



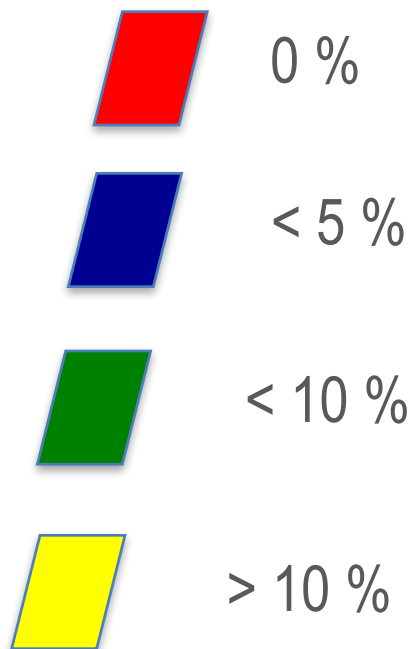
20^e Journée de pathologie infectieuse pédiatrique ambulatoire

LA VACCINATION, C'EST DIFFICILE

!Bexsero® Quovadis

Isabelle HAU
Véronique Hentgen

Quelle est la proportion d'enfants que vous vaccinez avec le Bexsero® ?

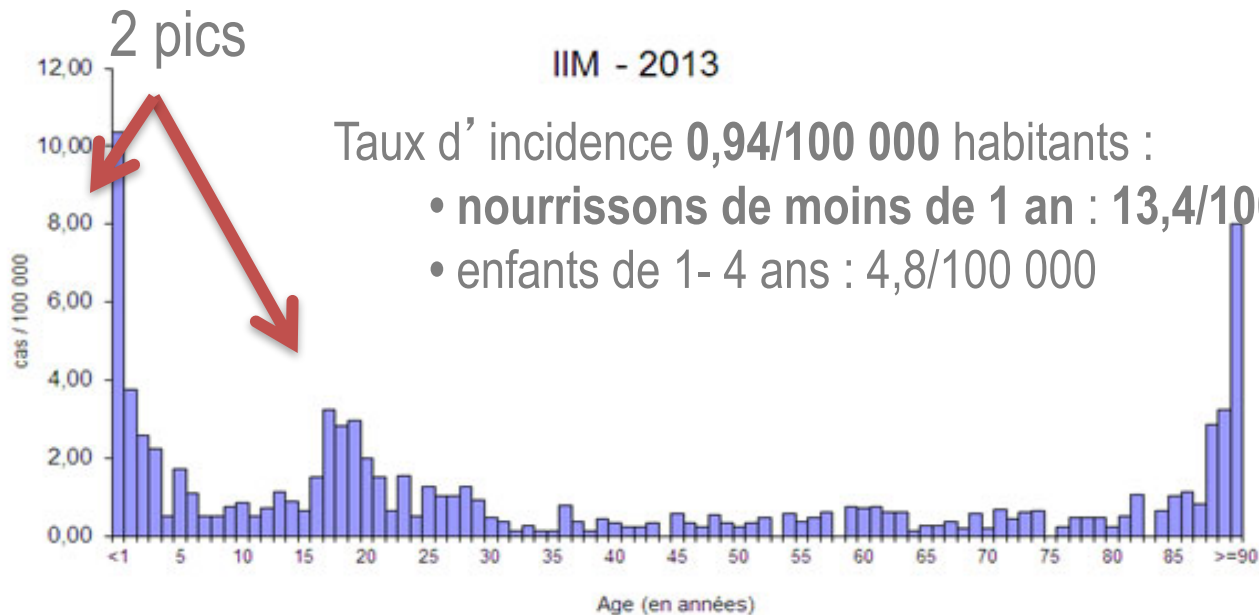


A quel âge proposez-vous cette vaccination

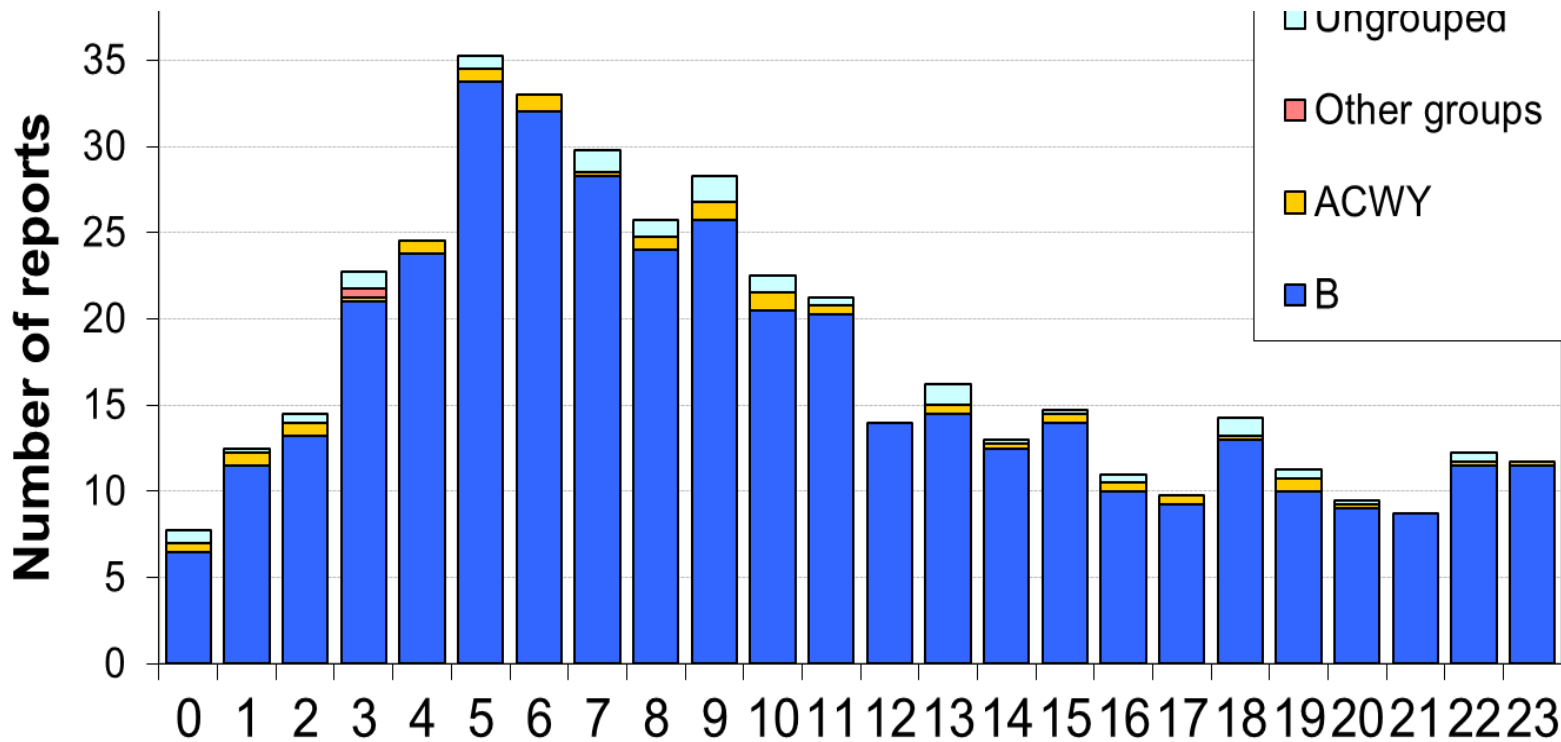
-  < 1 an
-  1-2 ans
-  Adolescent
-  Tout âge



