



Guide des vaccinations

Édition 2006

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS

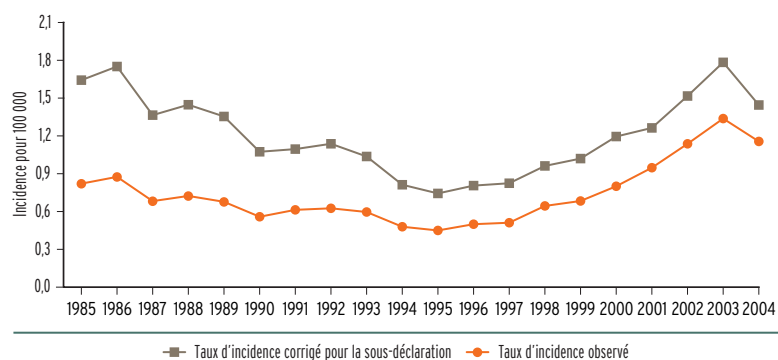


La vaccination contre les infections invasives à méningocoque

Depuis l'introduction du vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b dans l'immunisation de l'enfance, *Neisseria meningitidis* se partage avec *Streptococcus pneumoniae* la responsabilité de la grande majorité des méningites purulentes. Le méningocoque est une bactérie strictement humaine qui ne survit pas dans l'environnement et dont le réservoir est le nasopharynx de l'homme. La plupart des sujets infectés sont des porteurs sains (5 à 10 % de la population). Le taux d'incidence des infections invasives à méningocoque est en France inférieur à 2 cas pour 100 000 habitants par an [figure 1].

FIGURE 1

Taux d'incidence des cas d'infections invasives à méningocoque en France



Source : données de déclaration obligatoire 1985-2004.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

Une pathologie méningococcique n'est observée que chez un petit nombre de personnes rencontrant la bactérie, comparativement au taux de porteurs sains. Il existe deux formes cliniques principales d'infections méningococciques.

■ La forme clinique la plus fréquente est la *méningite cérébrospinale*, dont la guérison sans séquelle après traitement adapté est la règle (2 à 3 % de mortalité). La survenue d'une méningite suppose une bactériémie dont le point de départ est nasopharyngé. Cette bactériémie va permettre le franchissement de la barrière hémato-méningée, qui est une des barrières les plus imperméables de l'organisme. Il est important de souligner que cette étape nécessite des attributs spécifiques au méningocoque, comme le souligne le faible nombre d'agents bactériens capables de donner une méningite.

■ Plus rarement, le méningocoque est responsable de chocs septiques foudroyants qui peuvent réaliser un tableau dit de *purpura fulminans*. Ces formes correspondent à des bactériémies initiales élevées qui ne s'accompagnent pas obligatoirement de méningites cliniques ; elles sont responsables de la mauvaise réputation de l'infection méningococcique car, même en cas de prise en charge précoce, elles peuvent conduire à la mort (20 à 30 % de mortalité selon les séries) ou laisser des séquelles importantes. Les raisons pour lesquelles certaines personnes resteront porteurs sains alors que d'autres feront soit une méningite, soit un *purpura fulminans*, commencent seulement à être cernées ; les sujets portant certains allèles rares du gène TLR4 (codant un récepteur aux lipopolysaccharides) verraient leur aptitude à neutraliser les méningocoques diminuée.

La nature du sérotype capsulaire permet d'individualiser plusieurs sérotypes, A, B, C, W135, Y notamment. Le sérotype A est principalement retrouvé en Afrique tropicale, dans la « ceinture méningitique » où il est responsable de poussées épidémiques sur un fond endémique. En France, comme en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, les sérotypes B et C sont les principaux en cause.

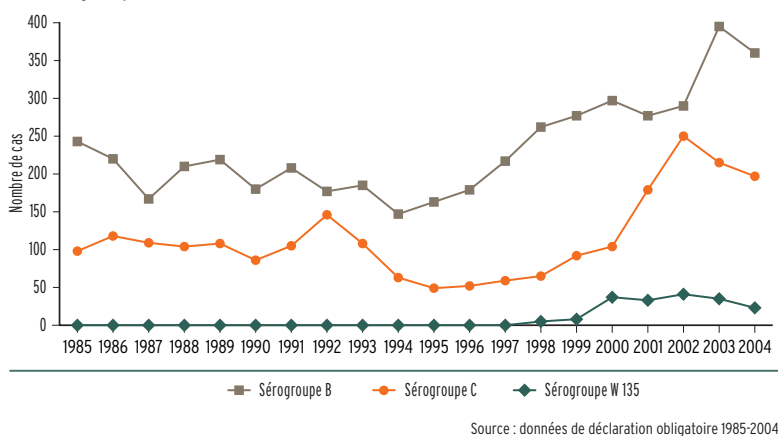
En 2004, le sérotype B représentait 59 % des cas, le sérotype C 32 % et le sérotype W135 4 %.

