

# Un vaccin multivalent conjugué dans la prévention de la maladie méningococcique chez les nourrissons

Lee H. Harrison, MD

**D**ES PROGRÈS MAJEURS ONT ÉTÉ ACCOMPLIS DANS le développement des vaccins méningococciques ces dernières années. Les vaccins conjugués monovalents du séro-groupe C, avérés immunogènes et efficaces chez les enfants en bas âge, ont nettement diminué l'incidence de la maladie du séro-groupe C dans les pays dans lesquels ils ont été employés.<sup>1-4</sup> Cette réduction s'est produite chez ceux immunisés et, par une diminution des porteurs pharyngés de *Neisseria meningitidis* du séro-groupe C, aussi parmi la population non immunisée.<sup>5,6</sup> Ces vaccins ne couvrent pas les souches du séro-groupe Y, une cause importante de la maladie méningococcique à travers tous les groupes d'âge aux Etats-Unis, y compris des enfants en bas âge, et ne sont pas autorisés aux Etats-Unis.

Un nouveau vaccin conjugué quadrivalent (séro-groupe A, C, W-135, et Y) autorisé de 2 à 55 ans est maintenant recommandé pour tous les adolescents aux USA, comme dans les autres groupes à haut risque.<sup>7</sup> Cette recommandation a été basée sur le fait que les adolescents des USA se sont avérés avoir une incidence relativement élevée de maladie méningococcique et un taux de mortalité élevé parmi les cas.<sup>7,8</sup>

À la différence des vaccins monovalents du séro-groupe C, le vaccin conjugué quadrivalent actuellement autorisé a été jugé être insuffisamment immunogène chez les enfants en bas âge, le groupe ayant le risque le plus élevé de maladie méningococcique.<sup>9</sup> Une analyse conduite par Lingappa et al<sup>10</sup> a indiqué qu'une approche combinée d'immunisation des enfants en bas âge et des adolescents ainsi que des étudiants universitaires aurait le plus grand effet en termes de nombre de cas et de décès prévenus. Il est clair que le foyer actuel parmi les adolescents aux Etats-Unis est une mesure intérimaire; un vaccin polyvalent pour les enfants en bas âge est également nécessaire.<sup>11</sup>

Dans ce numéro du JAMA, l'étude de Snape et coll.<sup>12</sup> représente une avancée substantielle dans la prévention vaccinale de la maladie méningococcique parce qu'elle fournit la preuve en faveur d'un vaccin conjugué

quadrivalent bien-toléré et immunogène (séro-groupe A, C, W-135, et Y) chez des enfants en bas âge. Le vaccin à l'étude emploie CRM-197, un mutant non-toxique de la toxine diphtérique, comme protéine vecteur et du phosphate d'aluminium comme adjuvant.

Dans cette phase II, étude préliminaire et randomisée entreprise chez 421 enfants en bas âge et en bonne santé, au Royaume-Uni et Canada, les auteurs ont évalué deux programmes primaires de 3 doses (1 dose chacune à 2, 3, et 4 ou 2, 4, et 6 mois d'âge) et un programme à 2 doses (2 et 4 mois) administrés avec les autres vaccins dans un programme actuel d'immunisation dans ces pays respectifs.

Un autre groupe a reçu le vaccin conjugué du séro-groupe C à 2 et 4 mois d'âge. À 12 mois, quelques enfants ont reçu une dose de rappel du vaccin à l'étude, certains ont reçu une dose réduite de vaccin quadrivalent polysaccharidique comme sonde de la mémoire immunologique, et les autres n'ont reçu aucun autre vaccin méningococcique. Les forces de l'étude incluent des évaluations des programmes multiples d'immunisation, une dose de rappel à l'âge de 12 mois, et la mémoire immunologique.

Le premier objectif de cette étude était de déterminer la proportion d'enfants recevant 1 des 3 programmes primaires de dose ayant eu un titre bactéricide d'anticorps de sérum humain en complément (hSBA) de 1:4 ou plus grand contre chacun des séro-groupe méningococciques inclus dans le vaccin 1 mois après la série primaire. Généralement un titre de hSBA de 1:4 ou plus est considéré protecteur, bien qu'évidemment cette analyse sous-estime l'immunité protectrice.

