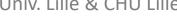


Méningocoques : le changement, c'est maintenant ?

Pr Dubos

Urgences pédiatriques & maladies infectieuses
Univ. Lille & CHU Lille









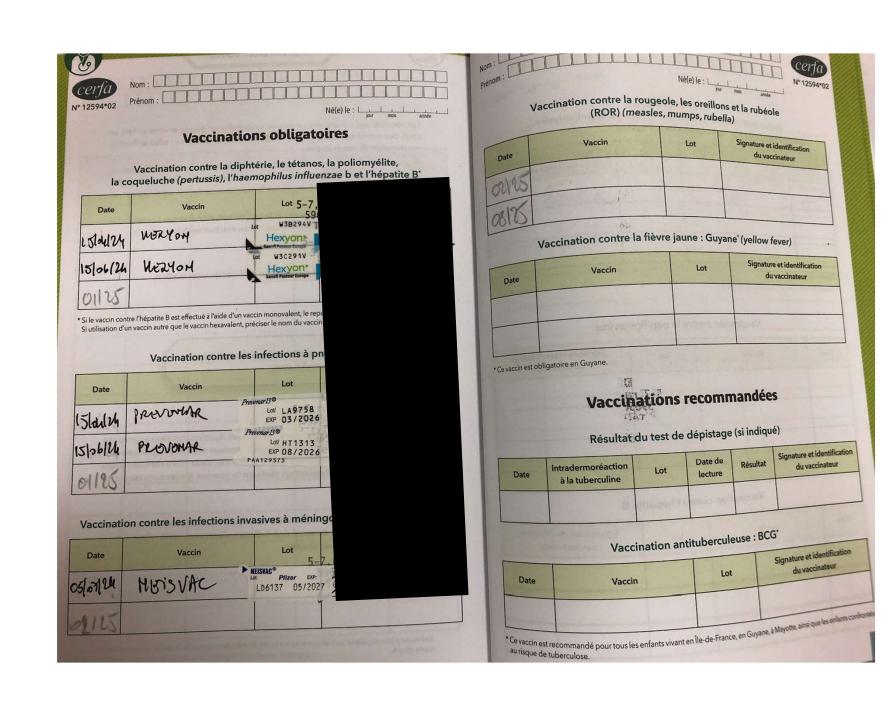




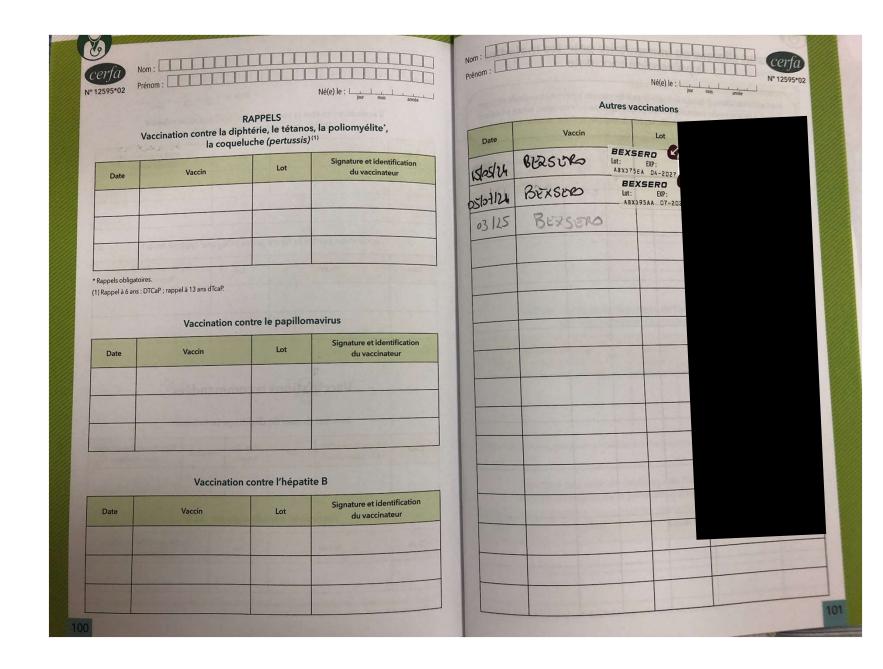




Enfant de 7 mois

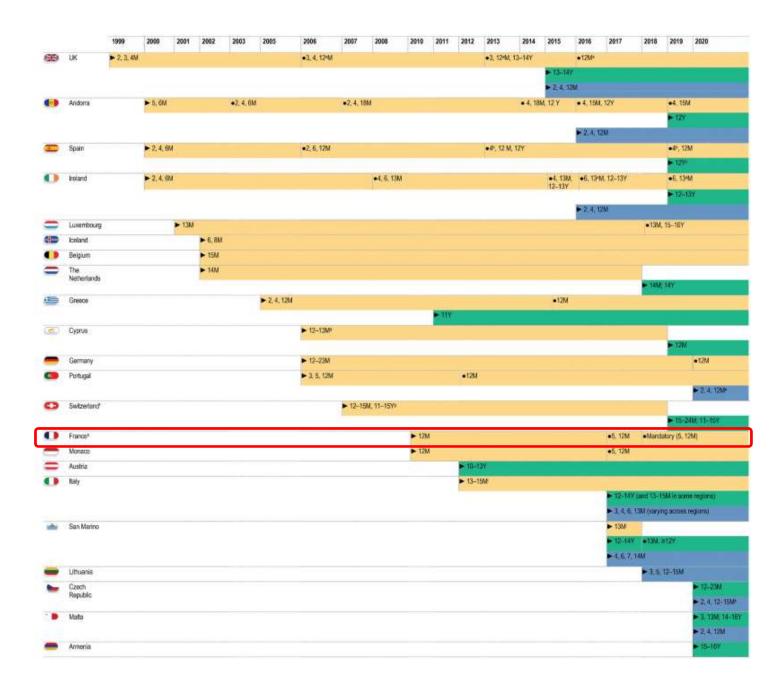


Enfant de 7 mois

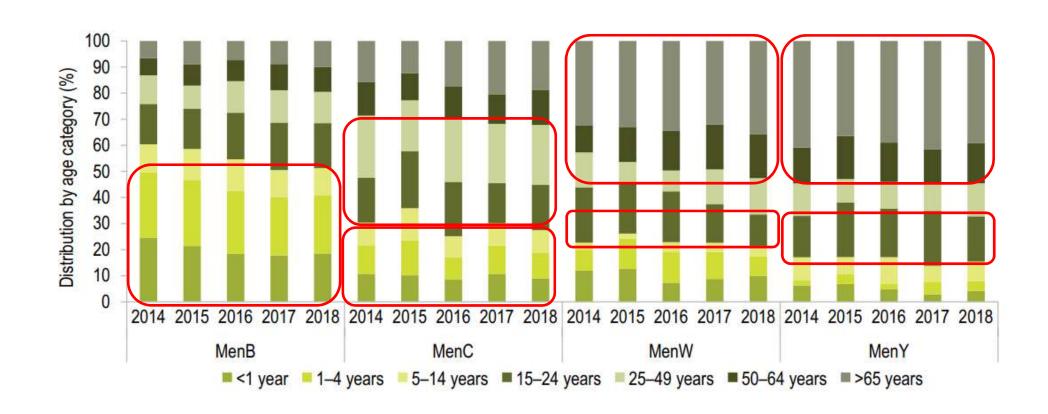


Evolution des stratégies vaccinales anti-méningocoque en Europe

Vaccin Men C
Vaccin Men ACWY
Vaccin Men B



Distribution des sérogroupes dans les IIM en Europe



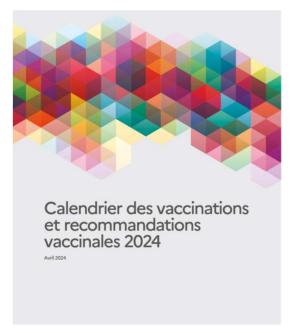
