

Prévention vaccinale des méningites purulentes

- *Neisseria meningitidis*
- *Haemophilus influenzae b*
- *Streptococcus pneumoniae*

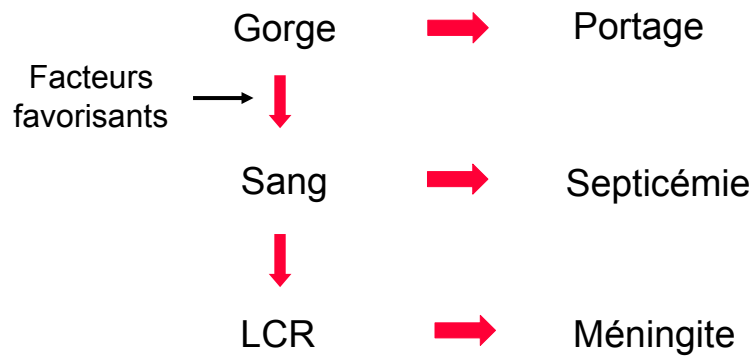
UBx2 – Octobre 2008

Épidémiologie

- Incidence mondiale (OMS)
 - ~1 million de cas par an, mortalité 10-15%
 - 2/3 des cas chez des enfants < 5 ans
 - 0,7-3 / 100 000 dans les pays industrialisés
 - ≥ 10 / 100 000 dans les pays en développement
- Principaux agents
 - *Neisseria meningitidis*
 - *Haemophilus influenzae b*
 - *Streptococcus pneumoniae*

UBx2 – Octobre 2008

Physiopathologie



UBx2 – Octobre 2008

Bactéries capsulées

- Capsule polysaccharidique antigénique



Ac protecteurs

UBx2 – Octobre 2008

Limites de l'immunogénicité du polyoside capsulaire

- Peu ou pas de réponse Ac chez le nourrisson et le jeune enfant
- Pas de mise en place de la mémoire immunitaire
- Après le déclin des anticorps maternels, les nourrissons sont donc très exposés au risque d'infections invasives dues à une bactérie encapsulée entre 3 et 24 mois
- Nécessité d'un vaccin efficace dès les premiers mois de la vie

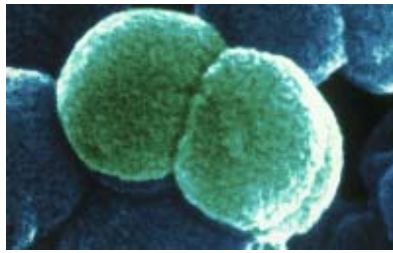
UBx2 – Octobre 2008

Avantage des vaccins conjugués

- Induire une réponse en anticorps protecteurs, précoce, dès l'âge de 6 à 8 semaines
- Induire la mémoire immunitaire
 - **Réponse anamnétique à un contact ultérieur**
- Induire des anticorps d'avidité plus élevée et d'activité fonctionnelle meilleure
 - **Efficacité vaccinale attendue meilleure**
- Induire une réponse immune au niveau des muqueuses
 - **Infections mucoales**
 - **Portage nasopharyngé réduit**
 - **Effet indirect : immunité de groupe**

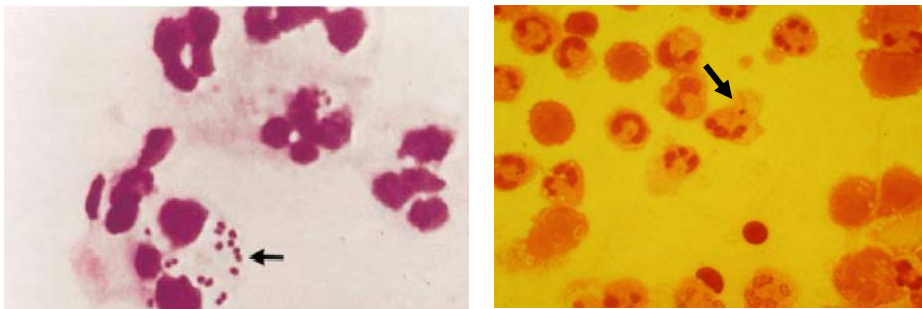
UBx2 – Octobre 2008

Prévention vaccinale des infections invasives à méningocoque



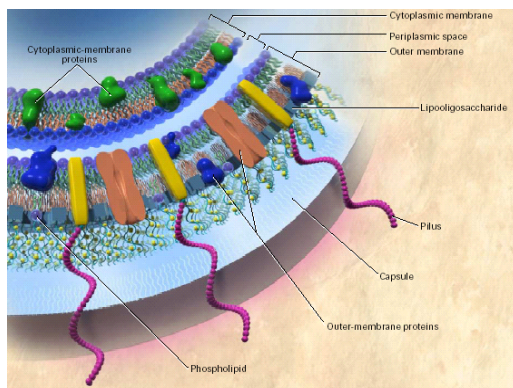
UBx2 – Octobre 2008

Présence de diplocoques à Gram négatif dans le LCR



UBx2 – Octobre 2008

➤ Capsule polysidique – 13 sérogroupes



➤ 5 sont responsables des cas de maladies invasives de part le monde: A,B,C,Y et W-135