Une découverte clé a été qu'au moins 92% des enfants en bas âge ayant reçu les programmes de 2, 3, 4 mois, ont eu un titre de hSBA de 1:4 ou plus pour chacun des 4 séro-groupe. Pour les programmes de 2, 4, 6 mois, des résultats similaires ont été obtenus pour les séro-groupe C, W-135, et Y, mais la proportion d'enfants en bas âge avec un titre de hSBA d'au moins 1:4 contre le séro-groupe A était inférieure à 81%.

**Affiliation de l'auteur :** Lee H. Harrison, MD, Infectious Diseases Epidemiology Research Unit, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania.

**Correspondance :** Lee H. Harrison, MD, Infectious Diseases Epidemiology Research Unit, 521 Parran Hall, 130 Desoto St, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15261 (lharriso@edc.pitt.edu).

**Voir aussi p 173.**

Dans les groupes des séries primaires de 2 et 4 mois, au moins 84% ont eu des niveaux protecteurs d'anticorps pour 3 des 4 sérogroupes, avec 60% à 66% d'enfants en bas âge ayant un titre protecteur contre le séro groupe A. Après une dose de rappel à 12 mois, au moins 95% d'enfants en bas âge ont développé un niveau protecteur d'anticorps pour 3 des 4 sérogroupes, et 84% pour le séro groupe A.

Les résultats des participants à l'étude ayant reçu un test d'immunisation avec une dose réduite de vaccin simple polysaccharidique à 12 mois, en comparaison avec des témoins historiques, suggèrent que les vaccins à l'étude ont induit une mémoire immunologique, une propriété majeure des vaccins conjugués. L'administration du vaccin à l'étude n'a pas semblé compromettre l'immunogénicité des vaccins pédiatriques simultanément donnés.

Par ailleurs, la réactogénicité était semblable à ce qui était prévu pour un vaccin conjugué et, parmi les enfants ayant reçu 2 doses du vaccin à l'étude, était comparable à ce qui a été observé pour les enfants ayant reçu 2 doses de vaccin conjugué du séro groupe C.

Quel est le programme optimal d'immunisation parmi ceux étudiés ? Pour tous les programmes, un déclin substantiel des titres moyens géométriques de hSBA (GMT) a été observé pour tous les sérogroupes à l'âge de 12 mois. Ceci est analogue avec ce qui a été observé pour les vaccins conjugués du séro groupe C, pour lesquels un déclin des niveaux d'anticorps et la preuve d'un manque de protection clinique ont été observés chez les enfants en bas âge n'ayant pas eu de dose de rappel après une série primaire de 3 doses.<sup>1</sup>

Il existe des preuves substantielles que la persistance d'anticorps est plus importante pour une protection clinique que les réponses de la mémoire immunologique.<sup>1,13</sup> Par conséquent, semblable aux vaccins conjugués du séro groupe C, une dose de rappel à 1 an sera exigée pour une protection soutenue.

Bien que les auteurs proposent que des programmes de 2, 4, 12 mois soient préférables aux programmes de 2, 4, 6, 12 mois dans les pays développés sans visite systématique à six mois, le dernier programme est compatible avec le programme pédiatrique d'immunisation aux USA. En outre, les GMT de hSBA étaient plus élevés après la dose de rappel de 12 mois avec les programmes primaires de 2, 3, 4 mois qu'avec les programmes primaires de 2, 3, 4 mois, suggérant qu'un programme primaire de 3 doses pourrait avoir une plus longue durée de protection que les programmes primaires à 2 doses. Cependant, l'étude n'a pas inclus l'immunogénicité des programmes primaires de 2, 4, 6 mois, suivis d'une dose de rappel du vaccin à l'étude à 12 mois, qui auraient donné une information utile aux Etats-Unis.