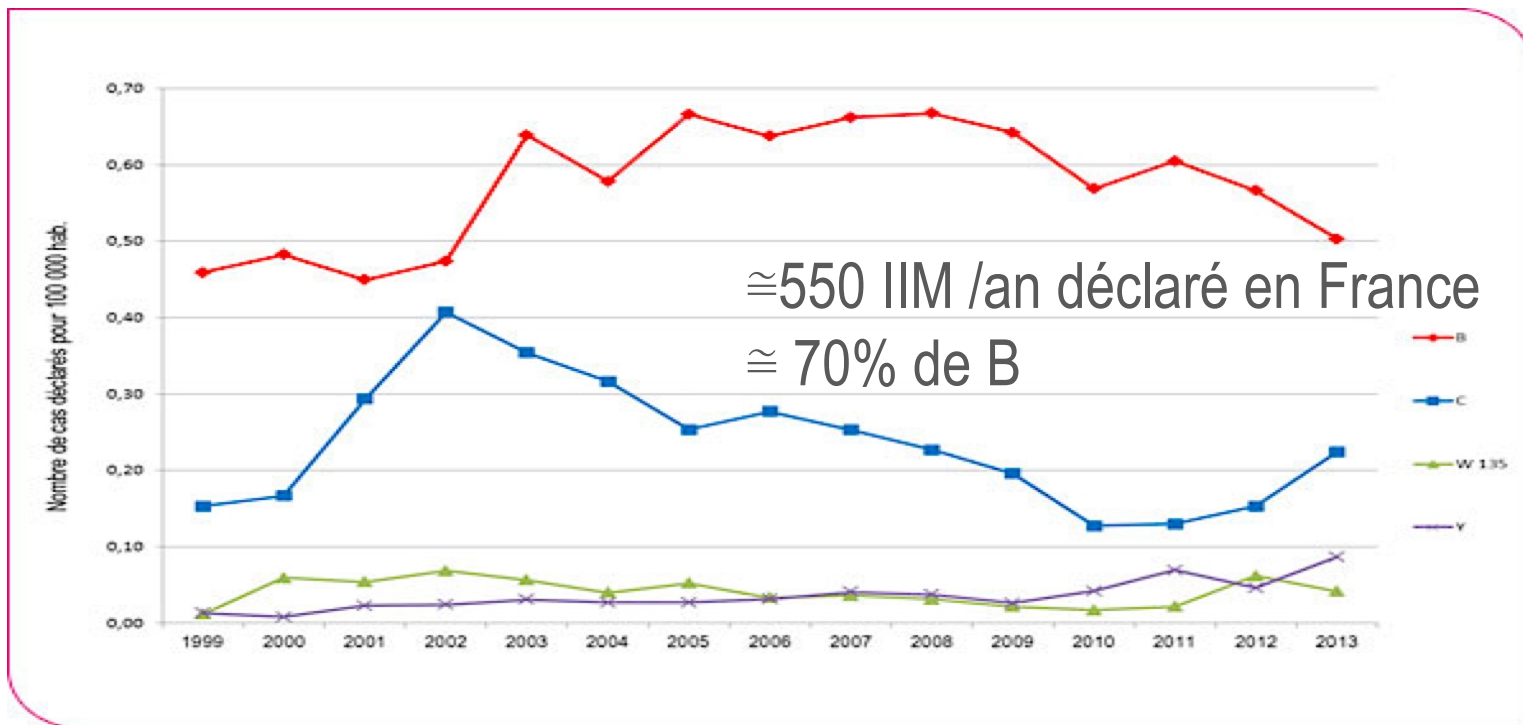
Méningocoque : épidémiologie



< 2 ans en GB



Méningocoque : épidémiologie



BEXSERO: 4CMenB AMM en 2013



fHbp: factor H binding protein

Se lie au facteur H
Qui permet bactérie de survivre dans le sang



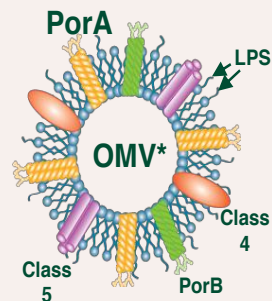
NHBA: neisseria heparin-binding antigen

Se lie à héparine
Favorise survie bactérie dans le sang
Présent ds toutes les souches



NadA: neisserial adhesin A

Favorise adhésion et Invasion ds cellules épithéliales
Rôle colonisation



NZ PorA P1.4: porin A

« Outer membrane vesicle » protein induit une réponse bactéricide

Bexsero®

- Depuis calendrier vaccinal 2014 Recommandé en France pour les populations à risque... Et épidémies
- Pas recommandé en routine
 - Degré d'efficacité ?
 - Durée de protection ?
 - Tolérance ?
 - Effet de groupe ?