Nouvelles recommandations prévention vaccinale Infections Invasives à Méningocoques (IIM)

RECOMMANDATION

Stratégie de vaccination contre les infections invasives à méningocoques

Révision de la stratégie contre les sérogroupes ACWY et B





Validé par le Collège le 7 mars 2024

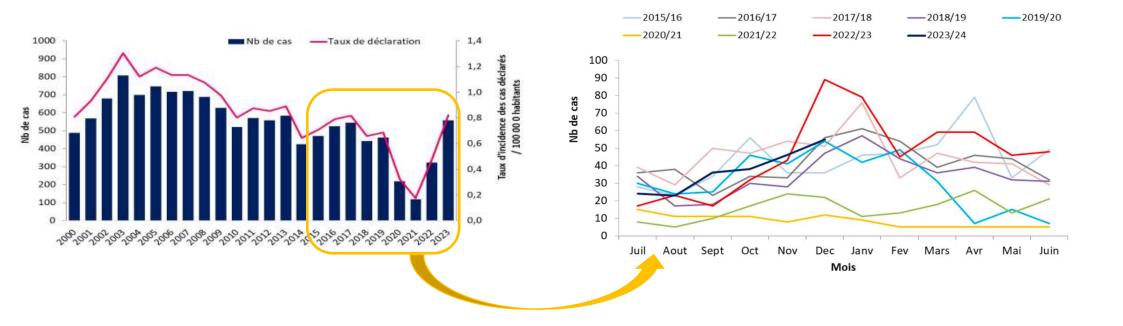
- Extension de la protection vaccinale contre les IIM pour les nourrissons et les adolescents
 - Vaccination tétravalente ACWY

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

- +/- vaccination anti-méningoccique B
- Extension de l'obligation vaccinale pour les nourrissons
 - Vaccination tétravalente ACWY
 - Vaccination anti-méningococcique B

