 1 an, seul le vaccin bivalent non conjugué A+C peut être actuellement utilisé entre 6 mois et 1 an dans l'unique objectif d'une protection contre les infections invasives à méningocoque du groupe A. Dans cette situation, l'avantage de cette vaccination précoce doit être pesé au regard des risques théoriques liés à l'induction d'une hyporéactivité lors de vaccinations ultérieures, notamment contre le méningocoque C. (Haut Conseil de la Santé Publique 2012)

L'interrogation sur la pertinence de poursuivre l'utilisation de ces vaccins non conjugués se pose. Les vaccins méningococciques non conjugués (vaccin méningococcique A+C® polysidique et Mencevax®) ont obtenus leur AMM avant les vaccins tétravalents méningococciques conjugués. Leur utilité était donc primordiale à l'époque du fait de la gravité des conséquences des IIM. Mais à l'heure actuelle, il serait peut-être judicieux de revoir les AMM des vaccins méningococciques non conjugués compte tenu du risque de perte de la protection immunitaire associée à ce vaccin.

9. RECOMMANDATIONS AUTOUR D'UN CAS D'IIM

La vaccination est recommandée pour les sujets contacts d'un cas d'IIM de séro groupe A, C, Y, ou W135, dans les conditions prévues par l'instruction relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. D'une manière générale, l'utilisation des vaccins conjugués doit être privilégiée par rapport aux vaccins non conjugués comme décrit ci-dessus.

Cette vaccination complète l'antibioprophylaxie, grâce à un effet protecteur vis-à-vis de la survenue d'éventuels cas secondaires, lorsque la souche responsable du cas est d'un séro groupe contre lequel existe un vaccin.

9.1 POPULATION CIBLE DE LA VACCINATION

La survenue d'un cas d'IIM dans une population indique qu'une souche pathogène circule. Malgré l'antibioprophylaxie, il existe un risque de réintroduction de cette souche dans la communauté de vie du cas index. D'une manière générale, la vaccination est proposée (même dans le cas où le malade est décédé) aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans son entourage proche (c'est-à-dire sa communauté de vie : en particulier la famille et les personnes vivant sous le même toit ainsi que les amis, les voisins de classe, etc.). Ainsi, il n'y a pas lieu de vacciner les sujets contacts qui se sont dispersés après le dernier contact avec le malade car l'antibioprophylaxie est suffisante. Ni de vacciner le malade ; celui-ci ayant développé des anticorps du fait de l'infection.

9.2 DELAI POUR LA MISE EN PLACE DE LA VACCINATION

Compte tenu de la durée nécessaire à l'acquisition de l'immunité (environ dix jours) par la vaccination antiméningococcique, la vaccination doit être réalisée le plus rapidement possible après connaissance du séro groupe et dans un délai fixé, pour des raisons pratiques et en l'absence de données scientifiquement validées, à dix jours après le dernier contact avec le cas index pendant sa période de contagiosité. Au-delà de ce délai, il n'y a plus lieu de vacciner du fait d'un retour à un niveau de risque équivalent à celui en population générale.

9.3 RAPPEL CONCERNANT LA VACCINATION ANTI MENINGOCOCCIQUE C

Dans la mesure où la vaccination anti méningococcique C fait l'objet d'une recommandation pour tous les sujets âgés de 1 à 24 ans révolus, la survenue d'une IIM C doit être l'occasion de la mise à jour des vaccinations de l'entourage, selon les recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Cette vaccination de

rattrapage autour d'un cas d'IIMC peut être effectuée sans considération de délai. (Henry 2010)

Chapitre 3 BEXSERO[®], VACCIN INNOVANT CONTRE LE MENINGOCOQUE DE TYPE B

1. INTRODUCTION

La prévention contre le méningocoque de groupe B était un défi de santé publique du fait de l'absence de vaccin efficace contre la plupart des souches B. Après 20 ans de recherche dans le développement de vaccins et grâce à une approche scientifique innovante basée sur la vaccinologie inverse, Bexsero[®] est devenu le premier vaccin contre le méningocoque B à offrir une large protection pour toutes les tranches d'âges, y compris les nourrissons.

2. EPIDEMIOLOGIE DU MENINGOCOQUE DE SEROGROUPE B

En France, le méningocoque B est la cause la plus fréquente de méningite bactérienne chez l'enfant et l'adolescent. Il est responsable de plus de 72% des cas d'infections invasives à méningocoque en France et ce chiffre augmente à 80% chez les nourrissons.

Une émergence et une diffusion de clones virulents de séro groupe B a été décrit en France en 2012.

Dans les Pyrénées Atlantiques, l'augmentation de l'incidence, atteignant 14 pour 100 000 habitants entre juillet et septembre 2012, et la survenue de nouveaux cas en 2013 ont motivé une recommandation vaccinale du Haut Conseil de la Santé Publique. La campagne de vaccination intéresse les personnes âgées de 2 mois à 24 ans, ayant été en contact avec des cas diagnostiqués. Lancée initialement avec le vaccin alors disponible MenBvac[®], elle devrait se poursuivre avec le vaccin Bexsero[®].

En Alsace, une augmentation significative de l'incidence des IIM B a été observée en 2012 avec l'émergence d'un clone du cc269 (P1.19-1,15-11). Au total, 16 IIM B de ce clone sont survenues. Principalement chez des adolescents et jeunes adultes fréquentant un

quartier universitaire de Strasbourg. En janvier 2013, deux cas d'IIM B liés au clone sont survenus dans le Haut-Rhin. La surveillance reste donc renforcée. (Barret et al. 2013)

En Haute-Normandie, une situation hyper-endémique a été décrite et sera développée plus tard dans cette thèse.

3. PREMIERE GENERATION DE VACCIN CONTRE LE MENINGOCOQUE DE TYPE B

Les premiers vaccins contre *Neisseria meningitidis* de type B ont été développés à partir de l'exploitation des vésicules de la membrane externe (OMV pour Outer Membrane Vesicle). Ces vésicules sont libérées de la surface des bactéries Gram négatives pendant la croissance de la bactérie et peuvent-être extraites à rendement élevé avec des détergents pour une incorporation dans un vaccin. Ces vésicules sont immunogènes car elles contiennent de multiples protéines exposées sur la surface endogène. La protéine PorA est la plus importante en termes de protection. La limite de ce concept est la spécificité de la souche d'anticorps dirigé contre PorA qui est une protéine très hétérogène en raison de la présence de régions hypervariables. Ces vaccins sont donc réalisés à partir d'une seule souche de méningocoque du sérogroupe B. Ainsi les anticorps dirigés contre un variant ne protègent pas contre les méningocoques exprimant un variant différent. Ces variants changent dans le temps et dans toutes les régions géographiques.

Ce sont des vaccins protéiques qui s'apparentent plus aux vaccins conjugués qu'aux vaccins polysaccharidiques car ils sont efficaces chez les nourrissons.

