

## **Neisseria meningitidis : vaccins actuels et stratégies vaccinales**

Pour lutter contre les épidémies de méningites cérébrospinales à méningocoques (MCSm), et essentiellement contre les grandes épidémies africaines, des vaccins à germes entiers tués ont été préparés dès le début du siècle. Depuis les premiers essais de Chalmers et O'Farrel en 1915 au Soudan, il y eut de nombreuses tentatives de vaccination se soldant finalement par des échecs. Ces vaccins n'étaient pas efficaces (on sait maintenant que la chaleur dégradait les polysides immunogènes) et très réactogènes du fait de leur teneur en endotoxine bactérienne.

Pour juguler les épidémies extensives de méningites cérébrospinales à méningocoque A en Afrique ou pour éviter les cas secondaires à méningocoques B ou C, la chimioprophylaxie par sulfamides était très efficace jusqu'au début des années 1960. En 1963, la résistance des méningocoques B puis C aux sulfamides apparut et augmenta rapidement aux États-Unis, en particulier chez les militaires. Des souches résistantes africaines du groupe A furent également signalées. Il devenait urgent de développer des vaccins efficaces contre les infections méningococciques.

En 1966, Goldschneider, Gotschlich et Artenstein étudièrent au *Walter Reed Army Institute of Research* des États-Unis l'immunité humorale dans l'infection méningococcique. Ils montrèrent une corrélation directe entre l'absence d'anticorps bactéricides et la susceptibilité à l'infection systémique méningococcique, et montrèrent que ces anticorps bactéricides étaient spécifiques des polysides capsulaires des méningocoques.

L'étape suivante pour la préparation de vaccins fut donc d'isoler et de purifier les polysides de haut poids moléculaire des groupes A, B et C. En 1969, Gotschlich et coll. eurent l'idée d'utiliser un détergent, le cetavlon, pour les extraire des corps bactériens. Les polysides A et C purifiés se révélèrent parfaitement immunogènes chez l'homme, à l'inverse du polyside B, vraisemblablement du fait d'une communauté antigénique avec des polysides du soi.

## Immunogénicité, tolérance et efficacité vaccinales

En France, un vaccin méningococcique bivalent A + C est disponible. Il contient 50 µg de polyside purifié de chacune des 2 valences, lyophilisés en excipient lactosé, à remettre en suspension dans 0,50 ml de solvant (soluté tamponné isotonique). Il se conserve au moins 3 ans entre + 2° C et + 8° C.

La durée de l'immunité conférée, apparaissant 5 à 10 jours après une seule injection, est d'au moins 3 ans lorsque le vaccin est administré après l'âge de 2 ans. Comme tous les antigènes polysidiques, le vaccin A + C n'est parfaitement immunogène qu'à partir de l'âge de 2 ans (Gold et coll., 1979). En effet, la réponse immunitaire induite est de type thymo-indépendante, mettant en jeu le système lymphocytaire B dont la maturité n'est totale qu'à partir de 2 ans (au contraire des vaccins protéiniques dont la réponse immunitaire dépend du système lymphocytaire T, thymo-dépendant, mature dès les premières semaines de la vie). Certes le polyside A induit des anticorps dès l'âge de 3 mois, mais à un taux faible, non protecteur, et peu durable (Peltola et coll., 1977). Quant au polyside C, il faut attendre l'âge de 6 mois pour que la vaccination fasse apparaître des anticorps qui ne sont d'ailleurs qu'éphémères.

Il est à noter que les polysides méningococciques des groupes Y et W135, possédant également un excellent pouvoir immunogène, ont été également purifiés. Un vaccin tétravalent A + C + Y + W135 a donc pu être préparé. Commercialisé aux États-Unis, il pourrait être disponible en France en cas de nécessité épidémiologique.

Il n'existe malheureusement pas encore de vaccin contre *Neisseria meningitidis* du groupe B, qui est l'origine de la grande majorité des méningites cérébrospinales à méningocoques en Europe.

Le vaccin antiméningococcique A + C est très bien toléré. Depuis 1975, plusieurs centaines de millions de doses de vaccin ont été administrées. Des études contrôlées de tolérance (Roberts et Bryett, 1988 ; Novelli et coll., 1989 ; Yergeau et coll., 1996) ont rapporté quelques effets secondaires locaux (environ 1 %) à type de rougeur, tuméfaction ou douleur, et généraux (environ 1 ‰) à type de fièvre, vomissement ou diarrhées. Quelques réactions de type allergique ont été signalées. Cependant, lors d'une campagne de vaccination récente au Québec (1996), globalement, moins d'une réaction secondaire pour 1 000 doses administrées a été enregistrée.