Rationnel

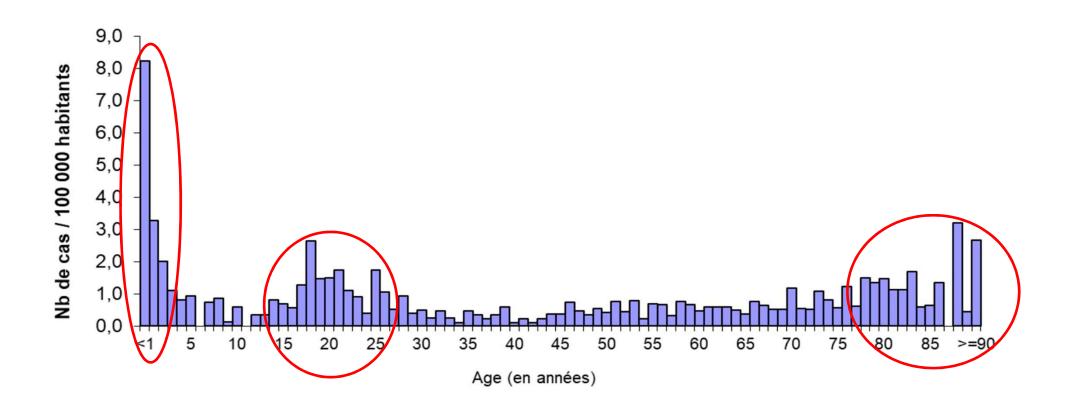
Evolutions de l'épidémiologie des IIM en 2023



^{1.} Santé Publique France. Bilans annuels des infections invasives à méningocoques. 2023. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/donnees/#tabs.

Rationnel

Taux et pics d'incidence des IIM en 2023



Santé Publique France. Bilans annuels des infections invasives à méningocoques. 2023. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/donnees/#tabs. Mars 2024

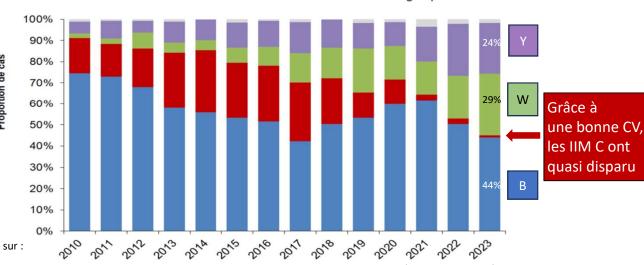
Argument 1/ Changement important dans l'épidémiologie des IIM en période post-pandémique

Rationnel



Nombre de cas d'IIM selon les sérogroupes, 2016-2023

Retour des IIM B Forte augmentation des IIM W et Y à des niveaux jamais observés auparavant



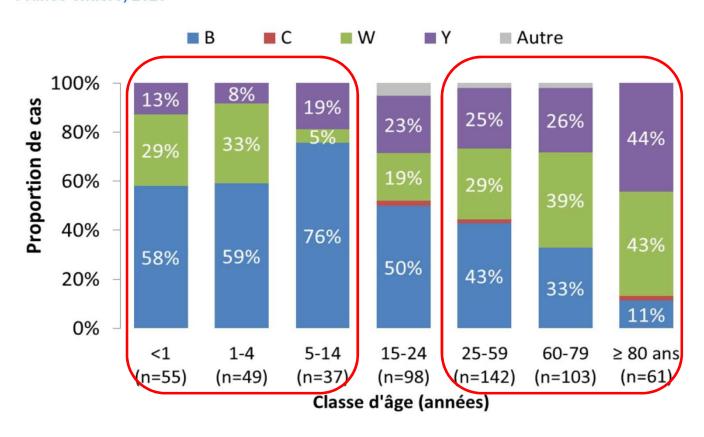
% autres/non groupables

Santé Publique France. Bilans annuels des infections invasives à méningocoques. 2023. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/donnees/#tabs. Mars 2024

Part des cas d'IIM selon les sérogroupes, 2016-2023

Sérogroupes des IIM par tranches d'âge en 2023

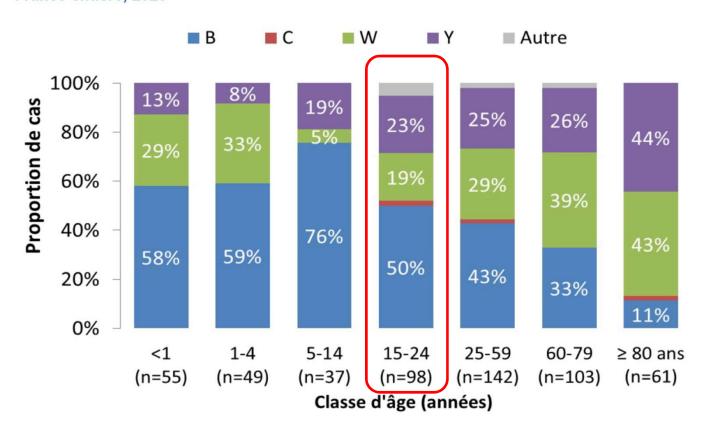
Figure 8. Proportion de cas par sérogroupe et par classe d'âge (parmi les cas de sérogroupe connu), France entière, 2023



^{1.} Santé Publique France. Bilans annuels des infections invasives à méningocoques. 2023. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/donnees/#tabs.