Bexsero®

- « Nouveautés! »
- Changement du RCP : Rappel à 12-15 mois et non plus lors de la 2^{ème} année
- Prise en charge par des mutuelles (ex: AXA...)
- Remboursement pou les populations à risque (89€ la dose)
- Pas recommandé en routine
 - Degré d'efficacité ?
 - Durée de protection ?
 - Tolérance ?
 - Effet de groupe ?

Degré d'efficacité : données anglaises

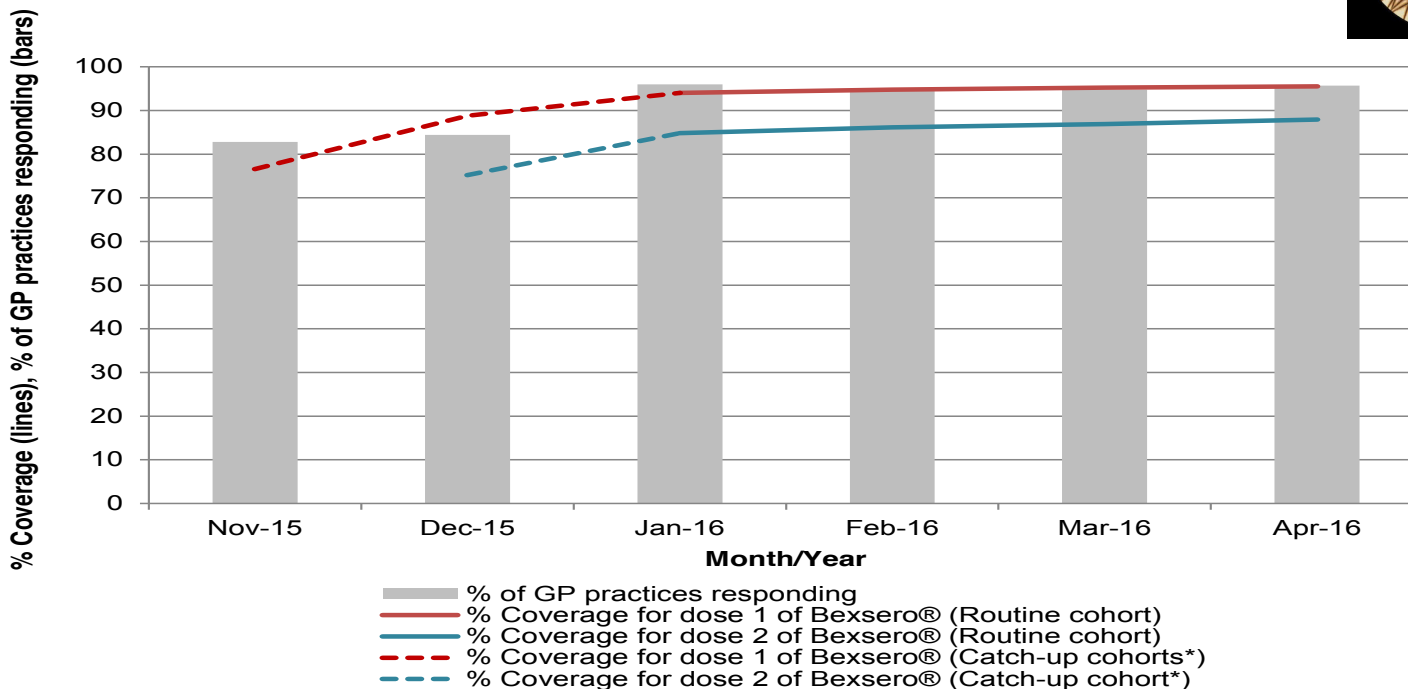
Schéma :

2- 4-12 mois
(2+1)