Ces vaccins « sur mesure » n'ont donc comme ambition que de protéger contre une souche particulière et n'ont été utilisés que dans des pays dans lesquels une seule souche clonale hyper endémique sévissait comme Cuba et plus récemment la Nouvelle Zélande (vaccin Men-ZB®), la Norvège et la France (vaccin MenBvac®) En règle générale, la protection conférée par ces vaccins s'étend peu ou pas aux autres souches, même voisines, à moins de partager les mêmes antigènes immunodominants (Por A) comme cela a été le cas avec les

souches épidémiques de Norvège et de Haute Normandie. Aucun de ces vaccins ne dispose d'AMM. (Grimprel 2012)

Une deuxième génération de vaccins OMV a été développée dans le but d'élargir la couverture contre le méningocoque de groupe B grâce à l'utilisation de six variants PorA qui ont été génétiquement modifiés pour produire un vaccin hexavalent PorA OMV. Mais ce vaccin polyvalent ne promet pas une solution simple et universelle. D'autres approches à base de protéines exposées à la surface du méningocoque B ont donc été recherchées. (Davie et al. 2012)

4. LA VACCINOLOGIE INVERSE ; UNE INNOVATION

La conception du vaccin contre le méningocoque de séro groupe B s'est heurtée à deux problèmes majeurs. D'une part, le méningocoque B est constitué d'un groupe de plus de 3 000 types de souches. D'autre part, les vaccins polysidiques ne sont pas actifs pour la prévention des infections à méningocoque B. En effet, une communauté antigénique entre le polyside capsulaire B et un antigène du soi présent sur les cellules neuronales (le NCAM : Neural Cell Adhesion Molecule) rend ce polyside d'une part, non immunogène, d'autre part, potentiellement dangereux car pouvant provoquer des réactions auto-immunes.

Le challenge était donc de créer un vaccin à large spectre capable de protéger efficacement un individu contre diverses souches et mutations, à l'inverse du vaccin MenBvac®, disponible depuis 2006, mais qui n'est efficace que pour un type de souche. Une réussite, puisque le vaccin multi composant Bexsero® couvre entre 70% et 90% des souches méningocoques B en circulation dans les principaux pays européens et 85% des souches en France.

Autrefois, les vaccins étaient développés grâce à des méthodes purement empiriques. Le pathogène était, par exemple, cultivé dans des conditions anormales chez des animaux ou dans des cellules hôtes inhabituels, jusqu'à ce que des variants puissent être isolés et que l'on évalue leur virulence pour pouvoir les utiliser le cas échéant comme vaccins. Dans d'autres cas, ou en attendant qu'un variant soit isolé, le pathogène était tué

ou atténué avant d'être essayé comme vaccin. Grâce aux progrès réalisés depuis dix ans dans le domaine de la biologie moléculaire et de la génomique, de nouvelles approches, telle que la vaccinologie inverse, permettent désormais de remplacer ces méthodes qui, malgré les résultats obtenus, restent aléatoires, fastidieuses, longues et compliquées lorsque certains germes sont difficilement cultivables en laboratoire.

Le génome représente une liste de presque toutes les protéines que l'agent pathogène peut exprimer à tout moment. Il est donc plus rapide d'identifier les protéines potentiellement exposées à la surface. En partant du séquençage du génome du méningocoque B, les chercheurs ont sélectionné certains composants hautement immunogènes individuellement qui, une fois regroupés, présentent le potentiel de protéger contre un large éventail de souches causant la maladie. Grâce à ce séquençage, 2 000 protéines ont été découvertes à partir de la souche virulente MC58 de *N. meningitidis*. Des analyses ont été faites pour ne garder que les protéines exposées ou sécrétées à la surface de la bactérie. Elles ont été combinées à *Escherichia coli* et testées pour leur capacité à induire des anticorps bactéricides. Parmi les 91 protéines testées, 28 ont pu induire des anticorps avec une activité bactéricide. Puis les protéines restantes ont été utilisées pour immuniser des souris. Cette sélection de protéines permet un développement plus rapide du vaccin. (figure n°5)

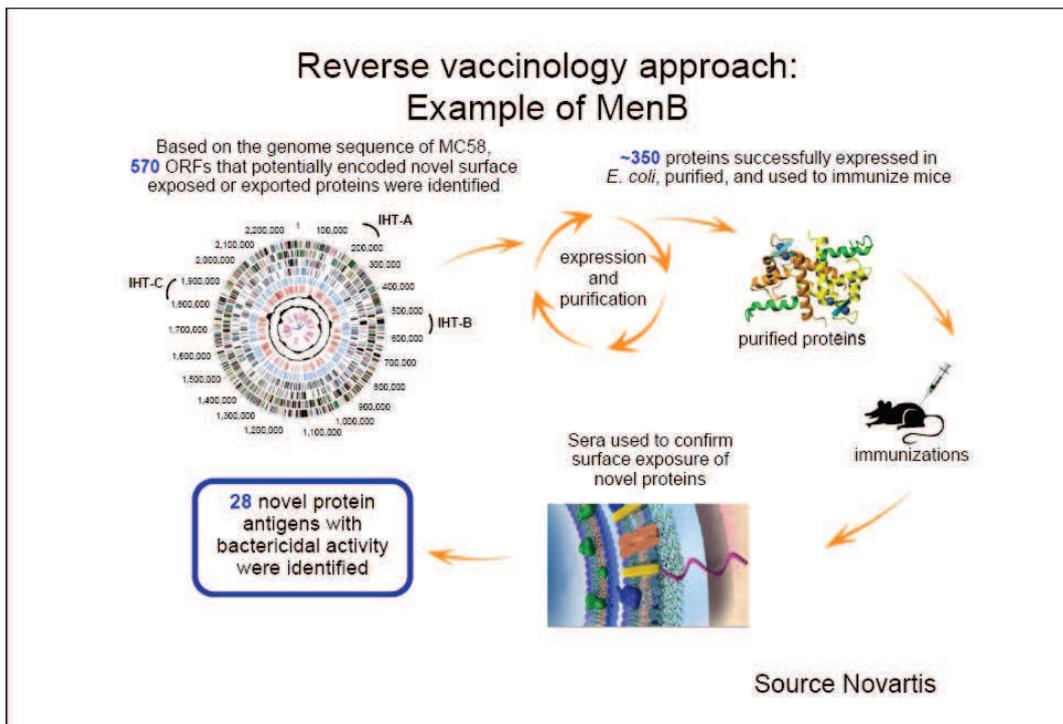


Figure n°5 : La vaccinologie inverse : exemple du méningocoque B (Novartis)

Les antigènes choisis par la vaccinologie inverse ont été sélectionnés selon certains critères :

- Etre commun aux souches virulentes circulantes
- Avoir peu de variations génomiques
- Etre exprimés à la surface des bactéries
- Induire la synthèse d'anticorps bactéricides in vivo

Les protéines qui répondaient à ces critères de priorité et qui ont été finalement retenus ont été appelés Genome-derived Neisseria Antigens (GNA). Trois protéines ont été sélectionnées pour composer le Bexsero® : une protéine de fusion recombinante NHBA (antigène de liaison à l'héparine de Neisseria) nommée GNA 2132, une protéine recombinante NadA (adhésine A de Neisseria) nommée GNA1994, une protéine de fusion recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H) nommée GNA1870. Deux antigènes supplémentaires, GNA2091 et GNA1030, ont également été choisis parce qu'ils induisaient

une immunité protectrice, mais seulement dans certains dosages. En outre, afin de faciliter à grande échelle la fabrication du vaccin, quatre des antigènes sélectionnés ont été combinés. Parmi les nombreuses protéines de fusions générées, les combinaisons les plus performantes en termes de production et d'immunogénicité ont été NHBA avec GNA1030 et GNA2091 avec fHbp. NadA est moins immunogène lorsqu'il est fusionné à d'autres protéines, probablement en raison de la perturbation de son organisation trimérique. Les protéines recombinantes et NadA ont alors été combinées avec des vésicules de membrane externe (les mêmes que ceux utilisés pour contrôler l'épidémie en Nouvelle-Zélande) contenant l'antigène PorA P1.4.

La justification de la combinaison des trois antigènes principaux était d'augmenter le spectre de la couverture vaccinale, en minimisant les possibilités d'évasion bactérienne et l'émergence de mutants de sélection. Chaque antigène étant capable isolément d'induire des anticorps bactéricides et donc efficaces pour lutter contre les méningocoques.

