

Méningocoques et vaccins méningococciques

Face aux nouvelles situations épidémiologiques : les stratégies vaccinales en 2010, les espoirs raisonnables pour le vaccin « B »

Nicolas P

Unité du méningocoque, centre collaborateur OMS de référence et de recherche pour les méningocoques, Institut de recherche biomédicale des armées, Institut de médecine tropicale du Service de santé des armées, Marseille, France.

Med Trop 2010; **70** : 325-332

RÉSUMÉ • En 2010, la prise en charge vaccinale des infections invasives à méningocoques devient plus efficace. Après les premiers vaccins polysaccharidiques (PS) AC dans les années 70, puis tétravalent ACWY, en 2003 un vaccin trivalent ACW a suivi l'apparition des premières épidémies W135 en Afrique. Les vaccins PS conjugués utilisés plus récemment ont beaucoup d'avantages sur les vaccins PS, ils ont montré leur efficacité au Royaume Uni, où la vaccination de masse avec le vaccin C-conjugué a fait quasiment disparaître les méningites du groupe C. La mise en place fin 2010, du vaccin A conjugué MenAfriVac™ suscite beaucoup d'espoir, car il pourrait faire disparaître les épidémies de méningite du groupe A dans les pays de la ceinture africaine de la méningite. Le problème des méningites à méningocoques du groupe B n'est pas entièrement résolu : lorsqu'il s'agit de cibler une souche B impliquée dans une vague hyperendémique, on sait fabriquer un vaccin protéique à partir de la souche responsable. Les exemples de la Norvège et de la Nouvelle Zélande sont particulièrement démonstratifs. En Normandie, le vaccin norvégien a été utilisé car la souche responsable a la même porine A que la souche norvégienne. Malheureusement ces vaccins ne sont efficaces que contre la souche vis-à-vis de laquelle ils ont été fabriqués. Les recherches pour la prise en charge des méningocoques B impliqués dans l'endémo sporadicité semblent prometteuses, elles s'orientent vers l'utilisation d'un mélange de protéines de surface ciblant la majorité des souches. Cependant, Les méningocoques modifiant rapidement leurs antigènes protéiques de surface, le risque de perte d'efficacité de ces vaccins au cours du temps est possible.

MOTS-CLÉS • *Neisseria meningitidis*. Méningocoque. Vaccin méningococcique. Vaccin conjugué. Vaccin polysaccharidique.

VACCINAL STRATEGIES IN RESPONSE TO NEW EPIDEMIOLOGICAL CHALLENGES IN 2010. REASONABLE HOPE FOR A "B" VACCINE

ABSTRACT • In 2010, vaccines have achieved good effectiveness against invasive meningococcal infection. Development of monovalent and bivalent polysaccharide (PS) vaccines in the 70s and later of tetravalent PS vaccine (ACWY) was followed by development in 2003 of a trivalent ACW vaccine in response to the W135 or mixed A/W135 epidemics that appeared in Africa. More recently PS-conjugated vaccines have shown numerous advantages in comparison with PS vaccines. Mass vaccination campaigns with the C-conjugated vaccine have almost completely eradicated group C meningitis in the UK. It is hoped that introduction of the A-conjugated vaccine MenAfriVac™ in Africa at the end of year 2010 will end group A meningococcal epidemics in the meningitis belt. The problem of group B meningococcal meningitis has not been completely resolved. For the B strain that has been implicated in hyperendemic waves, a protein vaccine has been produced from outer membrane vesicles (OMV). Use of OMV vaccines achieved good results in Norway and recently in New Zealand. The Norwegian vaccine was also used in Normandy since the strain responsible for the Norman epidemic showed the same PorA as the Norwegian strain. In this regard, a major limitation for OMV vaccines is that they are effective only against the immuno-dominant porin A protein. Current efforts to develop a vaccine against group B meningococci causing sporadic cases are promising. Research is being focused on a blend of surface proteins targeting most of circulating isolates. Field tests will be carried out in the next years, but it is probable that the efficacy of these vaccines will be short-lived since meningococcal antigens vary over time.

KEY WORDS • *Neisseria meningitidis*. Meningococcus. Meningococcal. vaccine. Conjugated vaccine. Polysaccharide vaccine.

Les infections invasives à méningocoques se présentent sous des aspects épidémiologiques variés. Les épidémies, les vagues hyperendémiques, sont dues à l'émergence d'un « clone » ou complexe clonal de souches. L'endémo-sporadicité comme celle qui sévit en Europe ou en France montre une plus grande variabilité des souches responsables; variabilité des

sérogroupe et variabilité à l'intérieur de ces sérogroupe.

A partir des années 1970, les vaccins polysaccharidiques avec les 2 valences A et C ont permis de faire face aux épidémies du Brésil (A et C) et aux épidémies africaines (majoritairement du sérogroupe A). Les vaccins tétravalents (avec les valences A, C, W135 et Y) sont apparus

plus tard et en 2003, un vaccin trivalent ACW a été préparé pour l'Afrique. A la fin des années 90, les vaccins conjugués, C-conjugués, et récemment les tétravalents conjugués ont été mis sur le marché. Les vaccins C-conjugués ont plusieurs avantages sur les vaccins non-conjugués : ils peuvent être administrés dès l'âge de 2-3 mois, ont une durée d'action plus longue. Ils diminuent aussi le portage pharyngé des méningocoques C. Les vaccins tétravalents conjugués auront très probablement les mêmes propriétés. Pour contourner l'inef-

• Correspondance : nicolasp@imtssa.fr

• Article reçu le 31/05/2010, définitivement accepté le 21/07/2010.

ficacité des vaccins polysaccharidiques «B», on se sert d'autres composants bactériens, comme des protéines de la paroi. Ces types de vaccins ont été utilisés pour faire face à des vagues hyperendémiques comme au début des années 2000 en Nouvelle Zélande. Ces vaccins ont l'inconvénient d'être spécifique de la souche épidémique. Des vaccins protéiques recombinants et / ou obtenus grâce à la vaccinologie inverse, comprenant plusieurs antigènes pourraient être mis sur le marché dans un futur proche et être efficaces contre la plupart des souches du sérotype B responsables des cas endémo-sporadiques.

L'objectif de cette revue est de faire le point sur l'ensemble des vaccins méningococciques disponibles en 2010 et leur utilisation adaptée aux données épidémiologiques. L'objectif est aussi de donner les résultats de l'emploi à grande échelle des vaccins C conjugués, et les espoirs mis dans le nouveau vaccin A conjugué en Afrique. Enfin les dernières propositions de la recherche pour la mise au point de vaccins « B » seront abordées.

