La vaccination contre le méningocoque du sérotype B : ce que le praticien doit savoir

Joan L. Robinson; Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation

Société
canadienne
de pédiatrie

English on page 91
Résumé en page 91

Il existe 12 sérogroupes de *Neisseria meningitidis*, tels qu'ils sont déterminés par la capsule polysaccharidique de la bactérie, les méningococcies les plus invasives (MI) étant causées par les sérogroupes A, B, C, Y et W. Depuis les années 1940, les MI sont surtout attribuables aux sérogroupes B, C et Y au Canada et aux États-Unis. L'ensemble des provinces et des territoires a adopté la vaccination systématique des nourrissons contre le sérotype C. L'Alberta, la Saskatchewan, l'Ontario, le Nouveau-Brunswick, l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve-et-Labrador ont récemment adopté des programmes de vaccination systématique des adolescents par le vaccin conjugué quadrivalent (A, C, Y et W). D'après les données des cas analysées par l'Agence de la santé publique du Canada, le méningocoque du sérotype B (MenB) est désormais le plus répandu au Canada. En effet, il a été responsable de plus de 50 % des cas entre 2002 et 2011 (voir la figure 2 à l'adresse www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/meningococ-cal-fra.php). (1) La majorité des cas se manifeste chez des enfants d'âge préscolaire (tableau 1). (2) Un vaccin à quatre composants vaccinaux contre le MenB (4CMenB ou Bexsero, Novartis, Canada) a été homologué au Canada en décembre 2013. Les provinces et les territoires, les cliniciens et les parents devront déterminer quand la vaccination est justifiée.

Il faudrait tenir compte des données probantes suivantes pour déterminer si la vaccination est justifiée et le moment d'administrer le vaccin.

QUELLE EST L'EFFICACITÉ PRÉVUE DU VACCIN 4CMenB?

Dans le cadre d'études cliniques, le vaccin 4CMenB a été administré à deux, quatre et six mois; (3,4) à deux, trois et quatre mois; (3) entre 12 et 15 mois (deux doses à deux mois d'intervalle) (5) et entre 11 et 17 ans (une à trois doses). (6) Puisque l'infection par le MenB est rare, les études ne peuvent pas fournir de données d'efficacité. Pour ce faire, il faudrait des années de surveillance de la vaccination systématique dans une vaste population. Par conséquent, les décisions de vacciner doivent dépendre des données probantes tirées de corrélats de protection (c'est-à-dire des marqueurs immunitaires liés à la protection).

Malheureusement, les corrélats de protection ne sont pas encore établis à l'égard du MenB. Contrairement à d'autres sérogroupes du méningocoque, le groupe B ne répond pas à la capsule polysaccharidique. La capsule des souches du MenB provoque une réaction croisée avec le tissu nerveux du fœtus humain. Rien n'indique que cette réaction est néfaste, mais elle rend la capsule non immunogène. Pour mettre au point le vaccin MenB, les chercheurs ont repéré les protéines sous-capsulaires exprimées à la surface de nombreuses souches de méningocoque qui pourraient

susciter une réponse immunitaire. Les quatre composants ainsi repérés, combinés à de l'alun utilisé comme adjuvant dans le vaccin 4CMenB, sont l'antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria* (NHBA), la protéine de liaison au facteur H (fHbp), l'adhésine A de *Neisseria* (NadA) et la protéine PorA (la protéine la plus immunogène des vésicules de la membrane externe). Un vaccin ne contenant que la PorA a permis de contrôler une épidémie de MI en Nouvelle-Zélande. Toutefois, il existe trop de variantes antigéniques de cette protéine pour qu'il soit possible de l'utiliser seule dans un vaccin universel. (7)