Afin d'évaluer pleinement si la formulation du vaccin développé est capable d'induire une protection étendue contre les méningocoques de sérogroupe B, un large panel d'isolats cliniques a été recueilli, comprenant 85 souches de méningocoques de type B. Des souris ont été immunisées avec le vaccin à tester et mis en présence du méningocoque. Selon les estimations du Centre National de Référence des méningocoques de l'Institut Pasteur de Paris, ce nouveau vaccin ne protégera que contre 80 % des souches de méningocoque B en circulation en France. Par ailleurs, en raison de la fréquence des modifications des protéines méningococciques dans le temps, et tout particulièrement celles exposées en surface, la question de l'efficacité à long terme du vaccin se posera. (Davide et al. 2012)

5. NOTION D'ADJUVANT

A la différence des vaccins à base de virus entier (vivants atténués ou inactivés), l'injection d'un antigène seul n'entraîne pas de réponse immunitaire. En l'absence de signaux de danger, une tolérance du système immunitaire se produit. C'est pourquoi les adjuvants vaccinaux sont indispensables à l'efficacité de très nombreux vaccins, particulièrement les vaccins constitués seulement d'une sous-unité du pathogène car ils ne sont pas assez immunogènes. Les vaccins traditionnels vivants ou inactivés n'ont pas besoin d'adjuvant puisque le microorganisme injecté entier active suffisamment l'immunité innée. Le rôle de l'adjuvant est donc de stimuler les mécanismes de l'immunité innée afin d'activer les cellules qui produisent la réponse immune acquise adaptative, c'est-à-dire les cellules T et B spécifiques de cet antigène. De plus l'adjuvant permet de réduire la quantité d'antigènes vaccinaux et le nombre d'injections nécessaires afin de pouvoir immuniser rapidement de très larges populations, comme en situation de pandémie grippale. (AUTRAN et al. 2013)

Les plus utilisés sont les sels d'aluminium car ils sont considérés comme très efficaces et bien tolérés au regard des milliards d'injections pratiquées depuis plus de 80 ans dans le monde. Mais depuis quelques années de nouveaux adjuvants ont été développés.

Le mécanisme d'action des adjuvants aluminiques repose sur leur effet de dépôt au site d'injection, c'est-à-dire la rétention de l'antigène et sa concentration en un site permettant sa présentation aux lymphocytes et l'induction de cytokines qui contrôlent les fonctions des lymphocytes. Un relargage progressif de l'antigène vaccinal se produit (80 % des antigènes protéiques sont relâchés dans les heures qui suivent l'injection). Les sels d'aluminium induisent par ailleurs la différenciation des macrophages en cellules présentatrices de l'Ag et favorisent la production de réponses immunitaires Th2 et d'anticorps. Après une vaccination intramusculaire, une réaction locale inflammatoire est initiée par le complexe « antigènes-sels d'aluminium », permettant un recrutement spécifique des cellules de l'immunité (monocytes, macrophages, éosinophiles). Localement,

la libération de certains de ces médiateurs (notamment l'acide urique) couplée à la présence même d'hydroxyde d'aluminium induit une cascade de signaux intracellulaires dans les cellules dendritiques (activation de l'inflammasome NLRP3 et de la Caspase-1) permettant ainsi la sécrétion de 2 cytokines : l'IL-1 et l'IL-18 sous leur forme active. Dans cet environnement, certaines des cellules recrutées (monocytes CD11b+) se différencient en cellules spécialisées (cellules présentatrices de l'Ag), capables de migrer vers les organes secondaires spécifiques (ganglions lymphatiques) et d'y présenter efficacement l'antigène aux lymphocytes T, initiant ainsi la réaction immunitaire adaptative. (Begue et al. 2012)

Mais une interrogation persiste sur la mauvaise tolérance de l'aluminium à qui l'on prête un rôle majeur dans le déclenchement de la myofasciite à macrophages, dans des maladies neurologiques (encéphalopathies, maladie d'Alzheimer) et dans des maladies auto-immunes (sclérose en plaque, syndrome de Guillain-Barré). A l'heure actuelle, aucune preuve de toxicité neurologique n'a pu être imputable à l'aluminium. Un consensus pour considérer l'aluminium comme un produit neurotoxique de façon aiguë, lors d'une forte ingestion et en cas de consommation chronique à des dosages élevés a cependant été décrit (Begue et al. 2012). En ce qui concerne les maladies auto-immunes, on sait, depuis plus de cinquante ans, que l'injection d'auto-antigènes, molécules constituant des divers organes, en présence de certains adjuvants, peut induire une authentique maladie auto-immune contre l'organe contenant l'antigène en question mais les maladies auto-immunes expérimentales ne surviennent que chez certains animaux présentant une susceptibilité génétique particulière.

C'est pourquoi de nouveaux adjuvants mieux caractérisés et moins inflammatoires sont en cours de développement ; les agonistes des Toll-Like Receptors (TLR). Pour rappel, les récepteurs TLR font partie du groupe des récepteurs PRR (Pattern Recognition Receptors). Ils jouent un rôle dans la réponse immunitaire innée qui est induite par un signal de danger émis suite à l'interaction spécifique entre ces récepteurs du soi appelé PRR et des molécules du non-soi appelé PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns). Ces PAMP sont présents au niveau des microorganismes qu'ils soient pathogènes ou non. Les récepteurs TLR se retrouvent sur quasiment toutes les cellules mais surtout sur les

macrophages et les cellules dendritiques. Il a été identifié une dizaine de TLR situés à des endroits différents et reconnaissant des PAMP différents. Par exemple, le TLR-4, situé au niveau de la membrane plasmique des cellules dendritiques et macrophages, reconnaît les LPS (*Lipo Polysaccharides*), endotoxines présentes au niveau des bactéries Gram négative. Ainsi plusieurs agonistes des TLR sont en cours d'évaluation pour améliorer la réponse vaccinale. (De Gregorio et al. 2013)

L'administration isolée, chez la souris, d'adjuvants agissant par la stimulation des récepteurs TLR n'induirait pas de maladies auto-immunes car n'entraîne pas d'inflammation localisée. Ce qui en fait un principal avantage par rapport aux adjuvants aluminiques.

Malgré les inquiétudes liées à l'aluminium et malgré le développement de nouveaux adjuvants plus surs, les adjuvants aluminiques restent indispensables à la plupart des vaccins, notamment les plus récents, les plus purifiés mais aussi pour les vaccins du futur. Les adjuvants non aluminiques nouveaux et/ou en cours d'investigation ne sont pas destinés au remplacement des sels d'aluminium, mais à permettre d'élaborer d'autres vaccins contre des maladies telles que le paludisme, l'infection à VIH, la tuberculose ou certains cancers. Si la recherche s'orientait vers le remplacement de l'aluminium dans les vaccins, la substitution ne pourrait se faire qu'après de longs et nombreux essais, contrôles, et études cliniques qui nécessiteraient plusieurs années. Les agonistes des TLR ne pourront donc pas, à l'heure actuelle, être intégrés au vaccin Bexsero®. (Begue et al. 2012)

6. DEVELOPPEMENT CLINIQUE

Le développement clinique d'un nouveau vaccin se déroule traditionnellement en trois phases. C'est un processus long établi pour minimiser la prise de risque. Un accroissement progressif du nombre de sujets impliqués et une baisse progressive de l'âge est réalisée, n'incluant les sujets les plus fragiles que dans la phase ultime du développement du vaccin. Le développement clinique n'aboutit que s'il a été concluant tant sur l'efficacité que sur la tolérance.

