

## **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.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>

*Neisseria* species, which usually reside asymptotically 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.<sup>3</sup>

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 polysides capsulaires des sérogroupes A, B, C, X, W135 ou Y.<sup>1</sup> 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 Etats-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.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> *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](http://www.who.int/immunization/sage/1_mening_background_document_v5_3_apr_2011.pdf), accessed November 2011).

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

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

<sup>3</sup> *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](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.<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup> During the 2006–2007 epidemic season, 53 438 suspected cases and 3816 deaths were reported to WHO from 15 African countries.<sup>6</sup> 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.<sup>5</sup>

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.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

#### 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.<sup>1</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup> 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.<sup>5</sup>

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.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

#### 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.<sup>1</sup> Des substitutions de capsules entre sérogroupes se seraient produites dans plusieurs zones géographiques par recombinaison in vivo au cours d'un

<sup>4</sup> 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.

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

<sup>6</sup> 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/](http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2007/en/), accessed November 2011).

<sup>4</sup> 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.

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

<sup>6</sup> 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/](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.<sup>3</sup>

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.<sup>1</sup>

#### 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- $\alpha$ ), 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.<sup>1</sup> 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.<sup>3</sup>

#### 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.<sup>3</sup>

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.<sup>1</sup>

#### 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 pilis 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- $\alpha$ ), 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.<sup>1</sup> 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.<sup>3</sup>

#### 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 endophtalmie. 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.<sup>7</sup> Approximately 10% to 20% of survivors of meningococcal meningitis are left with permanent sequelae such as mental retardation, deafness, epilepsy, or other neurological disorders.<sup>8</sup>

#### 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.<sup>1</sup> 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.<sup>9</sup> 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.<sup>10</sup>

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.<sup>9</sup>

#### 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.<sup>3</sup>

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.<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup>

#### 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.<sup>1</sup> 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.<sup>9</sup> 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.<sup>10</sup>

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.<sup>9</sup>

#### 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.<sup>3</sup>

<sup>7</sup> 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.

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

<sup>9</sup> *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](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599849_eng.pdf)).

<sup>10</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

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

<sup>9</sup> *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](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599849_eng.pdf).) [Document disponible uniquement en langue anglaise.]

<sup>10</sup> 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.<sup>11</sup> Multilocus sequence typing is now used to identify major invasive lineages of the pathogen during outbreaks and epidemics.<sup>12</sup>

#### 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.<sup>3,13</sup> 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.<sup>3</sup>

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.<sup>13</sup>

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.<sup>14</sup>

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.<sup>11</sup> Le typage séquentiel multilocus est désormais utilisé pour identifier les principales lignées invasives de ce germe au cours des flambées et des épidémies.<sup>12</sup>

#### 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.<sup>3,13</sup> 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.<sup>3</sup>

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.<sup>13</sup>

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.<sup>14</sup>

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

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

<sup>13</sup> *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](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HSE_GAR_ERI_2010.4_eng.pdf)).

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

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

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

<sup>13</sup> *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](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HSE_GAR_ERI_2010.4_fre.pdf)).

<sup>14</sup> 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 vaccines<sup>15</sup> and protein conjugate vaccines.<sup>16, 17</sup>

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

Les vaccins contre le sérogroupe 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 sérogroupe 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 sérogroupe X.

Les vaccins antiméningococciques doivent être conservés entre 2°C et 8°C. La plupart des vaccins polysaccharidiques 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 antéro-latérale 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 polysaccharidiques contre les groupes A et C<sup>15</sup> et des vaccins conjugués.<sup>16, 17</sup>

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 polysaccharidiques 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

<sup>15</sup> 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](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/WHO_TRS_904_Amendment1999_meningA2.pdf).)

<sup>16</sup> 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).)

<sup>17</sup> 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).

<sup>15</sup> 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](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/meningococcal/WHO_TRS_904_Amendment1999_meningA2.pdf).) [Document disponible uniquement en langue anglaise.]

<sup>16</sup> 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.]

<sup>17</sup> 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.<sup>18</sup> 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.<sup>19</sup> 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.<sup>3</sup> 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.<sup>20</sup>

#### 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  $\mu\text{g}$  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  $\geq 2$  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 (e.g., seizures, anaesthesias, and paraesthesias) have also been observed infrequently.<sup>9</sup> With the exception of previous severe allergic reaction to any component of these vaccines, there are no contraindications to their use, including for vaccination of pregnant women and immunodeficient individuals.