Faisant appel à des souches d'essai qui contenaient seulement l'un des quatre composants vaccinaux, les études déjà citées évaluaient la réponse immunologique postimmunisation à la fHbp, à la NadA et à la PorA en déterminant le titre bactéricide sérique à l'aide du complément humain (hSBA). (3,6) Un titre hSBA d'au moins 1:4 contre la capsule polysaccharidique est un corrélat établi de protection aux autres vaccins antiméningococciques. C'est pourquoi on l'a utilisé. Après l'administration de la série de vaccins 4CMenB, presque tous les patients observés dans toutes les études présentaient des titres hSBA protecteurs contre la fHbp et la NadA. Presque tous les adolescents (6) et environ 85 % des nourrissons (3,4) présentaient des titres protecteurs contre la PorA. Les titres hSBA contre le NHBA n'ont été mesurés que chez 100 nourrissons parce que ce titrage est plus difficile à effectuer, mais 84 % ont acquis des titres protecteurs. (4) Lorsque des doses étaient administrées à deux, quatre et six mois, on observait le maintien des titres protecteurs contre la fHbp chez 81 % des enfants, contre la NadA chez 99 % des enfants, contre la PorA chez 22 % d'entre eux et contre le NHBA chez 61 % des enfants de 12 mois. Une dose de rappel a permis d'obtenir des titres similaires à ceux observés après la dose administrée à six mois, et ce, pour les quatre composants. (4) Lorsque les titres protecteurs étaient mesurés environ deux ans après cette quatrième dose, ils conservaient un niveau protecteur contre la fHbp chez 65 % des enfants, contre la NadA chez 76 % d'entre eux, contre la PorA chez 41 % d'entre eux et contre le NHBA chez 67 % d'entre eux. (8) On a constaté une diminution des titres d'anticorps pour les vaccins administrés simultanément, en ce qui concerne la pertactine (contenue dans certains vaccins contre la coqueluche), (3) le pneumocoque du sérotype 6B (3) et la polio de type 2, (4) mais ces diminutions n'étaient pas considérées comme significatives sur le plan clinique.

Les souches du MenB n'expriment pas toutes des composants du vaccin 4CMenB. Pour prédire si le vaccin 4CMenB assurera une protection contre une souche donnée, un système de typage des antigènes méningococciques (MATS) a été créé. Le MATS tente de déterminer, au moyen d'une méthode immunoenzymatique

TABLEAU 1
Évolution d'enfants canadiens atteints d'une méningococcie du sérotype B dans 12 hôpitaux pédiatriques canadiens de soins tertiaires, de 2002 à 2011

Groupe d'âge	Décès, n (%)	Séquelles, n (%)	Amputation	Formation de cicatrices	Dysfonction rénale	Surdité	Convulsions exigeant la prise d'anticonvulsivants	Autres séquelles neurologiques
							au congé	
Moins d'1 an (n=80)*	3 (4)	20 (26)	3	3	1	9	8	4 [†]
1 à 4 ans (n=99)	4 (4)	26 (27) [‡]	7	13	1	9	2	3 [§]
5 à 19 ans (n=99)	5 (5)	10 (11)	0	4	0	3	0	2 [¶]

Données présentées en n à moins d'une indication à l'effet contraire. Certains enfants ont souffert de plus d'un type de séquelles. Le pourcentage de séquelles est calculé seulement pour les survivants. *57 avaient moins de six mois et 23 avaient de six à 11 mois (communication personnelle, J Bettinger); [†]Perte de vision causée par une endophtalmie; hypotonie; shunts consécutifs à des épanchements sous-duraux; émyèmes sous-duraux; [‡]Un enfant a présenté une nécrose avasculaire de la tête fémorale qui ne figure pas ailleurs; [§]Troubles de déglutition exigeant un gavage; paralysie; non précisé dans le troisième cas; [¶]Quadruplégié accompagnée d'infarctus cérébelleux et du tronc cérébral; diminution de la mobilité nuisant à la vie quotidienne. Données tirées de la référence 1

(ELISA), si la concentration de la fHbp, de la NadA et du NHBA dans les souches du MenB suffit pour prédire que la réponse immunitaire consécutive au vaccin 4CMenB assurerait une protection contre cette souche. Dans le cas de la PorA, le MATS mesure simplement la présence ou l'absence de sa variante correspondante, car elle est hautement immunogène.(7) De 2006 à 2009, le MATS utilisé sur 157 souches canadiennes de MI prédisait que 66 % d'entre elles (95 % IC 46 à 78) seraient couvertes par le vaccin 4CMenB (26 % correspondaient à un, 29 %, à deux et 11 %, à trois antigènes).(9) Il ne sera possible de démontrer la valeur prédictive du MATS qu'après avoir établi les souches de MenB responsables de la MI chez les enfants vaccinés.

On peut trouver les quatre composants du vaccin 4CMenB dans des sérogroupes non B. Il est donc possible que son efficacité ne se limite pas au MenB.(4) Le vaccin 4CMenB pourrait également être plus efficace que prévu s'il s'associe à une immunité collective importante, ce qui semble probable dans le cas des vaccins antiméningococciques conjugués des sérogroupes A et C.(10,11) Un taux de portage en régression serait prédictif d'une immunité collective, mais il n'a diminué que de 16,5 % (95 % IC 1,5 à 29,2) après la vaccination d'étudiants universitaires en Angleterre.(12)

Bref, les évaluations d'efficacité sont encore très préliminaires.

