



Stratégies de vaccination anti-méningococcique

Emmanuel Grimprel, Paris

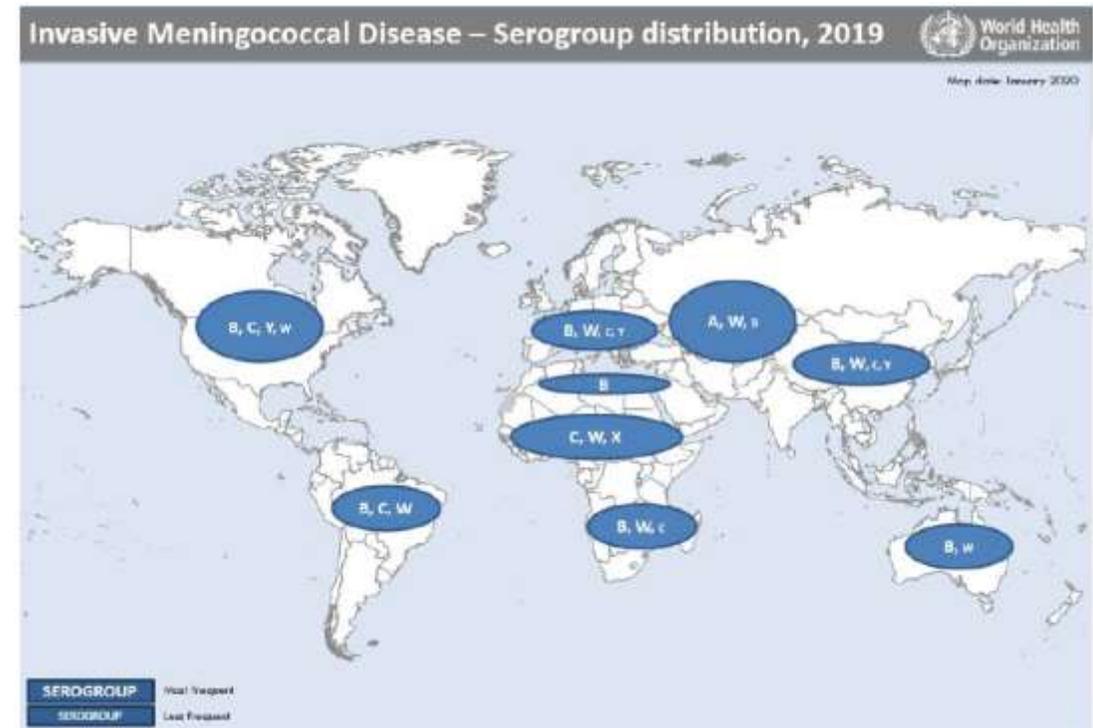
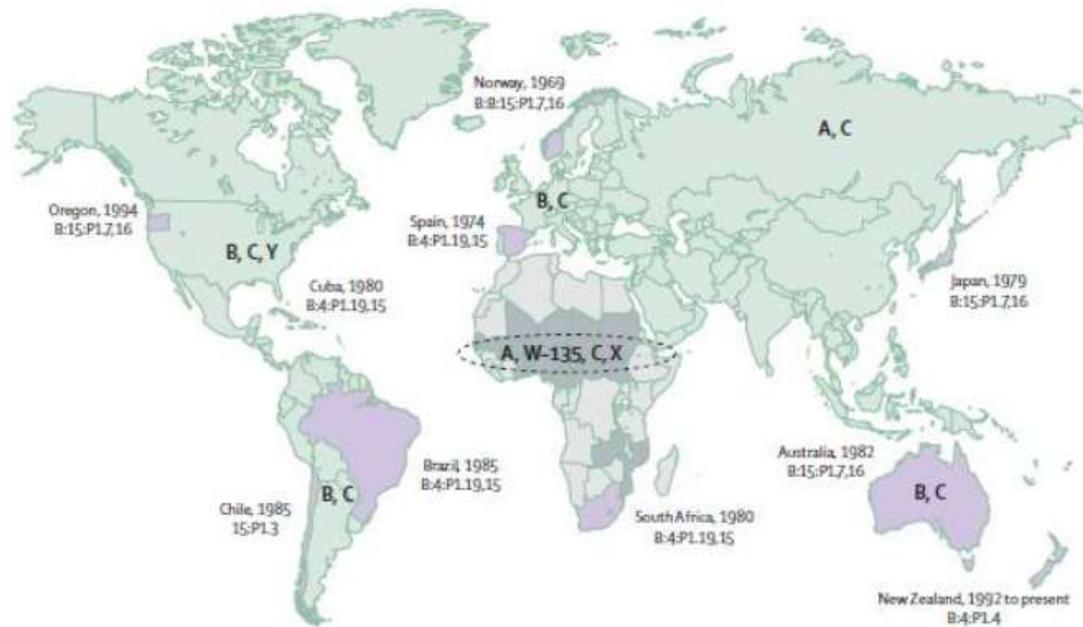
Critères d'élaboration des stratégies vaccinales anti-méningococciques

- Épidémiologie
 - Morbidité et mortalité
 - Souches circulantes : sérogroupes et complexes clonaux
 - Cycles épidémiques
- Vaccins existants et disponibles
- Capacités à mettre en place les stratégies
- Demande de la population

Épidémiologie des IIM monde

- Souches circulantes virulentes toutes encapsulées
- Génotypes également associés à la virulence (complexes clonaux)
- Incidence variable selon les pays et fluctuation temporelle spontanée:
 - Cycles hyper endémiques et épidémiques spontanés
 - Implantation (et disparition) de souches clonales hyper virulentes
- Incidence et transmission liées à l'âge et au mode de vie
 - Incidence maximale avant 1 an, puis 1-4 ans et adolescent
 - Portage adolescent et adulte jeune (et donc transmission)