Caractérisation des méningocoques impliqués dans les différents aspects épidémiologiques

La détermination du sérotype est réalisée dans la plupart des laboratoires de biologie, la caractérisation complète est réalisée au niveau des laboratoires de référence nationaux *Neisseria* ou les Centres Collaborateurs de l'OMS. La caractérisation recommandée par l'*European Monitoring Group on Meningococci* (EMGM <http://neisseria.org/>) est donnée dans l'exemple suivant C: P1.5, 2-1: F5-4: ST-11 (cc11). C désigne le sérotype; le sérotype est déterminé par le polysaccharide capsulaire (PS) dont la structure biochimique permet de caractériser 12 sérotypes parmi lesquels 6 (A, B, C, W135, X et Y) sont impliqués dans la quasi totalité des cas de méningite à méningocoques dans le monde. P1. désigne le sous-type et la porine A (PorA). Les 2 épitopes correspondent aux régions variables VR1 et VR2 du gène *PorA*; ils fournissent la double caractérisation qui est réalisée grâce à des anticorps monoclonaux qui se fixent sur la protéine, ou par séquençage d'une partie du gène. Dans l'exemple, VR1 est 5 et VR2 est 2, 2-1 correspond au peptide identifié numéro 1. Au 20 juillet 2010, 67 séquences peptidiques différentes ont été caractérisées

au niveau de P1.2 : 2, et 2-1 à 2-66, ce qui souligne la grande variabilité de ces 2 régions. F, correspond à FetA (*ferric enterobactin binding protein A*), c'est une protéine de membrane externe qui est capable d'utiliser l'entérobactine comme seule source de fer. La séquence du gène correspondant n'est pas encore réalisée de façon systématique par les centres de référence européens.

La caractérisation de la porine B est encore utilisée comme dans la formule W135:2a:P1.5,2, où 2a caractérise PorB, elle devrait être abandonnée progressivement.

Les séquences de 7 loci de gènes de ménage définissent le séquence-type (ST) de la souche. Dans l'exemple, il s'agit du ST-11 et du complexe clonal 11. Devant l'augmentation très importante du nombre de STs au fil du temps, (8439 STs différents en juillet 2010), les STs proches sont groupés en 43 complexes clonaux dont le nombre est plus restreint, ils sont plus démonstratifs sur le plan épidémiologique et permettent de suivre les méningocoques sur le long terme.

Les différents aspects épidémiologiques

De façon schématique, les infections à méningocoques donnent un fond d'endémo-sporadicité de niveau plus ou moins élevé sur lequel peuvent émerger des poussées épidémiques. Alors que l'endémo-sporadicité est caractérisée par la variabilité des souches co-circulantes, les poussées épidémiques sont dues à l'émergence d'un clone de souches de même phénotype et de même génotype (1).

L'**endémo-sporadicité** est l'aspect épidémiologique que connaissent la plupart des pays : l'Europe, les USA par exemple, avec des cas permanents tout au long de l'année, la plupart n'étant pas liés entre eux. La répartition des sérotypes varie selon les pays considérés : en France par exemple, 2/3 des méningites à méningocoques sont du sérotype B, et 1/4 du sérotype C (2). Aux USA, les 3 sérotypes B, C et Y se partagent 1/3 des cas chacun. Dans ce mode, les souches du sérotype B sont polyclonales, montrant une grande variabilité antigénique des protéines de membrane externe (OMP). Les souches C sont aussi polyclonales, mais leur PS est unique et immunogène. Malgré cette polyclonalité, on constate tout de même la présence de complexe clonaux prédominants, ce sont en

France les cc41/44, cc11, cc32, cc269 pour lesquels les PorA sont relativement stables (2).

Les épidémies montrent l'émergence d'un « clone », souche épidémique qu'il est indispensable de caractériser. Plusieurs modes sont remarquables :

Les vagues hyperendémiques ont un début progressif et persistent plusieurs années, voire dizaines d'années. Elles sont dues à l'émergence d'une souche du sérotype B, montrant des caractéristiques relativement stables de la porine A et du complexe clonal. Ce sont des souches B:15:P1.7,16 avec la porine P1.7,16 du complexe ST-32 (cc32) qui ont été responsables de la vague hyperendémique en Norvège dans les années 75-90 (3,4). Actuellement c'est une souche très proche B:14:P1.7,16 avec la même porine (P1.7,16) qui sévit en Normandie dans les départements de la Seine Maritime et de la Somme (2), <http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/default.htm>. En Nouvelle Zélande c'est une souche différente B:4:P1.7-2,4 du complexe ST-41/44 (cc41/44) qui a émergé à la fin des années 90 (5). Des vagues hyperendémiques ont aussi touché le Chili, le Brésil et Cuba.

Les épidémies sont plus explosives et durent moins longtemps. Elles sont dues à l'émergence de souches des sérotypes A, C, W135 plus rarement X. En Afrique sahélienne, dans la ceinture de la méningite de Lapeyssonnie (6), de nombreux cas de méningite à méningocoques surviennent tous les ans durant la saison sèche entre janvier et mai. Tous les 5 à 10 ans d'importantes épidémies donnent plusieurs dizaines de milliers de cas. Elles touchent les enfants, les adolescents et les adultes jeunes, et sont dues surtout à des méningocoques du sérotype A, plus rarement W135 et occasionnellement du sérotype X, (7-12). Au Royaume Uni, à la fin des années 90, des souches du sérotype C ont été responsables d'une augmentation importante du nombre des cas. Ces épidémies montrent l'émergence d'un clone particulier comme A:4:P1.9 du complexe ST-5 (cc5) ou W135:2a:P1.5,2 du complexe ST-11 (cc11) en Afrique, X ST-181 au Niger (13,14) ou C:2a:P1.5,2 du complexe ST-11 (cc11) au Royaume Uni. Lors des pèlerinages de la Mecque plusieurs épidémies ont éclaté. Celle de 1987, due à des méningocoques A ST-5 (cc5), a concerné 1 841 cas; celle de 2000 (253 cas), mixte, montra au début des méningocoques A, puis W135 ST-11 (cc11) (15). Ces méningocoques W135 ont

été à l'origine d'une épidémie mondiale au retour chez les pèlerins et leur entourage en particulier au Royaume Uni (45 cas) (16) et en France (27 cas) (17, 18) qui ont été les 2 pays les plus touchés.

Les armées cumulent de nombreux facteurs de risque, elles ont toujours été soucieuses de la lutte contre les IIM et ont été les premières à introduire les vaccins méningococciques pour protéger les militaires. Au total, si les épidémies africaines et les vagues hyperendémiques sont aisées à définir, il n'est pas toujours simple de classer certains aspects épidémiologiques. Au Royaume Uni par exemple l'augmentation importante du nombre de cas d'IIM du sérotype C à la fin des années 90, pourrait être une épidémie ou l'accentuation cyclique des cas endémo-sporadiques, le terme de vague hyperendémique devant être réservé à l'aspect particulier dû à des méningocoques du sérotype B. L'essentiel est de savoir à qui l'on a affaire et de dénombrer les cas afin d'intervenir si on estime que le poids de ces méningites est insupportable au plan de la santé publique.

L'immunité naturelle vis-à-vis des méningocoques (19)

Après l'acquisition d'un méningocoque au niveau pharyngé, l'éventualité d'une IIM dépend essentiellement (i) de la virulence du méningocoque et (ii) du système de défense de l'hôte.