Ci-dessous, quelques études réalisées sur le Bexsero® :

6.1 IMMUNOGENICITE ET INNOCUITE DU BEXSERO® CHEZ DES NOURRISSONS

Cette étude de phase 3 est randomisée, multicentrique, en simple aveugle mettant en jeu des nourrissons des deux sexes âgés de 2 mois en bonne santé. Elle a été réalisée entre le 31 mars 2008 et le 16 aout 2010 dans 70 sites partout en Europe.(Vesikari et al. 2013)

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'immunogénicité, la sécurité et la reproductibilité de 3 lots du vaccin Bexsero® lorsqu'il est administré en association avec les vaccins infantiles de routine qui sont diphtérie – tétanos - coqueluche acellulaire - antipoliomyélitique inactivé-l'hépatite B, - Haemophilus influenzae de type b (Infanrix Hexa®, GlaxoSmithKline) et le vaccin antipneumococcique heptavalent (Prevenar®, Pfizer). Cette étude a connu une extension pour évaluer l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité du Bexsero® administré sous forme d'un rappel à 12 mois ou comme deux doses de rattrapage pour les nourrissons âgés de 12 à 15 mois n'ayant jamais reçu le Bexsero®. La dose de rappel à 12 mois sera injectée avec ou sans le vaccin rougeole-orillon-rubéole-varicelle (Priorix-Tetra®, GlaxoSmithKline)

Les critères d'exclusion à cette étude sont la vaccination antérieure avec les vaccins de routine infantiles cités ci-dessus ; une précédente maladie constatée ou soupçonnée causée par *N. meningitidis* ; des antécédents de réaction allergique grave après vaccinations antérieures ou hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ; toute maladie chronique ou progressive grave ; déficience ou altération du système immunitaire connue ou soupçonnée.

Il y a eu recrutement de 3630 enfants pour la première étude (2627 nourrissons en Finlande et en République tchèque, pour la sous-étude sur l'immunogénicité, et 1003 enfants en Autriche, en Allemagne, en Italie et en Finlande, pour la sous-étude assurant la sécurité). Les nourrissons de cette première série sont divisés en 5 groupes recevront chacun 3 injections des vaccins de routine seules ou associées à l'un des trois lots du

Bexsero® ou associées au vaccin contre le méningocoque du groupe C (Menjugatekit®Novartis). Pour l'étude de rappel, 1555 enfants âgés de 12 mois recevront le Bexsero®seul ou associé au Priorix Tetra®.

Cette étude a permis de conclure que les nourrissons ayant reçus trois doses du vaccin Bexsero® ont tous développé des anticorps protecteurs contre les souches hSBA sélectifs de la protéine de liaison du facteur H et l'adhésine A de Neisseria ; et 84% ont développé des titres d'hSBA contre les vésicules de membrane externe (OMV) et contre l'antigène de liaison à l'héparine de Neisseria. Les trois lots de Bexsero® utilisés ont donné des résultats cohérents. Les réponses immunitaires des vaccins de routine étaient identiques avec ou sans vaccination concomitante du Bexsero®. Mais la vaccination concomitante a été associée à une augmentation des effets indésirables. A 12 mois, les anticorps ont été stimulés grâce à la quatrième dose de Bexsero® et 95 à 100% des participants ont développé des titres protecteurs hSBA pour tous les antigènes indépendamment du fait que Bexsero® a été administré avec ou sans RROV.

Ces essais sont enregistrés auprès de ClinicalTrials.gov , numéros NCT00657709 et NCT00847145 (Novartis Vaccines 2011a) (Novartis Vaccines 2011b)

6.2 INNOCUITE, TOLERANCE ET IMMUNOGENICITE DU BEXSERO® CHEZ DES ADOLESCENTS

Une étude de phase 2b/3 a été mise en place afin d'évaluer la réponse des anticorps et la persistance à court terme du Bexsero® après une, deux ou trois doses de vaccin et ainsi d'évaluer le calendrier vaccinal optimal dans une population d'adolescents sains.

1 631 adolescents ont reçu au moins une dose de Bexsero®. Après deux ou trois doses reçues, 99 à 100% des sujets vaccinés présentaient des titres hSBA de 4 ou plus contre les souches d'essai, par rapport à 92 à 97% après une dose et 29 à 50% après placebo. A 6 mois, 91 à 100% des participants avaient encore des titres de 4 ou plus pour chaque souche après deux ou trois doses, mais seulement 73-76% après une dose. Le taux

de réponse sérologique a atteint 99 à 100% pour chaque souche après administration de deux ou trois doses à 6 mois.

Le taux de réactions locales et systémiques était similaire après chaque injection de Bexsero® et n'a pas augmenté avec les doses ultérieures, mais reste plus élevé que le placebo. Aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été signalé

D'après ces résultats d'immunogénicité, le calendrier vaccinal optimal pour les adolescents est de deux doses avec la deuxième dose administrée entre 1 mois et 6 mois après la première. (Santolaya et al. 2012)

L'étude est inscrite sur ClinicalTrials.gov , numéro NCT00661713 .(Novartis Vaccines 2011c)

6.3 EVALUATION DE DIFFERENTS CALENDRIERS VACCINAUX CHEZ LE NOURRISSON

Cette étude de phase 2b a permis d'évaluer l'immunogénicité du Bexsero® dans une cohorte de 1800 nourrissons en bonne santé ayant deux calendriers vaccinaux différents, et se faisant vacciner avec ou sans les vaccins de routine (Infanrix Hexa®, GlaxoSmithKline et Prevenar®, Pfizer).

Le Bexsero® est immunogène lorsqu'il est administré à 2, 3 et 4 mois, une constatation importante étant donnée les taux élevés d'infections à méningocoque de type B dans les 6 premiers mois de vie. Ces résultats suggèrent qu'il peut y avoir une certaine souplesse pour l'incorporation du Bexsero® dans les calendriers de vaccination utilisés dans différents pays.

L'étude est inscrite sur ClinicalTrials.gov , numéro NCT00721396 (Novartis Vaccines 2011d)

6.4 LA PERSISTANCE DES ANTICORPS BACTERICIDES APRES LA VACCINATION INFANTILE PRECOCE AVEC UN VACCIN CONTRE LE MENINGOCOQUE DU SEROGROUPE B ET L'IMMUNOGENICITE D'UNE DOSE DE RAPPEL PRESCOLAIRE

Grâce aux études antérieures, le calendrier vaccinal du Bexsero® approuvé pour les nourrissons âgés de 2 à 5 mois est de trois doses administrées à un mois d'intervalle avec une dose de rappel entre 12 et 23 mois. Mais la persistance des anticorps induit par la

vaccination après cette dose de rappel est inconnue. Pourtant cette valeur est pertinente car l'incidence des IIM est forte chez les enfants âgés de 1 à 4 ans. Cette étude a donc pour but d'évaluer la persistance de ces anticorps bactéricides chez les enfants âgés de 40 à 44 mois. Elle a été réalisée au Royaume-Uni sur 147 enfants âgés de 40 à 44 mois classés dans cinq groupes. Ceux ayant reçu 4 doses du Bexsero® à 2-4-6-12 mois ou 4 doses de vaccin contre le méningocoque B à protéine recombinante (rMenB) à 2-4-6-12 mois. Ceux ayant reçu une seule dose de Bexsero® ou de rMenB à 12 mois et ceux sans vaccination préalable. Cette étude surveillera également les effets indésirables. Les sujets ayant déjà reçu 4 doses recevront une seule dose à 40 mois tandis que les sujets n'ayant reçu qu'une dose à 12 mois, recevront 2 doses à 40 et 42 mois.

L'étude a pu définir qu'il y a un déclin des anticorps hSBA après la vaccination infantile avec le Bexsero®. Cette diminution d'anticorps est également valable pour le vaccin conjugué contre le méningocoque C entraînant une diminution de l'efficacité de ce vaccin. Mais prévoir la baisse potentielle d'efficacité du Bexsero® est moins simple car étant à plusieurs composants, il induit des anticorps contre chaque protéine contrairement au vaccin conjugué contre le sérotype C ou les vaccins de vésicules de membrane externe qui ne génèrent qu'une réponse immunitaire principalement dirigée contre un seul antigène (respectivement le polysaccharide capsulaire et la protéine PorA)

La dose de rappel à 40 mois est bien tolérée. La plupart des bénéficiaires de ces vaccins ont ressenti une douleur locale et un érythème au site d'injection, mais peu de réactions ont été sévères. Les taux de fièvre étaient inférieurs à ceux signalés chez les nourrissons ayant leurs premières doses de Bexsero®.

