

Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health-policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). The position papers are designed to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media and the public.

This document incorporates the most recent developments in the field of meningococcal vaccines to guide the introduction and use of meningococcal vaccines in national immunization schedules. It replaces the position paper published in the *Weekly Epidemiological Record* in October 2002.

Recommendations on the use of meningococcal vaccines were discussed by SAGE at its meeting in April 2011. Evidence presented at the meeting can be accessed at <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Note de synthèse: position de l'OMS sur les vaccins antiméningococciques, novembre 2011

Conformément à son mandat, qui est de fournir des orientations aux Etats Membres sur les questions relatives aux politiques de santé, l'OMS publie régulièrement des notes de synthèse actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant des répercussions internationales en santé publique. Ces notes traitent principalement de l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle; elles récapitulent l'essentiel des informations générales sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le monde.

Ces notes ont été examinées par des spécialistes à l'OMS et à l'extérieur, et sont passées en revue et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS sur la vaccination (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/fr/index.html>). Elles sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Elles peuvent également être utiles aux organismes internationaux de financement, aux fabricants de vaccins, au monde médical, aux médias scientifiques et au grand public.

Le présent document incorpore les développements les plus récents survenus dans le domaine des vaccins antiméningococciques afin de fournir des informations utiles pour l'introduction et l'utilisation des vaccins antiméningococciques dans les calendriers nationaux de vaccination. Il remplace la note de synthèse publiée en octobre 2002 dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*.

Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins antiméningococciques ont été évoquées par le SAGE lors de sa réunion d'avril 2011. On peut accéder aux données présentées lors de la réunion en consultant la page suivante: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva**

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève**

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 346.–

11.2011

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

In this paper, footnotes provide a limited number of core references; summaries of these references can be found at <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>. Grading tables which assess the quality of scientific evidence in support of key recommendations are also available through this link and are referenced in the position paper.

Introduction

Epidemiology

In most countries, *Neisseria meningitidis* (the meningococcus) is recognized as a leading cause of meningitis and fulminant septicaemia and a significant public health problem. However, surveillance data from many countries, particularly in Asia, are incomplete or lacking and there is currently no reliable global burden estimate.

The majority of invasive meningococcal infections are caused by organisms expressing one of the serogroup A, B, C, X, W135 or Y capsular polysaccharides.¹ Meningococci of these serogroups have the potential to cause both endemic disease and outbreaks, but their relative prevalence varies considerably with time and geographic location. In the African meningitis belt, which is considered to have the highest annual incidence of meningococcal disease in the world (see below), serogroup A has been the most important cause of disease, although outbreaks caused by serogroups C and W135, and most recently by serogroup X, have also occurred. In Europe, the incidence of meningococcal disease ranges from 0.2 to 14 cases per 100 000 population and the majority of cases are caused by serogroup B strains, particularly in countries which have introduced serogroup C meningococcal conjugate vaccines. A similar pattern is reported from Australia and New Zealand. In the Americas, the incidence of meningococcal disease is in the range of 0.3 to 4 cases per 100 000 population. In the United States, the majority of cases are caused by serogroups B, C and Y, and serogroup W135 is very rare. In Latin America serogroups B and C cause the majority of cases. Limited data suggests that in Asia, most meningococcal disease is caused by meningococci belonging to serogroup A or C.²

Neisseria species, which usually reside asymptomatically in the human nasopharynx, are easily transmitted to close contacts by respiratory droplets. Nasopharyngeal carriage of potentially pathogenic *N. meningitidis* has been reported in 4%–35% of healthy adults. In particular, high carriage rates have been found in relatively confined populations such as college students and army recruits.³

Dans le présent article, les notes de bas de page fournissent un nombre limité de références de base; on peut trouver les résumés de ces références à l'adresse suivante: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/fr/index.html>. Les tableaux de notation qui évaluent la qualité des données scientifiques sur lesquelles reposent les principales recommandations sont également disponibles par ce lien et sont référencés dans la note de synthèse.

Introduction

Épidémiologie

Dans la plupart des pays, *Neisseria meningitidis* (nom scientifique du méningocoque) est une cause majeure de méningite et de septicémie foudroyante, ainsi qu'un problème important de santé publique. Toutefois, les données de la surveillance de nombreux pays, en particulier en Asie, sont incomplètes ou manquantes et on ne dispose pas actuellement d'une estimation fiable de la charge de morbidité mondiale de cette maladie.

La majorité des infections à méningocoques sont provoquées par des germes exprimant l'un des polysaccharides capsulaires des sérogroupes A, B, C, X, W135 ou Y.¹ Les méningocoques appartenant à ces sérogroupes sont potentiellement à l'origine de la forme endémique de la maladie et de flambées, mais leur prévalence varie considérablement en fonction du temps et du lieu géographique. Dans la ceinture africaine de la méningite, qui est considérée comme ayant l'incidence annuelle de la méningococcie la plus élevée au monde (voir plus bas), le séro-groupe A a été la cause de maladie la plus importante, même si des flambées provoquées par les sérogroupes C et W135, et plus récemment par le séro-groupe X, ont également sévi. En Europe, l'incidence de la méningococcie se situe entre 0,2 et 14 cas pour 100 000 habitants et la majorité d'entre eux sont dus à des souches appartenant au séro-groupe B, en particulier dans les pays qui ont introduit les vaccins antiméningococciques conjugués contre le séro-groupe C. Un schéma analogue est rapporté en Australie et en Nouvelle-Zélande. Dans les Amériques, l'incidence de la méningococcie se situe entre 0,3 et 4 cas pour 100 000 habitants. Aux États-Unis, la majorité des cas sont dus aux sérogroupes B, C et Y, et le séro-groupe W135 y est très rare. En Amérique latine, les sérogroupes B et C sont à l'origine de la majorité des cas. Des données limitées laissent à penser qu'en Asie la plupart des cas de méningococcie seraient dus à des méningocoques appartenant au séro-groupe A ou C.²