Nous avons vu ci-dessus que certains sérotypes et certains génotypes de méningocoque étaient plus invasifs, plus virulents et responsables d'une part importante des IIM. Pour organiser sa défense, l'hôte fait intervenir 2 éléments indispensables : le complément et les anticorps sériques : l'activation de la cascade du complément est essentielle dans la défense contre les méningocoques. Le complément a une action directe cytotolytique de l'agent bactérien, ou est un ligand des monocytes / macrophages, favorisant la phagocytose ou l'opsonisation. L'activation de la voie classique du complément peut se faire grâce aux anticorps fixés sur la bactérie, à la protéine C réactive qui se fixe sur les PS microbiens et / ou les protéines liant le mannose qui se fixent sur la paroi bactérienne et activent la voie lectine complément. La voie alterne d'activation du complément sert de boucle d'amplification pour les 2 voies classique et alterne. L'ensemble aboutissant à l'activation du C3

; Le dépôt de C3b sur la paroi sert de ligand pour l'opsonisation ; le clivage de C5 par C3 et puis son association avec les facteurs terminaux C6789 aboutit au complexe d'attaque membranaire qui détruit la bactérie par cytolysse grâce à la formation d'un canal transmembranaire.

En l'absence d'anticorps sériques, les méningocoques B ou C sont relativement résistants à la destruction par le complément. En présence d'anticorps dirigés contre la bactérie, la voie classique est activée et devient plus efficace. L'observation de cas d'infections invasives à méningocoques récidivantes chez les malades avec des déficiences en composés tardifs du complément montrent l'importance de l'activité bactéricide du sérum (SBA) dans la protection (19). Ces composés tardifs sont indispensables à la formation du complexe d'attaque membranaire.

La relation entre l'activité bactéricide du sérum (SBA) et la protection contre les méningocoques a été démontrée par Goldschneider en 1969 (20). Le pic d'incidence des IIM entre 1 mois et 24 mois correspondait en miroir au creux de l'activité bactéricide du sérum de cette classe d'âge. De la même façon il a montré chez les recrues que seuls 5,6 % des malades avec une IIM avaient un SBA capable de lyser la souche homologue contre 82,2 % des témoins non malades (20).

L'immunité induite par les vaccins méningococciques

Les polysaccharides A, C, W135 et Y agissent comme des macromolécules sur le récepteur des lymphocytes B, lequel sans intervention des lymphocytes T, produit des IgM et IgG2. Dans ce cas, le pool des lymphocytes mémoire est limité (21); une revaccination trop précoce peut entraîner une réponse anticorps et bactéricide diminuées contrairement à ce qui est trop souvent admis (22). Si le polysaccharide est couplé à une protéine, il y a participation des lymphocytes T helpers, fabrication d'IgG1 et IgG2 et mise en réserve de lymphocytes mémoires avec un effet rappel lors des revaccinations (21). Certaines protéines de surface méningococciques sont aussi des antigènes capables d'entraîner une réponse immunitaire. La réponse vis-à-vis de PorA (P1 = sous-type) est particulièrement recherchée car elle est bactéricide. Les lipooligosaccharides (LOS = LPS) modifiés afin d'être non toxiques, pourraient aussi être utilisés comme vaccins.

Comment mesurer la protection induite par les vaccins ?

L'efficacité vaccinale (EV) qui compare le nombre de cas chez les vaccinés au nombre de cas chez les non vaccinés a été mesurée sur le terrain au Burkina Faso (23). L'efficacité globale du vaccin polysaccharidique AC était de 89 % un an après la vaccination ; elle chutait à 57 % au bout de 3 ans chez les vaccinés à l'âge de quatre ans et plus, et à 7 % seulement chez les jeunes enfants vaccinés avant l'âge 4 ans. Nous l'avons aussi mesurée en 1992 lors d'une épidémie de méningite à méningocoques du sérotype A en RCA (24), l'EV globale était de 94 % dans la ville de Bozoum lors d'une enquête réalisée dans le mois qui a suivi la campagne de vaccination. En Angleterre après l'introduction de la vaccination par le vaccin C-conjugué en 1999, l'efficacité vaccinale en 2001 était de 91,5 % chez les enfants recevant 3 doses de vaccins et 89,3 % chez les adolescents recevant une seule dose (25). En raison d'un faible nombre de cas d'IIM, lors de la mise en place de nouveaux vaccins, l'EV est très difficile à mesurer, aussi la mesure de l'activité bactéricide du sérum (Serum Bactericidal Activity = SBA) est-elle devenue l'analyse de référence pour prouver l'efficacité des vaccins (26). Cette mesure est difficile à réaliser, coûteuse ; elle est aussi dangereuse et doit être effectuée dans de bonnes conditions de sécurité microbiologique par des techniciens vaccinés. Le principe : on réalise une dilution du sérum à tester qu'on fait agir avec du complément humain sur des bactéries viables. La dilution limite est celle qui entraîne une diminution de 50 % de la viabilité des souches après une incubation à 37°C pendant une heure. Actuellement une dilution $\geq 1/4$ est considérée comme protectrice. Le complément de lapin est plus aisé à obtenir et moins coûteux, mais les valeurs de bactéricidie obtenues sont très supérieures à celles trouvées avec du complément humain, souvent voisine du 1/128 (de façon schématique, une valeur au 1/4 avec du complément humain sera au 1/128 avec du complément de lapin). Dans les publications récentes lorsque le vaccin C conjugué est utilisé, on considère qu'une bactéricidie $\geq 1/8$ avec du complément de lapin, est corrélée à une efficacité vaccinale. Les valeurs obtenues par d'autres méthodes, techniques ELISA, poids des immunoglobulines spécifiques ne sont qu'indicatives, elles sont peu utilisées par les fabricants de vaccins, même si des corrélations sont toujours recherchées.

Tableau 1. Les vaccins polysaccharidiques commercialisés.

Vaccin	Fabricant	Valences du vaccin	Commentaires
Mencevax®	GSK	ACWY	
Vaccin méningococcique A+C Polysidique®	Sanofi Pasteur MSD	AC	
AC vax®	GSK	AC	
Trivalent ACW vaccine®	GSK	ACW	Réservé épidémies africaines W135 ou mixte A/W135

Les vaccins méningococciques

Les vaccins méningococciques sont fabriqués à partir des différents composants des bactéries :

Les vaccins polysaccharidiques

- Les polysaccharides sont des polymères de sucre qui composent la capsule entourant la bactérie. Les différents sucres, leurs agencements, leurs liaisons, sont à l'origine de la détermination du séro-groupe. C'est Gottshlich qui a extrait le premier les polysaccharides grâce au Cetavlon® et après purification a obtenu des PS de hauts poids moléculaires qui permettront de réaliser les premiers vaccins (27).