Rappel épidémiologique

L'incidence des infections à méningocoque C a été multipliée par 5 entre 1995 et 2003. Cependant, une baisse de l'incidence pour l'ensemble des sérotypes est observée en 2004 après huit années d'augmentation. En 2001-2002, le sérotype C ayant atteint un taux critique dans certaines régions de France (Puy-de-Dôme, Sud-Ouest), une vaccination des populations cibles a été engagée avec un vaccin conjugué.

FIGURE 2

Évolution du nombre de cas d'infections invasives à méningocoques de sérogroupes B, C et W135



Le séro groupe W 135, initialement signalé en Afrique et chez les pèlerins au retour de La Mecque, occupe une place croissante en France et se substitue au séro groupe A dans certains pays de la « ceinture méningitique » de l'Afrique.

Les tranches d'âge les plus touchées par les infections invasives à méningocoque sont les enfants de moins de 1 an, puis de 1 à 4 ans et les adolescents de 15 à 19 ans, enfin les enfants de 5 à 14 ans.

Les infections méningococciques en rapport avec une endémicité sont dues à des souches différentes. En revanche, de petites épidémies au sein de collectivités ou communautés urbaines ont été décrites dans certains pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord. Ces petites épidémies sont dues à des souches de sérogroupes B et C appartenant à des complexes clonaux particuliers et ayant une capacité de dissémination plus marquée que les souches endémiques.

En France, depuis 2003, il existe une situation hyperendémique, déjà observée en 1997 dans le département de Seine-Maritime, avec un taux d'incidence moyen annuel de 2,7 cas pour 100 000 impliquant une souche B14 : P1-7,16 appartenant au complexe clonal ET5/ST32.

Critères de déclaration des cas

Les infections invasives à méningocoque font partie des maladies à déclaration obligatoire sur les critères suivants :

1. Isolement bactériologique de méningocoques dans un site normalement stérile (sang, LCR, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique.
2. Présence de diplocoques à Gram négatif à l'examen direct du LCR.

3. 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 ;

- soit PCR positive à partir du LCR ou du sérum.

4. 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).

Dans l'entourage d'un cas répondant à cette définition, une prophylaxie doit être envisagée conformément aux recommandations en vigueur (circulaire DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002).

Quel que soit le diagnostic évoqué et le traitement mis en œuvre par le médecin traitant, il n'y a pas lieu de réaliser une prophylaxie dans l'entourage d'un cas ne répondant pas à cette définition, même si le diagnostic retenu est celui de méningite bactérienne et qu'une antibiothérapie préalable aux prélèvements a été pratiquée.

La souche, si elle est isolée, ou, à défaut, le LCR doit être envoyé(e) au Centre national de référence.

Centre de référence

Centre national de référence des méningocoques : Institut Pasteur, Unité des Neisseria, 25/28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

VACCINATION

On dispose en France de deux principes vaccinaux différents : les vaccins méningococciques polysidiques (non conjugués), et les vaccins méningococciques polysidiques C conjugués.

Les vaccins méningococciques polysidiques

Caractéristiques des vaccins

Ces vaccins sont composés de polysides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis* :

- A et C commercialisé sous le nom de Vaccin méningococcique A + C polysidique® (Sanofi Pasteur MSD). Il contient 50 µg de chacun des deux polysides.

- A, C, Y, W135 commercialisé sous le nom Menomune® (Sanofi Pasteur MSD) ; ce vaccin est réservé à l'usage hospitalier et aux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination amarile.

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 certains composants du cerveau rend ce polyside, d'une part, non immunogène, d'autre part, non propice à son utilisation.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Les vaccins méningococciques polysidiques se présentent sous forme de poudre et de solvant et se reconstituent extemporanément. Ils s'injectent par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Ces vaccins sont peu efficaces chez le nourrisson, comme tout vaccin polysidique non conjugué. Il est conseillé de les utiliser seulement à partir de l'âge de 24 mois, sauf contage ou situation particulière.

Une personne vaccinée est considérée comme protégée dix jours après la vaccination et pour trois ans. Cette durée est plus courte pour les enfants vaccinés avant 24 mois.

Ces vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Recommandations

La faible immunogénicité chez le nourrisson et l'absence de la valence contre le sérotype B limitent considérablement les indications de ces vaccins polysidiques.