The immunogenicity and clinical efficacy of serogroup A and serogroup C meningococcal polysaccharide vaccines are well established. A Cochrane review

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.<sup>18</sup> 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.<sup>19</sup> 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.<sup>3</sup> 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 anamnésique lors de l'exposition à l'antigène.<sup>20</sup>

#### Vaccins polysidiques

Les vaccins antiméningococciques polysidiques présents sur le marché international sont préparés à partir de polysides 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  $\mu\text{g}$  de chacun des polysides. 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  $\geq 2$  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 (urticairé, 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 neurologiques (convulsions, anesthésies et paresthésies) ont peu souvent été observées aussi.<sup>9</sup> A l'exception d'une réaction allergique antérieure grave à l'un des constituants de ces vaccins, il n'y a pas de contre-indication à leur utilisation, notamment chez la femme enceinte et les sujets immunodéficients.

L'immunogénicité et l'efficacité clinique des vaccins antiméningococciques polysidiques contre le séro-groupe A et le séro-groupe C sont bien établies. Une revue Cochrane des études

<sup>18</sup> Goldschneider I et al. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *Journal of Experimental Medicine*, 1969, 129:1307–1326.

<sup>19</sup> Borrow R et al. Meningococcal surrogates of protection—serum bactericidal antibody activity. *Vaccine*, 2005, 23:2222–2227.

<sup>20</sup> Auckland C. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *The Journal of infectious diseases*, 2006, 194:1745–1752.

<sup>18</sup> Goldschneider I et al. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *Journal of Experimental Medicine*, 1969, 129:1307–1326.

<sup>19</sup> Borrow R et al. Meningococcal surrogates of protection—serum bactericidal antibody activity. *Vaccine*, 2005, 23:2222–2227.

<sup>20</sup> Auckland C. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *The Journal of infectious diseases*, 2006, 194:1745–1752.



of immunogenicity studies<sup>21</sup> showed that group A polysaccharide vaccines have documented short-term efficacy levels of 85%–100% both in children aged  $\geq 2$  years and in adults. Although serogroup A polysaccharide may induce an antibody response in infants as young as 3 months, a response comparable to that occurring in adults is not achieved until age 4–5 years. The serogroup C component is poorly immunogenic among recipients aged <18–24 months and hypo-responsiveness to repeated doses of serogroup C polysaccharide vaccine has been demonstrated in infants and adults, especially if doses are repeated more than once. Serogroups W135 and Y polysaccharides are safe and immunogenic among adults and children aged >2 years.<sup>9</sup>

When different serogroups of meningococcal polysaccharide are administered together as bivalent, trivalent or quadrivalent vaccines, independent group-specific immune responses are obtained.

The high protective effectiveness of meningococcal polysaccharide vaccines is demonstrated in studies on immunization of closed populations of adults at high risk for disease, including household contacts of affected individuals and military recruits.<sup>22, 23</sup> Such vaccines are also used successfully in outbreak control,<sup>24</sup> but they do not seem to have any significant impact on meningococcal carriage in the nasopharynx.<sup>25, 26</sup>

After a single dose of the vaccine in children <4 years of age the levels of specific antibodies as well as clinical protection decline rapidly over the first 2–3 years, whereas in school children and adults, a single dose of groups A and C polysaccharide vaccine provides protection for at least 3 years.<sup>9</sup> After 3–5 years, one booster dose may be given to persons considered to be at continued risk of exposure including health workers.

Exploring the possible use of reduced vaccine doses in case of vaccine shortage,<sup>6</sup> a trial that included non-immune volunteers in Uganda demonstrated non-inferiority for 1/5 doses versus full doses for serogroups A, W135, and Y, but not for serogroup C.<sup>27</sup>

Although some countries such as China, Saudi Arabia and Syria have used meningococcal polysaccharide vaccines in their routine vaccination programmes, these

d'immunogénéité<sup>21</sup> a montré que les vaccins polysaccharidiques contre le groupe A ont des degrés d'efficacité à court terme documentés de 85% à 100%, aussi bien chez les enfants âgés de  $\geq 2$  ans que chez les adultes. Bien que le polysaccharide du sérotype A puisse induire une réponse en anticorps chez des nourrissons dès l'âge de 3 mois, une réponse comparable à celle observée chez l'adulte n'est pas atteinte avant l'âge de 4 à 5 ans. La composante anti-sérotype C est peu immunogène avant l'âge de 18 à 24 mois et l'on a mis en évidence une faible réponse à des doses répétées de vaccin polysaccharidique antisérotype C chez les nourrissons et les adultes, surtout si les doses sont répétées plusieurs fois. Les polysaccharides des sérotypes W135 et Y sont sûrs et immunogènes chez l'adulte et l'enfant âgé de >2 ans.<sup>9</sup>

Lorsqu'on administre ensemble les polysaccharides antiméningococques de différents sérotypes sous forme de vaccins bivalents, trivalents ou quadrivalents, on obtient des réponses immunitaires spécifiques de groupe indépendantes.