Les *Neisseria*, qui sont habituellement présentes dans le rhinopharynx de l'homme de manière asymptomatique, se transmettent facilement à l'entourage des malades par les gouttelettes respiratoires. Le portage rhinopharyngé de *N. meningitidis* potentiellement pathogène a été rapporté chez 4 à 35% des adultes en bonne santé. Des taux de portage élevés ont en particulier été trouvés dans des populations relativement confinées telles que les étudiants des campus et les recrues de l'armée.³

¹ Stephens D S. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*, 2009, 27 (Suppl. 2):B71–77.

² Harrison L H. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2009, 27 (Suppl. 2):B51–63.

³ *Background paper on meningococcal vaccines*, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011. Geneva, World Health Organization, 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/1_mening_background_document_v5_3_apr_2011.pdf, accessed November 2011).

¹ Stephens D S. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*, 2009, 27 (Suppl. 2):B71–77.

² Harrison L H. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 2009, 27 (Suppl. 2):B51–63.

³ *Document d'information sur les vaccins antiméningococciques*, Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination, 2011. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/1_mening_background_document_v5_3_apr_2011.pdf, consulté en novembre 2011). [Document disponible uniquement en langue anglaise.]

Although meningococcal disease frequently occurs as scattered, apparently unrelated cases or in small outbreaks, in some regions this endemic situation may alternate with devastating, unpredictable epidemics. This is the case in the African meningitis belt, which is the region in sub-Saharan Africa stretching from Senegal in the west to Ethiopia in the east.⁴ This region is inhabited by around 300 million people. During the dry season, from December to June, the incidence of meningococcal disease peaks and occasionally reaches rates of up to 1000 cases per 100 000 inhabitants, as occurred during the explosive epidemics in 1996 and 2000–2001.⁵ During the 2006–2007 epidemic season, 53 438 suspected cases and 3816 deaths were reported to WHO from 15 African countries.⁶ Outbreaks following the Hajj pilgrimage to Mecca illustrate how high levels of transmission of *N. meningitidis* can occur under crowded conditions. In 1987, there was a Hajj-associated outbreak caused by serogroup A, and in 2001 by serogroup W135. The latter pathogen was carried back to regions as far apart as China and Latin America.⁵

Endemic disease occurs primarily in children and adolescents, with highest attack rates in infants aged 3–12 months, whereas in meningococcal epidemics, rates may rise in older children and young adults. Crowding is an important risk factor; tobacco smoke, asplenia, HIV infection, and travel to epidemic areas are associated with an increased risk for meningococcal disease. Host genetic factors predisposing to meningococcal infection include deficiencies in terminal complement components.³

In the African meningitis belt, the WHO definition of a meningococcal epidemic is >100 cases/100 000 population/year. In endemic countries, incidences of >10 cases, 2–10 cases, and <2 cases per 100 000 population and year characterize high, moderate, and low endemicity, respectively. An outbreak outside the meningitis belt may be defined as a substantial increase in invasive meningococcal disease in a defined population above that which is expected by place and time.³

Etiological agent

N. meningitidis is a gram-negative diplococcal bacterium which causes disease only in humans. It is classified into 12 serogroups (A, B, C, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y and Z) based on the structure of the polysaccharide capsule. Further classification is based on class 1 outer membrane proteins (PorA), class 2 or 3 (PorB) outer membrane proteins, and lipopoly(oligo)saccharide structure, respectively.¹ Capsule switching between serogroups has reportedly arisen in several geographic

Bien que la méningococcie apparaisse fréquemment sous la forme de cas dispersés apparemment sans aucun lien les uns avec les autres, ou sous la forme de petites flambées dans certaines régions, cette situation d'endémie peut alterner avec des épidémies dévastatrices et imprévisibles. C'est le cas dans la ceinture africaine de la méningite, qui est la région d'Afrique subsaharienne s'étendant du Sénégal dans l'ouest jusqu'à l'Éthiopie dans l'est.⁴ Cette région compte environ 300 millions d'habitants. Au cours de la saison sèche, du mois de décembre au mois de juin, l'incidence de la méningococcie est maximum et atteint parfois des taux allant jusqu'à 1000 cas pour 100 000 habitants, comme cela a été le cas au cours des épidémies explosives de 1996 et de 2000–2001.⁵ Au cours de la saison épidémique 2006–2007, 53 438 cas présumés et 3816 décès ont été notifiés à l'OMS par 15 pays africains.⁶ Les flambées faisant suite au pèlerinage du Hadj à La Mecque illustrent la façon dont des taux de transmission élevés de *N. meningitidis* peuvent voir le jour dans des situations de surpeuplement. En 1987, il y a eu une flambée associée au Hadj provoquée par le sérotype A et en 2001, une autre due au sérotype W135. Ce dernier germe a été ramené dans des régions aussi éloignées les unes des autres que la Chine et l'Amérique latine.⁵