Néanmoins, en prenant en compte les résultats de toutes les études ensemble, on pourrait prévoir que ce programme serait fortement immunogène, mais cette question requiert davantage d'étude.

Il y a d'autres questions sans réponse sur le vaccin à l'étude qui doivent être abordées dans des investigations complémentaires, incluant des évaluations plus complètes de l'interaction potentielle entre le vaccin et le vaccin conjugué pneumococcique heptavalent, qui emploie également CRM-197 comme vecteur protéique, et de la sûreté vaccinale.

En supposant que le vaccin devienne par la suite autorisé, d'autres questions seront probablement posées après autorisation. La durée de l'immunité est une question importante pour déterminer si des doses additionnelles devront être données entre une série durant l'enfance et l'adolescence. On ne sait pas si des réponses plus faibles de hSBA pour le séro groupe A sont cliniquement appropriées.

La signification clinique des GMT inférieurs de hSBA du séro groupe C pour le vaccin à l'étude que pour le vaccin conjugué du séro groupe C n'est également pas claire. Cependant, ceci est d'importance potentielle si ces résultats ont comme conséquence des niveaux protecteurs soutenus inférieurs d'anticorps et donc une durée plus courte de protection clinique. Ces questions devront être évaluées en utilisant une combinaison des études sur la persistance des anticorps et de la surveillance de la maladie méningococcique.

Une surveillance post-marketing sera exigée pour identifier les événements défavorables, le cas échéant, qui ne sont pas détectés avant la mise sur le marché. On ne sait pas si ce nouveau vaccin empêche le portage pharyngé, un avantage important de santé publique qui a été observé avec les vaccins conjugués actuellement utilisés, y compris le type b de l'*Hemophilus influenzae*, le vaccin pneumococcique heptavalent, et les vaccins méningococciques du séro groupe C.

Étant donné que le vaccin à l'étude se comporte immunologiquement comme un vaccin conjugué, on s'attendrait à ce qu'il réduise l'acquisition du portage pharyngé des *N meningitidis* et empêche donc la maladie au sein de la population non immunisée. Au Royaume-Uni, l'effet d'immunité de masse avec les vaccins conjugués du séro groupe C a été démontré après mise sur le marché par une grande étude sur le portage pharyngé chez des adolescents et par surveillance de la santé publique pour déterminer l'incidence de la maladie méningococcique chez ceux qui avaient et n'avaient pas été immunisés.<sup>5,6</sup> Des études de portage chez les enfants en bas âge seraient difficiles, cependant, en raison des taux bas de portage méningococcique au sein de cette population.

Les Etats-Unis, qui ont éprouvé une apparition considérable de la maladie méningococcique du séro groupe Y pendant les années 90 et ont également une en partie du séro groupe W-135,<sup>14</sup> bénéficieront le plus de l'utilisation

de ce vaccin chez les enfants en bas âge. Les souches de sérotype Y, qui ont expliqué seulement environ 2% de cas de la maladie méningococciques aux Etats-Unis vers la fin des années 80, ont considérablement augmenté en incidence et, vers le milieu des années 90, expliquaient environ un tiers de tous les cas.<sup>14, 15</sup>

L'utilisation du vaccin à l'étude chez les enfants en bas âge complèterait la recommandation actuelle aux USA d'immunisation universelle des adolescents.<sup>10</sup> D'autres pays, tels le Canada et l'Afrique du Sud, ont également une maladie de sérotype Y.<sup>16-18</sup>

Dans beaucoup de régions du monde, la maladie méningococcique est provoquée la plupart du temps par le sérotype B et les souches C, soulevant la question de la valeur d'un vaccin conjugué A, C, W-135, et Y au delà des vaccins conjugués monovalents efficaces de type C. Le coût mis à part, l'approche optimale de la prévention vaccinale de la maladie méningococcique est d'immuniser autant que contre ces sérotypes méningococciques cliniquement approuvés.