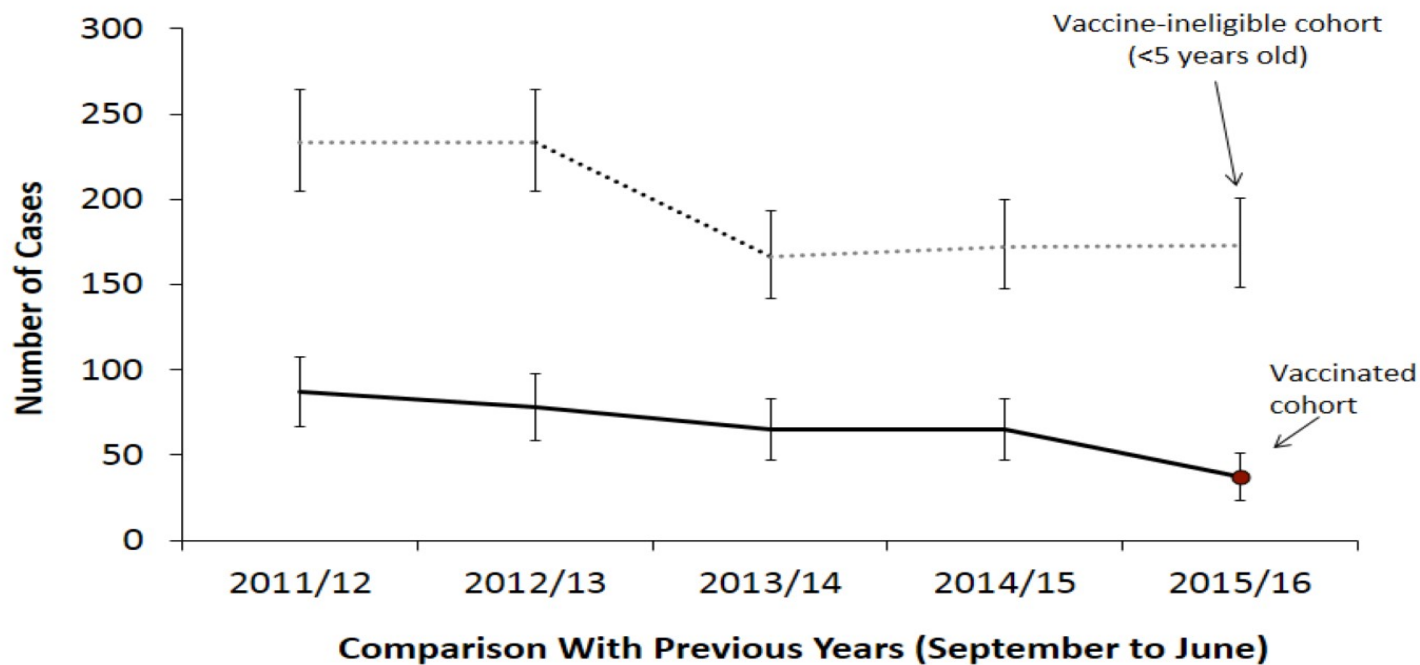
≠ AMM

Study	Schedule	44/76 fHBP	5/99 NadA	NZ 98/254 OMV
Findlow (≥1:4 hSBA)	2, 4, 6 m After third dose	95% (30)	95% (126)	85% (19)
	2, 4 m After second dose	87% (28)	100% (104)	74% (6.6)

CV Anglaise 2 doses : 87%
1 dose : 95,5%



Effect of 4CMenB on MenB IMD in the United Kingdom



Degré d'efficacité : données anglaises

Doses	Cas Vaccinés / total	CV moyenne	Effectivness
2+0	9/13	92.9 %	82.9% (24.1 à 95.2%)

- IC large mais
- VE encourageante +++ après seulement 2 doses
- Basé sur 88% couverture des souches VE 94% sur SVT

Durée de persistance des anticorps

- Épidémie à l'université de Princeton
 - N = 499 /2 doses
 - Dosage 8 semaines après 2^{ème} dose



N Engl J Med 375;3 July 21, 2016

Durée de persistance des anticorps



Characteristic	Two Doses (N=499)	One Dose (N=17)	No Vaccination (N=19)
hSBA ≥ 4			
No. of participants	330	10	4
% (95% CI)	66.1 (61.8–70.3)	58.8 (32.9–81.6)	21.1 (6.1–45.6)
GMT (95% CI)	7.6 (6.7–8.5)	5.4 (2.5–11.7)	2.8 (2.3–3.5)