Sous sa forme endémique, la maladie touche principalement les enfants et les adolescents, les taux d'atteinte les plus élevés étant relevés chez les enfants âgés de 3 à 12 mois, alors que lors des épidémies de méningococcie ces taux peuvent augmenter chez les enfants plus âgés et les jeunes adultes. La promiscuité est un facteur de risque important; le tabagisme, l'asplénie, l'infection à VIH et les voyages dans les zones épidémiques sont associés à un risque accru de méningococcie. Les facteurs génétiques liés à l'hôte prédisposant à la méningococcie sont les déficits en composants terminaux du complément.³

Dans la ceinture africaine de la méningite, la définition OMS de l'épidémie de méningococcie est la suivante: >100 cas/100 000 habitants/an. Dans les pays d'endémie, des incidences >10 cas, de 2 à 10 cas et <2 cas pour 100 000 habitants et par an caractérisent respectivement une endémie forte, modérée et faible. On peut définir une flambée survenant en dehors de la ceinture de la méningite comme une augmentation importante de la méningococcie invasive dans une population donnée, au-dessus de ce à quoi on pourrait s'attendre dans cet endroit et à ce moment-là.³

Agent étiologique

N. meningitidis est un diplocoque à Gram négatif qui ne provoque une maladie que chez l'homme. Sa classification comporte 12 sérogroupes (A, B, C, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y et Z) basés sur la structure de la capsule polysaccharidique. Une autre classification est basée sur les protéines de la membrane externe appartenant aux classes 1 (PorA), 2 ou 3 (PorB) et sur la structure lipopoly(oligo)saccharidique.¹ Des substitutions de capsules entre sérogroupes se seraient produites dans plusieurs zones géographiques par recombinaison in vivo au cours d'un

⁴ Molesworth A M et al. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 96:242–249.

⁵ Al-Tawfiq J A et al. Meningococcal disease: the organism, clinical presentation, and worldwide epidemiology. *Journal of travel medicine*, 2010, 17 (Suppl.): 3–8.

⁶ SAGE meeting, 6–9 November 2007. Update on epidemiological situation and supply of meningococcal vaccine. Geneva, World Health Organization, 2007 (http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2007/en/, accessed November 2011).

⁴ Molesworth A M et al. Where is the meningitis belt? Defining an area at risk of epidemic meningitis in Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2002, 96:242–249.

⁵ Al-Tawfiq J A et al. Meningococcal disease: the organism, clinical presentation, and worldwide epidemiology. *Journal of travel medicine*, 2010, 17 (Suppl.): 3–8.

⁶ Réunion du SAGE, 6–9 novembre 2007. Le point sur la situation épidémiologique et l'approvisionnement en vaccin antiméningococcique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2007 (http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2007/en/, consulté en novembre 2011). [Document disponible uniquement en langue anglaise.]

areas through in vivo recombination during nasopharyngeal co-carriage, and further evolution and adaptation occurs through incorporation of DNA from other commensal pathogens and phages.³

Although meningococcal strains usually reside harmlessly in the nasopharynx, transition from asymptomatic carriage to invasive disease may occur owing to a number of factors, including differences in the genetic composition and capsule structure of pathogenic and non-pathogenic strains. Isolates from carriers may be capsulated or non-capsulated, whereas blood and CSF isolates are invariably capsulated.¹

Pathogenesis

The first step in the pathogenesis of meningococcal disease is attachment of the organism through surface pili to non-ciliated columnar epithelial cells of the nasopharynx. Following attachment, meningococci proliferate on the endothelial cell surface and form microcolonies. The bacteria may then cross mucosal surfaces, enter the bloodstream and produce a systemic infection. Once access to the bloodstream is obtained, meningococci may multiply rapidly to high levels. This pathogen may also translocate across the blood-meningeal barrier to infect the meninges and cause meningitis. In the blood, meningococci produce a strong inflammatory response with activation of the complement and coagulation cascades. A lipo-oligosaccharide (LOS), which is a key inducer of cellular inflammatory responses, is essential in causing meningococcal disease. LOS-induced secretion of various cytokines (e.g. IL-6 and TNF- α), as well as chemokines, reactive oxygen species, and nitric oxide, leads to endothelial damage and capillary leakage, with a potential for subsequent necrosis of peripheral tissues and multiple organ failure. LOS levels correlate with mortality rates seen in meningococcal disease.¹ Polymorphisms in the genes coding for some of the components of these pathways have been shown to be involved in the susceptibility, severity, and outcome of meningococcal disease.³

Clinical features

Symptoms of invasive meningococcal disease (IMD) usually occur 1–4 days after infection. Besides meningitis and septicaemia, meningococci occasionally cause arthritis, myocarditis, pericarditis and endophthalmitis. Signs and symptoms of IMD in infants and young children include fever, poor feeding, irritability, lethargy, nausea, vomiting, diarrhoea, photophobia and convulsions. The characteristic feature of meningococcal septicaemia is a hemorrhagic (petechial or purpuric) rash that does not blanch under pressure. Signs of meningitis in older children and adults include neck rigidity, photophobia and altered mental status, whereas in infants non-specific presentation with fever, poor feeding and lethargy is common.