C'est parce que la distribution méningococcique de sérotype est imprévisible et, avec une immunisation contre un nombre limité de sérotypes, qu'il existe un risque d'apparition de souches de sérotypes non inclus dans le vaccin employé. En tant qu'autre exemple de l'imprévisibilité de la distribution méningococcique de sérotype, un clone du sérotype W-135 a récemment émergé comme cause inattendue des épidémies méningococciques en Arabie Saoudite et plus tard dans les parties de l'Afrique sub-saharienne.<sup>19-22</sup>

Cependant, le coût est une question importante pour les programmes nationaux d'immunisation, et il reste à déterminer si les pays ayant actuellement une maladie principalement provoquée par des souches du sérotype B et C emploieront le vaccin à l'étude. Indépendamment de cela, étant donné la nature fluide de l'épidémiologie méningococcique, la politique optimale d'immunisation exige une surveillance continue et de haute qualité pour déterminer l'incidence de la maladie méningococcique et la distribution des sérotypes.

Quoique ce nouveau vaccin représente un progrès substantiel vers la prévention mondiale complète de la maladie méningococcique, il reste beaucoup de travail à faire. Il n'existe aucun vaccin largement protecteur contre le sérotype B. Selon les données du Active Bacterial Core surveillance (ABC), plus de la moitié de toute la maladie méningococcique chez les enfants en bas âge des USA est provoquée par des souches du sérotype B ; globalement, ce sérotype explique environ un tiers de toute la maladie aux USA.<sup>23</sup> En Europe, suivant l'utilisation du vaccin conjugué monovalent C dans beaucoup de pays, environ 70% de toute la maladie méningococcique est maintenant

provoquée par ce sérotype,<sup>24</sup> un chiffre qui approche 90% au Royaume Uni.<sup>25</sup>

Bien que le développement d'un vaccin largement protecteur contre le sérotype B ait été excessivement difficile en dépit de l'utilisation de divers antigènes, la vaccinologie inversée pour identifier la surface exposée relativement conservée et les antigènes protéiques immunogéniques de la membrane externe semble être une approche prometteuse.<sup>26,27</sup>

Un progrès est accompli vers un vaccin conjugué de sérotype A, sûr, efficace, et accessible pour l'Afrique subsaharienne,<sup>28,29</sup> qui éprouve toujours des épidémies dévastatrices de sérotype A.<sup>30</sup>

Les manifestations épidémiques W-135 et du sérotype X soulèvent des questions au sujet de l'efficacité à long terme d'une approche vaccinale monovalente dans cette région du monde qui a l'incidence la plus élevée de maladie méningococcique.<sup>19-22,31</sup>

L'étude de Snape et coll.<sup>12</sup> représente un progrès important dans la prévention vaccinale de la maladie méningococcique. Pris en compte avec les autres progrès en cours, les perspectives d'une prévention globale complète de cette maladie dévastatrice n'ont jamais été meilleures.

**Liens financiers :** Le Dr. Harrison rapporte avoir reçu un financement du centre pour le contrôle et la prévention des maladies et de l'institut national de l'allergie et des maladies infectieuses. Il également déclaré avoir reçu des honoraires de recherche et pour des conférences Sanofi Pasteur et des honoraires de conférence de Novartis Vaccines. Il déclare avoir travaillé pour les comités consultatifs pour les vaccins méningococciques pour GlaxoSmithKline, Novartis Vaccines, et Sanofi Pasteur.

#### REFERENCES

1. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004;364(9431):365-367.
2. Larrauri A, Cano R, García M, Mateo SD. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005; 23(32):4097-4100.
3. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(1): 79-80.
4. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2004;292(20):2491-2494.
5. Maiden MC, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet*. 2002;359(9320): 1829-1831.
6. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ*. 2003;326(7385):365-366.
7. Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-7):1-21.
8. Harrison LH, Pass MA, Mendelsohn AB, et al. Invasive meningococcal disease in adolescents and young adults. *JAMA*. 2001;286(6):694-699.
9. Rennels M, King J Jr, Ryall R, Papa T, Froeschle J. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(5):429-435.
10. Lingappa JR, Rosenstein N, Zell ER, Shutt KA, Schuchat A, Perkins BA. Surveillance for meningococcal disease and strategies for use of conjugate meningo-