- Des vaccins polysaccharidiques A, C, W135 et Y sont ainsi disponibles, malheureusement en raison d'analogies structurales avec des PS qui servent de liaisons entre des cellules nerveuses embryonnaires, le PS B est peu immunogène (28), son utilisation comme vaccin laisse toujours planer le risque de l'apparition d'encéphalites autoimmunes. C'est pour cette raison qu'un vaccin polysaccharidique « B » ne sera jamais mis sur le marché. Dans un travail récent, le CERMES a montré que le polysaccharide X semblait être à l'origine d'une réponse immunitaire chez les malades, mais à ce jour, aucun vaccin PS X n'a été testé (29). Les vaccins polysaccharidiques sont dits T indépendants car ils ne font pas intervenir l'immunité T, la protection est obtenue en 7 à 10 jours, et dure 3-4 ans chez l'adulte. La réponse est insuffisante avant l'âge de 2-3 ans; l'efficacité passant de 100% à 7% en trois ans chez les enfants vaccinés avant 4 ans (23), c'est pour

cette raison qu'on recommandait de vacciner après 24 mois lorsqu'on utilisait des vaccins polysaccharidiques. Peu ou pas ou momentanément efficaces sur le portage pharyngé, ils ne donnent pas d'effet rappel (*booster*) lors des revaccinations; au contraire, puisque des vaccinations répétées et trop rapprochées avec du PSC et du PSA sont responsables de phénomènes de tolérance avec une diminution de la réponse anticorps après une deuxième vaccination, qui devient inférieure à celle obtenue avec une vaccination unique (22,30). Mises à part quelques variations sur des groupements hydroxyles, les polysaccharides sont stables, le choix des souches vaccinales se fait vers des souches produisant du PS en quantité importante et vers des PS hydroxylés qui induisent la formation d'anticorps bactéricides vis à vis de souches hydroxylées et non hydroxylées. Les vaccins polysaccharidiques commercialisés sont indiqués dans le tableau 1.

- Les polysaccharides des vaccins conjugués sont liés soit à une toxine diphtérique inactivée par le formol, soit à du CRM197 (toxine diphtérique atoxique par mutation d'un acide aminé), soit à de la toxine tétanique inactivée (tableau 2). La présence d'une protéine modifie la réponse immunitaire du sujet vacciné car elle met en œuvre l'immunité T, des lymphocytes mémoire, et donne une réponse anamnétique lors de revaccinations (21). Ils peuvent être administrés dès l'âge de 2 mois, donnent une immunité au moins égale à cinq ans (31). Le vaccin C-conjugué a une activité prouvée sur le portage pharyngé des méningocoques du séro-groupe C (32) et une activité de cohorte (protection des sujets non vaccinés) (25, 33). Après les vaccins C-conjugués, le premier tétravalent (ACWY)

Tableau 2. Les vaccins polysaccharidiques conjugués commercialisés associent les polysaccharides à des protéines tétaniques, diphtériques ou au CRM197.

Vaccin	Fabricant	Valence et type de conjugaison	Commentaires
Meningitec®	Wyeth	C-CRM197	
Menjugatekit®	Novartis	C-CRM197	
Neisvac®	Baxter	C-anatoxine T	
Meninvect®	Sanofi Pasteur MSD	C-CRM197	
Menactra®	Sanofi Pasteur MSD	ACWY-toxine diphtérique	
Menveo®	Novartis Vaccine	ACWY-CRM197	
MenAfriVac®	Serum Institute of India	A-CRM197	Réservé Afrique à partir de 2010-2011

conjugué à de l'anatoxine diphtérique a été le Menactra® (Sanofi Pasteur MSD), et tout récemment un vaccin tétravalent conjugué au CRM 197 (Menveo® Novartis) a donné d'excellents résultats sur le plan immunologique et des réactions analogues à celles observées avec le Menactra®. Il vient d'obtenir l'approbation de l'*US Food and Drug Administration* en février 2010 pour la vaccination des 11-55 ans comme le Menactra®. L'agence européenne du médicament vient d'autoriser la mise sur le marché du Menveo®, ce vaccin s'adressant aux patients de plus de 11 ans, est disponible en France depuis le 26 mai 2010. Le MenAfriVac®, vaccin A conjugué fabriqué en Inde par le *Serum Institute of India*, devrait être mis en place dans les pays de la ceinture africaine de la méningite fin 2010.

Les vaccins non polysaccharidiques : vaccins OMV (34)

Ce sont des vaccins fabriqués à partir des vésicules de membrane externe (OMV = outer membran vesicle) obtenues par la culture en milieu liquide de la souche épidémique ou bien des vaccins recombinants (voir infra). Ces OMV conservent intacts les antigènes de surface et leur conformation, permettant une bonne présentation des antigènes. Après différentes étapes de concentration, purification, de réduction du LPS, et d'absorption sur de l'hydroxyde d'alumine qui sert d'adjuvant, on obtient des vaccins de formulation complexe qui comprennent plusieurs protéines de la paroi dont (PorA, PorB, réduction modifiable Protein = RmpM, OpcA invasif et des protéines régulées par le fer) (34). L'immunisation s'appuie sur l'antigène immunodominant PorA, ou OMP1 ou de sous-type. Le vaccin MenBvac® fabriqué par le *National Institute of Public Health* (NIPH, Oslo Norvège) a été utilisé en Norvège vis-à-vis de la souche B:15:P1.7,16 et en France en Normandie vis-à-vis de la souche B:14:P1.7,16. En Nouvelle Zélande le vaccin (MeNZB™) fabriqué en collaboration entre le NIPH et Novartis a été utilisé pour contrer la souche B:4:P1.7-2, 4 (34).

Malheureusement, ces vaccins ne sont efficaces que contre les souches ayant la même PorA. L'expérience acquise permettrait d'envisager la fabrication de vaccins adaptés à d'autres souches responsables de vagues hyperendémiques, mais cela nécessiterait la vérification de l'innocuité et de l'immunogénicité avant de lancer une campagne de vaccination.

Mise en œuvre et résultats des vaccinations méningococciques, les nouvelles stratégies

La surveillance épidémiologique et au niveau du laboratoire de référence est essentielle. Il faut « classer » les cas dans les différents aspects épidémiologiques ; le sérotype, le type, le séquence-type identifiant le ou les responsables. La détermination du sérotype permet la mise en œuvre rapide d'un vaccin polysaccharidique (conjugué ou non conjugué) s'il existe.