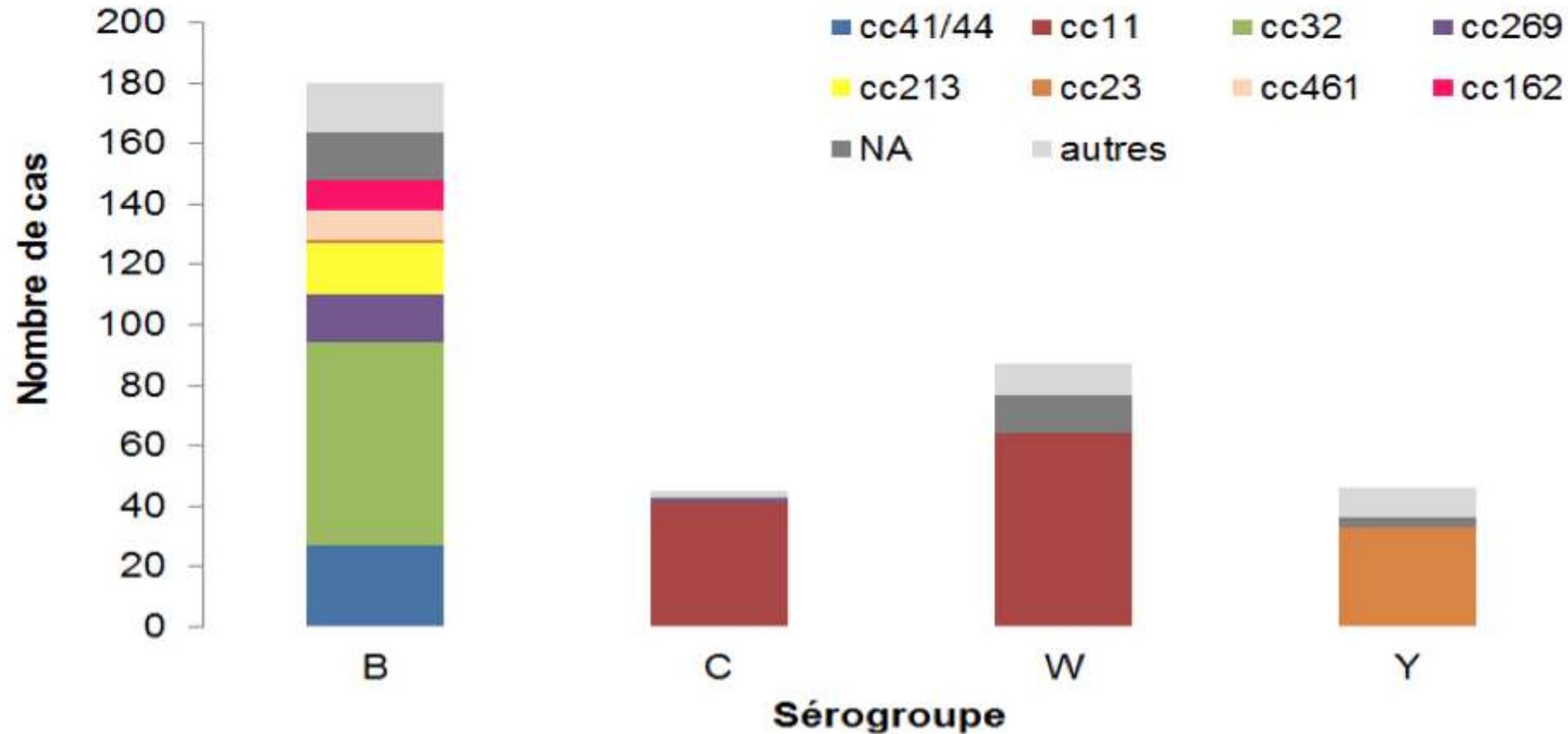
Évolution des sérogroupes invasifs circulants monde : 1994 → 2019 = baisse du C, développement du W et Y



Evolution des principaux complexes clonaux selon les sérotypes en Angleterre et Pays de Galles 1975-1995

Clonal complex	Prevalence (%)											
	1975				1985				1995			
	A	B	C	W-135	A	B	C	W-135	A	B	C	W-135
ST-1 complex	9.2				2							
ST-8 complex		38				4	6			2	6	
ST-11 complex		0.8		4.9			7			4	27	
ST-32 complex		0.8				31				7		
ST-41/44 complex		5.7				11	1			25	1	
ST-334 complex		2.4	16			3	4					
ST-269 complex		0.8				7				12		

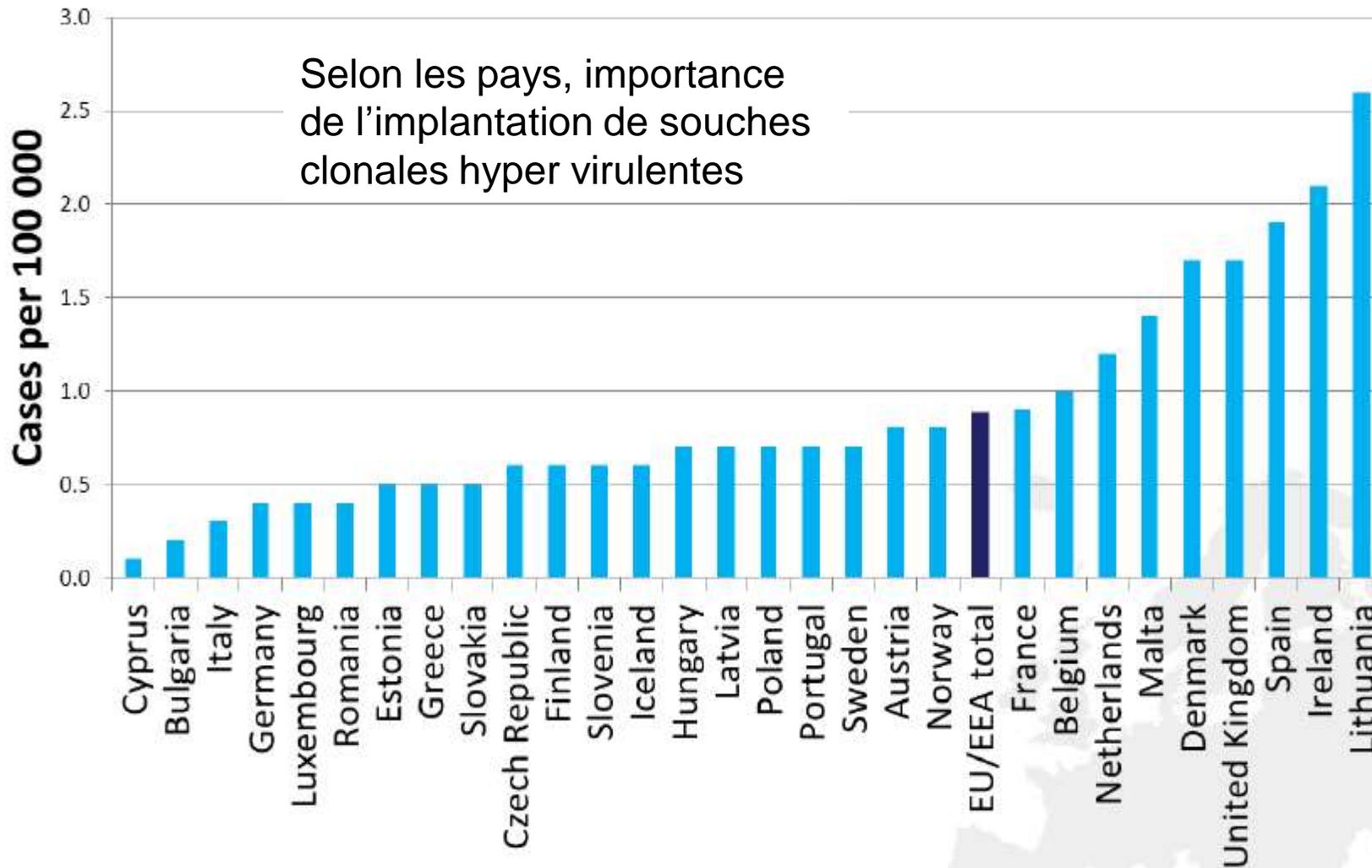
Complexes clonaux invasifs retrouvés en 2019 en France