Most untreated cases of meningococcal meningitis and/or septicaemia are fatal. Even with appropriate care up

portage rhinopharyngé concomitant, et d'autres phénomènes d'évolution et d'adaptation se produisent par l'incorporation d'ADN provenant d'autres germes pathogènes commensaux et phages.³

Bien que les souches de méningocoques colonisent habituellement le rhinopharynx sans dommage, la transition entre le portage asymptomatique et la maladie invasive peut se produire en raison d'un certain nombre de facteurs, notamment de différences dans la composition génétique et la structure de la capsule des souches pathogènes et non pathogènes. Les isoléments effectués chez des porteurs peuvent être ou non encapsulés, tandis que les isoléments réalisés à partir du sang ou du LCR sont invariablement encapsulés.¹

Pathogénie

La première étape de la pathogénie de la méningococcie est l'attachement des méningocoques aux cellules épithéliales en colonnes non ciliées du rhinopharynx par l'intermédiaire des pili situés à leur surface. Suite à cet attachement, les méningocoques prolifèrent sur la surface cellulaire endothéliale et forment des microcolonies. Les bactéries peuvent ensuite franchir les surfaces muqueuses, pénétrer dans la circulation sanguine et provoquer une infection générale. Une fois obtenu l'accès vers la circulation sanguine, les méningocoques peuvent se multiplier rapidement et atteindre des concentrations élevées. Ce germe pathogène peut également traverser la barrière hémato encéphalique pour infecter les méninges et provoquer une méningite. Dans le sang, les méningocoques provoquent une forte réponse inflammatoire avec activation du complément et réaction en cascade de la coagulation. Un lipo-oligosaccharide (LOS), inducteur essentiel des réponses inflammatoires cellulaires, est indispensable pour provoquer la méningococcie. La sécrétion de diverses cytokines (par exemple IL-6 et TNF- α), de chimiokines, d'une forme réactive de l'oxygène et d'oxyde nitrique induite par le LOS conduit à des lésions endothéliales et à des fuites capillaires pouvant entraîner une nécrose ultérieure des tissus périphériques et une défaillance polyviscérale. Les concentrations de LOS sont corrélées avec les taux de mortalité observés dans la méningococcie.¹ On a montré que les polymorphismes des gènes codants pour certains des éléments de ces mécanismes invasifs étaient impliqués dans la sensibilité à la méningococcie, dans la gravité et l'issue de cette dernière.³

Caractéristiques cliniques

Les symptômes d'une méningococcie invasive débutent en général 1 à 4 jours après l'infection. En dehors d'une méningite et d'une septicémie, les méningocoques provoquent parfois une arthrite, une myocardite, une péricardite ou une endophthalmie. Les signes et symptômes de méningococcie chez le nourrisson et le jeune enfant sont les suivants: fièvre, perte de l'appétit, irritabilité, léthargie, nausées, vomissements, diarrhée, photophobie et convulsions. Le signe caractéristique de la septicémie à méningocoques est un rash (pétéchial ou purpurique) hémorragique qui ne s'efface pas à la pression. Les signes de méningite chez les enfants plus âgés et les adultes sont les suivants: raideur de la nuque, photophobie et altération de l'état mental, tandis que chez le nourrisson un tableau non spécifique avec fièvre, perte de l'appétit et léthargie est courant.

La plupart des cas de méningite et/ou de septicémie à méningocoques non traités sont mortels. Même avec des soins appro-

to 10% of patients die, typically within 24–48 hours of the onset of symptoms. In the meningitis belt of Africa, fatality from MenA disease has been estimated at 10–15%, although higher rates have been seen in some settings.⁷ Approximately 10% to 20% of survivors of meningococcal meningitis are left with permanent sequelae such as mental retardation, deafness, epilepsy, or other neurological disorders.⁸

Naturally acquired immunity

Bactericidal antibodies develop in response to nasopharyngeal carriage of *N. meningitidis* and >10–14 days after nasopharyngeal colonization, development of meningococcal disease becomes highly unlikely.¹ The antibody response to carriage is not limited to the strain that is being carried, but can also extend to heterologous strains of pathogenic meningococci (groups A, B, C) with subsequent development of specific IgG, IgM and IgA antibodies.⁹ This response may last for several months after the carried strains can no longer be detected. However, it is not clear whether nasopharyngeal carriage leads to immunological memory. Also, although specific antibodies are generally protective, this immunity is not absolute; meningococcal disease can occur in individuals with pre-existing antibody titres that are generally considered protective.¹⁰

In neonates, immunity to systemic meningococcal infection is conferred by the passive transfer of IgG antibodies from mother to fetus; in preterm infants, this transfer is suboptimal. In infancy, the peak incidence of meningococcal disease occurs when serum bactericidal antibody titres are low, and in adulthood the decreasing incidence of disease is correlated with increasing titres of such antibody.⁹