• *Lors des épidémies*, ce sont des vaccinations réactives où les vaccins polysaccharidiques AC ont été utilisés avec succès. La première grande campagne de vaccination avec le vaccin AC s'est déroulée au Brésil en 1974-1975 où 90 millions de personnes ont été vaccinées en 10 mois. La préparation d'une telle quantité de vaccins a été réalisée grâce à un effort très important de l'Institut Mérieux (35). En Afrique sahélienne, la surveillance épidémiologique permet de définir des seuils d'alerte (5 cas par semaine pour 100 000 h) et des seuils épidémiques (≥ 10 cas par semaine pour 100 000 h) et de mettre en place des campagnes de vaccination. Le groupage permet de choisir le vaccin PS adapté : soit vaccin AC s'il s'agit de méningocoques A, soit le vaccin trivalent ACW en cas d'épidémie W135 ou mixte A/W135. Il s'agit de vaccinations qui ciblent la population la plus exposée entre 2 et 30 ans dans les districts en épidémie et les districts en alerte limitrophes. Faisant suite à l'importante épidémie W135 au Burkina Faso de 2002, le nouveau vaccin trivalent ACW a été proposé par GSK, il a obtenu rapidement une autorisation en Belgique en janvier 2003 pour son utilisation dans le cadre des épidémies africaines. En raison du faible stock mondial de vaccin trivalent (3-6 millions de doses environ), une stratégie dans le choix du vaccin a été mise en place par l'OMS et l'International Coordinating Group (ICG). L'ICG centralise les informations sur les épidémies de méningite à méningocoques et coordonne la livraison des vaccins. Cela afin de gérer un stock relativement faible (15 millions de doses en stock d'urgence) au niveau mondial. Devant cette pénurie de vaccins, Epicentre a réalisé une étude qui a montré que le fractionnement des vaccins pouvait aussi donner une bonne réponse immunitaire. Il n'y avait pas d'infériorité de la réponse vis-à-vis des sérotypes A et W135, lorsqu'on utilisait le vaccin dilué au 1/5 (36). Cette stratégie n'a pas encore été utilisée en situation, mais les acteurs de ter-

rain pourraient être amenés à diluer le vaccin s'ils devaient faire face à des épidémies comme celles de 1995-1996.

Les épidémies en France sont définies par la survenue dans une communauté de 3 cas ou plus non reliés entre eux, dus à des souches identiques, sur une période de 3 mois et donnant un taux de 10 cas pour 100 000 h. Les vaccins PS AC, ACWY sont utilisés, s'il s'agit d'un sérotype C, le vaccin C-conjugué peut être administré dès l'âge de 2 mois.

• *Lors des vagues hyperendémiques*, les vaccins protéiques (OMV) adaptés où la protéine PorA représente l'antigène dominant sont utilisés. Ces nouvelles stratégies vaccinales datent d'une vingtaine d'années environ, elles ont été réalisées en Norvège, au Chili, au Brésil, à Cuba, et récemment en Nouvelle Zélande et en Normandie. Pour chacune, un vaccin adapté à la souche responsable a été utilisé. Pour faire face à l'épidémie de Nouvelle Zélande, une importante campagne de vaccination avec le vaccin MenNZB™ a ciblé les moins de 20 ans selon le schéma 3 doses + un rappel. En 2007 la vague est contenue et l'arrêt de la campagne de vaccination a été décidé fin 2008. Les premiers résultats entre juillet 2004 et octobre 2006 montrent parmi les 187 cas de méningite : 158 chez les non vaccinés et 29 chez les vaccinés. Récemment le ministère de la santé néo-zélandais a estimé l'efficacité à 73 % pour toutes les classes d'âge, la campagne prévenant 137 cas et 4 décès (37).

En Normandie, le vaccin MenBvac®, a été utilisé pour la vaccination autour d'un cas de méningite dû à un méningocoque B:14:P1.7,16. En 2006 le Comité Technique des Vaccinations du Haut conseil de la santé publique (CTV/HCSP) recommandait une campagne de vaccination des 1-19 ans de l'ensemble du département. En raison de la difficulté à obtenir rapidement les doses nécessaires, la stratégie s'est adaptée au calendrier des livraisons. Le CTV recommande 3 doses et un rappel à 1 an pour les 1-5 ans ; 2 doses à 6 semaines et rappel à 6 mois pour les 6-19 ans. A la fin de 2008 la vaccination a été étendue aux enfants de 2 mois à un an et aux 20-24 ans. L'extension des cas de méningite vers le département de la Somme a fait recommander la vaccination aux cantons où l'incidence augmente (voir le site de l'Institut de Veille Sanitaire pour des informations complémentaires). Les données récentes montrent l'absence de foyer dans les zones ciblées par la vaccination, mais l'efficacité vaccinale n'est pas encore

connue en France. Elle était en Norvège de 87 % à 10 mois et de 57 % au bout de 2,5 années avec le même vaccin chez les adolescents de 12-16 ans. Le rôle de ce vaccin sur la transmission des souches virulentes et son effet sur le portage pharyngé n'a pas été étudié et n'est donc pas connu.

En fonction de l'importance du nombre de cas et des vaccins disponibles, des vaccinations systématiques pour prévenir les épidémies ou prendre en compte une partie des cas sporadiques sont recommandées. La prophylaxie adapte en permanence les stratégies en utilisant les nouveaux vaccins mis sur le marché, comme les vaccins conjugués qui sont un progrès indiscutable dans la prévention des IIM.

• *Aux USA*, les vaccins polysaccharidiques AC, puis ACWY puis ACWY conjugués ont été successivement mis en place dans les armées. L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommande la vaccination dès 11-12 ans avec le vaccin tétravalent conjugué Menactra® ou le Menveo® lors de la visite de préadolescence ou avant l'entrée en high-school à 15 ans, et de tous les nouveaux étudiants qui dorment dans des dortoirs (38). Les vaccins tétravalents sont aussi recommandés en cas de risque de méningite aux voyageurs, aux biologistes, aux militaires, à certains déficits immunitaires, et aux asplénies. Le Canada a une politique vaccinale très proche mais les modalités peuvent varier selon les provinces et leurs données épidémiologiques.

• *L'Arabie Saoudite*, à cause des risques épidémiques lors des pèlerinages à La Mecque et des 2 importantes épidémies récentes, rend obligatoire la vaccination par le vaccin PS tétravalent ACWY pour tous les pèlerins avant l'entrée sur le territoire.

• *Le Royaume Uni* depuis 1999, a mis en place une vaccination systématique des 1-25 ans avec le vaccin C conjugué (39). Cette campagne avec une couverture vaccinale > 80 %, a fait diminuer de façon spectaculaire le nombre de cas en Angleterre et au Pays de Galles : entre 1998/1999 avant la vaccination, il y avait 955 cas de méningite du sérotype C, en 2001/2002: 211 et entre 2005 et 2008 environ 30 cas par an. Cette vaccination a montré 86,7 % de réduction de l'incidence des infections du sérotype C dans le groupe cible entre 1999 et 2001 avec diminution des décès de 67 à 5, diminution de 66 % du portage des souches C chez les 15-17 ans, un an après la vaccination et une immunité de groupe chez les non vaccinés (diminution de 34 % chez les 9-14 ans à 61 % chez

les 15-17 ans). Par ailleurs les craintes d'augmentation du nombre de cas de méningite du sérotype B, de remplacement des souches du sérotype C par un autre sérotype ou de *switch* ne sont pas vérifiées à ce jour. La durée de protection est estimée à 5 ans pour l'instant (31, 33).