➤ Antigènes de capsule ➡ Vaccins (A/C/Y/W135)

UBx2 – Octobre 2008

Caractéristiques principales des cinq sérogroupes les plus fréquents

A	<ul style="list-style-type: none"> – Principale cause d'épidémies dans le monde – Le plus fréquent en Afrique, Chine, Russie – Rare en Amérique et en Europe de l'Ouest
B	<ul style="list-style-type: none"> – Principale cause d'IIM en Europe, en Amérique, dans le Sud-Est asiatique et en Océanie
C	<ul style="list-style-type: none"> – Cause majeure d'IIM en Europe, en Amérique et en Océanie
Y	<ul style="list-style-type: none"> – Peu fréquent au niveau mondial – En 7 en Amérique du Nord – Associé à des pneumonies, particulièrement chez le sujet âgé
W-135	<ul style="list-style-type: none"> – Globalement peu fréquent au niveau mondial – Récemment : cause d'épidémies dans plusieurs pays (pèlerinage à la Mecque) – Capable d'entraîner de grandes épidémies (Afrique)

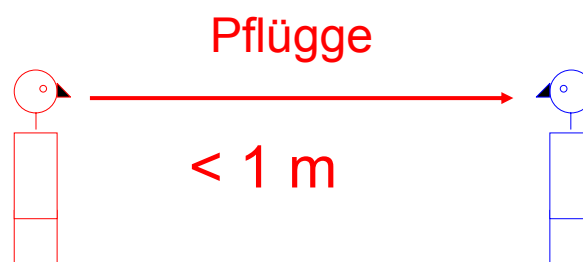
UBx2 – Octobre 2008

Réservoir

- Rhinopharynx de l'homme
- Pourcentage de porteurs
 - Europe : < 10 %
 - Épidémies africaines : 20 à 30 %
 - Contacts proches : 10 - 50 %
- Disparaît après 5-15 semaines

UBx2 – Octobre 2008

Transmission directe

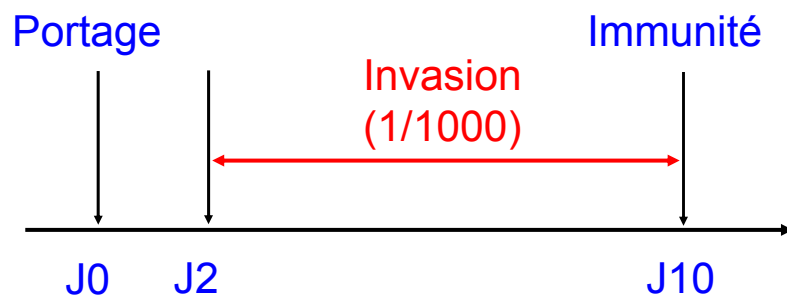


UBx2 – Octobre 2008

Sujet réceptif

- Absence d'immunité naturelle
- Immunité acquise « à l'ancienneté »
- Portage le plus souvent asymptomatique

UBx2 – Octobre 2008



UBx2 – Octobre 2008

Facteurs de risque

- **Transmission**
 - Contacts rapprochés, promiscuité, vie confinée
 - Rassemblements (pèlerinages), transports

- **Infection invasive**
 - Fragilisation muqueuse (froid, Harmattan, infections VAS)
 - Déficit complément, dénutrition, fatigue, surmenage,
 - Sujets « neufs », jeunes
 - Virulence de la souche

- **Épidémies**
 - Absence d'immunité contre la souche en circulation
 - Caractère épidémiogène de la souche

UBx2 – Octobre 2008

Foyers épidémiques

- ↗ incidence sur une période courte

- Ex. : méningocoque C
 - Espagne
 - France : Auvergne et Sud-Ouest

UBx2 – Octobre 2008

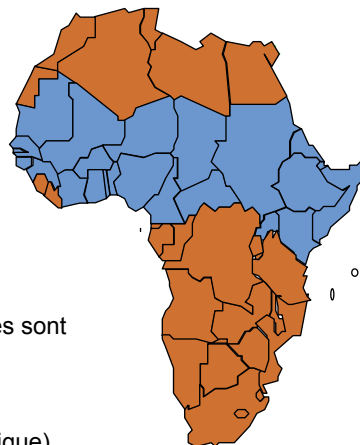
Vagues hyperendémiques

- Méningocoques B
- Durée longue (\approx 10 ans)
- Exemples :
 - Norvège 1975 (ET-5)
 - France, Seine-Maritime, depuis 2003

