

## LE MENOMUNE® : UN VACCIN TETRAVALENT POUR LA PROPHYLAXIE DES INFECTIONS A MENINGOCOQUE DES GROUPES A, C, W135, Y

P. NICOLAS

• Travail de l'Unité du méningocoque (P.N., Spécialiste du SSA), Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, BP 46, Le Pharo, 13998 Marseille Armées, France • Fax : +33 (0) 4 91 59 44 77 • e-mail : imtssa.meningo@free.fr •

En France, les méningocoques circulent en permanence au sein de la population, occasionnant des cas sporadiques de méningite. Le nombre de cas annuel est de l'ordre de 1 pour 10<sup>5</sup> habitants. Le sérotype B représente 67 % et le C, 22 % des cas, les méningocoques W135 restant rares (1). En Afrique, les pays de la ceinture de la méningite de Lapeyssonnie (2) sont caractérisés par la survenue de cas sporadiques de méningite donnant souvent un fond endémique élevé, entrecoupé par d'importantes épidémies avec des taux d'incidence annuels qui dépassent alors 100 cas pour 10<sup>5</sup> habitants. Ces épidémies sont dues essentiellement à des méningocoques du groupe A.

En France, en l'absence de vaccin contre le groupe B, le vaccin méningococcique polysaccharidique AC est utilisé : (i) dans la prophylaxie des méningites à méningocoque A et C autour d'un cas (3), (ii) dans les armées où il est administré à toutes les jeunes recrues qui cumulent de nombreux facteurs de risques (4). En

Afrique, la vaccination de masse sert à protéger les populations à risque au cours des épidémies.

Au printemps 2000, une bouffée épidémique qui a commencé en Arabie Saoudite, a touché quelques centaines de pèlerins de la Mecque et leur entourage et a eu une extension mondiale (5,6). Elle a été causée par l'émergence d'un méningocoque du groupe W135. Les cas de méningite à méningocoque W135, signalés en 2000 et 2001 un peu partout en Afrique, ont été une source d'inquiétude pour les pays de la ceinture de la méningite car ils pouvaient être annonciateurs de l'émergence d'épidémies W135. Au Burkina Faso, au premier trimestre 2002, est survenue une très importante épidémie de méningite due au méningocoque W135. Ces aspects épidémiologiques nouveaux permettent de comprendre les mesures préventives mises en œuvre et l'intérêt du vaccin méningococcique tétravalent Ménomune®.

### COMPOSITION, IMMUNOGENICITE, EFFICACITE DU VACCIN MENOMUNE®

Le vaccin Ménomune® est fabriqué par Aventis Pasteur SA, 2 avenue Pont Pasteur F-69007 Lyon.

#### Composition du vaccin.

Grâce à un procédé mis au point par Gotschlich (7), les polysaccharides capsulaires extraits des méningocoques restent hautement polymérisés et gardent un poids moléculaire élevé, indispensable à leur efficacité. Pour une dose de Ménomune®, 50 µg de chacun des 4 polysaccharides A, C, Y et W135 lyophilisés sont utilisés pour former la poudre vaccinale qui contient aussi du lactose comme stabilisateur et du chlorure de sodium. Le vaccin doit être remis en suspension grâce au solvant pour suspension injectable qui accompagne le vaccin pour former les 0,5 ml de la dose vaccinale.

#### Immunogénicité du vaccin.

En montrant que les sujets n'ayant pas d'anticorps bactéricides dans leur sérum avaient plus de risques de présenter une infection méningococcique, Golschneider a confirmé le rôle protecteur des anticorps dirigés contre les différentes structures antigéniques du méningocoque (8). Une étude conduite chez 150 adultes avec 4 lots de Ménomune®, a montré une multiplication par 4 des anticorps bactéricides vis à vis de tous les groupes chez plus de 90 % des sujets (données Aventis Pasteur). Chez 69 enfants, âgés de 2 à 12 ans, qui ont reçu le vaccin, les taux de séroconversion étaient : 72 % pour le groupe A, 58 % pour le groupe C, 90 % pour le groupe Y et 82 % pour le groupe W135 (données Aventis Pasteur).