- En cas de contage avec une infection méningococcique A ou C, il est recommandé de vacciner, une fois le sérotype connu, les sujets contacts appartenant à l'entourage proche du malade et les sujets contacts qui se retrouvent régulièrement et de façon répétée dans la collectivité fréquentée par le malade, pendant les semaines qui suivent le dernier contact. Le vaccin pourra être administré aux sujets âgés de 6 mois ou plus pour le méningocoque A et âgés de 18 mois ou plus pour le méningocoque C.
- Le **Vaccin méningococcique A + C polysidique®** a été obligatoire en France chez les militaires appelés du contingent, de septembre 1992 jusqu'à la fin du service national. Il le reste pour le personnel professionnel.
- Les autorités sanitaires peuvent décider d'une campagne de vaccination dans des zones délimitées où l'incidence du méningocoque du sérotype C est particulièrement élevée (cas groupés ou épidémie).
- Pour les voyageurs, le vaccin est recommandé en cas de résidence ou de randonnées dans les zones à risques (« ceinture méningitique » en Afrique). Depuis 1988, l'Arabie saoudite exige que les pèlerins se rendant à La Mecque aient été préalablement vaccinés. Le **vaccin tétravalent A, C, Y, W135** est recommandé pour ces pèlerins en raison d'un important contage par des souches du sérotype W135.

Effets indésirables

Ces vaccins sont bien tolérés, avec, comme réactions mineures, une douleur et/ou rougeur au point d'injection selon une incidence pouvant atteindre plus de 50 % des cas et un épisode fébrile passager chez environ 5 % des vaccinés.

Les réactions graves signalées sont très rares. Il peut s'agir de réactions allergiques généralisées (<0,1 cas/100 000 doses), d'anaphylaxie (<1 cas/million) ou d'atteintes neurologiques (paresthésies, réactions méningées ou convulsions).

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Efficacité

Le vaccin est efficace en cas d'épidémies ; il permet de réduire le taux d'infection, mais non de portage, d'où l'intérêt de la chimioprophylaxie par la rifampicine.

L'efficacité clinique de la vaccination méningococcique A + C est bien documentée en milieu militaire, un seul échec ayant été constaté depuis cinq ans pour 1,4 million de personnes vaccinées.

Les vaccins méningococciques polyosidiques C conjugués

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins conjugués disponibles sont :

- **Meningitec®**, vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (Wyeth Pharmaceuticals France).
- **Meninvact®**, vaccin méningococcique polyosidique du groupe C conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (Sanofi Pasteur MSD).
- **Menjugate®**, vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (Chiron Healthcare SAS).
- **Neisvac®**, vaccin méningococcique polyosidique du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique (Baxter SAS).

Ces vaccins sont adsorbés sur sels d'aluminium.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Les vaccins méningococciques C conjugués se présentent sous forme d'une suspension injectable (Meningitec®, Neisvac®) ou d'une poudre et d'un solvant (Meninvact®, Menjugate®). Ils s'injectent par voie intramusculaire.

L'avantage de ces vaccins est lié à la conjugaison, qui permet d'être efficace dès le plus jeune âge et induit une immunité T dépendante, avec possibilité de réponse anamnétique. Le schéma vaccinal est variable selon l'âge :

- Nourrissons de moins de 1 an : deux doses de 0,5 ml, injectées à au moins deux mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois. Il est recommandé qu'une dose de rappel soit administrée après la primovaccination.
- Enfants à partir de 1 an, adolescents et adultes : une injection unique de 0,5 ml. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie chez les sujets vaccinés par dose unique.

Ces vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Recommandations

■ **Entre 2 mois et 2 ans**, le vaccin méningococcique C conjugué est recommandé pour les groupes à risque suivants :

- les enfants porteurs d'un déficit en properdine, ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, ou souffrant d'un déficit en fractions terminales du complément ;
- les sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoque du sérotype C ;
- les sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque du sérotype C est particulièrement élevée.

■ **Au delà de 2 ans :**

– L'utilisation du vaccin polysidique tétravalent (A, C, Y, W₁₃₅) est recommandée pour les enfants porteurs d'un déficit en properdine, ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, ou souffrant d'un déficit en fractions terminales du complément.

– L'utilisation de l'un ou l'autre vaccin méningococcique polysidique ou conjugué C est recommandée pour les sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoque du sérotype C.

– L'utilisation d'un vaccin méningococcique polysidique ou conjugué C est recommandée, conformément aux avis de la cellule d'aide à la décision, pour les sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque du sérotype C est particulièrement élevée.

Associations vaccinales

Les vaccins méningococciques conjugués C peuvent être administrés en même temps que les vaccins suivants, mais en des sites d'injection séparés : vaccins diphtérique et tétanique, vaccin conjugué *Haemophilus influenzae* (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé, vaccin coquelucheux acellulaire ou à germes entiers, vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, vaccin hépatite B seul (l'association a été étudiée pour Meningitec®, Menjugate/Meninact® et Neisvac®) ou sous forme de vaccin hexavalent (l'association a été étudiée pour Menjugate/Meninact® et Neisvac®).