UBx2 – Octobre 2008

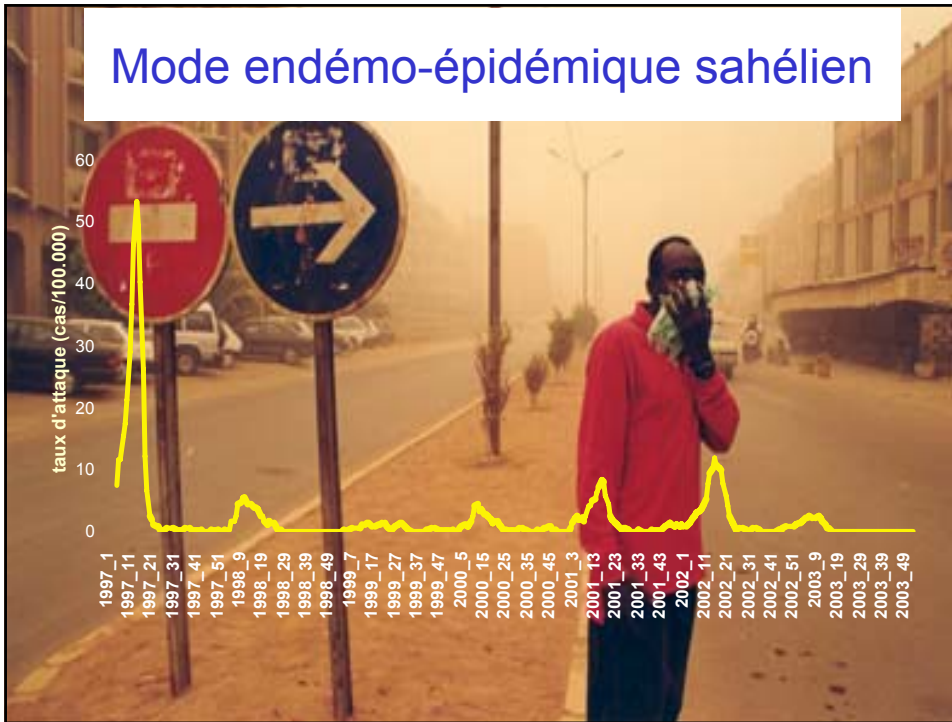
Mode endémo-épidémique sahélien

- Apparition en saison sèche
- Décembre à mai
- Progression d'Est en Ouest, de l'Éthiopie au Sénégal
- Lorsque des épidémies se produisent, elles sont explosives
- Taux d'attaque de 100 à 800/100 000 (Afrique)



UBx2 – Octobre 2008

Mode endémo-épidémique sahélien



La méningite épidémique en Afrique

- Entre 1988 et 1997

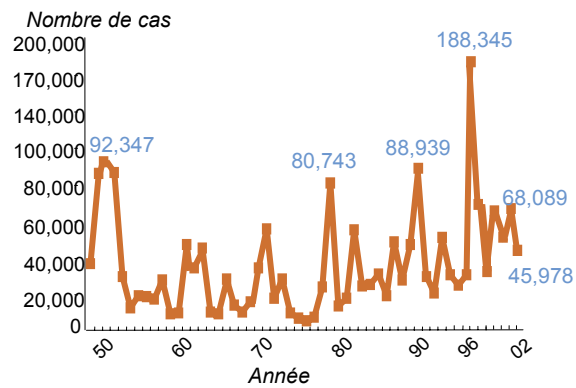
- 704.000 cas
- 100.000 décès

- 1996

- 188.000 cas
- 20.000 décès

- 2002

- 45.978 cas
- 5.547 décès



UBx2 – Octobre 2008

Caractéristiques des épidémies

- Décrites en Afrique depuis près de 100 ans
- Surtout présentes dans la ceinture de la méningite sub-saharienne
- Surviennent pendant la saison sèche (décembre à juin)
- Durent 2 à 3 saisons, avec interruption pendant la saison de pluie intermédiaire
- Cycles irréguliers tous les 5 à 12 ans
- Plus fréquentes et irrégulières de nos jours