- coccal vaccines in the United States. *Vaccine*. 2001;19(31):4566-4575.
11. Harrison LH. The worldwide prevention of meningococcal infection: still an elusive goal. *JAMA*. 1995;273(5):419-421.
  12. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(2):173-184.
  13. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2002;186(9):1353-1357.
  14. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *J Infect Dis*. 1999;180(6):1894-1901.
  15. Jackson LA, Wenger JD. Laboratory-based surveillance for meningococcal disease in selected areas, United States, 1989-1991. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1993;42(2):21-30.
  16. Squires SG, Deeks SL, Tsang RS. Enhanced surveillance of invasive meningococcal disease in Canada: 1 January, 1999, through 31 December, 2001. *Can Commun Dis Rep*. 2004;30(3):17-28.
  17. Tsang RS, Henderson AM, Cameron ML, et al. Genetic and antigenic analysis of invasive serogroup Y *Neisseria meningitidis* isolates collected from 1999 to 2003 in Canada. *J Clin Microbiol*. 2007;45(6):1753-1758.
  18. Coulson GB, von Gottberg A, du Plessis M, Smith AM, de Gouveia L, Klugman KP. Meningococcal disease in South Africa, 1999-2002. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(2):273-281.
  19. Decosas J, Koama JB. Chronicle of an outbreak foretold: meningococcal meningitis W135 in Burkina Faso. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(12):763-765.
  20. Mayer LW, Reeves MW, Al-Hamdan N, et al. Outbreak of W135 meningococcal disease in 2000: not emergence of a new W135 strain but clonal expansion within the electrophoretic type-37 complex. *J Infect Dis*. 2002;185(11):1596-1605.
  21. Taha MK, Achtman M, Alonso JM, et al. Serogroup W135 meningococcal disease in Hajj pilgrims. *Lancet*. 2000;356(9248):2159.
  22. Taha MK, Parent Du Chatelet I, Schlumberger M, et al. *Neisseria meningitidis* serogroups W135 and A were equally prevalent among meningitis cases occurring at the end of the 2001 epidemics in Burkina Faso and Niger. *J Clin Microbiol*. 2002;40(3):1083-1084.
  23. Active Bacterial Core Surveillance. Centers for Disease Control and Prevention Web site. <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports.htm>. Updated October 22, 2007. Accessed December 11, 2007.
  24. Proportion of culture-confirmed *Neisseria meningitidis* cases by country and by serogroup in 2004. European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network Web site. [http://www.euibis.org/php/meningo\\_stack\\_chart.php?item=serogroup&year=2004](http://www.euibis.org/php/meningo_stack_chart.php?item=serogroup&year=2004). Accessed December 11, 2007.
  25. Gray SJ, Trotter CL, Ramsay ME, et al. Epidemiology of meningococcal disease in England and Wales 1993/94 to 2003/04: contribution and experiences of the Meningococcal Reference Unit. *J Med Microbiol*. 2006;55(Pt 7):887-896.
  26. Pizza M, Scarlato V, Maignani V, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*. 2000;287(5459):1816-1820.
  27. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(29):10834-10839.
  28. LaForce FM, Konde K, Viviani S, Preziosi MP. The Meningitis Vaccine Project. *Vaccine*. 2007;25(suppl 1):A97-A100.
  29. Kshirsagar N, Mur N, Thatte U, et al. Safety, immunogenicity, and antibody persistence of a new meningococcal group A conjugate vaccine in healthy Indian adults. *Vaccine*. 2007;25(suppl 1):A101-A107.
  30. World Health Organization. Epidemics of meningococcal disease: African meningitis belt, 2001. *Wkly Epidemiol Rec*. 2001;76(37):282-288.
  31. Boisier P, Nicolas P, Djibo S, et al. Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger. *Clin Infect Dis*. 2007;44(5):657-663.