Épidémiologie des IIM monde

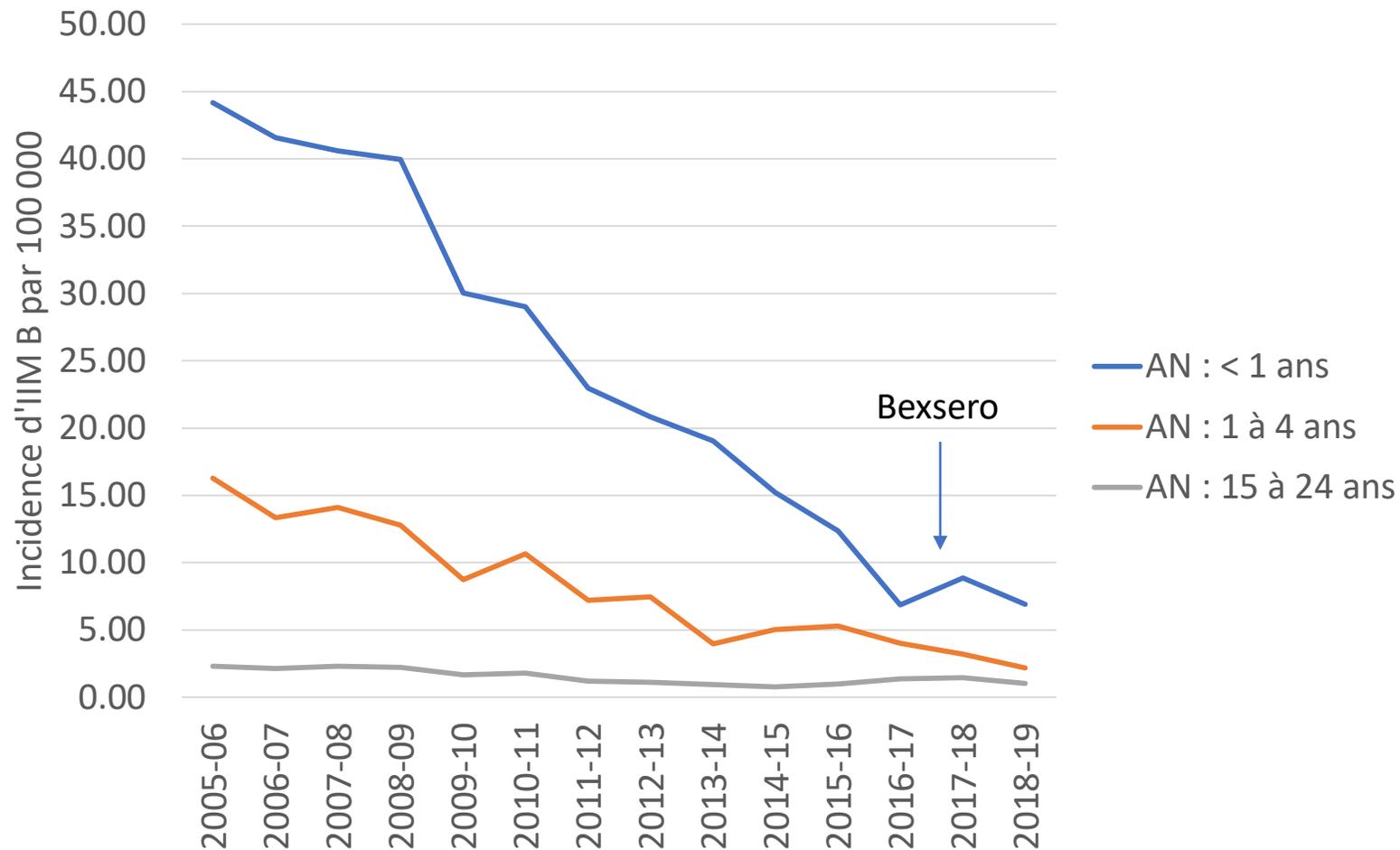
- Souches circulantes virulentes toutes encapsulées
- Génotypes également associés à la virulence (complexes clonaux)
- Incidence variable selon les pays et fluctuation temporelle spontanée:
 - Cycles hyper endémiques et épidémiques spontanés
 - Implantation (et disparition) de souches clonales hyper virulentes
- Incidence et transmission liées à l'âge et au mode de vie
 - Incidence maximale avant 1 an, puis 1-4 ans et adolescent
 - Portage adolescent et adulte jeune (et donc transmission)

Taux de notification des Infections Invasives à Méningocoque (IIM) en Europe, 2011 - n=4582