Sérogroupes des IIM par tranches d'âge en 2023

Figure 8. Proportion de cas par sérogroupe et par classe d'âge (parmi les cas de sérogroupe connu), France entière, 2023



^{1.} Santé Publique France. Bilans annuels des infections invasives à méningocoques. 2023. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/donnees/#tabs.

Argument 2/ Gravité des IIM, notamment des IIM W

Tableau 3. Nombre de cas et de décès pour l'ensemble des IIM et pour les principaux sérogroupes en 2023

Classe d'âge	Total IIM		IIM B		IIM W		IIM Y	
	Nb cas	Nb décès (%)	Nb cas	Nb décès	Nb cas	Nb décès	Nb cas	Nb décès
< 1 an	56	2 (4%)	32	1	16	0	7	1
1-4 ans	51	4 (8%)	29	2	16	1	4	1
5-14 ans	39	-	28	0	2	0	7	0
15-24 ans	101	3 (3%)	49	1	19	1	23	1
25-59 ans	147	18 (12%)	61	4	41	10	35	3
60-79 ans	104	14 (13%)	34	6	40	7	27	1
≥ 80 ans	62	18 (29%)	7	2	26	12	27	3
Total	560	59 (11%)	240	16 (7%)	160	31 (19%)	130	10 (8%)
ALC: NO. OF THE PARTY OF THE PA	i 111 118							

Note: 33 cas avec évolution non renseignée considérés comme non décédés

Santé Publique France. Bilans annuels des infections invasives à méningocoques. 2023. Disponible sur : https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/infections-invasives-a-meningocoque/donnees/#tabs.

Infections invasives à méningocoques (IIM) :

Evolution très rapide, risque de mortalité élevée avec de graves séquelles pour les survivants

Diagnostic difficile



Les premiers symptômes ressemblent souvent à ceux d'une grippe classique²

Evolution très rapide



Passage des symptômes non spécifiques tel que la fièvre et l'irritabilité au décès en **24** à **48** heures^{1,2}

Mortalité et Morbidité importantes



Malgré un traitement approprié

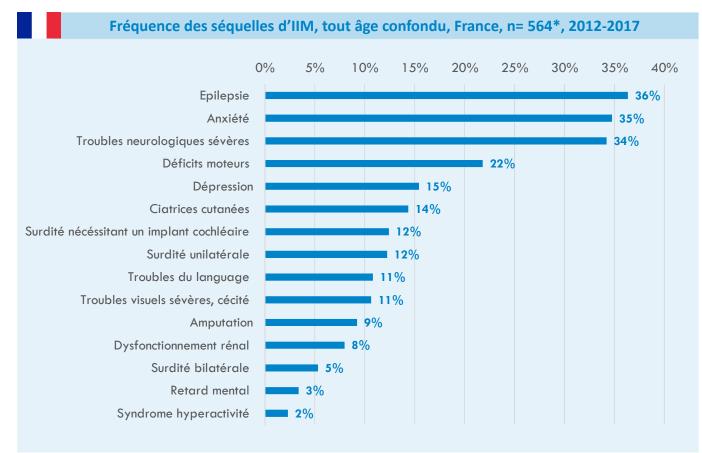
- 10% des cas décèdent 1,3
- 25% des survivants d'IIM avec des séquelles graves1

OMS. Méningite à méningocoques. Aide-mémoire. Février 2018. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/fr/

Thompson MJ et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet. 2006;367:397–403;

Rapport Santé publique France / Institut Pasteur. Les infections invasives à méningocoques en 2019

Les séquelles sont diverses et touchent plusieurs domaines



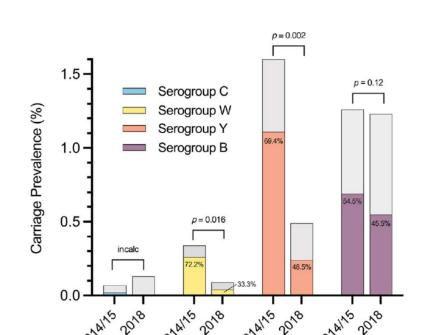
Parmi ceux qui ont présenté au moins une séquelle à la sortie d'hospitalisation, l'épilepsie, l'anxiété et les troubles neurologiques sévères étaient les séquelles les plus fréquemment retrouvées.