• *En Europe, l'Espagne, la Belgique, l'Irlande, la Suisse, l'Allemagne et les Pays Bas* ont adopté la vaccination systématique avec le vaccin C-conjugué.

• *En France*, en raison d'un nombre élevé de cas de méningite du sérotype C et de décès dans les armées au début des années 90, la vaccination systématique avec le vaccin PS AC de toutes les recrues est obligatoire depuis 1992 (40). L'émergence du sérotype W135 en Afrique et au Moyen Orient a fait choisir le vaccin tétravalent ACWY depuis 2005.

La prophylaxie des infections invasives à méningocoques en France recommande aussi la vaccination autour d'un cas.

En juin 2009 un avis du Haut conseil de la santé publique recommande pour la première fois la vaccination systématique des 12-18 mois avec un rattrapage pour une période transitoire des enfants, adolescents et jeunes adultes jusqu'à 24 ans révolus avec le vaccin C-conjugué. Ces vaccins viennent d'être admis au remboursement par la Sécurité Sociale en février 2010. L'objectif étant d'obtenir une immunité de groupe qui permette de protéger les vaccinés et, on l'espère, les enfants de moins de un an qui sont particulièrement vulnérables aux IIM. Le choix de ne pas vacciner les moins de 1 an avec le C-conjugué a été fait car c'est une période où les vaccins sont nombreux et il serait nécessaire de pratiquer 3 vaccinations.

• *En Afrique sahélienne*, les vaccinations préventives ne sont pas recommandées car les vaccins PS ne sont pas efficaces avant l'âge de 2 ans. Entre 2 et 5 ans ces vaccins ne donnent qu'une immunité à durée limitée (23), les revaccinations sont difficiles à mettre en place dans ces pays et si elles sont trop rapprochées, elles sont susceptibles de donner des réponses diminuées. Pour ces multiples raisons, l'OMS recommande la surveillance et la vaccination réactive de masse en cas d'épidémies (voir supra). Le *Meningitis Vaccine Project* (MVP), partenariat OMS et PATH (*Program for Appropriate Technology in Health*) financé par la fondation Bill et Melinda Gates a fait fabriquer le vaccin A conjugué MenAfriVac™ au prix de 0,5 \$ la dose par le *Serum Institute of India*. La Phase I a été réalisée en Inde, la Phase II

réalisée au Mali et en Gambie a montré que ce vaccin donnait des titres de bactéricidie 20 fois supérieurs à ceux donnés par le PS A chez des enfants de 1-2 ans (41). Ce nouveau vaccin a fait naître beaucoup d'espoir ; si les résultats sont analogues à ceux obtenus par le Royaume Uni avec le C-conjugué, il pourrait faire disparaître les épidémies de méningite du sérotype A dans les pays du Sahel. Il est planifié de vacciner l'ensemble des sujets de 1-29 ans des pays de la ceinture de la méningite grâce à 1 dose de vaccin. Les premiers pays vaccinés devraient être le Burkina Faso, le Niger et le Mali fin 2010. Cette campagne nécessitera 250 millions de doses et s'étalera sur plusieurs années.

La surveillance lors des campagnes de vaccination généralisées

Deux questions doivent toujours être posées lors des grandes campagnes de vaccination, elles nécessitent la mise en place d'une surveillance. La première concerne le remplacement éventuel des méningocoques du sérotype ciblé par le vaccin. La deuxième est celle du *switch*. Les méningocoques sont capables d'échanger le complexe de gènes synthétisant la capsule. Par exemple les méningocoques du cc11 particulièrement invasifs et épidémiogènes peuvent appartenir aux sérotypes C, W135 et B. Ainsi que se passera-t-il après les campagnes de masse comme celles qui vont être réalisées avec le vaccin A conjugué en Afrique ? Les facteurs favorisant les épidémies comme la saison sèche avec le vent Harmattan chargé de sable et de poussières reviendront tous les ans dans le Sahel, les médiocres conditions d'hygiène ne s'améliorent que très lentement. D'autres clones invasifs et épidémiogènes comme le W135 ST-11 du cc11 et dans une moindre mesure le X ST-181 sont toujours présents dans les pays de la ceinture, comme le montrent les épidémies récentes. Ils pourraient donc théoriquement remplacer les méningocoques A éliminés, le *switch* étant peu probable pour ce qui concerne le sérotype A. Il ne s'agit pas d'une spéculation en effet en 2002, la plus grande épidémie de W135 du cc11 a touché le Burkina Faso avec 12 000 cas déclarés (OMS). Lors de l'introduction du vaccin A-conjugué, la surveillance sera capitale, elle devra être épidémiologique et de laboratoire afin de détecter toute émergence, tout remplacement d'une souche par une autre. Lors de

campagnes de vaccination avec le vaccin C conjugué en Espagne qui ciblait des souches C du cc11, on a signalé l'apparition de quelques cas de souche B du cc11 (46), phénomène qui ne s'est pas amplifié les années suivantes (47). La bonne nouvelle vient du Royaume-Uni où la vaccination de masse par le C-conjugué entamée en 1999 montre 10 ans après, la quasi disparition des méningites C, sans augmentation du nombre des cas de méningite du sérotype B, sans remplacement, sans *switch*. On espère les mêmes résultats dans la ceinture africaine de la méningite.

Les vaccins manquants et les propositions raisonnables pour le futur

La protection vis-à-vis des souches endémo-sporadiques du sérotype B, est difficile puisqu'il faut faire face à des souches dont le PS est peu immunogène et polyclonales avec des protéines de surface variées. Fabriquer un vaccin polysaccharidique B, ou un PS B conjugué n'est pas envisageable sur le plan éthique car le risque d'apparition d'encéphalites auto immunes ne pourra pas être écarté. Pour lutter contre ces méningocoques du sérotype B, les démarches des chercheurs convergent vers l'utilisation d'un mélange de protéines avec ou sans LOS dans un même vaccin afin d'obtenir une immunisation contre les souches circulant dans un pays, une région. La proposition hollandaise utilise un mélange de protéines PorA ; Novartis prônant l'utilisation de différentes protéines exposées en surface, obtenues grâce à la technique de vaccinologie inverse.