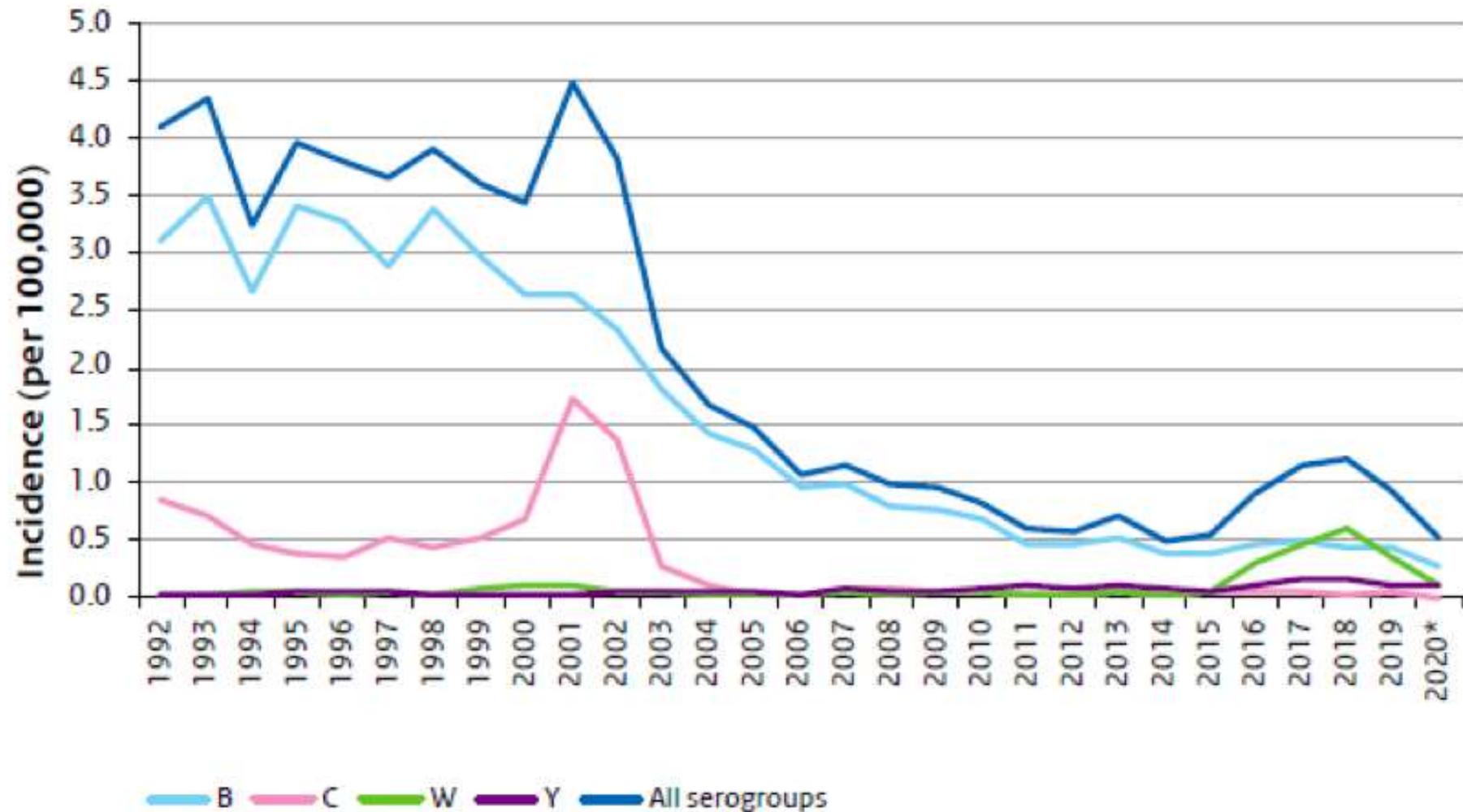


source ECDC

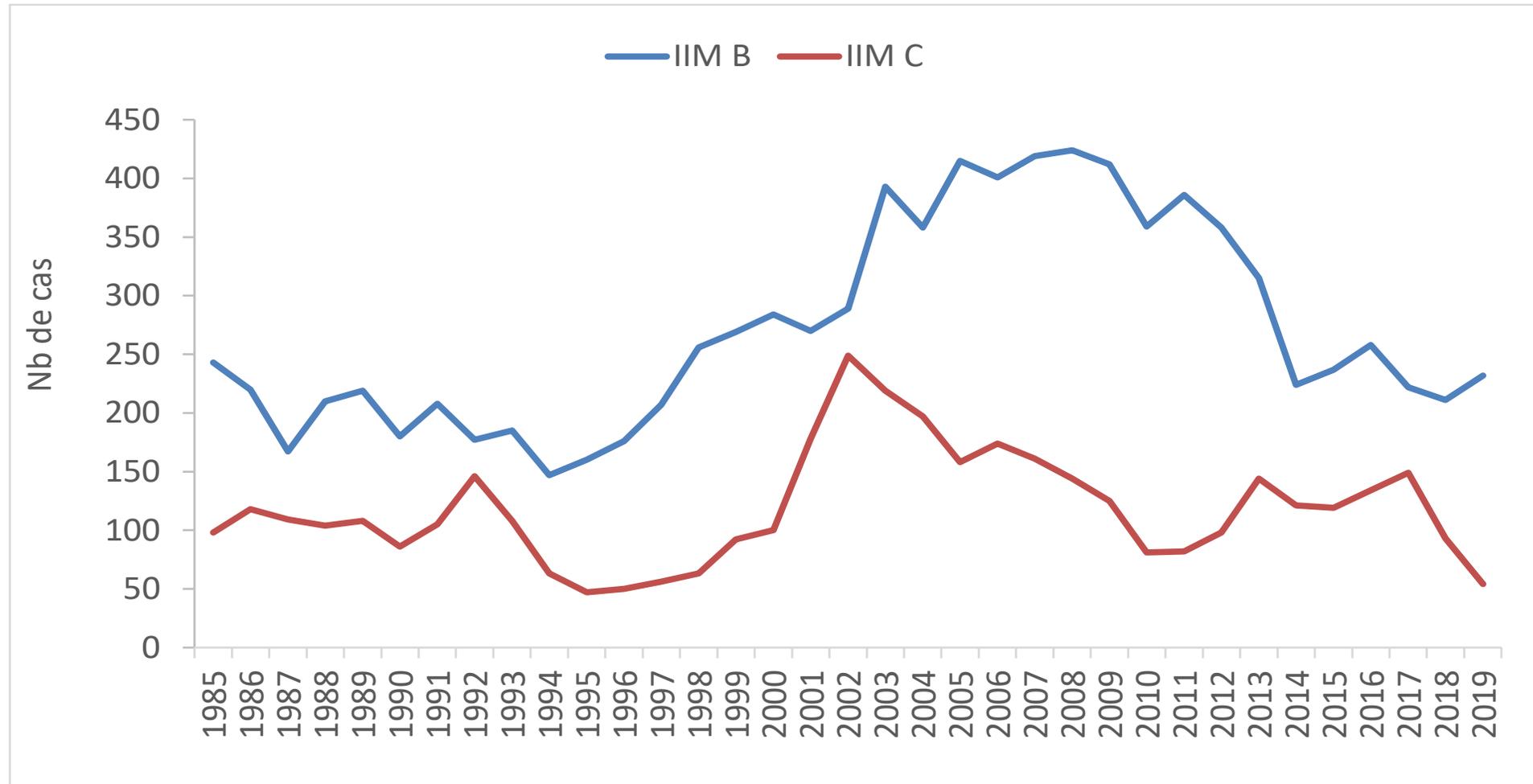
Baisse spontanée de l'incidence des IIM B en Angleterre 2005 - 2019



Baisse spontanée de l'incidence des IIM B aux Pays-Bas 1992 - 2020



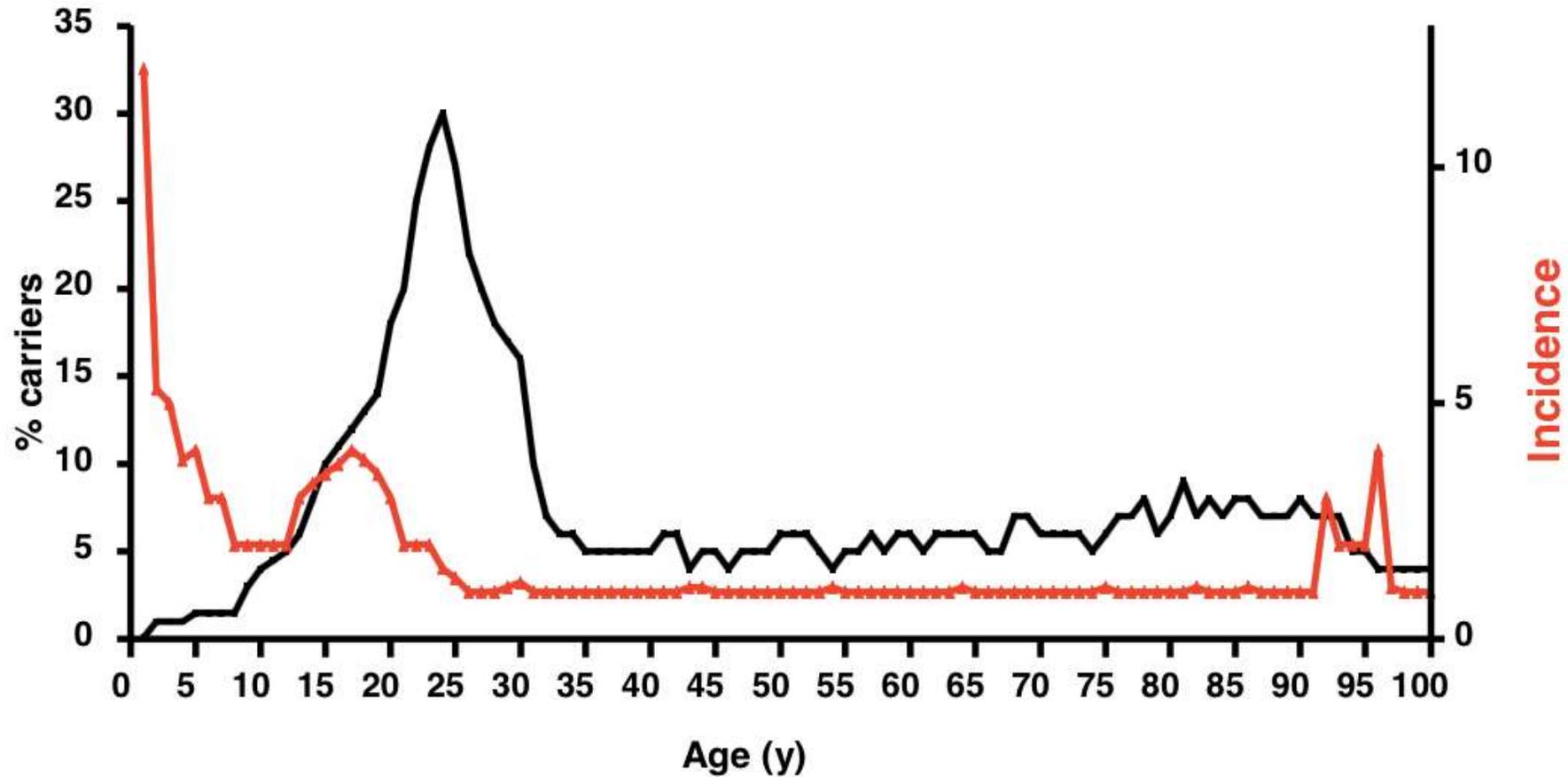
Cycle endémo épidémique IIM B en France : 1985-2015