QUELS SONT LES OBSTACLES POTENTIELS À L'UTILISATION DU VACCIN 4CMenB?

Le nombre de doses requises

La plupart des maladies à MenB s'observent chez des jeunes enfants, et environ 70 % des cas qui se produisent pendant la première année de vie se manifestent chez des nourrissons de moins de six mois.(2,13) L'administration du vaccin à deux, quatre et six mois ne confère peut-être pas de protection importante avant six mois, mais encore une fois, l'immunité collective protège peut-être les nourrissons plus jeunes.

Il n'y a pas de données sur la persistance de l'immunité induite par un vaccin. Dans la plupart des infections, une réponse anamnétique rapide après l'exposition assure souvent une protection chez les individus dont les titres d'anticorps sont en baisse. Cependant, la MI évolue si rapidement que cette réponse n'a peut-être pas le temps de se produire. Ainsi, pour être protégé, il faut peut-être maintenir en tout temps un niveau élevé d'anticorps circulants. Il est donc probable que des doses de rappel soient nécessaires tout au long de l'enfance pour assurer une protection.

Les événements indésirables

La fièvre est le seul événement indésirable significatif sur le plan clinique à être associé au vaccin 4CMenB jusqu'à présent. En effet,

lorsqu'on combine ce vaccin aux vaccins systématiques, on observe une température rectale de plus de 38,5 °C dans les six heures suivant l'immunisation chez 65 % des nourrissons à deux, quatre et six mois, par rapport à 32 % de ceux qui reçoivent seulement les vaccins systématiques.(4) Cette fièvre persistait pendant plus de 24 heures dans environ les deux tiers des cas. La fièvre est particulièrement inquiétante à deux mois, parce qu'on conseille souvent de procéder à un bilan septique et à une hospitalisation afin d'administrer des antibiotiques empiriques par voie intraveineuse dans ce groupe d'âge lorsque la fièvre n'a pas de source définie. Une autre étude auprès de nourrissons a fait état des résultats selon le groupe d'âge. Ainsi, 563 des 941 nourrissons (59 %) qui ont reçu le vaccin 4CMenB et les vaccins systématiques à deux mois avaient une température axillaire de 38,0 °C, par rapport à 96 des 311 nourrissons (31 %) qui avaient seulement reçu les vaccins du calendrier systématique, et à 238 des 627 nourrissons (38 %) qui n'avaient reçu que le vaccin 4CMenB.(3) Dans le cadre d'une étude ouverte où on conseillait probablement aux parents de s'attendre à de la fièvre, seulement 28 des 1 966 nourrissons (1,4 %) qui avaient reçu le vaccin 4CMenB et les vaccins systématiques ont dû consulter le médecin à cause de la fièvre, par rapport à 12 des 659 nourrissons (1,8 %) du groupe ayant reçu les vaccins systématiques.(4) On ne sait pas si, à deux mois, il est sécuritaire de présumer qu'une fièvre qui persiste plus de 24 heures est liée aux vaccins et donc bénigne. Il est démontré que les antipyrétiques réduisent la fièvre sans atténuer la réponse immunitaire au vaccin 4CMenB,(14) mais on craint toutefois que le médicament masque la fièvre causée par une infection bactérienne concomitante.

LE FARDEAU DE LA MALADIE DÉCOULANT DU MenB EST-IL SUFFISANT POUR JUSTIFIER L'ADMINISTRATION D'UN VACCIN?

De 2002 à 2011, le Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) a colligé des données auprès de 12 centres pédiatriques de soins tertiaires et observé un taux de mortalité de trois cas sur 80 (3,8 %) chez les nourrissons de moins d'un an, et de neuf cas sur 198 (4,5 %) chez les enfants et les adolescents de un à 19 ans. Ainsi, 169 des 278 cas (61,0 %) ont dû être hospitalisés aux soins intensifs.(2) Les séquelles au congé sont présentées au tableau 1. De 2000 à 2010, le taux de mortalité attribuable au MenB en Ontario s'élevait à sept cas sur 52 (13,5 %) chez les nourrissons de moins d'un an et à quatre cas sur 85 (4,7 %) chez les enfants et les adolescents de un à 19 ans.(13) Une étude cas-témoin portant sur 245 des 618 survivants du MenB d'âge pédiatrique en Angleterre pendant une période médiane de 3,75 ans suivant une MI a révélé que 21 des 244 cas (9 %) et six des 328 sujets témoins (2 %) avaient des déficits majeurs : QI global inférieur à 70,