#### Efficacité du vaccin.

Le vaccin Ménomune®, est efficace contre les méningocoques des sérogroupes à partir desquels le vaccin a été préparé (A, C,

Y et W135) (9). De nombreuses études ont objectivé l'efficacité clinique des vaccins méningococciques A et C. Dans les études prospectives contrôlées, randomisées, en double aveugle, le vaccin méningococcique A a montré une efficacité protectrice clinique de 97 %. Il s'est révélé très utile dans le contrôle des épidémies (10,11). Un niveau similaire a été démontré pour le vaccin méningococcique C chez les militaires américains (12) et français (13,14). Pour les sérogroupes Y et W135, l'efficacité clinique n'a pas pu être démontrée directement mais supposée, étant donné l'induction de la production d'anticorps.

#### Durée de l'efficacité.

Ce sont des vaccins T-indépendants, ne donnant pas de mémoire immunologique, caractérisés par une réponse spécifique de groupe, faible chez les jeunes enfants avec un faible taux d'anticorps IgM et des IgG de faible affinité (9). Après l'injection, la montée des anticorps est rapide, en moins de 10 jours. Les taux d'anticorps contre A et C diminuent pendant les 3 ans qui suivent une dose unique de vaccin. Cette diminution est plus rapide chez les enfants. Que les réponses soit mesurées par l'efficacité vaccinale ou par l'immunité humorale, elles sont insuffisantes avant l'âge de deux - trois ans, qu'il s'agisse du groupe A ou C, avec le schéma à une seule injection (15). Plusieurs injections avec le vaccin A permettraient d'obtenir une protection chez les jeunes enfants mais des réponses moins bonnes lors de revaccination avec le polysaccharide C (16) et A (17) ont été mises en évidence, évoquant des phénomènes de tolérance. Actuellement, il n'est pas conseillé de vacciner avant l'âge de 18 mois. Cependant, en cas de contact rapproché avec un malade, l'existence d'une protection même éphémère, autorise la vaccination à partir de 6 mois en cas de méningite A (circulaire DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001) (3).

# Pharmatrop

## POSOLOGIE, INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

### Présentation.

Dans le conditionnement unidose utilisé en France, Ménomune® est présenté dans un flacon sous forme de poudre lyophilisée associée à un flacon de 0,5 ml de solvant. La durée de conservation est de 2 ans. En l'absence d'études de compatibilité, ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Il doit être conservé entre 2 et 8°C au réfrigérateur et ne doit pas être congelé. Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée.

### Posologie.

Le vaccin doit être reconstitué avec le solvant fourni et administré par voie sous-cutanée. Pour une primo-vaccination d'adultes et enfants de plus de 24 mois, la dose à administrer est de 0,5 ml. En cas d'exposition à des épidémies récurrentes, une dose de rappel peut être indiquée après 3 à 5 ans.

### Contre- indications.

Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin. La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

### Mise en garde spéciale et précaution d'emploi.

Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié pour la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

### Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction.

La réponse immunitaire peut être diminuée si le patient est immunodéprimé ou sous traitement immunosuppresseur. Grossesse et allaitement: il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœto-toxique du vaccin méningococcique lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En raison de la gravité de la maladie et en cas de fort risque d'exposition, la grossesse ne constitue pas un obstacle à la vaccination. En l'absence de données, l'allaitement est à éviter. Il ne faut pas associer ce vaccin avec les vaccins complets typhoïdique et coquelucheux (données Aventis Pasteur).

## EFFETS INDESIRABLES

Les réactions locales sont fréquentes et bénignes: érythème localisé, œdème, douleur modérée. Ces réactions disparaissent généralement en 1 à 2 jours, sans traitement. Des réactions

générales: fièvre inférieure à 38°C, malaise, céphalées sont beaucoup plus rares. Des réactions d'hypersensibilité ont été décrites (données Aventis Pasteur).