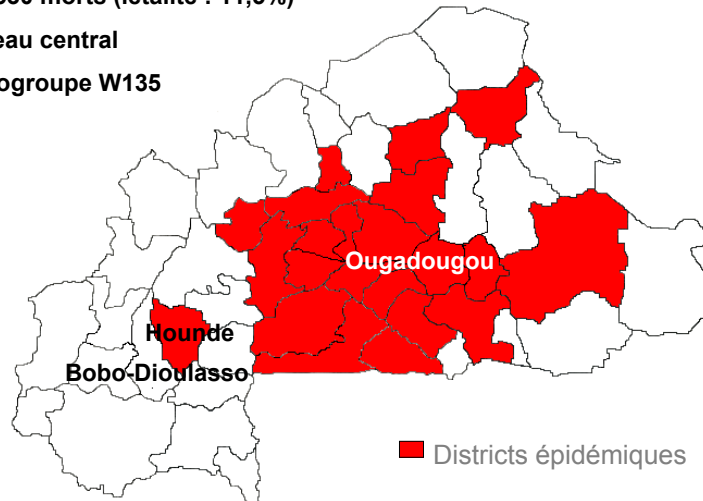
UBx2 – Octobre 2008

- Fond endémique et exacerbation saisonnière chaque année
- Jusqu'en 2002, dues au sérotype A
- 2002 : émergence au Burkina Faso du sérotype W135

UBx2 – Octobre 2008

Épidémie à *N. meningitidis* W135 au Burkina Faso en 2002 (S1-S23) (OMS Afro, MdS, Oslo OMS centre coll, CDC)

- 13 243 cas ; 1 530 morts (létalité : 11,5%)
- Culture au niveau central
- Nm : 84 % sérotype W135



UBx2 – Octobre 2008

Au total

- Grandes épidémies meurtrières tous les 5 à 12 ans
- Épidémies saisonnières annuelles
- Sérotype A
- Sérotype W135
 - Émerge en 2002
 - Minoritaire en 2005, mais représente une menace potentielle

UBx2 – Octobre 2008

Historique du développement des vaccins

- Entre 1900 en 1940, vaccin bactérien entier tué
- En 1930, utilisation de filtrats de culture de *N.meningitidis*
- En 1940, Sherp et Rake montrent que des sérums de chevaux immunisés avec des polysides capsulaires protègent les souris. Cependant, ces polysaccharides apparaissent peu immunogènes chez l'homme

UBx2 – Octobre 2008

- En 1960, Gotschlich (Walter Reed Army Institute) développe une technique de purification permettant, d'obtenir des polysides de haut poids moléculaire, immunogènes chez l'homme
- Cependant deux problèmes persistent:
 - ✓ *Les vaccins polysidiques sont peu immunogènes chez le jeune enfant*
 - ✓ *Absence de vaccins contre le séro groupe B*
- Développement de vaccins conjugués et nouvelles approches pour développer un vaccin efficace contre le séro groupe B

UBx2 – Octobre 2008

Les vaccins polysidiques

- les vaccins disponibles sont A/C, A/C/W135 et A/C/Y/W135. Ils contiennent 50 µg de chacun des polysides lyophilisés

UBx2 – Octobre 2008

• *Immunogénicité*

- Parce qu'ils sont « thymo-indépendants » les polysides ne sont parfaitement immunogènes qu'après 2 ans. L'immunogénicité des vaccins polysidiques augmente avec l'âge
- Les adultes développent une immunité protectrice 7 à 10 jours après l'injection. Le taux maximum d'anticorps est atteint après 2 à 3 semaines
- La durée de l'immunité protectrice a été estimée à 4 ans chez l'adulte. Chez l'enfant, elle est de plus courte durée et dépend de l'âge auquel est effectué la vaccination

UBx2 – Octobre 2008

- *Efficacité vaccinale*

➤ De nombreuses études d'efficacité clinique chez les sujets de 2 à 30 ans ont montré qu'elle était de 80 à 100 % pour les polysides A et C :

✓ *l'efficacité vaccinale pour le polyside C est dépendante de l'âge. Elle décroît après la vaccination*

✓ *l'efficacité clinique du polyside A est supérieure. Elle décroît également très rapidement chez le jeune enfant après vaccination*

✓ *l'efficacité vaccinale des vaccins Y et W135 est peu détaillée dans la littérature*

UBx2 – Octobre 2008

➤ deux conjugués sont disponibles à l'heure actuelle, le vaccin C et le vaccin tétravalent A/C/Y/W135

➤ Toutes les préparations contiennent 10 µg de polyside. En fonction des fabricants, il est conjugué soit à l'anatoxine tétanique soit à l'anatoxine diphtérique

➤ En 2001, la fondation « Bill and Melinda Gates » a lancé un projet pour le développement d'un vaccin A conjugué pour l'Afrique. Deux organisations sont en charge de ce projet: l'OMS et PATH (Program for Applied Technology in Health)