La dose de rappel du Bexsero® peut-être nécessaire pour maintenir une protection immunitaire pendant l'enfance et l'adolescence.(Snape et al. 2013)

6.5 ETUDE DE LA REPONSE IMMUNITAIRE DU BEXSERO® CHEZ LES NOURRISSONS

Une étude de phase IV est en cours de réalisation au Royaume Unis. Elle regroupera 160 nourrissons caucasiens sains, âgés de 8 à 12 semaines, divisés en deux groupes. Tous

les participants recevront les vaccins pédiatriques habituels selon le calendrier national de vaccination du Royaume-Uni. En outre, les participants au groupe test recevront le Bexsero® à 2, 4 et 12 mois, tandis que ceux dans le groupe contrôle recevront le même vaccin à 5, 7 et 13 mois. Des prélèvements sanguins seront réalisés sur chaque nourrisson avant et après chaque vaccination pour répondre aux objectifs de l'étude. De plus, des prélèvements oro-pharyngés seront réalisés pour étudier l'effet de la vaccination sur le portage oro-pharyngé. Cette étude s'achèvera fin 2015. Elle est sponsorisée par l'université d'Oxford.

L'étude est inscrite sur ClinicalTrials.gov , numéro NCT02080559

6.6 CONCLUSION DES ETUDES

Il n'y a pas eu d'études sur l'efficacité du Bexsero® dans le dossier d'AMM du fait d'une faible incidence des IIM B. Le Bexsero® a donc seulement été évalué sur sa tolérance et sur son immunogénicité. Il y a donc une nécessité de démontrer la protection potentielle des antigènes vaccinaux vis-à-vis des souches invasives circulantes au cours des études de phase IV.

Néanmoins, au vu des diverses études réalisées sur les populations cibles (nourrissons et adolescents), les tolérances locale et systémique sont acceptables et les données disponibles d'immunogénicité sont en faveur d'une efficacité pour la prévention des IIM de sérogroupe B.

La plupart des études réalisées sont sponsorisées par Novartis Vaccine. Il serait donc intéressant, comme l'étude en cours au Royaume-Unis, de développer des études indépendantes afin de confirmer les études faites par le laboratoire pharmaceutique producteur du vaccin.

Pour approfondir nos connaissances sur le Bexsero®, il manque une comparaison avec le MenBvac® ; une étude approfondie sur la réelle nécessité ou non d'une dose de rappel, une étude chez la femme enceinte et allaitante ; et une étude sur l'injection simultanée du Bexsero® avec les vaccins autres que diphtérie, tétanos, coqueluche

acellulaire, Haemophilus influenzae de type b, poliomyélite inactivée, hépatite B, pneumococcique heptavalent conjugué, rougeole, oreillons, rubéole et varicelle.

7.COMPOSITION

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. Nommé 4CMenB, (4 Components against MenB) 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®). Toutes ces protéines sont adsorbées sur hydroxyde d'aluminium. Les excipients utilisés sont le chlorure de sodium, l'histidine, le saccharose et de l'eau ppi. (tableau n°1)

Composant	Quantité par dose de 0,5ml	Fonction
fHbp fusionnée avec 1 protéine accessoire GNA 2091	50 µg	Inhibe voie alterne du complément (immunité innée)
NadA fusionné avec GNA 1030	50 µg	Promoteur d'adhésion et d'invasion cellulaire
NHBA	50 µg	Évasion / lyse du complément et survie bactérienne
Vaccin OMV rMenB	25 µg	Effet immunomodulateur Protection étendue (PorA P1.4)
Al(OH) ₃	1,5 mg	Adjuvant

Tableau n°1 : Composition du vaccin BEXSERO® et fonctions des antigènes vaccinaux (Dervaux et al. 2013)

8.RCP



Figure n°6 : Le vaccin Bexsero®

Bexsero® (figure n°6) est indiqué 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. L'impact de l'infection invasive à différentes tranches d'âge ainsi que la variabilité épidémiologique des antigènes des souches du groupe B dans différentes zones géographiques doivent être pris en compte lors de la vaccination. (Vidal 2013)

Administration possible dès l'âge de 2 mois sur prescription médicale. Un point important puisque le méningocoque B est responsable de plus de 80% des cas de méningite bactérienne chez le nourrisson en France : un taux d'infection 11 fois plus élevé que dans la population générale.

Autre point fort, aucune interférence immunologique cliniquement significative n'est observée lorsque le Bexsero® est administré en concomitance avec d'autres vaccins de routine chez le nourrisson (Vesikari et al. 2013). Des sites d'injection distincts doivent alors être utilisés. Cependant, afin de garantir une tolérance optimale, une administration séparée dans le temps, d'au moins une semaine, des vaccins DTCaP-Hib+/-HB et pneumococcique conjugué 13-valent du calendrier vaccinal du nourrisson doit être envisagée lorsque cela est possible.

Les schémas vaccinaux recommandés sont détaillés dans le tableau n°2.

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	Oui, 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	Oui, 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	Oui, 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

Tableau n°2 : schémas vaccinaux recommandés et figurant au Résumé des caractéristiques du produit accompagnant l'AMM du vaccin BEXSERO® (European Medicines Agency)

Le vaccin est administré par une injection intramusculaire profonde, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson ou dans la région du muscle deltoïde du haut du bras chez les sujets plus âgés. Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ni intradermique et ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

Dans les essais de phase II/III ayant impliqué près de 8 000 patients, les effets indésirables observés après la vaccination par Bexsero® étaient similaires à ceux de nombreux autres vaccins de routine. Les effets indésirables les plus couramment observés sous Bexsero® chez les enfants de moins de 10 ans (chez plus d'un patient sur 10) sont les suivants: perte d'appétit, somnolence, cris inhabituels, diarrhées, vomissements, éruptions cutanées, fièvre et irritabilité ainsi que sensibilité, gonflement, raideur et rougeur de la peau au site d'injection. Les effets indésirables les plus couramment observés sous Bexsero® chez les adolescents (chez plus d'un patient sur 10) sont les suivants: céphalées, nausées, malaises, myalgie et arthralgie ainsi que douleur, gonflement, raideur et rougeur de la peau au site d'injection.(European Medicines Agency 2012). D'après une étude portant sur 1885 enfants, une fièvre supérieure à 39°C est apparue chez 10 à 15% des sujets ayant reçu le Bexsero®. Contre 3 à 4 % de fièvre dans le groupe témoin n'ayant reçu que les vaccins recommandés sans le Bexsero®. Mais l'administration d'un antipyrétique n'interfère pas avec la réponse immunitaire.(Prymula et al. 2014). Le syndrome de Kawasaki a cependant été observé plus fréquemment chez les personnes vaccinées au cours des essais cliniques, et reste à être mieux cerner, car ce syndrome est associé à des complications cardiaques.

Bexsero® ne doit pas être injecté en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

9. AUTORISATION ET RECOMMANDATION

Le 16 novembre 2012, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des médicaments (EMA) a donné un avis favorable pour Bexsero®. La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union Européenne pour Bexsero® en janvier 2013. Du fait de la faible incidence des infections invasives à méningocoque, rendant impossible des essais cliniques d'efficacité, il a été accepté, en accord avec les agences réglementaires européennes que l'évaluation des vaccins méningococciques ne se ferait que sur des critères d'immunogénicité et de tolérance. L'AMM a ainsi été octroyée sur la base des données d'immunogénicité et de

tolérance ainsi que des données de similarité concernant les profils antigéniques des différentes souches de méningocoques invasifs B circulants avec les antigènes du vaccin. La commercialisation en France débute le 09 décembre 2013.