Diagnosis

The gold standard for diagnosis of invasive meningococcal disease is isolation of *N. meningitidis* from normally sterile body fluids – mainly blood or cerebrospinal fluid (CSF) – or from purpuric skin lesion scrapings. Since meningococci can be a component of normal nasopharyngeal flora, their isolation from this site does not definitively confirm a clinical diagnosis of IMD. When parenteral antibiotic treatment is initiated, the isolation rate of meningococci from blood culture drops from 50% to <5%, and the likelihood of CSF positivity by culture or microscopy is also rapidly reduced. Methods based on rapid polymerase chain reaction (PCR) can complement standard laboratory procedures as they are less affected by prior antibiotic therapy and these methods are being used increasingly.³

priés, on enregistre jusqu'à 10% de décès, habituellement dans les 24 à 48 heures suivant l'apparition des symptômes. Dans la ceinture africaine de la méningite, la mortalité de la méningococcie A a été estimée à 10%-15%, bien que des taux plus élevés aient été observés dans certains endroits.⁷ Près de 10% à 20% des patients qui survivent à une méningite à méningocoques présentent des séquelles permanentes telles qu'une arriération mentale, une surdité, une épilepsie ou d'autres troubles neurologiques.⁸

Immunité acquise naturelle

Des anticorps bactéricides sont fabriqués en réponse au portage rhinopharyngé (*N. meningitidis*) et >10-14 jours après la colonisation rhinopharyngée, il est très peu probable qu'apparaisse une méningococcie.¹ La réponse en anticorps au portage n'est pas limitée à la souche portée, mais peut également s'étendre aux souches hétérologues de méningocoques pathogènes (groupes A, B, C), avec production ultérieure d'IgG, d'IgM et d'IgA spécifiques.⁹ Cette réponse peut perdurer pendant plusieurs mois après que les souches portées ne peuvent plus être détectées. Toutefois, on ne sait pas si le portage rhinopharyngé entraîne une mémoire immunologique. De plus, si les anticorps spécifiques sont en général protecteurs, cette immunité n'est pas absolue; une méningococcie peut se déclarer chez des sujets présentant des titres d'anticorps préexistants généralement considérés comme protecteurs.¹⁰

Chez le nouveau-né, l'immunité contre une méningococcie systémique est conférée par le transfert passif des IgG de la mère au fœtus; chez le nourrisson né avant terme ce transfert est suboptimal. Au cours de la petite enfance, le pic de l'incidence de la méningococcie se produit lorsque les titres d'anticorps bactéricides sériques sont faibles et à l'âge adulte, la baisse de l'incidence de la maladie est corrélée avec l'augmentation de ces titres d'anticorps.⁹

Diagnostic

L'étalon or du diagnostic de la méningococcie invasive est l'isolement de *N. meningitidis* dans des liquides organiques normalement stériles – principalement le sang ou le liquide céphalo-rachidien (LCR) – ou par grattage de lésions cutanées purpuriques. Comme les méningocoques peuvent être une composante de la flore rhinopharyngée normale, leur isolement à cet endroit-là ne confirme pas définitivement un diagnostic clinique de méningococcie. Lorsqu'on démarre un traitement antibiotique par voie parentérale, le taux d'isolement de méningocoques dans les hémocultures chute, passant de 50% à <5%, et la probabilité que le LCR soit positif en culture ou à l'examen microscopique est également rapidement abaissée. Des méthodes basées sur la PCR rapide peuvent compléter les méthodes de laboratoire standard, car elles sont moins perturbées par un traitement antibiotique antérieur et elles sont de ce fait de plus en plus utilisées.³

⁷ Greenwood B et al. Mortality from meningococcal disease during an epidemic in the Gambia, West Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, 81: 536–538.

⁸ Ramakrishnan M et al. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. *BMC Medicine*, 2009, 7:47.

⁹ *The immunological basis for immunization series: module 15 – meningococcal disease*. Geneva, World Health Organization, 2010. (Available from http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599849_eng.pdf).

¹⁰ Greenwood B M et al. Factors influencing susceptibility to meningococcal disease during an epidemic in the Gambia, West Africa. *The Journal of Infection*, 1987, 14:167–184.

⁷ Greenwood B et al. Mortality from meningococcal disease during an epidemic in the Gambia, West Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1987, 81: 536–538.

⁸ Ramakrishnan M et al. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. *BMC Medicine*, 2009, 7:47.

⁹ *The immunological basis for immunization series: module 15 – meningococcal disease*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010. (Disponible sur http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599849_eng.pdf.) [Document disponible uniquement en langue anglaise.]

¹⁰ Greenwood B M et al. Factors influencing susceptibility to meningococcal disease during an epidemic in the Gambia, West Africa. *The Journal of Infection*, 1987, 14:167–184.

Standard procedures to differentiate cultured *N. meningitidis* from related *Neisseria* species include testing for oxidase and the capacity to ferment selected carbohydrates. Where laboratory facilities are limited and rapid diagnosis essential, the latex agglutination test may be used. Although this test is less sensitive than PCR, it has a high specificity along with ease of performance when conducted by experienced laboratory technicians.¹¹ Multilocus sequence typing is now used to identify major invasive lineages of the pathogen during outbreaks and epidemics.¹²

Treatment

Empiric therapy with cefotaxime or ceftriaxone should be started while awaiting confirmation of diagnosis. Once the diagnosis is confirmed, treatment can be changed to intravenous penicillin G. Alternatively, ceftriaxone may be used for the entire duration of therapy owing to ease of dosing and reports of decreased susceptibility to penicillin in several countries. A single dose of long-acting chloramphenicol or ceftriaxone is used for the treatment of epidemic meningococcal meningitis in sub-Saharan Africa.^{3, 13} In certain developing countries where penicillin resistance is high, such as Viet Nam, intramuscularly administered chloramphenicol is the standard treatment for *N. meningitidis*, but emerging resistance to this drug is a cause for concern.³