Les premiers essais vaccinaux avec le polyside C furent réalisées en 1969 et 1970 dans des centres d'entraînement de l'armée américaine où sévissaient régulièrement des épidémies (Artenstein et coll., 1970). L'efficacité du vaccin fut excellente, évaluée à 90 %. Puis un vaccin fut préparé à partir du polyside A et utilisé avec succès en Egypte (1972) et au Soudan (1973). Des essais contrôlés confirmèrent l'efficacité du vaccin anti-sérogroupe A au Mali en 1975 (Saliou et coll., 1978) et en Finlande (1976).

La vaccination méningococcique obtint ses lettres de noblesse en jugulant en 1975 l'épidémie brésilienne de méningite cérébrospinale à méningocoque. En

quelques mois, plus de 80 millions de personnes furent vaccinés contre les deux sérogroupes A et C. Les polysides A et C furent ensuite combinés afin de pouvoir être administrés en une seule injection.

## Stratégie vaccinale

La stratégie vaccinale n'est pas la même dans les zones endémo-épidémiques à méningocoques A et C et dans les régions où le méningocoque B prédomine, comme en Europe.

Dans les zones endémo-épidémiques, l'absence d'efficacité du vaccin avant 2 ans empêche de l'inclure dans le programme de vaccination des nourrissons. En revanche, si les conditions logistiques et économiques sont favorables, une « vaccination de circonstance préventive » systématique des enfants au-dessus de 2 ans, des adolescents et des jeunes adultes des régions à haut risque, délimitées par des études épidémiologiques rétrospectives, est indiquée. Si cette vaccination préventive n'est pas pratiquée, une « vaccination de circonstance urgente » massive doit être mise en place lorsqu'une épidémie se déclare, afin de la juguler.

En Europe, les indications du vaccin doivent être bien posées. N'étant efficace que contre 25 à 35 % des méningites méningococciques, il n'aurait pas été réaliste d'envisager une vaccination systématique. Elle doit être appliquée avec discernement afin de ne pas être discréditée auprès du public.

En France, ces conditions d'application sont précisées dans la circulaire du Directeur Général de la Santé du 5 février 1990 (Girard, 1990). Bien évidemment, la prophylaxie vaccinale doit être mise en œuvre le plus rapidement possible après l'apparition d'un ou plusieurs cas de méningites cérébrospinales à méningocoque de séro groupe A (très rarement) ou C (beaucoup plus fréquemment). Cette condition implique une sensibilisation des microbiologistes pour obtenir un diagnostic biologique rapide et complet de la bactérie responsable. Il est préconisé de vacciner les sujets contacts des malades, *a priori* exposés au risque :

- En ville, il s'agit des personnes vivant au domicile du malade ou ayant pu être exposées à ses sécrétions oropharyngées dans les 10 jours précédant la maladie ;
- Dans les collectivités d'enfants, d'adolescents et de jeunes adultes, il faut distinguer la stratégie à adopter dans les pouponnières, les crèches et les écoles maternelles d'une part et dans les écoles primaires, les collèges, les lycées et les universités d'autre part. Les pouponnières, les crèches et les écoles maternelles sont des collectivités caractérisées par une étroite promiscuité favorisant la transmission entre les enfants et entre enfants et personnel. Il est souhaitable de vacciner toute la collectivité, personnel et enfants à partir de 3 mois s'il

s'agit d'un méningocoque du groupe C. Dans les écoles primaires, les collèges, les lycées et les universités, la vaccination doit concerner les sujets exposés à des contacts proches et répétés : outre les camarades habituels du sujet atteint de méningite, seront vaccinés ses camarades de classe et, dans les internats, les élèves qui appartiennent au même dortoir.

- Dans les collectivités d'adultes (entreprises, usines...), la vaccination n'est recommandée que lorsqu'apparaît au moins un cas secondaire et ne doit s'appliquer qu'aux sujets ayant des contacts fréquents avec l'un des cas.

Il est nécessaire de noter que la vaccination ne se substitue pas à l'antibioprophylaxie, dont elle relaie l'effet protecteur et qu'il convient d'appliquer selon les recommandations de la circulaire du 5 février 1990.

En France, seules les jeunes recrues du service national reçoivent une vaccination systématique anti-meningococcique A + C. Elle est réalisée dans les 48 heures qui suivent l'incorporation, afin de développer le plus précocement possible l'immunité spécifique. Cette attitude a été dictée par les raisons suivantes : de 1978 au 1<sup>er</sup> octobre 1992, la stratégie « de vaccination de circonstance » (vaccination de toute l'unité dans laquelle survenait 1 cas de méningococcie A ou C) était en vigueur afin d'éviter l'apparition de cas secondaires. Jusqu'en 1990, les méningites cérébrospinales à méningocoque B étaient prédominantes (24 cas de méningites à méningocoque en 1990, dont 16 B et 8 C). La modification du profil épidémiologique de la maladie et surtout l'augmentation du taux de létalité (24 cas, dont 12 C avec 7 décès, et 8 B en 1991 ; 26 cas, dont 18 C avec 2 décès, et 4 B durant les 9 premiers mois de 1992) ont conduit à introduire la vaccination systématique A + C dans le calendrier vaccinal des jeunes recrues à partir du 1<sup>er</sup> octobre 1992 (Meyran et coll., 1993). Depuis cette date, aucun cas de méningites cérébrospinales à méningocoque C n'est survenu en milieu militaire chez les sujets vaccinés.