Épidémiologie des IIM monde

- Souches circulantes virulentes toutes encapsulées
- Génotypes également associés à la virulence (complexes clonaux)
- Incidence variable selon les pays et fluctuation temporelle spontanée:
 - Cycles hyper endémiques et épidémiques spontanés
 - Implantation (et disparition) de souches clonales hyper virulentes
- **Incidence et transmission liées à l'âge et au mode de vie**
 - Incidence maximale avant 1 an, puis 1-4 ans et adolescent
 - Portage adolescent et adulte jeune (et donc transmission)

Incidence, âge et portage



Source : MK Taha, Institut Pasteur

Transmission et mode de vie: Pubs anglais ou terrasses de café ?



alamy

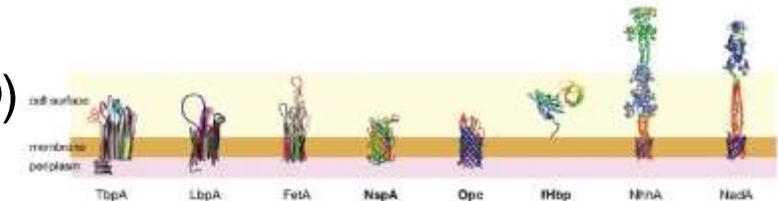
Image ID: A9934F
www.alamy.com

Composition des vaccins méningococciques

- Vaccins polysidiques conjugués : groupe C, ACWY
 - Polyside capsulaire conjugué, spécifique de groupe
 - Monovalent C, A
 - Tétravalent ACWY (Menvéo®, Nimenrix®)
- Vaccins protéiques : hors groupe capsulaire
 - Extraits filtrés de culture monomicrobienne : vaccins OMV
 - Vaccins adaptés à une seule souche hyper virulente
 - Protéines purifiées de membrane externe exprimées par un nombre élevé de souches circulantes
 - Bexsero® : 4CMenB (fHbp, NadA, NHBA, OMV-Men-ZB®)
 - Trumenba® : rLP2086 bivalent (fHbp A & B)
- Vaccins combinés polysidiques & protéiques : MenABCWY



Vésicules de membrane



Propriétés comparées des vaccins méningococciques

Polyosidiques conjugués

- Protection théorique = 100% des souches d'un même séro groupe ;
- Effet sur le portage et la transmission ;
- Protection directe et indirecte (immunité collective) ;
- Durée de protection variable, plusieurs années et effet rappel.

Protéiques

- Protection théorique couvre tous les sérogroupes, mais < 100% des souches ;
- Pas d'effet sur le portage et la transmission ;
- Protection uniquement individuelle ;
- Durée de protection plus courte.

Critères d'évaluation des nouveaux vaccins méningococciques

- Épidémiologique
 - Etudes d'impact éventuelles dans les autres pays
- Microbiologique
 - **Couverture sérotypique des souches circulantes invasives**
- Immunogénicité
 - Pas d'études cliniques d'efficacité – attente études d'impact
 - **Corrélat de « séroprotection »** (taux de SP et MGT)
 - **Non infériorité** vs. Vaccin de référence
- **Tolérance** vs. autres vaccins autorisés

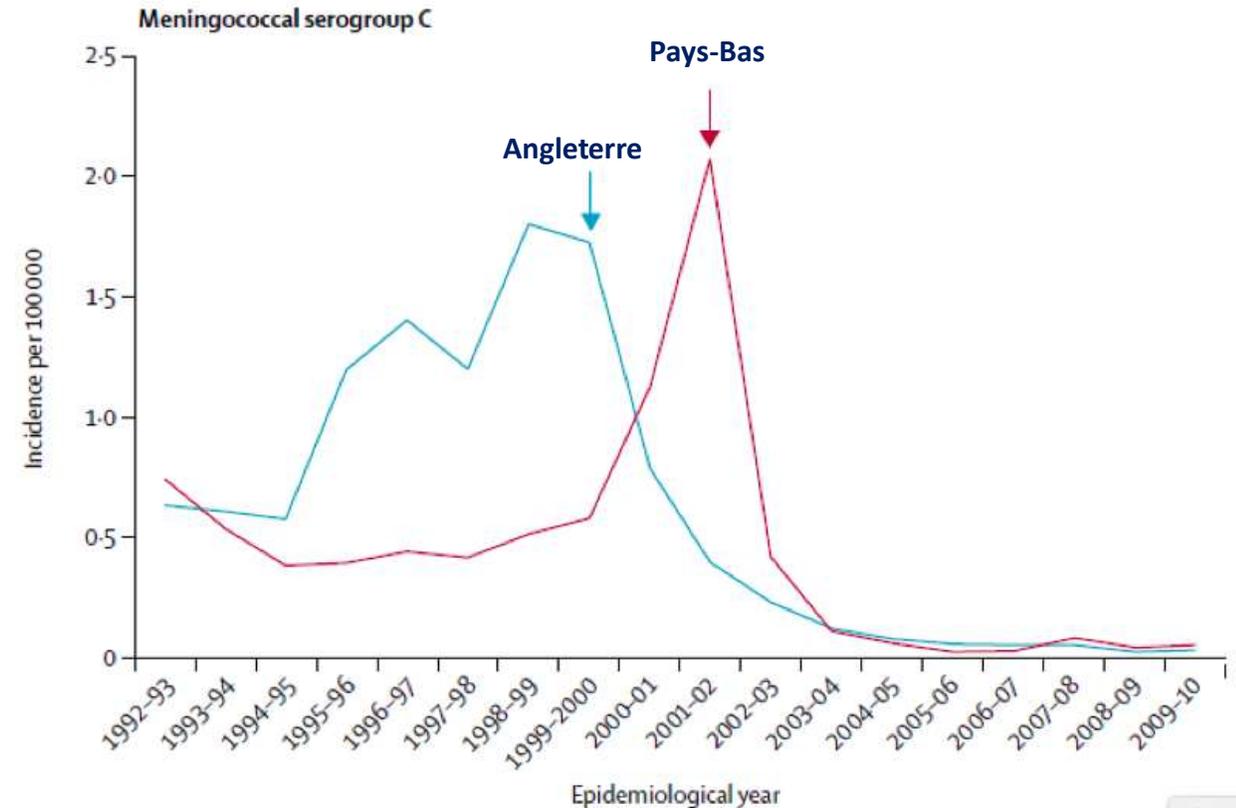
Taux de couverture théorique du vaccin 4CMenB (Bexsero®) sur les souches invasives B circulantes en France

Table 2. Coverage rates prediction for the tested isolates according to MATS (with 95% CI) and gMATS (LL-UL).