UBx2 – Octobre 2008

Propriétés des vaccins anti-méningococciques

	<i>Vaccins polyosidiques</i>	<i>Vaccins conjugués</i>
Immunogénicité		
5 ans - adultes	Elevée	Elevée
Jeunes enfants	Faible	Elevée
Réaction au rappel	Faible	Elevée
Qualité des anticorps chez l'enfant		
Avidité	Faible	Elevée
Activité bactéricide	Faible	Elevée
Mémoire	Non	Oui
Effet sur le portage	Non	Oui

UBx2 – Octobre 2008

Stratégies de contrôle des épidémies de méningites à méningocoque dans les pays de la ceinture

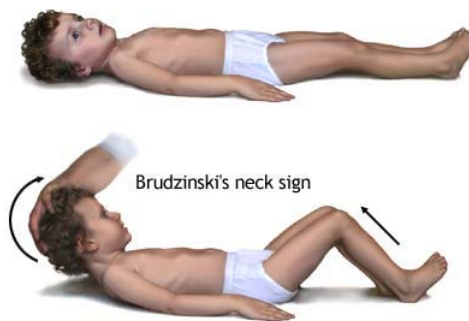
- Basée sur l'utilisation des vaccins polyosidiques
- Contrôle des épidémies: surveillance épidémiologique
- Stratégie réactive : vaccination de masse des populations à risque entre 2 et 19 ans
- Prévention de la létalité : traitement précoce par une dose de chloramphénicol huileux

UBx2 – Octobre 2008

Les seuils : définitions opérationnelles

	ALERTE	EPIDÉMIE
< 30.000 h	- 2 cas en 1 semaine - ↗ / année antérieure	- 5 cas en 1 semaine - Nb cas x 2 en 3 semaines
> 30.000 h.	- 5 cas/100.000 h./ 1 sem.	- 15 cas/100 000 h./ 1 sem.
Risque élevé		- 10 cas/100 000 h./ 1 sem
Proximité zone épidémique		- 5 cas/100 000 h./ 1 sem.
Camp réfugiés		- 2 cas/1 semaine

UBx2 – Octobre 2008



CHILDREN & ADULTS

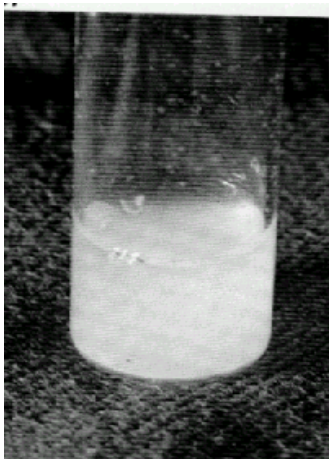


Signes cliniques de la méningite

ADAM.

UBx2 – Octobre 2008

Liquide céphalo-rachidien purulent



UBx2 – Octobre 2008

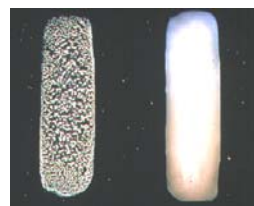
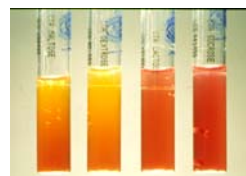
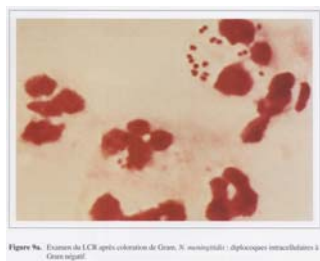
Méningococcies, accessibles à une vaccination?

Isolement au laboratoire

Identification

Détermination du sérogroupe

Étude de la sensibilité aux ATB



UBx2 – Octobre 2008

Identification sur le terrain

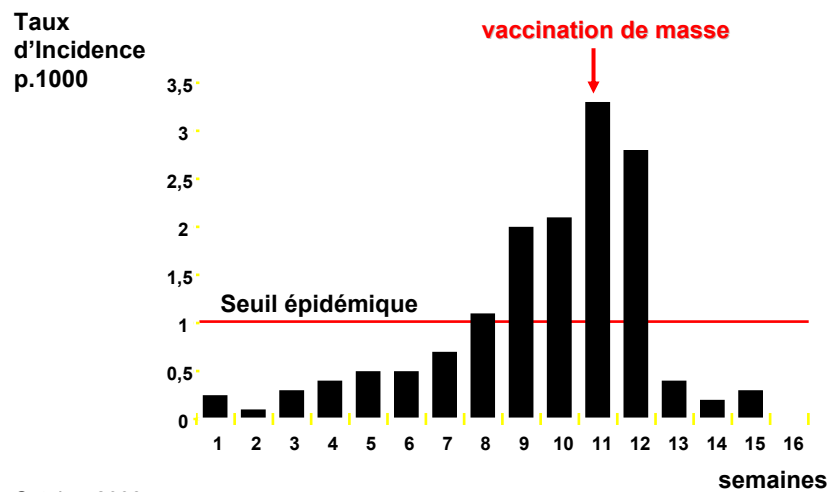
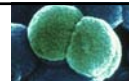
Antigènes solubles