Le Haut Conseil de la santé publique émet les recommandations suivantes (Haut Conseil de la Santé Publique 2013):

9.1 POUR LA POPULATION GENERALE

Le Haut Conseil de la Santé Publique ne recommande pas actuellement l'utilisation du vaccin Bexsero® dans le cadre d'une stratégie généralisée de prévention des IIM B en France chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte.

Cette décision tient compte :

- de l'absence de données d'efficacité clinique disponibles (Andrews et Pollard 2014).
- d'une durée de séroprotection limitée à 6-12 mois après vaccination complète chez le nourrisson et variable selon les antigènes
- d'un schéma lourd pour le nourrisson nécessitant 4 doses difficiles à intégrer dans le calendrier actuel, d'autant que le profil de tolérance du vaccin Bexsero® incite à l'administrer séparément des autres vaccins recommandés à cet âge ;
- de l'absence de données démontrant un effet du vaccin sur le portage, effet indispensable à la mise en place d'une immunité de groupe ;
- d'un rapport coût-efficacité défavorable dans le contexte épidémiologique français actuel du fait de la faible durée estimée de protection et de l'absence de démonstration d'un effet sur le portage ;
- des incertitudes sur une efficacité potentielle de ce vaccin sur les IIM de sérotype non B qui remettrait en cause la stratégie globale de prévention des IIM en France ;

Cette décision est prise malgré :

- la sévérité des IIM en termes de mortalité et de séquelles chez les patients de tout âge.

- le caractère innovant du vaccin Bexsero® et l'absence actuelle d'alternative vaccinale pour la prévention des IIM de sérogroupe B.
- les données disponibles d'immunogénicité du vaccin Bexsero® en faveur d'une efficacité pour la prévention des IIM de sérogroupe B.

9.2 POUR LES PERSONNES A RISQUE ELEVE DE CONTRACTER UNE IIM

La vaccination par le vaccin Bexsero® est, par contre, recommandée chez :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque
- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (Soliris®)
- les personnes porteuses d'un déficit en properdine
- les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle
- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Chez ces personnes à risque élevé d'IIM, une protection durable est nécessaire vis-à-vis des IIM tous sérogroupe confondus. Mais la nécessité de rappels itératifs avec le vaccin Bexsero® et le délai entre ces éventuels rappels ne sont pas encore définis du fait d'une absence d'essais cliniques sur les schémas de rappel. La vaccination méningococcique tétravalente conjuguée ACYW reste recommandée en l'absence de données de protection du vaccin Bexsero® vis-à-vis des sérogroupe non B.

9.3 POUR DES POPULATIONS CIBLEES DANS LE CADRE DE SITUATIONS SPECIFIQUES

Les données actuelles disponibles d'immunogénicité et de tolérance du vaccin Bexsero® justifient son utilisation à titre temporaire et sur des populations ciblées dans le cadre de situations spécifiques. La vaccination est recommandée dans les deux situations suivantes :

- grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas d'IIM B : dans une même collectivité ou un même groupe social ; dans un délai inférieur à 4 semaines ;

survenus et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero® ou ne pouvant être différenciées.

- situations épidémiques : définies par les critères d'alerte épidémique; et liées à une souche couverte par le vaccin Bexsero®.

Deux autres situations doivent faire l'objet d'un avis d'un groupe multidisciplinaire d'experts du niveau national et/ou régional quant à la pertinence et aux modalités éventuelles d'une action locale de vaccination par le vaccin Bexsero®.

- grappes de cas définies par la survenue d'au moins 2 cas d'IIM B dans une même collectivité ou un même groupe social ; dans un intervalle de temps supérieur à 4 semaines et inférieur à 3 mois ; survenues et rattachables à des souches identiques couvertes par le vaccin Bexsero® ou ne pouvant être différenciées.
- situations d'hyperendémie, correspondant à l'installation progressive et potentiellement durable d'un clone dans une zone géographique, le plus souvent infra-départementale : des critères d'alerte ont été proposés par l'InVS et devront faire l'objet d'une validation par la Direction générale de la santé, puis d'une intégration dans une version actualisée de l'instruction de la Direction générale de la santé.

La vaccination pourrait être également proposée dans d'autres situations inhabituelles (par exemple de par la gravité des cas) ne rentrant pas dans les critères ci-dessus, et après analyse par le groupe multidisciplinaire d'experts du niveau national et régional.

La vaccination par le vaccin Bexsero® pour les sujets contacts autour des cas sporadiques d'IIM B n'est pas recommandée en sus de la chimioprophylaxie antibiotique qui représente le moyen le plus efficace de prévention des cas secondaires. Par contre, cette mesure est recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique, dans les zones où la vaccination par le vaccin Bexsero® serait éventuellement recommandée (épidémie et hyperendémie).

10.SURVEILLANCE RENFORCEE

Le Haut Conseil de la santé publique recommande que le suivi renforcé de pharmacovigilance mis en place par l'ANSM pour le vaccin MenBvac® soit poursuivi lors de l'utilisation du vaccin Bexsero®.

Ce vaccin, étant sous surveillance supplémentaire, il affiche un triangle inversé noir dans sa notice pour les patients et dans son RCP pour les professionnels de santé. Ce symbole est accompagné d'une courte phrase précisant : « ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire ».

Cette surveillance ne signifie pas une dangerosité accrue mais simplement un manque d'information disponible. De ce fait, tous les vaccins ayant obtenus une AMM européenne depuis le 1^{er} janvier 2011 sont soumis à ce dispositif. (European Medicines Agency 2013)

11.CAS PARTICULIER DE LA MENINGITE B EN SEINE-MARITIME

En Seine-Maritime, suite à la surveillance faite par l'InVS, une situation d'hyperendémicité des méningites à méningocoques a été identifiée en 2003. Cette hyperendémicité concerne surtout une zone qui regroupe 75 communes autour de la ville de Dieppe pour une population de 84 000 habitants et est essentiellement liée à la circulation locale d'un méningocoque de groupe B (type B14 : P1-7,16) (Henry et Termignon 2009). Une hyperendémicité se définit par une augmentation durable de l'incidence d'une maladie par rapport à l'incidence habituellement observée dans une zone géographique. Cette incidence en 2003 est de 2,64 pour 100 000 habitants avec 33 cas déclarés dans le département de la Seine Maritime alors que la moyenne nationale est de 1,25. En 2008, l'incidence atteint une valeur maximale avec 3,92 pour 100 000 habitants avec 49 cas déclarés. (Institut National de Veille Sanitaire 2014) Pour mettre fin à cette hyperendémie, une campagne de vaccination a été mise en place avec le vaccin MenBvac® en 2006. Devant l'émergence en 2008 d'un nouveau foyer épidémique dans le département limitrophe de la Somme, la campagne de vaccination a été étendue en 2009 à quatre cantons de ce département. Ce vaccin, développé par l'Institut norvégien de santé publique (NIPH) à

partir d'une souche de phénotype proche (B 15 : P 1.7, 16), a montré une protection croisée contre la souche hyper endémique de Seine-Maritime. Non titulaire d'une AMM, il possède seulement une autorisation exceptionnelle d'utilisation au titre de l'article L.31-31 du code de la santé publique.