## QUEL USAGE EN PROPHYLAXIE ?

Parmi les 12 sérogroupes de *Neisseria meningitidis*, A, B, C, Y et W135 sont responsables de la quasi totalité des infections à méningocoque dans le monde. Ménomune® confère une protection contre les infections à méningocoque des groupes A, C, Y et W135 mais pas contre les méningocoques des autres groupes et en particulier contre le B, le plus fréquent en France. Le vaccin tétravalent est déjà employé par plusieurs pays et en particulier les Etats-Unis. Il est très efficace chez les adultes, un peu moins chez les jeunes enfants. L'immunité apparaît en une dizaine de jours, sa durée est de l'ordre de 3 à 5 ans chez l'adulte. Aux Etats-Unis, il est utilisé dans la prophylaxie autour d'un cas, la prévention des épidémies de méningite C, pour les sujets présentant des déficits en complément, les splénectomisés, les personnels des laboratoires exposés aux méningocoques, les voyageurs se rendant en zone d'hyperendémie ou d'épidémie. Il est aussi conseillé pour les étudiants.

Ce vaccin qui n'a pas d'AMM (autorisation de mise sur le marché) en France a bénéficié d'une ATU de cohorte (autorisation

temporaire d'utilisation) en 2000, en raison de l'apparition de la bouffée épidémique de méningite à méningocoque W135 chez des pèlerins au retour de la Mecque et leur entourage. Il est actuellement utilisable :

- pour la prophylaxie autour d'un cas de méningite à méningocoque W135 ou Y (circulaire DGS /SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001 (3));
- et chez les voyageurs se rendant dans une région où le risque d'infections à méningocoque W135 est avéré (avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 14 septembre 2001). Les autorités saoudiennes viennent de le rendre obligatoire pour les pèlerins se rendant au pèlerinage de la Mecque (18) et demandent un certificat prouvant une vaccination par le vaccin tétravalent, effectuée 10 jours avant l'arrivée en Arabie Saoudite. Dans le même cadre, la vaccination pour les voyageurs se rendant au Burkina Faso en 2002 doit aussi être recommandée. La vaccination est réalisée dans les centres agréés de vaccination.

## CONCLUSION

Le prix de ce vaccin est beaucoup plus élevé que le vaccin polysaccharidique AC, les stocks de vaccins disponibles sont insuffisants pour répondre à la demande, que ce soit pour les pèlerins voulant se rendre à la Mecque mais aussi pour lutter contre les épidémies. Actuellement, au Burkina Faso, la lutte contre l'épidémie W135 est réalisée par la surveillance et la prise en charge des malades. La population à risque n'a pas pu être protégée par le vaccin et les petites quantités de vaccin tétravalent disponibles ont été utilisées pour protéger les intervenants. Devant la menace qui pèse sur les autres pays de la ceinture de la méningite, on espère que les différents partenaires de L'International

Coordinating Group (ICG/OMS) réussiront à obtenir des vaccins tétravalents à un coût beaucoup plus faible et à constituer des stocks pour lutter contre les éventuelles épidémies des prochaines années.

Le problème du vaccin et du portage des méningocoques est rarement abordé. Il semble que le vaccin polysaccharidique AC diminue le portage sans complètement l'annuler. Pour le W135, il est évident que jusqu'à présent aucune étude n'est disponible. Quelques observations retirées de la littérature récente sont intéressantes: en 2000, seuls deux pèlerins américains vaccinés par le tétravalent ont présenté une méningite

à W135, ce qui semble indiquer la bonne protection du vaccin (19). Deux personnes proches de pèlerins ont aussi été atteintes ce qui pourrait indiquer que le vaccin n'empêche pas le portage et la contamination de l'entourage (19). Cette obser-

vation a été complétée par l'étude du Center for Diseases Control d'Atlanta (Etats-Unis) sur les pèlerins de 2001 au retour de la Mecque dont au moins 0,8 % étaient porteurs de méningocoque W135 (20) ■