Septicaemic shock and raised intracranial pressure in meningitis are particular problems in the management of meningococcal disease. In addition to antibiotics, intensive care measures are required. WHO guidelines for diagnosing and managing meningitis have recently been published.¹³

Close contacts of a patient with invasive meningococcal disease are at increased risk of secondary disease. Antibiotics are effective in preventing additional cases through eradicating carriage of the invasive strain. Most secondary cases occur within the first 72 hours after presentation of the index case; risk of secondary disease decreases to near baseline by 10–14 days. Close contacts include household, child care, and preschool contacts. In outbreaks involving limited populations, those with direct, prolonged contact with a case of meningococcal disease may also be offered clearance treatment. Ideally, where indicated, treatment should be started within 24 hours of identification of the index case. Antibiotics effective for this purpose include rifampicin, ciprofloxacin, ceftriaxone or azithromycin.¹⁴

Les méthodes standard permettant de distinguer les *N. meningitidis* cultivées des espèces de *Neisseria* apparentées comprennent la recherche d'oxydase et la capacité à fermenter certains glucides. Lorsque les installations de laboratoire sont limitées et qu'un diagnostic rapide est essentiel, l'épreuve d'agglutination au latex peut être utilisée. Bien qu'elle soit moins sensible que la PCR, elle est hautement spécifique et facile à mettre en œuvre lorsqu'elle est pratiquée par des techniciens de laboratoire expérimentés.¹¹ Le typage séquentiel multilocus est désormais utilisé pour identifier les principales lignées invasives de ce germe au cours des flambées et des épidémies.¹²

Traitement

Un traitement empirique par le céfotaxime ou la ceftriaxone doit être démarré en attendant la confirmation du diagnostic. Une fois celui-ci confirmé, on peut passer à un traitement à la pénicilline G par voie intraveineuse. Sinon, il est possible d'utiliser la ceftriaxone pour toute la durée du traitement étant donné sa facilité d'administration et le fait qu'on a rapporté une sensibilité moindre à la pénicilline dans plusieurs pays. Une dose unique de chloramphénicol ou de ceftriaxone à action prolongée est employée pour le traitement de la méningite à méningocoques épidémique en Afrique subsaharienne.^{3, 13} Dans certains pays en développement où la résistance à la pénicilline est élevée, comme le Viet Nam, le chloramphénicol administré par voie intramusculaire est le traitement standard de l'infection à *N. meningitidis*, mais l'émergence d'une résistance à ce médicament suscite des préoccupations.³

Le choc septicémique et l'élévation de la pression intracrânienne en cas de méningite sont des problèmes particuliers au cours de la prise en charge de la méningococcie. Des soins intensifs sont nécessaires en plus des antibiotiques. Des lignes directrices OMS relatives au diagnostic et à la prise en charge de la méningite ont récemment été publiées.¹³

L'entourage d'un patient présentant une méningococcie invasive est exposé à un risque accru de maladie secondaire. Les antibiotiques sont efficaces pour prévenir l'apparition d'autres cas car ils éradiquent le portage de la souche invasive. La plupart des cas secondaires se produisent dans les 72 heures suivant la déclaration du cas initial; le risque diminue ensuite jusqu'à une valeur proche du niveau de départ en 10 à 14 jours. Dans l'entourage figurent les personnes vivant dans le ménage, celles s'occupant des enfants et les contacts d'âge préscolaire. Lors des flambées sévissant dans des populations limitées, on peut également offrir un traitement bactéricide à tous ceux qui ont eu un contact direct et prolongé avec un cas de méningococcie. L'idéal est de commencer le traitement, lorsqu'il est indiqué, dans les 24 heures suivant l'identification du cas initial. Les antibiotiques efficaces à cette fin sont la rifampicine, la ciprofloxacin, la ceftriaxone ou l'azithromycine.¹⁴

¹¹ Bronská E et al. Invasive meningococcal disease and latex agglutination test—is it still beneficial for diagnosis? *Folia Microbiologica (Praha)*, 2005, 50:453–456.

¹² Jolley KA et al. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. *FEMS microbiology reviews*, 2007, 3:89–96.

¹³ *Managing meningitis epidemics in Africa*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HSE/GAR/ERI/2010.4). (Also available at http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HSE_GAR_ERI_2010.4_eng.pdf).

¹⁴ Zalmanovici Trestioreanu A et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Systemic Review*, 2011, CD004785.

¹¹ Bronská E et al. Invasive meningococcal disease and latex agglutination test—is it still beneficial for diagnosis? *Folia Microbiologica (Praha)*, 2005, 50:453–456.

¹² Jolley KA et al. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. *FEMS microbiology reviews*, 2007, 3:89–96.

¹³ *Gestion des épidémies de méningite en Afrique*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2010 (WHO/HSE/GAR/ERI/2010.4). (Egalement disponible sur http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HSE_GAR_ERI_2010.4_fre.pdf).

¹⁴ Zalmanovici Trestioreanu A et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Systemic Review*, 2011, CD004785.