Enfin, la vaccination méningocoque A + C est actuellement fortement conseillée pour les expatriés et les voyageurs de moins de 30 ans devant séjourner dans les zones endémiques. Il est à noter que cette vaccination est obligatoire pour les pèlerins se rendant à La Mecque depuis l'épidémie qui y est survenue en Août 1987.

### BIBLIOGRAPHIE

ARTENSTEIN MS, GOLD R, ZIMMERLY JG, WYLE FA, SCHNEIDER H, HASKIN C. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1970, 282 : 417-420

CADOZ M, ARMAND J, ARMINJON F, GIRE R, LAFAIX Ch. Tetravalent (AC. YW. 135) meningococcal vaccine in children : immunogenicity and safety. *Vaccine* 1985, 3 : 340-342.

- CEESAY SJ, ALLEN SJ, MENON A. Decline in meningococcal antibody levels in african children 5 years after vaccination and the lack of effect of booster immunization. *J Infect Dis* 1993, **167** : 1212-1216
- GIRARD JF. Prophylaxie des infections à méningocoque (circulaire DGS/PGE/1C du 05/02/90) *Bull Epidemiol Hebdo* 1990, **7** : 25-27.
- GOLD R, LEPOW ML, GOLDSCHNEIDER I, DRAPER TE, GOTSCHLICH EC. Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first years of life : prospects for routine immunization of infants and children. *J Inf Dis* 1979, **140** : 690-697.
- GOTSCHLICH EC, LIU TY, ARTENSTEIN MS. Human immunity to the meningococcus : preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J Exp Med* 1969, **129** : 1349-1366.
- JACKSON LA, SCHUCHAT A, GORSKY RD, WENGER JD. Should college students be vaccinated against meningococcal disease ? A cost-benefit analysis. *Am J Public Health* 1995, **85** : 843-845
- LAFaix CH, BLONDEAU CH, DJEBOURG-LEVY S, NASLET-BONNOTE V, FAIBIS F, EDMOND JP. Immunité naturelle humorale vis à vis des méningocoques A et C en France. *Med Mal Infect* 1995, **25** : 636-641.
- MERIEUX C. Une aventure des temps modernes, la lutte contre l'épidémie de méningite au Brésil. *Info Chimie* 1976, **157** : 173-177.
- MEYRAN M, DESFONTAINE M, LAROCHE R. Méningococcies en milieu militaire : émergence du sérotype C. Vaccination anti-méningococcique A + C systématique dès l'incorporation. *Med Mal Infect* 1993, **22 HS** : 18-19.
- NOVELLI VM, DAWOD S, ALI M, AL-KUWARI A, AL-JABER K. Febrile seizures after immunization with meningococcal A + C vaccine. *Ped Infect Dis J* 1989, **8** : 250-251.
- OLIVARES R, HUBERT B. Epidémiologie des infections à méningocoque et principe de prévention des cas secondaires. *Sem Hôp Paris* 1990, **66** : 1971-1980.
- PEARCE MC, SHERIDAN JW, JONES DM et coll. Control of group C meningococcal disease in Australian aboriginal children by mass rifampicin chemoprophylaxis and vaccination. *Lancet* 1995, **346** : 20-23
- PELTOLA H, MAKELA PH, KAYHTY H. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N Engl J Med* 1977, **297** : 686-691.
- RIEDO FX, PLIKAYTIS BD, BROOME CV. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995, **14** : 643-657.
- ROBERTS JSC, BRYETT KA. Incidence of reactions to meningococcal A and C vaccine among UK school children. *Public Health* 1988, **102** : 471-476.
- SALIOU P, STOECKEL Ph, LAFAYE A, REY JL, RENAUDET J. Essais contrôlés du vaccin anti-méningococcique polysaccharidique A en Afrique de l'Ouest Sahélienne (Haute Volta et Mali). *Develop Biol Standard* 1978, **41** : 97-108.
- SALIOU P, LE CAM N, CADOZ M. Application pratique de la vaccination méningococcique. *Med Mal Infect* 1991, **21** : 205-208.
- SPIEGEL A, GREINDL Y, LIPPEVELD T et coll. Effet de deux stratégies de vaccination sur l'évolution de l'épidémie de méningite à méningocoque A survenue à N'Djamena (Tchad) en 1988. *Bull OMS* 1993, **71** : 311-315

## Méningites bactériennes

---

TRIAU R, ROUMIANTZEFF M. La vaccination antiméningococcique. *Med Mal Infect* 1984, **14** : 85-95.

YERGEAU A, ALAIN L, PLESS R, ROBERT Y. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *Can Med Assoc J* 1996, **154** : 503-507.