• *Les vaccins contenant un mélange de PorA = OMP1 = P1*. Des chercheurs hollandais du *Nederland Vaccine Institute* (NVI) (42) ont confectionné un vaccin en mélangeant plusieurs protéines PorA, afin de couvrir la plupart des souches « B » circulantes. Deux vaccins « Hexamen » et plus récemment « NonaMen » ont été produits. Ce sont des vaccins recombinants où la souche de référence du sérotype B 44/76 a été transformée pour contenir 3 PorA différentes. Contrairement aux vaccins OMV monovalents dont la vésicule contient plusieurs antigènes (voir supra), ces vaccins ne contiennent pratiquement que des PorA et pas les autres protéines. « Hexamen » par exemple contient : P1.7,16 P1.19,15 P1.5,2 P1.5-2,10 P1.12,13 P1.7-2,4. Lors de l'étude effectuée à

Gloucester (UK) en 1999, les auteurs ont obtenu une immunisation contre les différents épitopes avec un régime à 3 doses suivies d'un rappel (43). La formulation de ce vaccin montre qu'il serait efficace contre les souches norvégiennes et normandes (P1.7,16), contre la souche néo-zélandaise (P1.7-2,4) contre la souche chilienne (P1.19,15). Le vaccin nonavalent contient 3 OMP1 de plus et fournissait une couverture plus large estimée en théorie à 75 % des souches circulant en Europe entre 2001 et 2004 (44). Les premières recherches sur ces vaccins ont débuté il y a une vingtaine d'années. Malheureusement la production de ce vaccin étant difficile, de nouvelles techniques permettant une fabrication plus aisée à partir de 3 nouvelles souches trivalentes sont en cours et devrait aboutir à la mise au point d'un vaccin nonavalent équivalent (communication personnelle du Dr G van den Dobbelsteen du NVI).

• La vaccinologie inverse est une nouvelle technique de conception des vaccins. A partir du génome de *Neisseria meningitidis* du sérotype B complètement séquencé, les chercheurs de Novartis ont mis en évidence des protéines de nature inconnue (aussi dénommées GNA= *Genome Neisseria Antigen*). Après sélection et synthèse des protéines de surface donnant une bonne réponse immunitaire chez la souris, ils ont confectionné un nouveau vaccin recombinant, le « 5CVMB » (5-Component Vaccine against *Meningococcus* B) composé de 5 protéines. La première publication montrait une excellente activité sur un panel de souches appartenant à plusieurs complexes clonaux hyperinvasifs, réponse variable selon l'adjuvant utilisé (45). Ce vaccin contenait 3 protéines recombinantes : le fHbp fusionné avec GNA2091, le GNA2132 fusionné avec GNA1030 et NadA. La dernière formulation inclut aussi le vaccin OMV néo-zélandais, qui outre son activité immunogène contre la souche hyperendémique, joue un rôle d'adjuvant. Parmi les protéines utilisées, certaines semblent particulièrement importantes :

* Le fHBP (*Factor H binding protein*) liant le facteur H. C'est un inhibiteur de la voie alterne du complément, les anticorps synthétisés contre cette protéine bloquent le site, facilitant l'action du complément ; la protéine existe en 2 sous familles A et B.

* La protéine de surface GNA2132 ou *Neisserial Heparin Binding Antigen* (NHBA) a un rôle inconnu, mais les anticorps lient le complément et sont bactéricides.

* La protéine NadA favorise l'adhésion et l'internalisation de la bactérie dans les cellules.

D'autres recherches comme celles du *Walter Reed Institute* aux USA s'appuient aussi sur des vaccins OMV recombinants multivalents qui contiennent 3 souches avec outre PorA, des LOS et des épitopes fHbp, NadA, Opc qui donnent une bonne réponse chez les lapins.

L'avenir et l'efficacité de ces vaccins se posent en 2 termes. D'une part, l'augmentation permanente au fil du temps du nombre de séquences peptidiques différentes au niveau des régions variables VR1 et VR2 de PorA, pose la question de la validité du vaccin hollandais après sa mise en œuvre. En effet en 2010, le nombre de séquences peptidiques de PorA avoisine les 600, dont pour la plupart on n'est pas en mesure de dire si elles induisent ou non une immunité croisée même entre les peptides classés dans la même catégorie. Par exemple pour P1.2, 67 séquences peptidiques ont été décrites à ce jour. L'anticorps monoclonal MN13C16F4 se fixe sur les épitopes des peptides 2, 2-2, 2-3 et 2-13, ne se fixe pas sur les épitopes 2-1 et 2-6, pour les 61 autres peptides il n'y a pas de vérification publiée. D'autre part le problème des variants antigéniques se posera aussi pour le vaccin élaboré par Novartis puisque pour chacun des antigènes il existe de nombreux polymorphismes même s'ils sont regroupés en un nombre relativement réduit de variants : 3 variants pour fHbp, 14 pour NadA, et 5 pour GNA 2132 (NHBA). Le PorA utilisé dans la formulation est unique et correspond au PorA de la souche néo-zélandaise. Les pays futurs utilisateurs de ce vaccin « B » devront inventorier les protéines des souches circulant dans leur pays afin de vérifier l'adaptation des antigènes vaccinaux aux protéines cibles.

Conclusion

En 2010, grâce en particulier à l'utilisation des vaccins conjugués, la prévention des infections invasives à méningocoques devient plus efficace. Au Royaume Uni, la vaccination systématique avec le vaccin C conjugué a fait quasiment disparaître les méningites du sérotype C en l'espace de quelques années. On espère qu'en France la même stratégie qui vient de débiter aura les mêmes résultats. Prévu pour une mise place fin 2010, le vaccin A conjugué MenAfriVac™ pourrait de la même façon, faire disparaître les épi-

démies de méningite du sérotype A dans les pays africains de la ceinture de la méningite.

Si on sait lutter contre les souches du sérotype B impliquées dans une vague hyperendémique, grâce à des vaccins protéiques ciblant la souche responsable, la vaccination contre les méningocoques du sérotype B impliqués dans l'endémo-sporadicité est le défi du futur. Les méningites à méningocoques du sérotype B sont les méningites les plus fréquentes en Europe. L'utilisation du polysaccharide B étant impossible, pour contrer la variabilité des souches, l'utilisation d'un mélange de protéines de surface ciblant la majorité des souches circulantes semble prometteuse (stratégie hollandaise, de Novartis ou du *Walter Reed Institute* aux USA). Malheureusement, contrairement aux polysaccharides, les antigènes protéiques de surface varient dans le temps et le méningocoque est une bactérie qui s'adapte très aisément, le risque de perte d'efficacité de ces vaccins au cours du temps est possible.

Pour connaître les stratégies vaccinales, pour suivre la mise en place des nouveaux vaccins méningococciques, les nouvelles réglementations, le lecteur peut consulter utilement le site mesvaccins.net. ■

RÉFÉRENCES

- Nicolas P, Debonne JM. Infections à méningocoques. EMC 8-013-A-10 *Pédiatrie/Maladies Infectieuses* 4-250-A-30, 2002, 23p.
- Parent du Châtelet I, Taha MK, Lepoutre A, Ala-Eddi Deghmane, Maine C, Lévy-Brihl D. Les infections invasives à méningocoques en France en 2008. *BEH* 2009; 46-47 : 489-93.
- Bovre K, Gedde-Dahl TW. Epidemiological patterns of meningococcal disease in Norway 1975-1979. *NIPH Ann* 1980; 3 : 9-22.
- Lystad A, Aasen S. The epidemiology of meningococcal disease in Norway 1975-91. *NIPH Ann* 1991; 14 : 57-66.
- Martin DR, Walker SJ, Baker MG, Lennon DR. New Zealand epidemic of meningococcal disease identified a strain with phenotype B: 4P1.4. *J Infect Dis* 1998; 177 : 497-500.
- Lapeyssonnie L. La méningite cérébro-spinale en Afrique. *Bull World Health Organ* 1963; 28 : 1-114.
- Nicolas P. Douze années d'épidémies de méningite à méningocoques en Afrique. *La Lettre de la société de Médecine des Voyages* 2000; 1 : 3-4.
- Nicolas P. Epidémie de méningite à méningocoques du sérotype W135 en 2000 et 2001. *Med Trop* 2001; 61 : 259-61.
- Djibo S, Nicolas P, Alonso JM, Djibo A, Couret D, Riou JY, Chippaux JP. Outbreaks of serogroup X meningococcal meningitis in Niger 1995-2000. *Trop Med Int Health* 2003; 8 : 1118-23.