Age band	Number	2013–2014				2018–2019		
		MATS		gMATS		gMATS		
		%Coverage	CI95	%Coverage	LL-UL	Number	%Coverage	LL-UL
<1y	35	45.7	37.1–57.1	61.4	45.7–77.1	34	69.1	61.8–76.5
1–4y	26	80.8	65.4–84.6	76.9	65.4–88.5	22	68.2	54.5–81.8
5–9y	6	100.0	100–100	100.0	100–100	6	83.3	66.7–100
10–14y	9	88.9	88.9–100	94.4	88.9–100	6	83.3	83.3–83.3
15–19y	28	67.9	57.1–75	78.6	64.3–92.9	10	100.0	100–100
20–24y	12	91.7	75–100	95.8	50.0–83.3	8	81.3	75.0–87.5
≥25y	52	71.2	59.6–84.6	76.0	51.9–75.0	49	62.2	51.0–73.5
Unknown	3	100.0	100–100	66.7	66.7–66.7	0		
Total	171	70.8	60.2–80.1	77.2	66.7–87.7	135	70.7	61.5–80.0

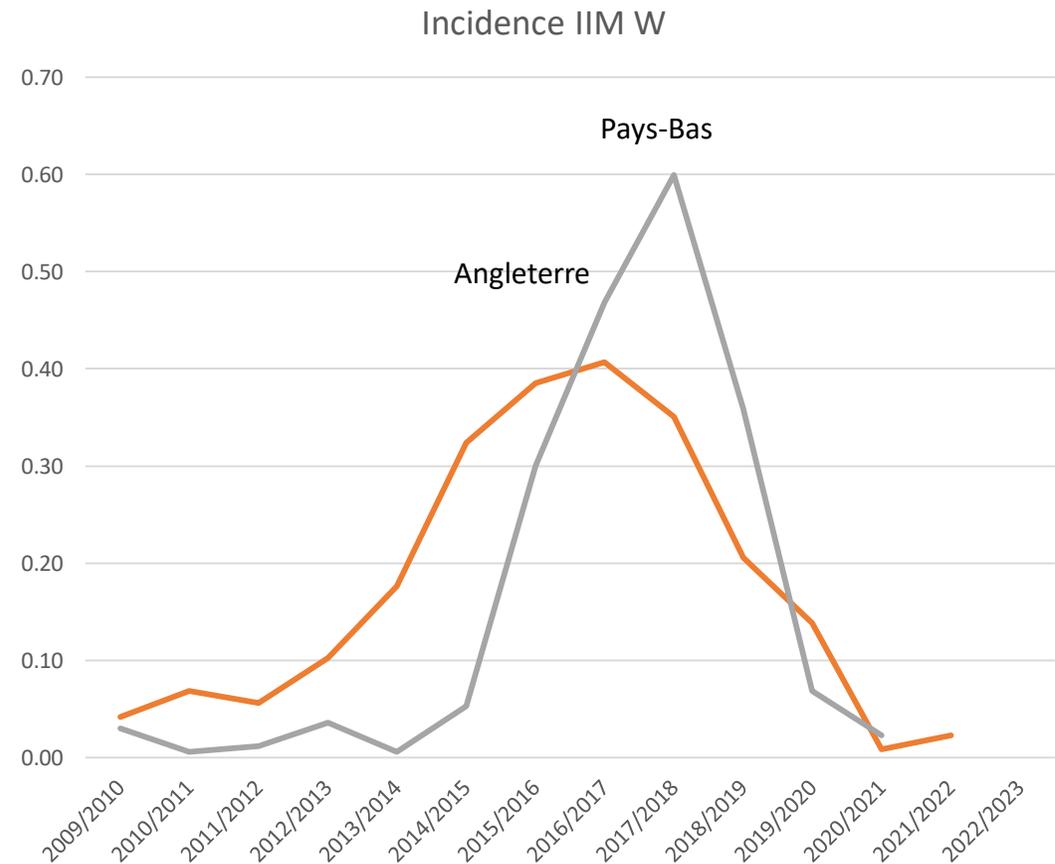
Il y a eu des choix courageux mais rétrospectivement simples

- Pic épidémique **souche clonale hypervirulente** appartenant à un seul sérotype (C)
- Vaccin polysidique conjugué C monovalent
- **Cible élargie** :
 - couvrant le nourrisson (incidence maximale)
 - rattrapage jusqu'à **l'adolescent et l'adulte** pour obtenir un effet collectif
- Couverture vaccinale **rapidement élevée** (en 1 - 2 ans)



Il y a eu des décisions qui se répètent mais qui restent simples : application de la même « recette »

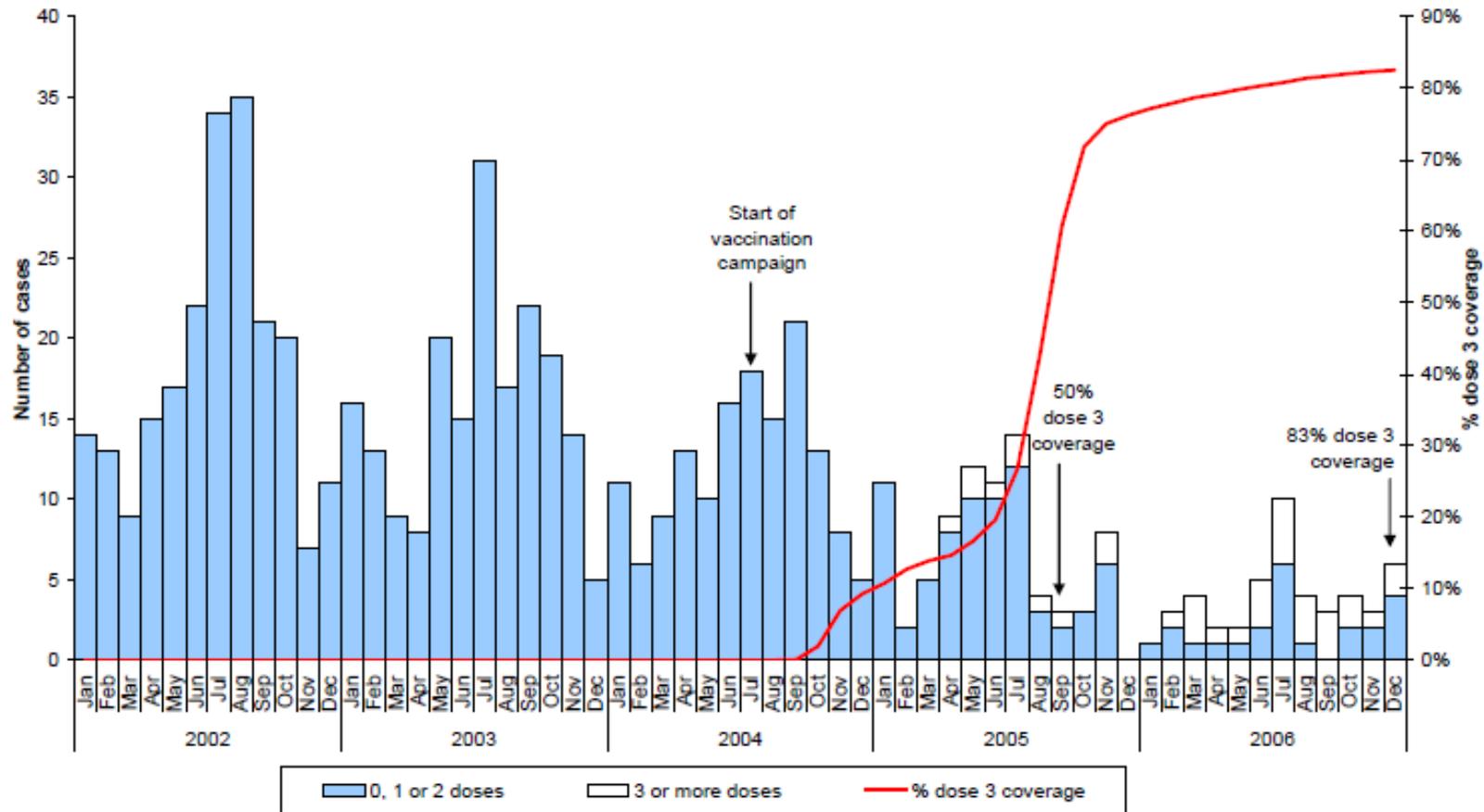
- Pic épidémique **souche clonale hypervirulente** appartenant à un autre sérogroupe (W)
- Vaccin polysidique conjugué tétravalent ACWY disponible
- **Cible élargie** :
 - couvrant le nourrisson (incidence maximale)
 - rattrapage jusqu'à **l'adolescent et l'adulte** pour obtenir un effet collectif
- Couverture vaccinale **rapidement élevée**