Meningococcal vaccines

Currently available meningococcal vaccines include polysaccharide vaccines and polysaccharide-protein conjugate vaccines. Although purified capsular polysaccharide antigens elicit protective antibody responses, conjugate vaccines are more immunogenic and also induce immunological memory. Both polysaccharide and conjugate vaccines are available against meningococci of serogroups A, C, W135 and Y.

Serogroup B vaccines are based on protein (outer membrane vesicles) extracted from selected outbreak strains. Strain-specific serogroup B vaccines have been used successfully in some countries to limit outbreaks, but they are not widely available.

No vaccine is available against disease caused by serogroup X meningococci.

Meningococcal vaccines should be stored at 2–8 °C. Most meningococcal polysaccharide vaccines are recommended for subcutaneous injection whereas conjugated meningococcal vaccines are administered by deep intramuscular injection, preferably in the deltoid muscle (or in the anterolateral aspect of the upper thigh in individuals <12 months of age). The vaccines must not be administered intravenously, and must not be mixed with other vaccines in the same syringe. In general, meningococcal vaccines can be administered simultaneously with other vaccines, provided separate sites of injection are used. Detailed information on the individual vaccines is offered by the manufacturers in package leaflets.

WHO has developed a set of quality requirements for the production and control of meningococcal group A and C polysaccharide vaccines¹⁵ and protein conjugate vaccines.^{16, 17}

Due to the relatively low incidence of meningococcal disease, pre-licensure clinical efficacy studies may not be feasible. Meningococcal polysaccharide and protein conjugate vaccines are licensed based on evidence of an immune response in vaccinated subjects using serum bactericidal activity (SBA) as the immunologic correlate of protection. In a prospective study of new US army recruits, a strong correlation was observed between development of MenC disease and anti-MenC hSBA titres of $\leq 1:4$ (a SBA test using human complement). Also, in studies on sera from unvaccinated sub-

Vaccins antiméningococciques

Les vaccins antiméningococciques actuellement disponibles comprennent les vaccins polysidiques et les vaccins polysidiques conjugués. Bien que les antigènes polysidiques capsulaires purifiés provoquent des réponses en anticorps protecteurs, les vaccins conjugués sont plus immunogènes et induisent également une mémoire immunologique. Des vaccins polysidiques et des vaccins conjugués sont disponibles contre les méningocoques des sérogroupes A, C, W135 et Y.

Les vaccins contre le sérogruppe B sont préparés à partir d'une protéine (vésicules de la membrane externe) extraite de certaines souches à l'origine de flambées. Des vaccins contre le sérogruppe B spécifiques de souche ont été utilisés avec succès dans certains pays pour limiter les flambées mais ils ne sont pas largement disponibles.

On ne dispose d'aucun vaccin contre la maladie causée par les méningocoques appartenant au sérogruppe X.

Les vaccins antiméningococciques doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C. La plupart des vaccins polysidiques sont recommandés en injection sous-cutanée, tandis que les vaccins conjugués sont administrés par injection intramusculaire profonde, de préférence dans le deltoïde (ou sur la face antérolatérale de la cuisse chez les sujets âgés de <12 mois). Ces vaccins ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse et ne doivent pas être mélangés avec d'autres vaccins dans la même seringue. En général, ils peuvent être administrés simultanément avec d'autres vaccins pour autant qu'on utilise des points d'injection séparés. Des informations détaillées concernant chaque vaccin figurent dans les notices d'emballage des fabricants.

L'OMS a élaboré une série de normes de qualité relatives à la production et au contrôle des vaccins polysidiques contre les groupes A et C¹⁵ et des vaccins conjugués.^{16, 17}

En raison de l'incidence relativement faible de la méningococcie, des études d'efficacité clinique avant homologation peuvent ne pas être réalisables. Les vaccins antiméningococciques polysidiques et conjugués reçoivent une autorisation de mise sur le marché basée sur la preuve d'une réponse immunitaire chez les sujets vaccinés, en se servant de l'activité bactéricide du sérum (ABS) comme indicateur immunologique de protection. Dans une étude prospective réalisée chez de nouvelles recrues de l'armée des États-Unis, on a observé une forte corrélation entre l'apparition d'une méningococcie C (MenC) et le titre d'activité bactéricide anti MenC hABS $\leq 1:4$ (test utilisant du complément

¹⁵ Requirements for meningococcal polysaccharide vaccine (Amendment 1999). In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fiftieth report*. Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 904). (Available at http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/WHO_TRS_904_Amendment1999_meningA2.pdf.)

¹⁶ Recommendations for the production and control of group C meningococcal conjugate vaccines (Addendum 2003). In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-third report*. Geneva, World Health Organization, 2004, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 926). (Available at [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/Annex%203%20\(90-94\)TRS-926meningC2003.Pdf](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/Annex%203%20(90-94)TRS-926meningC2003.Pdf).)

¹⁷ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of group A meningococcal conjugate vaccines (WHO/BS/06.2041). In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization*. Geneva, World Health Organization, 2006 (<http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/MenA%20Final%20BS204102.Nov.06.pdf>, accessed November 2011).

¹⁵ Requirements for meningococcal polysaccharide vaccine (Amendment 1999). In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fiftieth report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002, Annexe 2 (Série de rapports techniques de l'OMS, No 904). (Disponible sur http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/WHO_TRS_904_Amendment1999_meningA2.pdf.) [Document disponible uniquement en langue anglaise.]