Utilisation de milieu Transisolat

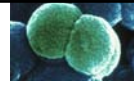


UBx2 – Octobre 2008

Épidémie de méningite à méningocoque BOZOUUM, REPUBLIQUE CENTRAFRICAINE, 1992



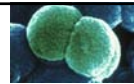
UBx2 – Octobre 2008



Limites et difficultés

- Défaut de la surveillance : alerte trop tardive +++
- Absence de stocks de sécurité de vaccins ⇒ Retard d'approvisionnement
- Difficultés organisationnelles des campagnes de vaccination

UBx2 – Octobre 2008



Stratégies à long terme

- La seule solution à long terme au problème posé par les épidémies de méningite en Afrique sub-saharienne est un vaccin qui offre une protection à long terme contre la maladie : vaccin conjugué A

Marc Laforce - MVP

UBx2 – Octobre 2008

Projet de vaccination méningococcique A conjugué

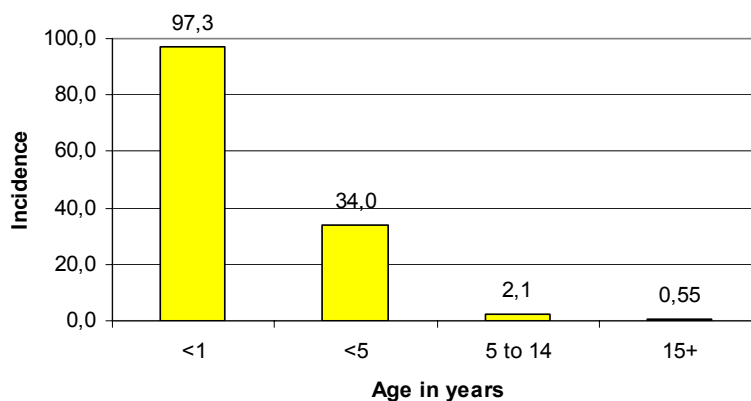
- Polyoside monovalent A conjugué
- A inclure dans le PEV après des campagnes de rattrapage
- 0,4 US \$ par dose
- En espérant que l'incidence du méningocoque W135 reste basse !

UBx2 – Octobre 2008

Haemophilus influenzae type b

UBx2 – Octobre 2008

Haemophilus Influenzae Burkina Faso, 2004-2005



UBx2 – Octobre 2008

Vaccin anti-Hib

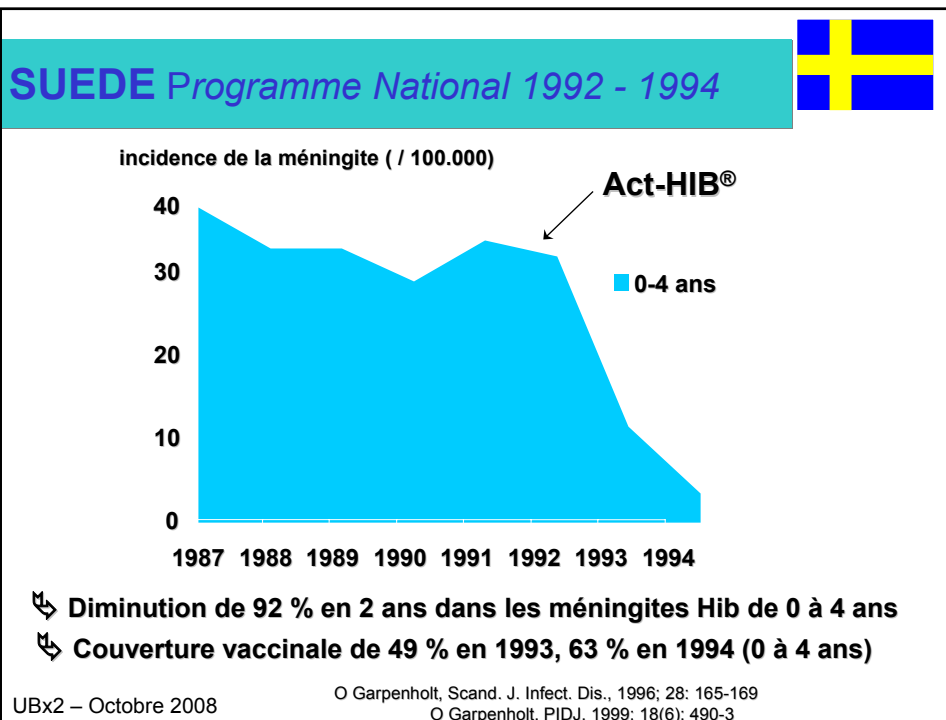
- 1^{er} vaccin conjugué à une protéine
- Ag thymo-indépendant ⇔ thymo-dépendant
- = efficace chez les nourrissons
- ⇔ inclusion possible dans le PEV avec DTC-1-2-3