Depuis l'arrivée du Bexsero® en février 2013, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) rappelle que toute nouvelle vaccination doit être initiée avec ce vaccin. Mais toutes les personnes ayant initié leur vaccination avec le vaccin MenBvac® doivent compléter leur schéma vaccinal avec ce même vaccin. (Agence Régionale de Santé Haute-Normandie 2013). L'intérêt du Bexsero® est de taille malgré l'efficacité du MenBvac® du fait de l'obtention d'une AMM contrairement à l'ATU du MenBvac® entraînant des contraintes administratives et des difficultés d'approvisionnement en Norvège.

Mais depuis l'avis du 10 juillet 2014 du HCSP, prenant en compte les dernières données épidémiologiques concernant les infections graves à méningocoque B ; il est recommandé l'arrêt de la campagne de vaccination par MenBvac® et Bexsero® dans les zones ciblées des départements de la Seine-Maritime et de la Somme. Les personnes ayant initié une vaccination avec MenBvac® compléteront leur vaccination en conformité avec les recommandations de l'avis du 22 janvier 2014. Toutefois, du fait de la décision d'arrêt de la campagne de vaccination, les personnes qui auraient initié leur vaccination avec MenBvac® mais n'auraient pas reçu leur troisième dose en mai 2014 ne ré-initieront pas un nouveau schéma vaccinal avec le vaccin Bexsero®. Cette décision fait suite à une stagnation de la couverture vaccinale entre 2013 et 2014. (Haut Conseil de la Santé Publique 2014)

Cette campagne de vaccination de grande ampleur fut un succès avec 50 000 enfants et jeunes adultes vaccinés. Depuis 2009, une diminution importante du nombre de nouveaux cas et de décès liés à cette maladie a été observée. Au cours des douze derniers mois qui ont précédé août 2014, l'Agence régionale de santé de Haute-Normandie a observé le nombre le plus faible de cas depuis 2002.

12. BEXSERO® DANS LE MONDE

Au Royaume-Uni, le comité technique des vaccinations (JCVI) recommande au ministère de la Santé d'envisager de mettre en œuvre un schéma vaccinal à 2+1 pour les nourrissons avec une vaccination à 2 et 4 mois et un rappel à 12 mois ; sous réserve d'un prix peu élevé. La possibilité d'une autre dose à l'âge de 3 mois n'a pas été suivie. Un rappel à l'adolescence est également envisagé. (Pollard et al. 2014)

Le 9 décembre 2013, Santé Canada approuve l'emploi de Bexsero® au Canada chez les personnes âgées de 2 mois à 17 ans. Le vaccin est donc disponible auprès des médecins et des pharmaciens depuis février 2014. (Novartis Pharmaceuticals Canada 2013)

Le 13 mars 2014, un comité scientifique australien a recommandé l'utilisation du Bexsero® contre la méningite B chez les enfants de tous âges mais principalement en dessous de 2 ans et entre 15 à 19 ans. Une réflexion est en cours pour une intégration dans le programme national d'immunisation.

Aux Etats-Unis, Novartis prévoit de déposer une demande d'homologation durant le deuxième trimestre auprès de l'Agence américaine des médicaments, la FDA.

CONCLUSION

Le vaccin Bexsero® est la seule alternative vaccinale offrant une protection élargie à de multiples souches de méningocoque de sérogroupe B.

Malgré la sévérité des IIM, et compte tenu du nombre limité de cas observés en France, le Haut Conseil de la Santé Publique ne recommande pas une vaccination généralisée. La commission de la transparence donne tout de même un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux uniquement pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM B.

Pour continuer à lutter contre les IIM, la prochaine étape serait le développement de vaccins associant les différents sérogroupe de méningocoque (A, B, C, W135 et Y). Aucune donnée n'est actuellement disponible sur la couverture théorique du vaccin protéique Bexsero® vis-à-vis des autres sérogroupe. Sera-t-il possible d'associer un vaccin polysaccharidique avec un vaccin protéique ?

La vaccinologie inverse est une innovation permettant un développement plus rapide de nouveaux vaccins. Cette approche innovante constitue un nouveau concept, qui pourrait servir de point de départ au développement d'une nouvelle génération de vaccins visant à prévenir d'autres pathogènes présentant une importante diversité de souches.

Bibliographie

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit : vaccin méningococcique A+C polysidique [Internet]. 2009 [cité 28 mai 2014]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0172126.htm>

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit : Méningitec [Internet]. 2011a [cité 28 mai 2014]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0188102.htm>

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit : Menjugatekit [Internet]. 2011b [cité 28 mai 2014]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67973670&typedoc=R&ref=R0190277.htm>

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit : Mencevax [Internet]. 2011c [cité 28 mai 2014]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0190971.htm>

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit : Neisvac [Internet]. 2013 [cité 28 mai 2014]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222646.htm>

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Vaccins [Internet]. 2014 [cité 28 mai 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Vaccins>

Agence Régionale de Santé Haute-Normandie. Méningite : Campagne de vaccination contre le méningocoque B14 en Seine-Maritime [Internet]. 2013 [cité 4 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.ars.haute-normandie.sante.fr/Vaccination-Meningite-MenBvac.129596.0.html>

Andrews SM, Pollard AJ. A vaccine against serogroup B Neisseria meningitidis: dealing with uncertainty. *Lancet Infect. Dis.* mai 2014;14(5):426-34.

Barret A-S. Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°1-2 : Les infections invasives à méningocoques en France en 2012 : principales caractéristiques épidémiologiques. [Internet]. Institut National de Veille Sanitaire; 2014 [cité 3 juin 2014]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/1-2/pdf/2014_1-2.pdf

Barret A-S, Deghmane A-E, Lepoutre A, Fonteneau L. Les infections invasives à méningocoque en France en 2012 : principales caractéristiques épidémiologiques. *BEH* n°1-2 / 7 janvier 2014 [Internet]. 2013 [cité 20 mai 2014]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/beh/2014/1-2/pdf/2014_1-2.pdf

Begue P, Girard M, Bazin H. Les adjuvants vaccinaux: quelle actualité en 2012 ? Commission VII de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. 2012 [cité 19 mai 2014]. Disponible sur:

http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.infovac.fr%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddocview%26id%3D976&ei=sl6U5PoHYib0QXJzYGABw&usg=AFQjCNFU1hYeGhcqrbgmhFLXzkW1BtzWfg&sig2=i-z1piolLORgFoXltfwNrA&bvm=bv.66917471,d.d2k

Bené M-C, Lebranchu Y, Lemoine FM, Seillès E, Association des enseignants d'immunologie de langue française, éditeurs. Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré [Internet]. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson, DL 2013; 2013 [cité 28 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-l3.10.vaccins.pdf>

Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations [Internet]. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, éditeur. Paris, France: Direction générale de la santé, 1994-Paris : Direction générale de la santé, 1994-2005Saint-Denis : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES); 1994 [cité 28 mai 2014]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf

Coureur M. Le méningocoque / Tout en images [Internet]. [cité 7 août 2014]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/layout/set/print/tout-en-images/le-meningocoque>

Crat. Rifampicine [Internet]. 2014 [cité 26 août 2014]. Disponible sur: http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=12

Davide S, Bottomley Matthew J, Sanjay R, Giuliani Marzia M, Rino R. The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens. *Vaccine*. 30 mai 2012;30(02):B87-97.

Davie S, Glennie L, Rowland K. Towards a meningitis free world—Can we eliminate meningococcal meningitis?: Contribution of the meningitis patient groups. *Vaccine*. 30 mai 2012;30(2):B98-105.

Denis F, Ploy M-C, Martin C, Bingen E, Quentin R, Barraud O, et al. Bactériologie médicale: techniques usuelles. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2014.

Dervaux B, Dufour V, Grimprel E. Vaccination contre les infections invasives à méningocoque B. Place du vaccin Bexsero® - Haut Conseil de la Santé Publique. 2013 oct.