¹⁶ Recommendations for the production and control of group C meningococcal conjugate vaccines (Addendum 2003). In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-third report*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002, Annexe 2 (Série de rapports techniques de l'OMS, No 926) (Disponible sur [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/Annex%203%20\(90-94\)TRS926meningC2003.Pdf](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/Annex%203%20(90-94)TRS926meningC2003.Pdf).) [Document disponible uniquement en langue anglaise.]

¹⁷ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of group A meningococcal conjugate vaccines (WHO/BS/06.2041). In: *WHO Expert Committee on Biological Standardization*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2006 (<http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/MenA%20Final%20BS204102.Nov.06.pdf>, consulté en novembre 2011). [Document disponible uniquement en langue anglaise.]

jects, hSBA titres seem to correlate with clinical protection against group A, B or C meningococcal disease.¹⁸ Immunological studies on serogroup C infection showed that anti-meningococcal titres of $\geq 1:8$ in rSBA tests (SBA test using rabbit complement) reliably predict protection against serogroup C disease.¹⁹ Titres of $\geq 1:4$ in hSBA or $\geq 1:8$ in rSBA are commonly accepted as correlates of protection also against meningococci of other serogroups, for example as criteria for vaccine licensure.³ So far, however, the correlations of these titres with protection against group A, W or Y meningococcal disease have not been adequately studied in clinical trials.

Recent studies on vaccine failures following immunization with MenC conjugate vaccines in the United Kingdom suggest that persistence of specific antibodies may be a more appropriate correlate of long-term protection than the ability to generate a booster response on exposure to the antigen.²⁰

Polysaccharide vaccines

Internationally marketed meningococcal polysaccharide vaccines are based on purified, heat-stable, lyophilized capsular polysaccharides from meningococci of the respective serogroup. They are available in bivalent (A, C), trivalent (A, C, W135), and quadrivalent (A, C, W135, Y) formulations. The vaccines contain 50 µg of each of the individual polysaccharides. No adjuvants are included. Only one manufacturer produces multidose vials that contain thiomersal as a preservative. Meningococcal polysaccharide vaccines are administered as a single dose to persons ≥ 2 years old; most of these vaccines are given subcutaneously.

Adverse reactions to polysaccharide meningococcal vaccines are usually mild; the most frequent reaction is 1–2 days of pain and redness at the site of injection, which occur in 4%–56% of vaccine recipients. Transient fever is reported in <5% of recipients, most commonly in infants. The rate of systemic allergic reactions (e.g. urticaria, wheezing, rash) is estimated at <0.1/100 000 vaccine doses and anaphylaxis has been documented in <0.1/100 000 vaccine recipients. Neurologic reactions

humain). De plus, dans des études effectuées sur les sérums de sujets non vaccinés, les titres du hABS semblent être corrélés avec la protection clinique contre la méningococcie des groupes A, B ou C.¹⁸ Des études immunologiques sur l'infection par le séro-groupe C ont montré que des titres d'anticorps antiméningococques $\geq 1:8$ dans les tests de mise en évidence du IABS (test utilisant du complément de lapin) permettent de prévoir de manière fiable la protection contre la maladie due au séro-groupe C.¹⁹ Des titres $\geq 1:4$ dans les tests du hABS ou $\geq 1:8$ dans les tests du IABS sont communément acceptés aussi comme indicateurs de protection contre des méningocoques appartenant à d'autres sérogroupes, par exemple comme critères d'homologation d'un vaccin.³ Cependant, jusqu'ici, les corrélations que ces titres ont montré avec la protection contre les groupes A, W ou Y n'ont pas été suffisamment étudiées dans des essais cliniques.

Des études récentes menées sur les échecs vaccinaux enregistrés suite à la vaccination par les vaccins conjugués MenC au Royaume-Uni laissent à penser que la persistance d'anticorps spécifiques peut être un indicateur plus approprié de la protection à long terme que l'aptitude à générer une réaction anamnétique lors de l'exposition à l'antigène.²⁰

Vaccins polysidiques

Les vaccins antiméningococciques polysidiques présents sur le marché international sont préparés à partir de polyosides capsulaires purifiés, thermostables et lyophilisés, issus des sérogroupes correspondants. Ils sont disponibles en formulations bivalentes (A, C), trivalentes (A, C, W135) et quadrivalentes (A, C, W135, Y). Ces vaccins renferment 50 µg de chacun des polyosides. Il n'y a aucun adjuvant. Un seul fabricant produit des flacons multidoses qui renferment du thiomersal comme conservateur. Les vaccins antiméningococciques polysidiques sont administrés en une dose unique aux sujets âgés de ≥ 2 ans; la plupart le sont par voie sous-cutanée.

Les réactions indésirables à ces vaccins sont généralement bénignes; la réaction la plus fréquente est une douleur et une rougeur durant 1 ou 2 jours au point d'injection, qui se produit chez 4%–56% des vaccinés. Une fièvre transitoire est signalée chez <5% des vaccinés, le plus souvent chez les nourrissons. La fréquence des réactions allergiques systémiques (urticaire, respiration sifflante, rash cutané) est, selon les estimations, <0,1/100 000 doses de vaccin et des réactions anaphylactiques ont été documentées chez <0,1/100 000 vaccinés. Des réactions

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_28611