convulsions, perte auditive neurosensorielle bilatérale de 40 dB ou plus, atteinte motrice invalidante, perte de vision importante ou trouble de communication majeur ($P < 0,05$). Un déficit (les déficits majeurs énumérés ci-dessus ainsi qu'un QI global de 70 à 85, une perte auditive neurosensorielle mineure ou unilatérale, l'amputation d'un seul doigt, un trouble de communication mineur ou des troubles psychologiques) s'est produit dans 87 des 244 cas (36 %) et chez 49 des 328 sujets témoins (15 %) ($P < 0,05$). (15)

Lorsqu'on extrapole à partir des données de l'étude ontarienne citée ci-dessus, si le vaccin 4CMenB prévient 70 % des MI chez les enfants de moins de 12 mois, les praticiens devraient vacciner plus de 38 000 enfants pour prévenir un cas. Cependant, s'il faut administrer trois doses à deux, quatre et six mois pour conférer une protection, les nourrissons de moins de six mois demeureront sans protection. Par conséquent, cette proportion augmente à plus de 141 000 (13) (et environ dix à 20 fois ce nombre pour prévenir un décès). Le nombre nécessaire pour vacciner sera moins élevé que ces évaluations si le vaccin assure une immunité collective ou couvre des souches du sérotype non B ou s'il y a un nombre important de cas ayant des cultures négatives non décelés par la surveillance. (7) Il sera plus élevé si des clones émergent et ne sont pas bien appariés aux souches vaccinales. (16)

QUI DEVRAIT SE FAIRE VACCINER?

Le plus haut risque de MI se produit chez les patients atteints d'asplénie ou d'hyposplénie, de déficit congénital du complément, de properdine, de facteur D ou d'anticorps primaires, chez les personnes à qui on prescrit de l'écuzimab, un inhibiteur de la voie terminale du complément (Soliris, Alexion Pharma Canada, Canada) ou qui ont subi plus d'un épisode de MI, ainsi que chez le personnel de laboratoire qui manipule cet organisme. On devrait

offrir le vaccin 4CMenB à toutes les personnes à haut risque lorsqu'il est disponible. Il n'est pas aussi clair que le personnel militaire et les personnes atteintes du VIH doivent se voir offrir le vaccin systématiquement.

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) prépare des recommandations au sujet de l'utilisation optimale du vaccin 4CMenB. S'il en recommande l'utilisation systématique, les médecins devraient en parler aux parents d'enfants du groupe d'âge le plus vulnérable lors des rendez-vous périodiques, même si le vaccin n'est pas financé par le gouvernement. (17)

CONCLUSION

Un vaccin efficace contre le sérotype B pourrait peut-être prévenir la majorité des MI au Canada, mais il faudra des années avant de déterminer l'efficacité du vaccin 4CMenB. Puisque le vaccin 4CMenB est homologué au Canada, il faudrait l'offrir aux personnes les plus vulnérables à la MI. En attendant de savoir si le CCNI en recommande l'administration systématique au Canada, souhaitons que le présent document soit utile aux cliniciens qui devront répondre aux questions des parents. Si le CCNI décide de recommander l'utilisation systématique du vaccin, les cliniciens seront tenus d'en parler aux parents des enfants du groupe d'âge ciblé lors de rendez-vous périodiques.

Remarque : Le document à l'intention des parents, intitulé « Le vaccin contre le méningocoque », peut être consulté à l'adresse www.soinsdenosenfants.cps.ca.

REMERCIEMENTS : Le comité de la pédiatrie communautaire de la Société canadienne de pédiatrie a révisé le présent point de pratique.