UBx2 – Octobre 2008

UN VACCIN ALTRUISTE

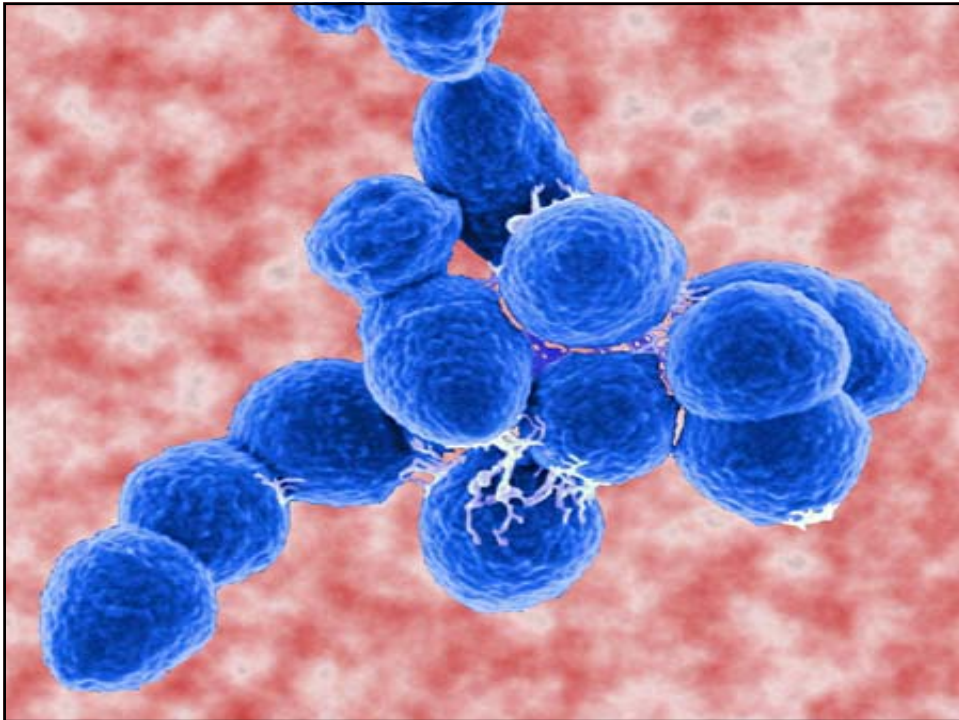
- Les enfants vaccinés protègent les enfants non vaccinés
- Après vaccination, le portage pharyngé d'Hib disparaît : donc plus de contagion

UBx2 – Octobre 2008



Streptococcus pneumoniae

UBx2 – Octobre 2008



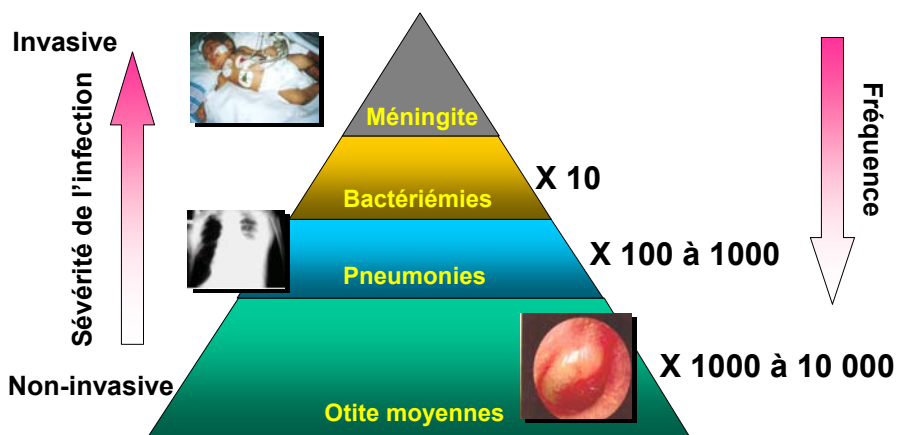
Le pneumocoque

- Principal facteur de virulence : la capsule
 - Polyoside
 - Près de 100 sérotypes, répartis dans 45 sérogroupes
 - Infections invasives : nombre limité
- Résistance aux antibiotiques
 - Sérotypes de sensibilité diminuée aux antibiotiques :
6B, 9V, 14, 19F & 23F