## REFERENCES

- 1 - PERROCHEAU A, LEVY-BRUHL D - Les infections à méningocoques en France en 1998 et 1999. *BEH* 2000; **51** : 227-229.
- 2 - LAPEYSSONNIE L - La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bull World Health Organ* 1963; **28 Suppl** : 1-100.
- 3 - CIRCULAIRE DGS/SD5C/2001/542 du 8 novembre 2001 Relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque (<http://www.sante.gouv.fr/>).
- 4 - MEYRAN M, DESFONTAINE M, LAROCHE R - Méningococcie en milieu militaire: émergence du sérotype C. Vaccination antiméningococcique A+C systématique à l'incorporation. *BEH* 1992; **48** : 228-229.
- 5 - NICOLAS P - Epidémie de méningite à méningocoque de sérotype W135 en 2000 et 2001. *Med Trop* 2001; **61** : 259-261.
- 6 - TAHA MK, ANTIGNAC A, RENAULT P *et Coll* - Expansion clonale de *Neisseria meningitidis* W135. *Presse Med* 2001; **30** : 1535-1538.
- 7 - GOTSCHLICH EC, LIU TY, ARTENSTEIN MS - Human immunity to the meningococcus III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J Exp Med* 1969; **129** : 1349-1365.
- 8 - GOLDSCHNEIDER I, GOTSCHLICH EC, ARTENSTEIN MS - Human immunity to the meningococcus. I the role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969; **129** : 1307-1326.
- 9 - PELTOLA H - Meningococcal vaccines. Current status and future possibilities. *Drugs* 1998; **55** : 347-366.
- 10 - VARAINE F, CAUGANT DA, RIOU JY *et Coll* - Meningitis outbreaks and vaccination strategy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; **91** : 3-7.
- 11 - MERLIN M, MARTET G, DEBONNE J-M *et Coll* - Contrôle d'une épidémie de méningite à méningocoque en Afrique centrale. *Cahiers Sante* 1996; **6** : 87-95.
- 12 - ARTENSTEIN MS, GOLD R, ZIMMERLY JG - Prevention of meningococcal disease by serogroup C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1970; **282** : 417-420.
- 13 - BUISSON Y, REY JL, NICOLAS P *et Coll* - - Vaccination systématique des militaires français contre les méningococcies A et C, bilan après 5 ans. *BEH* 1999; **11** : 42-43.
- 14 - SPIEGEL A, QUENEL P, SPERBER G, MEYRAN M - Evaluation de l'efficacité de la stratégie de vaccination systématique antiméningococcique chez les appelés de l'armée française ? *Cahiers Sante* 1996; **6** : 383.
- 15 - REINGOLD AL, BROOME CV, HIGHTOWER AW *et Coll* - Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. *Lancet* 1985; **20** : 114-118.
- 16 - MACDONALD NE, HALPERIN SA, LAW BJ *et Coll* - Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers : a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; **280** : 1685-1689.
- 17 - BORROW R, JOSEPH H, ANDREWS N *et Coll* - Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine in adults. *Vaccine* 2000; **19** : 1129-1132.
- 18 - ANONYME - Recommandations sanitaires pour les voyageurs en 2001. *BEH* 2001; **28** : 131.
- 19 - POPOVIC T, SACCHI CT, REEVES MW *et Coll* - *Neisseria meningitidis* serogroup W135 isolates associated with the ET-37 complex. *Emerg Infect Dis* 2000; **6** : 428-429.
- 20 - PUBLIC HEALTH DISPATCH - Update assessment of risk for meningococcal disease associated with the Hajj 2001. *MMWR* 2001; **50** : 221-222.

## ERRATUM

MASLIN J, MORAND JJ, CIVATTE M - Les chromomycoses (chromoblastomycoses). *Med Trop* 2001; **61** : 459-461.

### Figure 1

Une erreur d'impression a conduit à ne colorier que le contour de Madagascar qui est un foyer très important pour *Cladosporium* (ou *Cladophialophora*, le plus actuel). Les autres zones de la carte ne doivent pas être interprétées comme étant limitatives et spécifiques, elles représentent une répartition globale de foyers plutôt sporadiques.

### Bibliographie

Celle-ci est volontairement réduite, mais 2 références méritent d'être citées :

- 1 - ESTERRE P, ANDRIANTSIMAHAVANDY A, RAHARISOLO C - Histoire naturelle des chromoblastomycoses à Madagascar et dans l'Océan indien. *Bull Soc Pathol Exot* 1997; **90** : 312-317. Les aspects épidémiologiques, mycologiques et thérapeutiques de cette infection sont présentés à partir d'un bilan portant sur 1323 cas confirmés par l'histopathologie.
- 2 - ESTERRE P, RATSIOHARANA M, ANDRIANTSIMAHAVANDY A *et Coll* - A multicentre trial of terbinafine in patients with chromoblastomycosis : Effect on clinical and biological criteria. *J Dermatol Treatment* 1998; **9** : 529-534. Cette étude confirme l'intérêt de la terbinafine dans le traitement des chromoblastomycoses.