Dans diverses études menées avec différents vaccins, l'administration concomitante de vaccins conjugués méningococciques du sérotype C avec des combinaisons contenant des composants coquelucheux acellulaires (avec ou sans virus poliomyélitiques inactivés, antigène de surface de l'hépatite B ou Hib conjugué) a montré des moyennes géométriques des titres d'anticorps sériques bactéricides (ASB) plus faibles comparativement aux administrations séparées ou aux coadministrations avec des vaccins coquelucheux à germes entiers. Les proportions de sujets qui atteignent des titres d'ASB d'au moins 1/8 ou 1/128 ne sont pas touchées. Actuellement, les conséquences potentielles de ces observations sur la durée de protection ne sont pas connues.

Effets indésirables

Lorsque ces vaccins sont administrés simultanément avec d'autres vaccins, les réactions mineures suivantes sont fréquentes : rougeur, sensibilité ou œdème au point d'injection (jusqu'à 50 % des vaccinés), irritabilité (environ 80 %

des nourrissons vaccinés) et fièvre supérieure à 38 °C (9 %). Néanmoins, la fréquence de ces effets indésirables est inférieure à celle observée pour d'autres vaccins pédiatriques ou pour d'autres vaccins polysidiques purifiés.

D'autres réactions systémiques telles que céphalées et malaise sont souvent observées après la vaccination de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte (jusqu'à 10 %).

Parmi les réactions graves signalées très rarement (<0,01 %), on trouve des réactions allergiques généralisées; des troubles neurologiques de type vertiges, convulsions, paresthésies; des nausées et/ou vomissements; des éruptions cutanées et des arthralgies.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, à une précédente administration, ou à un vaccin contenant de l'anatoxine diphtérique ou tétanique.

Comme pour les autres vaccins, l'administration des vaccins doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère.

Efficacité

Au Royaume-Uni, l'efficacité protectrice de cette vaccination a pu être mesurée après l'introduction du vaccin C conjugué dans le programme de vaccination des nourrissons (à 2, 3 et 4 mois) et au décours d'une campagne de vaccination de rattrapage des moins de 18 ans. Elle a été estimée, dans l'année qui a suivi la vaccination, à 93 % chez les nourrissons vaccinés en routine, 87 % chez les enfants vaccinés entre 5 et 11 mois, 88 % chez les enfants de 1 à 2 ans, 98 % chez les 3-4 ans et 96 % chez les adolescents de 11 à 16 ans.

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. Les vaccins conjugués diminuent les portages pharyngés du sérotype vaccinal.

Bibliographie

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre les méningocoques de sérotype A, C, Y, W135 des voyageurs se rendant en zone d'endémie, du 14 septembre 2001.**
Bull Epidemiol Hebd 2002; 24 : 118.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C, du 8 mars 2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2002; 24 : 121.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C, du 15 novembre 2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2003; 6 : 38.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C, du 27 juin 2003.**
Bull Epidemiol Hebd 2005; 29-30 : 131-2.
- Alonso JM, Taha MK.
Données de surveillance des infections à méningocoques, d'après l'étude des souches

- de *Neisseria meningitidis* au Centre national de référence. Bilan de l'année 2000. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.**
Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 119-21.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
- Buisson Y, Rey JL, Nicolas P, Soares JL, Meyran M. **Vaccination systématique des militaires français contre les méningocoques A et C. Bilan après 5 ans.**
Bull Epidemiol Hebd 1999; 11 : 42-3.
 - Caugant DA. **Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*.**
APMIS 1998; 106 : 505-25.
 - Denis F, Rey JL, Amadou A, Saliou P, Prince-David M, M'boup S, Cadoz M, Diop Mar I, Etienne J. **Emergence of meningococcal meningitis caused by W 135 serogroup in Africa.**
Lancet 1982; 2 (8311) : 1335-6.
 - Direction générale de la santé. **Prophylaxie des infections à méningocoque. Circulaire DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2002; 39 : 189-95.
 - Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Lévy-Bruhl D et les bactériologistes du réseau Epibac. **Infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2001-2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2004; 34 : 165-8.
 - Hubert B, Goulet V, Riou JY. **Surveillance des infections à méningocoque en France, 1990-1997.**
Bull Epidemiol Hebd 1997; 42 : 189.
 - Miller E, Salisbury D, Ramsay M. **Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK : a success story.**
Vaccine 2002; 20 : S58-S67.
 - Perrocheau A. **Les infections à méningocoque en France en 2000. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.**
Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 113-7.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
 - Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski, Miller E, Ramsay ME. **Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction.**
Lancet 2004; 364 : 365-7.