IIM: Infections Invasives à Méningocoques

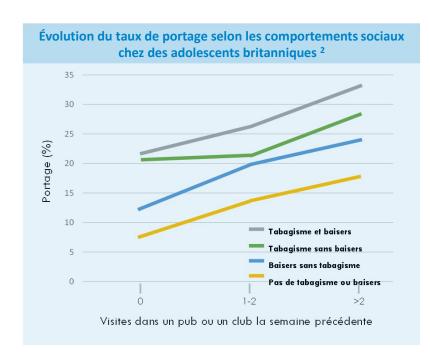
^{*} Correspond au nombre de patients qui ont présenté au moins une séquelle à la suite de l'hospitalisation pour IIM

Argument 3/ Effets des vaccins tétravalents conjugués sur le portage naso-pharyngé des méningocoques : protection individuelle et collective

Genogroup







Genogroup

Impact en vie réelle des vaccins tétravalents

Etudes récentes dans les pays ayant mis en place la vaccination: RU, Pays-Bas, Chili, Australie

Incidence rate reduction (95% CI)

Incidence rate reduction (95% CI) Toddler alone 92% (42:99) Chile MenW Adolescent/young adult 65% (24:83) England MenW Toddler & adolescent/young adult 82% (18;96) Netherlands MenW 85% (32:97) Netherlands MenCWY 90% (66;97) Australia MenW 83% (61:93) Australia MenCWY 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Table 2. Reported vaccine effectiveness (95% confidence interval) of MenACWY from the Netherlands and England.

	The Netherlands (toddlers) ⁷	England (adolescents and young adults) ²⁰
MenW	92% (-20%; 99.5%)*	94% (76 ; 99)**
MenY	NA	82% (16; 98)**
MenCWY	NA	94% (80; 99)**

^{*}Children born on or after March 1, 2017 and diagnosed at the age of 14 months and older between May 1, 2018 and December 31, 2020.

Vaccine non-eligible 41% (7:63) Chile MenW 45% (14:65) Chile MenCWY 57% (34;72) Netherlands MenW 50% (28;65) Netherlands MenCWY 57% (40:69) Australia MenW 53% (40;63) Australia MenCWY **Entire population** 52% (26-69) Chile MenW 46% (19;64) Chile MenCWY 61% (40;74) Netherlands MenW Australia MenW 64% (50;73) Australia MenCWY 57% (46:66)

10

20

30

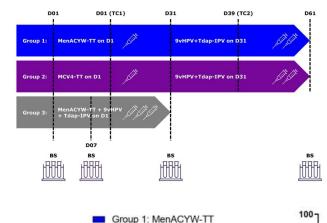
^{**}Vaccine-eligible cohorts as detailed in Table 1.

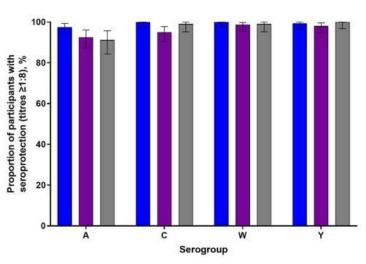
Non-infériorité des vaccins MenACWY conjugués

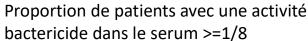
MenACYW-TT (Menquadfi)

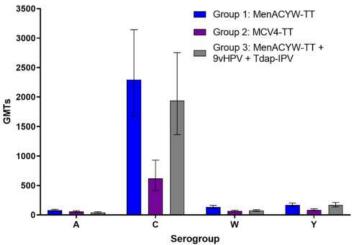
vs. MenACYW-TT (Nimenrix)

vs. MenACYW-TT (Menquadfi) + HPV9 + dTPca

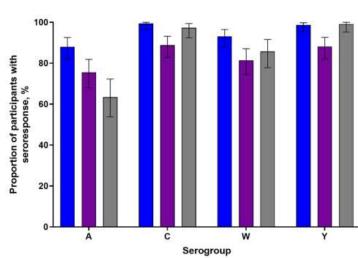








Geometric Means Titers



Proportion de patients avec une séroréponse

Vaccins méningococciques conjugués ACWY disponibles en France

Type de vaccins	Nom commercial	Population	Remboursement	
Tétravalent conjugué (sérogroupes A, C, W, Y)	Menveo (GSK Vaccines), conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de <i>Corynebacterium diphteriae</i> (23)	À partir de 2 ans	Pris en charge à 65 % par l'Assurance maladie dans le cadre des recommandations	11-24 ans
Tétravalent conjugué (sérogroupes A, C, W, Y)	Nimenrix (Pfizer), conjugué à l'anatoxine tétanique (24)	À partir de 6 se- maines*	Pris en charge à 65 % par l'Assurance maladie dans le cadre des recommandations	6 mois 12 mois 11-24 ans
Tétravalent conjugué (sérogroupes A, C, W, Y)	Menquadfi (Sanofi Pasteur), conjugué à l'anatoxine téta- nique (25)	À partir de 12 mois	Pris en charge à 65 % par l'Assurance maladie dans le cadre des recommandations	12 mois 11-24 ans

Sérogroupes rares de méningocoques (E, X)

MenX

- o sérogroupe rare jusqu'à ce que des épidémies soient observées en Afrique (Togo, Burkina-Faso)
- o développement de vaccins pentavalents pour la ceinture de la méningite incluant ce sérogroupe (Men ACWYX).
- O Qq cas rapportés en Italie en 2015-2016 (camps de réfugiés en Toscane et Lombardie) [60].
- o 25% des méningocoques de portage nasopharyngé en Turquie (25% de 1267 enfants et adolescents) [61]
- Autres sérogroupes en circulation : E, H, I, K, L et Z ; IIM rares

MenE: 2 IIM au Royaume-Uni en 2023 et 2024

8,3% des 160 Meningo isolés en portage chez des militaires et étudiants Grecs (n=1420) ; 1% MenZ; 3% MenX

Etude de portage aux Pays-Bas en 2022 : MenB +++, MenE en augmentation

ORIGINAL ARTICLE

Vaccin pentavalent MenACWYX

Etude de non-infériorité au Mali et en Gambie.