UBx2 – Octobre 2008

Mobilité liée aux infections invasives à pneumocoque dans la petite enfance

Pour chaque cas de méningite à pneumocoque en une année :



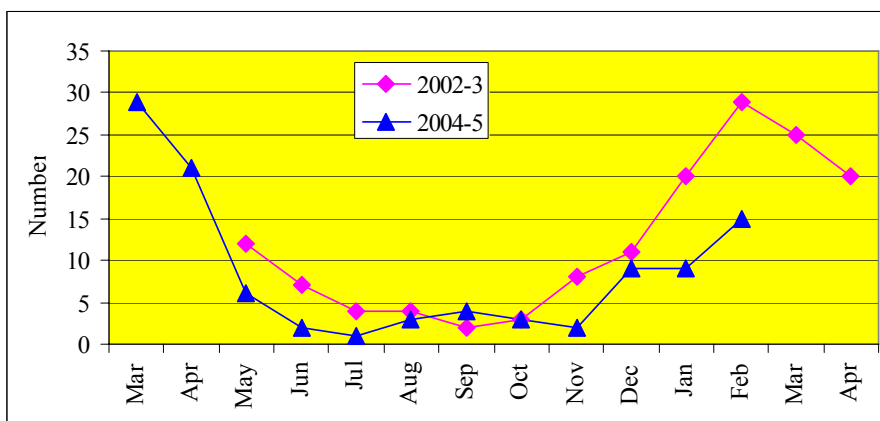
Abrams et al. Pediatrics 2000

Les infections à pneumocoque en Afrique

- Prédominance du sérotype 1 en Afrique (1/3)
 - Épidémique
- Saisonnalité
- Létalité élevée : 50 % - Séquelles fréquentes
- Traitement prolongé (amoxicilline, ceftriaxone, chloramphénicol)

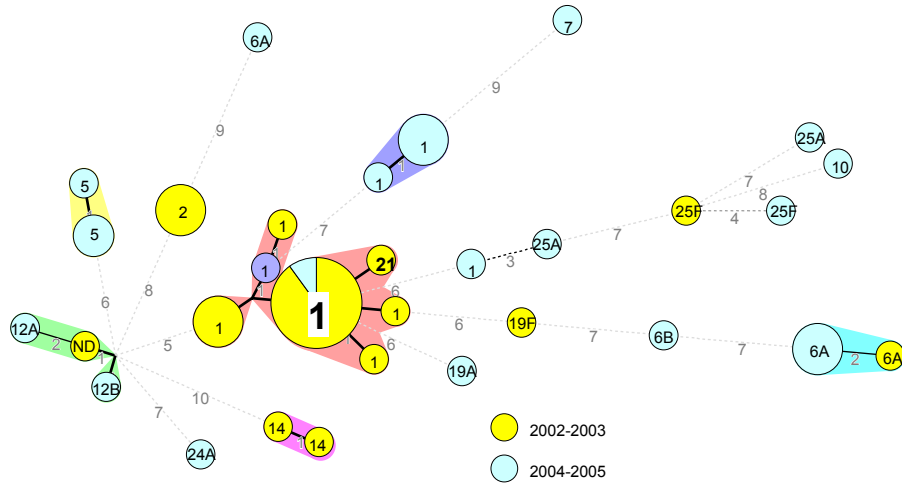
UBx2 – Octobre 2008

Saisonnalité des méningites à pneumocoque Burkina Faso



UBx2 – Octobre 2008

Évaluation pré vaccinale de la diversité génétique du pneumocoque au Burkina Faso



Premier vaccin antipneumococcique utilisé :
23-valent (Pneumo-23)

UBx2 – Octobre 2008

Application de la technologie de conjugaison au polyside capsulaire du pneumocoque

- Pas d'antigénicité croisée entre les sérogroupe, mais un certain degré d'antigénicité croisée entre les sérotypes d'un même sérogroupe,
- La majorité des infections invasives de l'enfant est due à un nombre limité de sérotypes, permettant la sélection des sérotypes vaccinaux :
 - ▶ 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F (vaccin 7v)
 - ▶ 1,3, 5, 7 (vaccin 11v)
 - ▶ 6A,19A (vaccin 13v)

UBx2 – Octobre 2008

Impact du vaccin conjugué

- ↘ importante des infections invasives à pneumocoque dues aux sérotypes vaccinaux
 - Effet direct
 - Effet indirect
- ↗ des infections dues à des sérotypes non vaccinaux (importance variable selon le pays)

UBx2 – Octobre 2008

Efficacité du vaccin anti-pneumococcique en Afrique

- Étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo
- Vaccin pneumococcique conjugué 9-valent
- Efficacité contre les pneumonies et les infections invasives en Gambie

Dr Felicity Cutts, Lancet 2005

UBx2 – Octobre 2008