Durée de persistance des anticorps



Characteristic	Two Doses (N=499)	One Dose (N=17)	No Vaccination
hSBA ≥4	7.6 (6.7–8.5)	5.4 (2.5–11.7)	2.8 (2.3–3.5)
Ac hSBA détectable	21.1 (6.1–45.6)	32.9–81.6	

33,9% des vaccinés n'ont pas de réponse Ac hSBA détectable

Même si pas de nouveau cas chez les vaccinés

Durée de persistance des anticorps < 2 ans

Schéma 2- 4 -6 mois



HbsA > 5	FHbp	NadA	PorA
À 12 mois avant rappel	81%	99%	22%
Après rappel	93 – 100%		
12 mois après rappel	62%	97%	17%

T. Vesikari et al. / Vaccine 33 (2015) 3850–3858

Durée de persistance des anticorps < 2 ans



Taux protecteur à 60 mois	Souche mismatched	Souche vT
2-4-6 mois -12 mois - 40 mois (n = 16)	13 - 80%	44 - 88%
12 - 40 - 42 mois (n = 5)	60 -100%	80 - 100%
40 - 42 mois (n = 29)	41 - 81%	31 - 100%

Tolérance : données épidémies Canada



- Expérience Québécoise
 - Entre le 5 mai et le 17 juin 2014
 - Région du Saguenay–Lac-Saint-Jean
 - ≈ 57 000 enfants et ado (< 20 ANS)
 - ≈ 44.000 vaccinés (77% !!!)
 - ≈ 4500 < 2 ans
 - ≈ 8400 2-4 ans
 - Surveillance active des EI pour 1/4 d'entre eux, et passive pour le reste
- Université Canada
 - Vaccin 84,7% 1 dose (n = 2967 / 3500)
70% 2 doses (n = 2456 / 3500)
 - 33.0% (987 / 2967) 1 dose
 - 18.7% (459 / 2456) 2 doses 1
 - 12% (63 / 533) contrôle non vacciné
 - questionnaire effet secondaires .
 - 20 – 29 ans +++