Comparaison: Pentavalent conjugué AX-TT et CWY-CRM197

Quadrivalent conjugué ACWY-CRM197 (Menveo)

Rando: 2/1

1 dose

Séroréponse à J28:

- NmCV-5
 - 70,5% MenA
 - 98,5% MenW
 - 97,2% MenX
- MenACWY-D
 - 50,0% MenA
 - 97,4% MenW

GMT à J28:

- NmCV-5
 - 5587 MenC
 - 31290 MenX
- MenACWY-D
 - 1855 MenC
 - 12295 MenW

Meningococcal ACWYX Conjugate Vaccine in 2-to-29-Year-Olds in Mali and Gambia

F.C. Haidara, A. Umesi, S.O. Sow, M. Ochoge, F. Diallo, A. Imam, Y. Traore, L. Affleck, M.F. Doumbia, B. Daffeh, M. Kodio, O. Wariri, A. Traoré, E. Jallow, B. Kampmann, D. Kapse, P.S. Kulkarni, A. Mallya, S. Goel, P. Sharma, A.D. Sarma, N. Avalaskar, F.M. LaForce, M.R. Alderson, A. Naficy, S. Lamola, Y. Tang, L. Martellet, N. Hosken, E. Simeonidis, J.A. Welsch, M.D. Tapia, and E. Clarke

Characteristic	Overall, 2 to 29 Yr		2 to 10 Yr		11 to 17 Yr		18 to 29 Yr	
	NmCV-5 (N=1200)	MenACWY-D (N=600)	NmCV-5 (N=400)	MenACWY-D (N=200)	NmCV-5 (N=400)	MenACWY-D (N=200)	NmCV-5 (N=400)	MenACWY-D (N=200)
Median age (range) — yr	13 (2-29)	13 (2-29)	6 (2–10)	5 (2–10)	13 (11–17)	13 (11–17)	22 (18–29)	21 (18–29)
Female sex — no. (%)	606 (50.5)	307 (51.2)	179 (44.8)	94 (47.0)	187 (46.8)	102 (51.0)	240 (60.0)	111 (55.5)
Black race — no. (%)†	1200 (100)	600 (100)	400 (100)	200 (100)	400 (100)	200 (100)	400 (100)	200 (100)
Ethnic group — no. (%)†								
Mandinka–Malinke	523 (43.6)	258 (43.0)	174 (43.5)	87 (43.5)	167 (41.8)	87 (43.5)	182 (45.5)	84 (42.0)
Bambara	234 (19.5)	123 (20.5)	92 (23.0)	41 (20.5)	84 (21.0)	42 (21.0)	58 (14.5)	40 (20.0)
Ful a-Peulh	151 (12.6)	78 (13.0)	55 (13.8)	30 (15.0)	52 (13.0)	26 (13.0)	44 (11.0)	22 (11.0)
Other	292 (24.3)	141 (23.5)	79 (19.8)	42 (21.0)	97 (24.2)	45 (22.5)	116 (29.0)	54 (27.0)
Height— cm	145.3±26.5	144.4±27.0	113.5±17.3	111.3±16.4	154.9±11.6	155.0±11.5	167.4±8.9	166.9±8.7
Weight — kg	41.9±20.5	41.5±20.6	19.4±6.8	18.5±5.8	44.4±12.8	44.2±12.1	61.8±12.0	61.7±12.5

^{*} Plus-minus values are means ±SD. The safety population included participants who received one dose of the pentavalent A CWYX meningococcal conjugate vaccine NmCV-5 or the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine MenACWY-D and provided any safety data. Percentages may not total 100 because of rounding.
† Race and ethnic group were reported by participants 18 years of age or older or by the parent or guardian for those younger than 18 years of age.