La difficulté est lorsque l'on veut réduire les IIM B

- Si le pic épidémique est en rapport avec une **souche clonale**, **un vaccin OMV pouvait être la solution dans le passé**, avant l'arrivée des vaccins protéiques purifiés « universels ».
- La difficulté était de réaliser ce vaccin sur mesure et de la fabriquer en quantité suffisante, de façon non industrielle.
- Désormais, ce sont les **vaccins protéiques** fabriqués sur un plan industriel qui permettent de l'envisager.
- Mais **nécessité de vérifier au préalable leur efficacité théorique sur la ou les souches invasives circulantes avec les données d'immunogénicité (hSBA et MATS), puis sur le terrain.**

Efficacité sur le terrain du vaccin OMV MeN-ZB

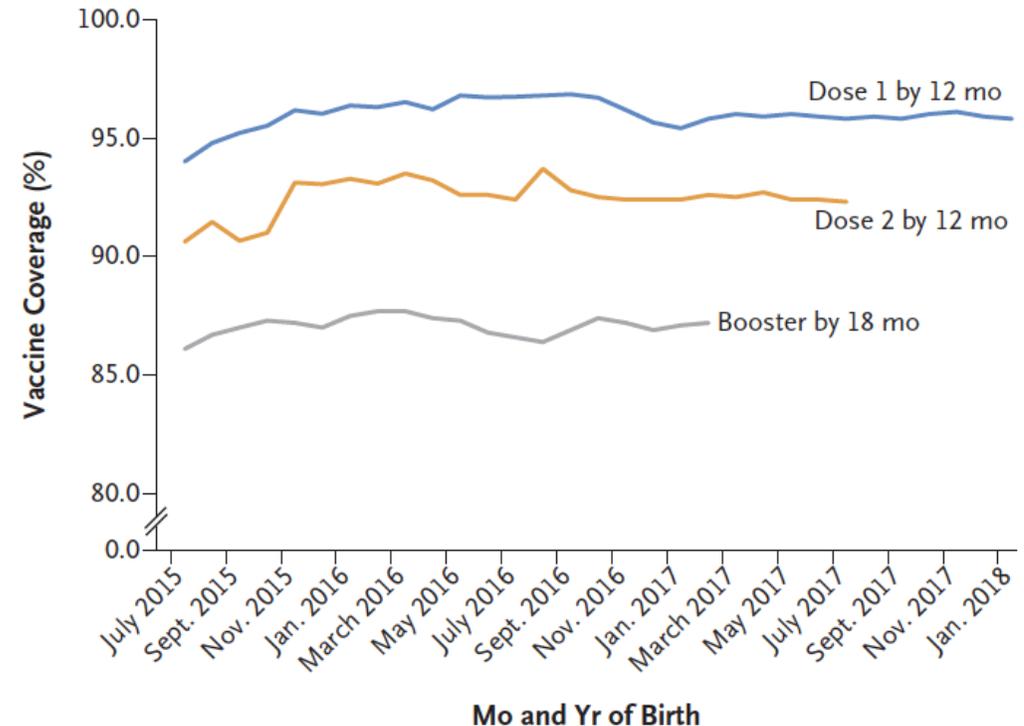


Vaccination méningo B (Bexsero) au Royaume-Uni 2015

- Etude d'impact après 3 années
- Réduction de 75,0 % [IC 95 % : 64,0 ; 81,0], soit 277 cas évités en 3 ans de programme.
- Efficacité vaccinale ajustée pour 2 doses = 52,7 % [IC 95 % : -33,5 ; 83,2].
- Efficacité ajustée pour 3 doses = 59,1 % [IC 95 % : -31,1 ; 87,2].
- Intervalles de confiance larges et expliqués par le petit nombre de cas d'IIM B dans les cohortes étudiées.