10. No authors listed. Meningococcal disease, serogroup W135, Burkina Faso. Preliminary report, 2002. *Wkly Epidemiol Record* 2002; 18 : 152-5.
11. Nicolas P, Djibo S, Sidikou F, Tenebray B, Stor R, Boisier P, Chanteau S. Epidémies de méningite à méningocoques du groupe X en Afrique en 2006. *Med Trop* 2006; 66 : 494.
12. Boisier P, Nicolas P, Djibo S, Taha MK, Jeanne I, Mainassara HB *et al.* Meningococcal meningitis, unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 Niger. *Clin Infect Dis* 2007; 44 : 657-63.
13. Nicolas P, Norheim G, Garnotel E, Djibo S, Caugant DA. Molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis* isolated in the African Meningitis Belt between 1988 and 2003 shows the dominance of the sequence Type (ST-5) and ST-11 complexes. *J Clin Microbiol* 2005; 43 : 5129-35.
14. Caugant DA, Nicolas P. Molecular surveillance of meningococcal meningitis in Africa. *Vaccine* 2007; 25 : A8-11.
15. Lingappa JR, Al-Rabeah AM, Hajjeh R, Mustafa T, Fatani A, Al-Bassam T *et al.* Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 : 665-71.
16. Hahné SJ, Gray SJ, Aguilera JF, Crowford NS, Nichols T, Kaczmarek EB, *et al.* W135 meningococcal disease in England and Wales associated with Hajj 2000 and 2001. *Lancet* 2002; 359 : 582-3.
17. Matsika-Claquin MD, Perrocheau A, Taha MK, Levy-Bruhl D, Renault P, Alonso JM, *et al.* Epidémies d'infections à méningocoque W135 liée au pèlerinage de la Mecque de 2000. *Presse Med* 2001; 30 : 1529-34.
18. Taha MK, Antignac A, Renault P, Perrocheau A, Levy-Bruhl D, Nicolas P, *et al.* Expansion clonale de *Neisseria meningitidis* W135. *Presse Med* 2001; 30 : 1535-8.
19. Granoff DM. Relative importance of complement-mediated bactericidal and opsonic activity for protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27 : B117-25.
20. Golschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969; 129 : 1307-26.
21. Pollard AJ, Perret KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Epidemiol* 2009; 9 : 213-20.
22. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R, Findlow J, Clark S, McCann R *et al.* Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hypo-responsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181 : 761-4.
23. Reingold AL, Broome CV, Hightower AW, Ajello GW, Bolan GA, Adamsbaum A *et al.* Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. *Lancet* 1985; 2 : 114-8.
24. Merlin M, Martet G, Debonne JM, Nicolas P, Bailly C, Yazipo D *et al.* Contrôle d'une épidémie de méningite à méningocoque en Afrique centrale. *Sante* 1996; 6 : 87-95.
25. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51 : 717-22.
26. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27 : B112-16.
27. Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus 3. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J Exp Med* 1969; 129 : 1349-65.
28. Finne J, Leinonen M, Mäkelä PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet* 1983; 2 : 355-7.
29. Amadou HA, Tohon Z, Djibo S, Moussa A, Zanguina D, Ousmane S *et al.* Etude de l'immunité induite par *Neisseria meningitidis* de séro-groupe X. Rapport du CERMES (Niamey Niger) 2008.
30. Borrow R, Joseph H, Andrew N, Acuna M, Longworth E, Marin S *et al.* Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine in adults. *Vaccine* 2001; 19 : 1129-32.
31. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L, Moore CE *et al.* Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ* 2008; 336 : 1487-91.
32. Maiden MC, Stuart JM, UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 359 : 1829-31.
33. Maiden MC, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC *et al.* Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis* 2008; 197 : 737-43.
34. Holst J, Martin D, Arnold R, Huergo CC, Oster P, O'Hallagan, *et al.* Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 2009; 27 : B3-12.
35. Mérieux C. Une aventure des temps modernes: la lutte contre l'épidémie de méningite au Brésil. *Info Chimie* 1976; 157 : 173-7.
36. Guerin PJ, Naess LM, Fogg C, Rosenqvist E, Pinoges L, Bajunirwe F *et al.* Immunogenicity of fractional doses of tetravalent a/c/y/w135 meningococcal polysaccharide vaccine : results from a randomised non-inferiority controlled trial in Uganda. *PLOS Negl Trop Dis* 2008; 2 : e342.
37. Kelly C, Arnold R, Galloway Y, O'Hallahan J. A prospective study of the effectiveness of the New Zealand meningococcal B vaccine. *Am J Epidemiol* 2007; 166 : 817-23.
38. Prevention and Control of Meningococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005; 54 N°RR-7 : 1-21.
39. 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* 2001; 20 : S58-67.
40. Meyran M, Desfontaine M, Laroche R. Méningococcies en milieu militaire : émergence du séro-groupe C. Vaccination antiméningococcique A+C systématique à l'incorporation. *BEH* 1992; 48 : 228-9.
41. Marc Laforce F, Ravenscroft N, Djingarey M, Viviani S. Epidemic meningitis due to group A *Neisseria meningitidis* in the African meningitis belt: a persistent problem with an imminent solution. *Vaccine* 2009; 27 : B13-19.
42. Van der Ley P, Poolman JT. Construction of a multivalent meningococcal vaccine strain based on the class 1 outer membrane protein. *Infect Immun* 1992; 60 : 3156-61.
43. Cartwright K, Morris R, Rümke H, Fox A, Borrow R, Begg N *et al.* Immunogenicity and reactogenicity in UK infants of a novel meningococcal vesicle vaccine containing multiple class 1 (PorA) outer membrane proteins. *Vaccine* 1999; 17 : 2612-9.
44. Trotter CL, Ramsay ME. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31 : 101-7.
45. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, Aricò B, Savino S, Santini L *et al.* A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 : 10834-9.
46. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez JA. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* 2004; 7 : 11-5.
47. Vicente D, Esnal O, López de Goicoechea MJ, Cisterna R, Pérez-Trallero E. Influence of two vaccination campaigns on genetic diversity of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in northern Spain (1997-2008). *PLoS One* 2009; 4 : e8501.