Vaccin pentavalent MenACWY-TT/MenB-FHbp

Immunogenicity and safety of a pentavalent meningococcal ABCWY vaccine in adolescents and young adults: an observer-blind, active-controlled, randomised trial

James Peterson, Daniel Drazan, Hanna Czajka, Jason Maguire, Jean-Louis Pregaldien, likka Seppa, Roger Maansson, Robert O'Neill, Paul Balmer,
Luis Jodar, Kathrin U Jansen, Annaliesa S Anderson, John L Perez, Johannes Beeslaar

Lancet Infect Dis 2023;
23: 1370.89

Morbidity and Mortality Weekly Report

Use of the Pfizer Pentavalent Meningococcal Vaccine Among Persons Aged ≥10 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023

Jennifer P. Collins, MD¹; Samuel J. Crowe, PhD¹; Ismael R. Ortega-Sanchez, PhD²; Lynn Bahta, MPH³; Doug Campos-Outcalt, MD⁴; Jamie Loehr, MD⁵; Rebecca L. Morgan, PhD⁶; Katherine A. Poehling, MD⁷; Lucy A. McNamara, PhD¹

	Recommendation based on shared clinical decision-making for MenB						
Recipient age group, yrs	MenB not favored	MenB favored at age 16 yrs	MenB favored at age >16 yrs				
11-12	MenACWY dose #1	MenACWY dose #1	MenACWY dose #1				
16	MenACWY dose #2	MenACWY dose #2 + MenB-4C¶	MenACWY dose #2				
		or MenACWY dose #2 + MenB-FHbp**					
	(MenACWY-TT/ MenB-FHbp followed by MenB-FHbp 6 mos later					
17-23	NA	NA	MenB-4C [¶] or MenB-FHbp**				

ACIP recommended that MenACWY-TT/MenB-FHbp may be used when both MenACWY and MenB are indicated at the same visit for:

- 1) healthy persons aged 16–23 years (routine schedule) when shared clinical decision-making favors administration of MenB vaccine
- 2) persons aged ≥10 years who are at increased risk for meningococcal disease (e.g., because of persistent complement deficiencies, complement inhibitor use, or functional or anatomic asplenia)

EMA: 19 sept 2024

AMM pour Penbraya, (Men A, B, C, W and Y). Indication:

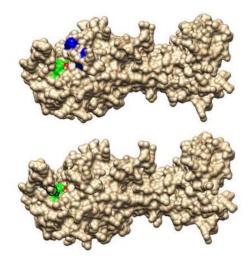
"active immunisation of individuals 10 years of age and older to prevent invasive disease caused by Neisseria meningitidis groups A, B, C, W, and Y."*

Résistance antibiotique du méningocoque¹

- Une souche de *N. meningitidis (Y)* résistante à la pénicilline (CC23) contenant le gène de la β-lactamase ROB-1 (blaROB-1) a été détectée en Europe, au Mexique et au Canada.
- Des souches de N. meningitidis de sensibilité diminuée à la pénicilline par altération de la penicillin-binding protein 2 (PBP2) codée par le gène penA²
 - Les allèles de *penA* peuvent être de 2 types: sauvages (WT) et mosaïque, associés à la non-susceptibilité à la pénicilline
 - France (2017–2021): CMI pour la pénicilline d'isolats avec des allèles *penA* mosaïque > 0.125 mg/L.
 - ➤ UK (2010–2011 & 2018–2019) : CMI50 et CMI90 > 0.125mg/L.
 - Le séquençage de *penA* est un moyen efficace de prédire la sensibilité à a pénicilline du méningocoque
- La résistance à la chimioprophylaxie a été identifiée dans des souches invasives aux États-Unis et au Salvador en raison de mutations génétiques.
- Multirésistance

 β -lactamines + Ciprofloxacine : identifiée aux USA (2013-2020)

≥ 2 résistances antibiotiques de 7 IIM au Vietnam³



penA Allele	N° of Isolates (%)	Presence of Mutation in the 5 Critical Residues	GM of Penicillin G MIC (95% CI)		
1	365 (29.3)	no	0.05 (0.05-0.05)		
9	208 (17.7)	yes	0.22 (0.21-0.24)		
22	148 (11.9)	no	0.06 (0.05-0.07)		
2	69 (5.5)	no	0.06 (0.05-0.06)		
386	52 (4.2)	yes	0.14 (0.13-0.16)		
3	46 (3.7)	no	0.05 (0.05-0.06)		
14	42 (3.4)	ves	0.17 (0.15-0.19)		
33	39 (3.1)	yes	0.22 (0.19-0.26)		
327	30 (2.4)	yes	0.43 (0.38-0.49)		
7	18 (1.4)	ves	0.19 (0.16-0.23)		
13	17 (1.4)	yes	0.33 (0.29-0.37)		
5	14 (1.1)	no	0.05 (0.04-0.06)		
34	14(1.1)	no	0.05 (0.04-0.07)		
12	13 (1.0)	yes	0.20 (0.18-0.23)		
19	13 (1.0)	ves	0.21 (0.15-0.3)		
27	12(1.0)	no	0.04 (0.03-0.05)		
36	12(1.0)	ves	0.25 (0.19-0.35)		
295	12(1.0)	yes	0.26 (0.22-0.31)		
81	9 (0.7)	yes	0.25 (0.17-0.36)		
179	9 (0.7)	yes	0.41 (0.29-0.57)		
10	6 (0.5)	yes	0.21 (0.16-0.29)		
15	6 (0.5)	yes	0.17 (0.11-0.27)		
248	6 (0.5)	yes	0.19 (0.15-0.25)		
908	6 (0.5)	ves	0.11 (0.04-0.33)		