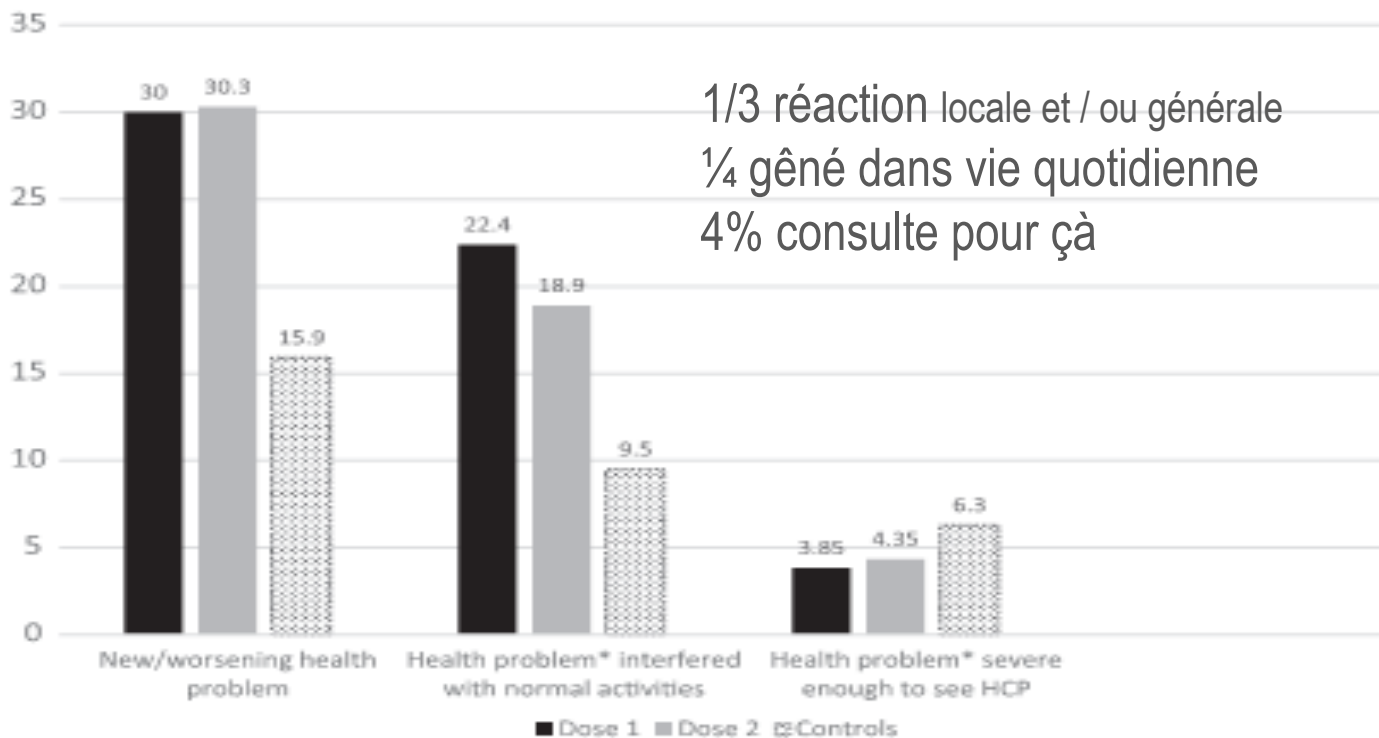
•Langley Vaccine 34 (2016) 4046–4049

Fièvre chez le nourrisson

- Réactogénicité attendue chez le nourrisson ds 24H mais :
- Tolérance améliorée par paracétamol (3 doses)

	2-11 mois	12-23 mois	2-4 ans
	N = 746	N = 811	N = 2 459
Fièvre (début au j 1 ou j 2)	112 (15 %)	110 (14 %)	296 (12 %)
T° maximale			
< 39 °C (%)	61 (54 %)	51 (46 %)	87 (29 %)
39-40,4 °C (%)	29 (26 %)	35 (32 %)	87 (29 %)
≥ 40,5 °C (%)	1 (< 1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Non mesurée	21 (19 %)	24 (22 %)	120 (41 %)
Fièvre (début au j 1 ou j 2)			
Avec prophylaxie	102 (14 %)	96 (13 %)	213 (11 %)
Sans prophylaxie	10 (31 %)	14 (23 %)	83 (19 %)
T° maximale (moyenne) en °C			
Avec prophylaxie	38,8	38,9	38,9
Sans prophylaxie	38,6	38,5	38,9