Dufour V, FLORET D, Grimprel E. Vaccins méningococciques tétravalents A, C, Y, W135 : recommandations d'utilisation - Haut Conseil de la Santé Publique [Internet]. 2012 juill. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=281>

European Medicines Agency. Bexseo, vaccin méningococcique groupe B (ADNr, composant, adsorbé) 755874 [Internet]. 2012 [cité 26 mai 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002333/WC500137857.pdf

European Medicines Agency. Medicines under additional monitoring [Internet]. 2013 [cité 4 août 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp&mid=WC0b01ac058067bfff

European Medicines Agency. Bexsero. Résumé des caractéristiques du produit. [Internet]. [cité 26 mai 2014]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf

De Gregorio E, Caproni E, Ulmer JB. Vaccine Adjuvants: Mode of Action. Front. Immunol. [Internet]. 31 juill 2013 [cité 20 mai 2014];4. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3728558/>

Grimprel E. Nouveautés vaccinales en médecine humaine. Académie nationale de médecine [Internet]. 2012 [cité 20 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/publication100036462/>

Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.hcsp.fr%2FExplore.cgi%2FTelecharger%3FNomFichier%3Dhcsp_r20090424_meningC.pdf&ei=SOyOU7qjYnW0QWz9oDIAG&usg=AFQjCNGnc1Lqvmos9FdgYdtkXnWlQnwcw&sig2=dj4FU_cG4R85wos8QGDbJQ&bvm=bv.68235269,d.d2k

Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo® [Internet]. 2010 [cité 29 mai 2014]. Disponible sur: http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CEMQFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.hcsp.fr%2FExplore.cgi%2Fhcspa20100625_vaccmeninMenveo.pdf&ei=lvmGU8atEpCT0AXG4oHYCA&usg=AFQjCNH3CBhya08od8cifwblxwzEr_k55w&sig2=D_HC-RT6RJsFebiTuzw17w&bvm=bv.67720277,d.d2k

Haut Conseil de la Santé Publique. 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 [Internet]. 2012 [cité 28 mai 2014]. Disponible sur: http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20120712_meningonimenrix.pdf

Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero (Novartis Vaccines and Diagnostics) [Internet]. 2013 [cité 26 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=399>

Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination contre le méningocoque B en Seine-Maritime, Somme et Pyrénées-Atlantiques. Évolution des recommandations [Internet]. 2014 [cité 10 sept 2014]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=452>

Henry S. Instruction N° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque [Internet]. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé; 2010 [cité 29 mai 2014]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Instruction_noDGS-RI1-2011-33_du_27_janvier_2011_relative_a_la_prophylaxie_des_infections_invasives_a_meningocque.pdf

Henry S, Termignon J-L. CIRCULAIRE N°DGS/RI1/DUS/2009/58 du 19 février 2009 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque B:14:P1,7,16 en Seine-Maritime, dans la Somme et sur l'ensemble du territoire national. Ministère de la santé et des sports [Internet]. 2009 [cité 26 mai 2014]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Circulaire_noDGS-RI1-DUS-2009-58_du_19_fevrier_2009_relative_a_la_prophylaxie_des_infections_invasives_a_meningocque_B14P1_7_16.pdf

INRS. NEISSERIA MENINGITIDIS - Agent de l'infection invasive à méningocoque [Internet]. 2011 [cité 30 juill 2014]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCMENINGOCOQUE?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCMENINGOCOQUE?OpenDocument)

inserm. Comment le méningocoque parvient à pénétrer dans le cerveau [Internet]. 2010 [cité 28 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/var/inserm/storage/images/mediatheque/infr-grand-public/images/espace-journalistes/communiques-de-presse/meningocoque/159228-3-fre-FR/meningocoque.jpg>

Institut National de Veille Sanitaire. Méningocoque C / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. 2013a [cité 29 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Meningocoque-C>

Institut National de Veille Sanitaire. Comment signaler et notifier cette maladie ? / Infections invasives à méningocoques / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. 2013b [cité 4 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-a-meningocoques/Comment-signaler-et-notifier-cette-maladie>

Institut National de Veille Sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire : Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique N°14-15 [Internet]. 2013c [cité 29 mai 2014]. Disponible sur: http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.invs.sante.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F62968%2F248437%2Fversion%2F6%2Ffile%2FBEH_14_15_2013.pdf&ei=sPqGU_LgluyY0AX42IDIAg&usg=AFQjCNE mWcTNI0mqgcvEASnGyAfZSBI02g&sig2=kl5jKpRE9zYcU6FXtpUWFg&bvm=bv.67720277,d.d2k

Institut National de Veille Sanitaire. Base de données des infections invasives à méningocoques [Internet]. 2014 [cité 26 mai 2014]. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/web_meni.htm

Institut Pasteur. Méningites à méningocoques [Internet]. Inst. Pasteur. 2013 [cité 4 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/meningites-meningocoques>

Novartis Pharmaceuticals Canada. Santé Canada approuve Bexsero*, le premier vaccin offert pour prévenir la méningite à méningocoque causée par le sérotype B (MenB) [Internet]. 2013 [cité 26 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.newswire.ca/en/story/1276309/sante-canada-approuve-bexsero-le-premier-vaccin-offert-pour-prevenir-la-meningite-a-meningocoque-causee-par-le-serogroupe-b-menb-1-2>

Novartis Vaccines. Immunogenicity, Safety and Lot to Lot Consistency of Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine When Administered With Routine Infant Vaccinations to Healthy Infants - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2011a [cité 20 mai 2014]. Disponible sur: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00657709?show_locs=Y

Novartis Vaccines. Extension Study of V72P13 to Evaluate the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine When Administered as a Booster or as a Two-dose Catch-up to Healthy Toddlers - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2011b [cité 20 mai 2014]. Disponible sur: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00847145>

Novartis Vaccines. Safety, Tolerability and Immunogenicity of Novartis Meningococcal B Recombinant Vaccine Administered to Healthy Adolescents According to Different Vaccination Schedules - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2011c [cité 20 mai 2014]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00661713?term=NCT00661713+.&rank=1>

Novartis Vaccines. Safety, Tolerability and Immunogenicity of Meningococcal B Recombinant Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations to Healthy Infants According to Different Immunization Schedules - Full Text View - ClinicalTrials.gov

[Internet]. 2011d [cité 20 mai 2014]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00721396?term=NCT00721396&rank=1>

Organisation Mondiale de la Santé. Méningite à méningocoques [Internet]. WHO. 2012 [cité 28 mai 2014]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/fr/>

Parent du Châtelet I, Taha M, Lepoutre A, Maine C. Les infections invasives à méningocoques en France, en 2009. Bull. Épidémiologique Hebd. 2010;(31-32):339-43.

Pollard AJ, Riordan A, Ramsay M. Group B meningococcal vaccine: recommendations for UK use. The Lancet. mars 2014;383(9923):1103-4.

Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. Hum. Vaccines Immunother. 24 avr 2014;10(7):0-1.

Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. Lancet. 18 févr 2012;379(9816):617-24.

Service-Public. Maladies à déclaration obligatoire [Internet]. 2013 [cité 4 juin 2014]. Disponible sur: <http://vosdroits.service-public.fr/professionnels-entreprises/F981.xhtml#N1006F>

Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. Can. Med. Assoc. J. 15 oct 2013;185(15):E715-24.

Tikhomirov E, Hallaj, Z. Lutte contre les épidémies de méningite à méningocoque : Guide pratique OMS - WHO/EMC/BAC/98.3 [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé; 1997 [cité 4 juin 2014]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/whoemcbac983f.pdf>

Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. Lancet. 9 mars 2013;381(9869):825-35.

Vidal. BEXSERO® [Internet]. 2013 [cité 21 mai 2014]. Disponible sur: http://news.vidal.fr/annexes/50_13/id13479.htm

Vidal. Rifadine. Maury-Imprimeur; 2014.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