- 1- Borrow R et al. J Infect 2024
- 2- Deghmane AE et al. Antibiotics 2023
- 3- Phan TV et al. IJID Reg 2024

Immunisation des populations à risque

Au-delà des nourrissons, très à risque d'IIM Autres populations à risque Variations d'un pays à l'autre

	Underlying Medical Conditions [†]	College/University Students	Indigenous People	Laboratory Workers	Military Personnel	Travelers to Areas With Hyperendemic Meningococcal Disease
Australia [40,41]	MenACWY, MenB	MenACWY, MenB	MenB	MenACWY, MenB	MenACWY, MenB	MenACWY
Brazil [42]	MenC, MenACWY			MenC, MenACWY		
France [43,44]	MenACWY, MenB, MenC			MenACWY, MenB		MenACWY
Germany [45,46]	MenACWY, MenB	MenACWY, MenB [‡]		MenACWY, MenB	MenACWY	MenACWY
Ireland [47-49]	MenACWY, MenB	MenACWY		MenACWY, MenB		MenACWY
Israel [50]	MenACWY, MenB			MenACWY, MenB	MenACWY	MenACWY
Italy [§] [51,52]	MenACWY, MenB					
Netherlands [53]	MenACWY					MenACWY
New Zealand [54,55]	MenACWY or MenC ¹ , MenB	MenACWY, MenB		MenACWY, MenB	MenACWY, MenB	MenACWY, MenB
Portugal [56]	MenACWY, MenB					
Spain [46,57]	MenACWY, MenB				MenACWY	MenACWY
Turkey [58-61]	MenACWY			MenACWY	MenACWY	MenACWY
United Kingdom [46,62–67]	MenACWY, MenB	MenACWY		MenACWY	MenACWY, MenB**	MenACWY
United States [1,68–70]	MenACWY, MenB	MenACWY, MenB ^{††}		MenACWY, MenB	MenACWY, MenB ^{††}	MenACWY

Recommandations IIM <u>nourrissons</u>

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION

Liberté Égalité Fraternité

Méningocoques B

Schéma vaccinal: M3, M5, M12

Vaccin: Bexsero®

Méningocoques ACWY

- Schéma vaccinal: M6 (remplace Neisvac® à 5 mois), M12
- Vaccin: Nimenrix® AMM ≥ 6 semaines; Menquadfi® AMM ≥ 12 mois

Obligation vaccinale

Méningocoque B
Recommandé depuis
avril 2022

≥1 dose
75%

Schéma
complet
35%

Augmentation majeure
de la CV:
75% vs 49% en 2022

Le décret nécessaire pour mettre en œuvre les nouvelles obligations de vaccination contre les méningocoques B et ACYW chez les nourrissons est en cours d'élaboration. Ce texte fixera la date d'entrée en vigueur de ces nouvelles obligations vaccinales qui devrait être le 1er janvier 2025.

Nouvelles recommandations IIM <u>adolescents</u>



- Vaccination tétravalente ACWY universelle recommandée et remboursée chez tous les adolescents
- Schéma vaccinal:
 - 1 dose de vaccin tétravalent conjugué antiméningococcique ACWY entre 11 et 14 ans
 - RDV vaccinal déjà existant (facilite peut-être CV plus élevée)
 - Co-administration possible avec vaccins HPV et dTcP
 - Rattrapage vaccinal recommandé chez les 15-24 ans (pour espérer atteindre une CV élevée plus rapidement/immunité de groupe)
- Vaccins disponibles: Nimenrix®, Menquadfi®, Menveo®

IIM sérogroupe B de <u>l'adolescents</u>



la HAS ne recommande pas à ce stade d'élargir à tous les adolescents la vaccination dirigée contre le sérogroupe B.

La HAS préconise toutefois que la vaccination dirigée contre le sérogroupe B puisse être remboursée chez tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 24 ans souhaitant se faire vacciner.

Immunisation des adultes (et populations) à risque



Liberté Égalité Fraternité

Pour les personnes avec :

- déficit en fraction terminale du complément,
- · traitement anti-complément,
- un déficit en properdine,
- asplénie anatomique ou fonctionnelle,
- ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques

Méningocoque B

Méningocoque ACWY conjugué un rappel de ces vaccins est recommandé tous les 5 ans

Pour l'entourage de ces personnes

• Les vaccinations contre le méningocoque B et contre les méningocoques ACWY sont également recommandées pour l'entourage familial des personnes à risque élevé d'IIM.

• Les personnels des labos de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque

Méningocoque Méningocoque ACWY conjugué

- Pour l'entourage d'un ou plusieurs cas d'IIM
 - La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les dix jours après le dernier contact avec le cas index, selon les recommandations de l'instruction.
- Pour le Hajj

Méningocoque ACWY conjugué



Méningocoques : le changement, c'est maintenant! Et demain!

Pr Dubos

Urgences pédiatriques & maladies infectieuses
Univ. Lille & CHU Lille