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada, 2012. La méningococcie invasive (MI), figure 2. www.phac-aspc.gc.ca/im/vpd-mev/meningococcal-fra.php (consulté le 16 décembre 2013)
- Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N et coll. The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(1):e20-5.
- Gossger N, Snape MD, Yu LM et coll. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(6):573-82.
- Vesikari T, Esposito S, Prymula R et coll. 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* 2013;381(9869):825-35.
- Prymula R, Vesikari T, Esposito S et coll.; Meningococcal B Infant Vaccine Study Group. Catch-up vaccination of healthy toddlers with an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) – Exploration of a two-dose schedule. Conférence de l'European Society for Paediatric Infectious Diseases Conference, du 7 au 11 juin 2011, La Haye, Pays-Bas.
- Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT et coll. 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* 2012;379(9816):617-24.
- Major M, Moss S, Gold R. From genes to vaccine: A breakthrough in the prevention of meningococcal group B disease. *Paediatr Child Health* 2011;16(8):e61-4.
- Snape MD, Saroey P, John TM et coll. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *CMAJ* 2013;185(15):E715-24.
- Bettinger JA, Scheifele DW, Halperin SA et coll., pour les membres du Programme canadien de surveillance active de la vaccination (IMPACT). Diversity of Canadian meningococcal serogroup B isolates and estimated coverage by an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB). *Vaccine* 2013;32(1):124-30.
- Kristiansen PA, Diomandé F, Ba AK et coll. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis* 2013;56(3):354-63.
- Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(5):840-7.
- Read RC, Baxter D, Chadwick DR et coll. Impact of a quadrivalent conjugate (MENACWY-CRM) or a serogroup B (4CMENB) meningococcal vaccine on meningococcal carriage in English university students. Résumé 1472. Congrès annuel de l'European Society for Paediatric Infectious Disease. Milan, du 28 mai au 1^{er} juin 2013.
- Dang V, Jamieson FB, Wilson S et coll. Epidemiology of serogroup B invasive meningococcal disease in Ontario, Canada, 2000 to 2010. *BMC Infect Dis* 2012;12:202.
- Prymula R, Esposito S, Kittel C, Kohl I, Toneatto D, Dull P. Prophylactic paracetamol in infants decreases fever following concomitant administration of an investigational meningococcal serogroup B vaccine with routine immunisations. Affiche 631. Congrès annuel de l'European Society for Paediatric Infectious Disease. La Haye, du 7 au 10 juin 2011.
- Viner RM, Booy R, Johnson H et coll. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. *Lancet Neurol* 2012;11(9):774-83.
- Zhou J, Lefebvre V, Deng S et coll. Invasive serogroup B *Neisseria meningitidis* in Quebec, Canada, 2003 to 2010: Persistence of the ST-269 clone since it first emerged in 2003. *J Clin Microbiol* 2012;50(5):1545-51.
- Association canadienne de protection médicale, 2009 (IS0887-F). Les nouveaux vaccins – Quelles sont les obligations des médecins? Un article écrit par des médecins, pour des médecins. https://oplrpd5.cmpa-acpm.ca/fr/safety/-/asset_publisher/N6oEDMrzRbCC/content/new-vaccines-what-are-your-obligations;sessionId=09739738F0F25426FAF238F2D504E313 (consulté le 12 novembre 2013)

COMITÉ DES MALADIES INFECTIEUSES ET D'IMMUNISATION DE LA SCP

Membres : Robert Bortolussi (*président sortant*); Natalie A Bridger MD; Jane C Finlay MD (*ancienne membre*); Susanna Martin MD (*représentante du conseil*); Jane C McDonald MD; Heather Onyett MD; Joan L Robinson MD (*présidente*); Marina I Salvadori MD (*ancienne membre*); Otto G Vanderkooi MD

Conseillère : Noni E MacDonald MD

Représentants : Upton D Allen MD, *Groupe de recherche canadien sur le sida chez les enfants*; Michael Brady MD, *comité des maladies infectieuses, American Academy of Pediatrics*; Janet Dollin MD, *Le Collège des médecins de famille du Canada*; Charles PS Hui MD, *Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages, Agence de la santé publique du Canada*; Nicole Le Saux MD, *Programme canadien de surveillance active de la vaccination (IMPACT)*; Dorothy L Moore MD, *Comité consultatif national de l'immunisation*; John S Spika MD, *Agence de la santé publique du Canada*

Auteure principale : Joan L Robinson MD

Les recommandations contenues dans le présent document ne sont pas indicatrices d'un seul mode de traitement ou d'intervention. Des variations peuvent convenir, compte tenu de la situation. Tous les documents de principes et les points de pratique de la Société canadienne de pédiatrie sont révisés régulièrement. Les documents de principes retirés sont supprimés du site Web. Consultez la zone *Documents de principes* du site Web de la SCP (www.cps.ca) pour en obtenir la version complète à jour.