Tolérance chez les plus grands



Tolérance

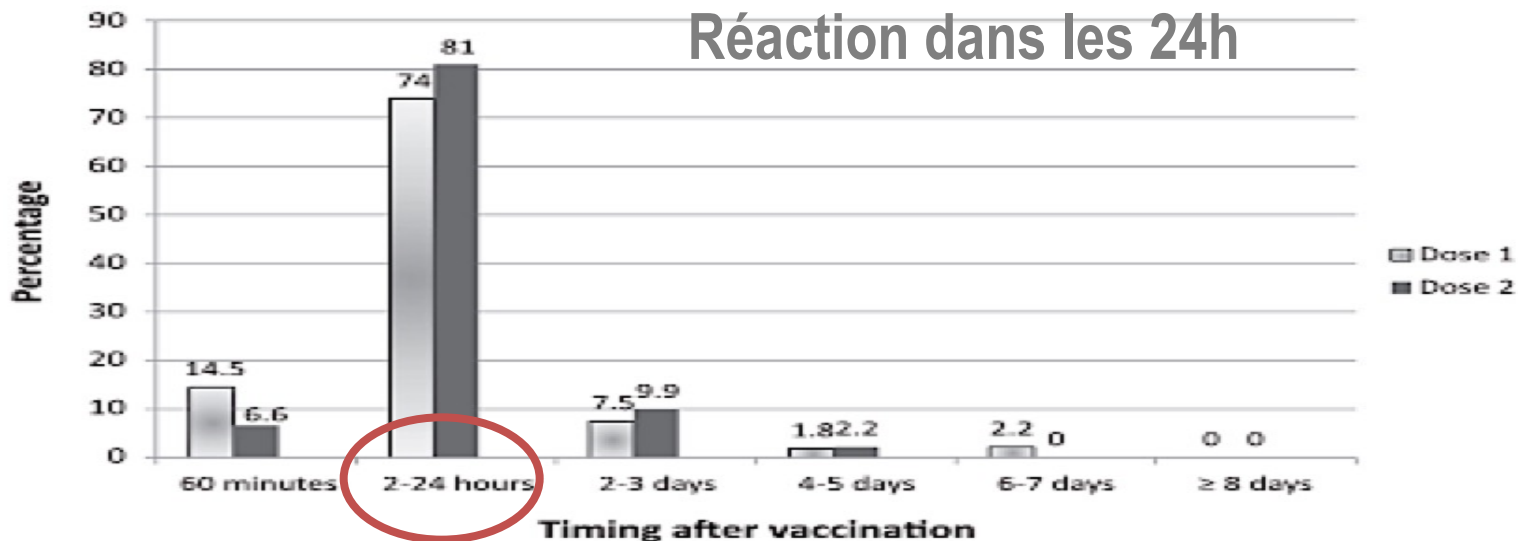


Fig. 3. Timing of health events following immunization.

Et les plus importants rapportés

- Maladie de Kawasaki n = 0
- Convulsions fébriles n= 2
- Arthralgies n = 5
- **Absentéisme 3 à 4%**

99 % ont indiqué leur intention probable ou certaine de recevoir la prochaine dose de vaccin

Tolérance

pas encore de données anglaises “précises”



*never complain
never explain*

« the vaccine appeared to be well tolerated »
chez les nourrissons < 1 an

Première étude de portage avant l'AMM

L'objectif principal était:

- **L'évaluation du portage individuel** de souches de Men virulentes un mois après la primo vaccination (2 doses pour Bexsero, 1 dose pour Menveo)



Cet objectif n'a pas été atteint

- Mais sur l'année étudiée, un effet sur l'acquisition a été observé En particulier dans les populations à fort taux de transmission tels les **nouveaux étudiants, les fumeurs et les < 21 ans**

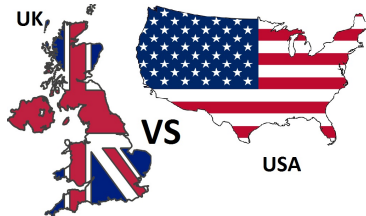
Effet de groupe : données anglaises

- GB: « effectiveness » des vaccins méningo B sur portage
- 2 100 prélèvements portages en cours de séquençage pour savoir si « vaccine type »
- Taux de portage très bas chez < 2 ans
peu d'impact attendu



Bexsero®

- **Degré d'efficacité :**
 - Premières données anglaises d'efficacité en population réelle encourageantes
- **Durée de persistance des anticorps :**
 - Brève en terme d'immunogénicité
- **Tolérance**
 - Ressemble au « bon vieux » Tetracoq ?
- **Effet de groupe ?**



GB

- Pour une protection directe chez < 2ans
 - Doit être effective avant 5 mois
 - Continuer pendant 2^{ème} année
- Vaccination des adolescents
 - pt être + coût efficace
 - Mais impact incertain (effet sur portage? durée protection?)
 - Plus de 20 ans avant de voir un effet probant

USA

- Après 10 ans 2 doses pour population à risque (grade A)
- Et pour les 16 -23 ans pour protection court terme

Maintenant, proposerez-vous le Bexsero®



Plus souvent



De façon identique



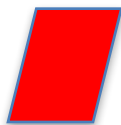
Moins souvent



NSP



Maintenant, à quel âge proposerez-vous cette vaccination



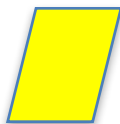
< 1 an



1 – 2 ans



Adolescent



A tout âge