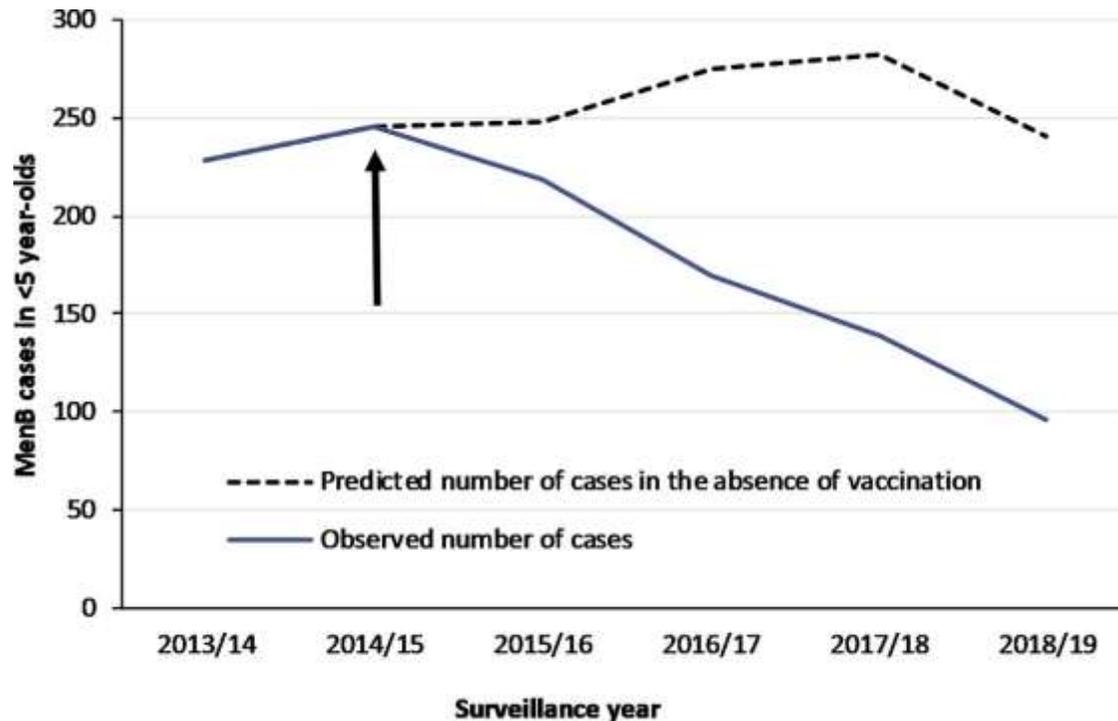
- CV élevée

A Vaccine Coverage, According to Month and Year of Birth

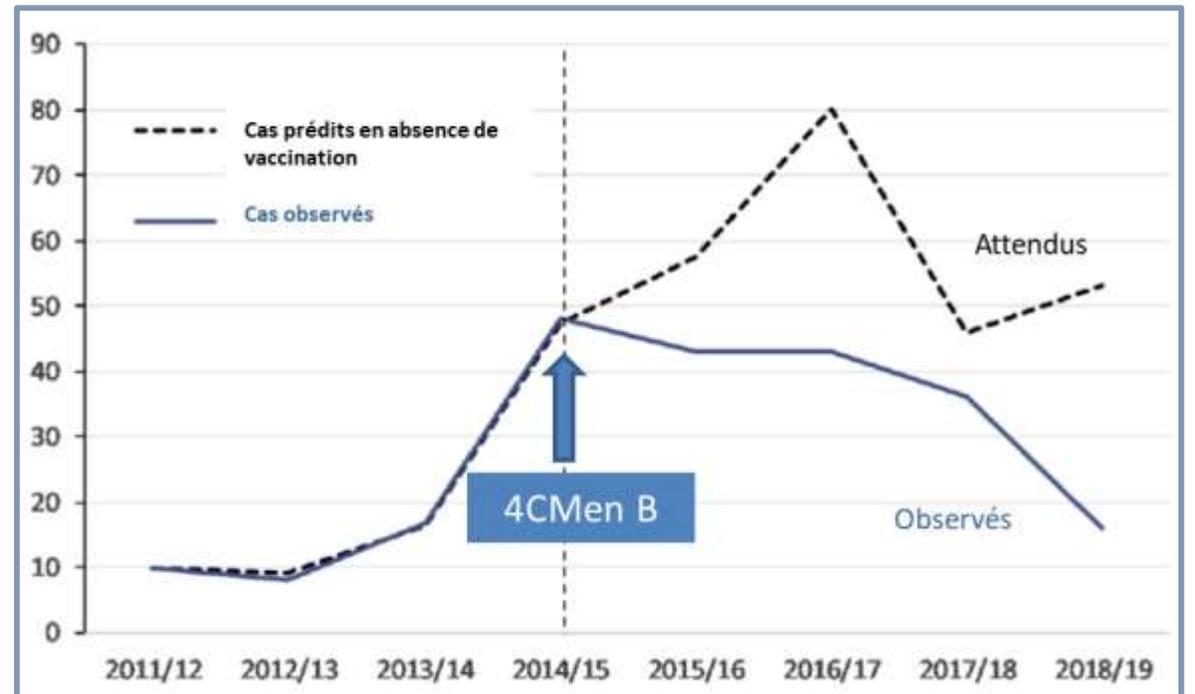


Vaccination méningo B (Bexsero) au Royaume-Uni 2015

- Efficacité poursuivie au-delà de 3 ans



- Efficacité suggérée sur le sérotype W



Protection théorique croisée du vaccin 4CMenB sur les sérogroupes W & Y ?

(GSK)

Number of non-MenB isolates killed in hSBA by infant 4CMenB-elicited immune sera at different bactericidal titres in the Euro-3 and Brazilian panels.

SBA titres	MenC		MenW		MenY		Total	
	Baseline	Post-vac	Baseline	Post-vac	Baseline	Post-vac	Baseline	Post-vac
Euro-3 panel	N = 76		N = 28		N = 23		N = 127	
≥4	4 (5%)	50 (66%)	2 (3%)	21 (75%)	11 (48%)	21 (91%)	17 (13%)	92 (72%)
≥8	2 (3%)	35 (46%)	0	19 (68%)	8 (35%)	20 (87%)	10 (8%)	74 (58%)
≥16	0	29 (38%)	0	18 (64%)	2 (9%)	17 (74%)	2 (2%)	64 (50%)
≥32	0	26 (34%)	0	14 (50%)	1 (4%)	15 (65%)	1 (1%)	55 (43%)
≥64	0	24 (32%)	0	14 (50%)	0	12 (52%)	0	50 (39%)
≥128	0	21 (28%)	0	12 (43%)	0	10 (43%)	0	43 (34%)
Brazilian panel	N = 4		N = 7		N = 9		N = 20	
≥4	0	1 (25%)	0	7 (100%)	3 (33%)	9 (100%)	3 (15%)	17 (85%)
≥8	0	0	0	7 (100%)	0	9 (100%)	0	16 (80%)
≥16	0	0	0	7 (100%)	0	9 (100%)	0	16 (80%)
≥32	0	0	0	6 (86%)	0	9 (100%)	0	15 (75%)
≥64	0	0	0	4 (57%)	0	7 (78%)	0	11 (55%)
≥128	0	0	0	0	0	1 (11%)	0	1 (5%)

Men, meningococcal serogroup; hSBA, human complement serum bactericidal activity assay; N, number of isolates tested in hSBA with the 4CMenB-elicited immune sera; post-vac, post-vaccination (post-dose 4).

Conclusions

- L'épidémiologie des IIM est imprévisible
- Les stratégies de prévention vaccinale choisies doivent prendre en compte l'épidémiologie actuelle de façon précise :
 - Les données récentes d'incidence, d'âges, de mortalité, de séquelles
 - Les sérogroupes responsables actuels et les éventuels complexes clonaux hyper virulents circulants
 - Leur couverture théorique par les vaccins existants et disponibles
 - Le choix des cibles et des objectifs de protection : individuelle ou collective

Conclusions

- La vaccination tétravalente ACWY est la plus simple et la plus efficace, chez le nourrisson et l'adolescent (transmission).
 - Mais elle n'est pas toujours nécessaire pour les pays où le sérogroupe B est ultra majoritaire.
- La vaccination protéique est efficace chez le nourrisson, mais uniquement sur un plan individuel.
 - Son efficacité sur les souches non B reste encore à préciser avec ou sans vaccination polysidique.
- La vaccination protéique chez l'adolescent et l'adulte jeune est souhaitable mais plus difficile.
- Le développement des vaccins combinés ABCWY changera peut être la donne (pratique et logistique) mais le coût sera élevé.

Vaccins méningococciques combinés ABCWY

- Combinaison vaccin tétravalent conjugué ACWY + vaccin protéique
 - Pfizer = Nimenrix[®] + Trumenba[®] (Penbraya) FDA oct. 2023
 - GSK = Menveo[®] + Bexsero[®]
- Études pivots phase III finalisées pour les deux vaccins en 2022 et 2023
 - Sujets de 10 à 25 ans
 - Non infériorité démontrée vs. administration séparée
 - 2 doses (0-6 mois) MenABCWA vs. 2 doses Vaccin protéique et 1 dose Vaccin ACWY