L'efficacité protectrice élevée des vaccins antiméningococques polysaccharidiques est démontrée par des études sur la vaccination de populations fermées d'adultes exposés à un risque élevé de maladie, notamment les contacts familiaux des sujets touchés et les recrues de l'armée.<sup>22, 23</sup> Ces vaccins sont également utilisés avec succès pour lutter contre les flambées,<sup>24</sup> mais ils ne semblent pas avoir un effet important sur le portage du méningocoque dans le rhinopharynx.<sup>25, 26</sup>

Après une dose unique de vaccin chez l'enfant de <4 ans, les concentrations d'anticorps spécifiques et la protection clinique diminuent rapidement au cours des 2 à 3 premières années, tandis que chez les enfants d'âge scolaire et les adultes, une dose unique d'un vaccin polysaccharidique contre les sérotypes A et C assure une protection pendant au moins 3 ans.<sup>9</sup> Au bout de 3 à 5 ans, un rappel peut être administré aux personnes considérées comme étant exposées en permanence au risque, notamment les agents de santé.

En explorant les possibilités d'utilisation de doses vaccinales réduites en cas de pénurie de vaccins,<sup>6</sup> un essai portant sur des volontaires non immuns en Ouganda a mis en évidence la non-infériorité de doses divisées par 5 par rapport aux doses complètes pour les sérotypes A, W135 et Y, mais pas pour le sérotype C.<sup>27</sup>

Bien que certains pays comme l'Arabie saoudite, la Chine et la Syrie, aient utilisé des vaccins antiméningococques polysaccharidiques dans leurs programmes de vaccination systématique, ces

<sup>21</sup> Patel M et al. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane database of systematic reviews*, 2005: CD001093.

<sup>22</sup> Greenwood BM et al. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in household contacts by vaccination. *British medical journal*, 1978, 1:1317–1319.

<sup>23</sup> Biselli R et al. Dramatic reduction of meningococcal meningitis among military recruits in Italy after introduction of specific vaccination. *Vaccine*, 1993, 11: 578–581.

<sup>24</sup> Rosenstein N et al. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA: + the journal of the American Medical Association*, 1998, 279:435–439.

<sup>25</sup> Dellicour S, Greenwood BM. Impact of meningococcal vaccination on pharyngeal carriage of meningococci. *Tropical Medicine and International Health*, 2007, 12:1409–1421.

<sup>26</sup> Grading of scientific evidence – Table I (effect of meningococcal vaccines on mucosal carriage). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal\\_grad\\_carriage.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal_grad_carriage.pdf).

<sup>27</sup> Guerin P et al. Immunogenicity of fractional doses of tetravalent a/C/Y/W135 meningococcal polysaccharide vaccine: results from a randomized non-inferiority controlled trial in Uganda. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2: e342.

<sup>21</sup> Patel M et al. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane database of systematic reviews*, 2005: CD001093.

<sup>22</sup> Greenwood BM et al. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in household contacts by vaccination. *British medical journal*, 1978, 1:1317–1319.

<sup>23</sup> Biselli R et al. Dramatic reduction of meningococcal meningitis among military recruits in Italy after introduction of specific vaccination. *Vaccine*, 1993, 11: 578–581.

<sup>24</sup> Rosenstein N et al. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA: + the journal of the American Medical Association*, 1998, 279:435–439.

<sup>25</sup> Dellicour S, Greenwood BM. Impact of meningococcal vaccination on pharyngeal carriage of meningococci. *Tropical Medicine and International Health*, 2007, 12:1409–1421.

<sup>26</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau I (effet des vaccins antiméningococques sur le portage rhinopharyngé). Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal\\_grad\\_carriage.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal_grad_carriage.pdf).

<sup>27</sup> Guerin P et al. Immunogenicity of fractional doses of tetravalent a/C/Y/W135 meningococcal polysaccharide vaccine: results from a randomized non-inferiority controlled trial in Uganda. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2: e342.

vaccines have typically been used in campaigns in response to outbreaks, for travellers at increased risk of meningococcal disease, including travellers for the Hajj, and for protection of immunodeficient individuals.

#### Conjugate vaccines

Licensed meningococcal conjugate vaccines are currently monovalent (A or C) or quadrivalent (A, C, W135, Y) and also include a combination vaccine based on *Haemophilus influenzae* type b and *Neisseria meningitidis* serogroup C vaccines (HibMenC).

The protein conjugate of these vaccines consists of either diphtheria toxoid or a non-toxic mutant of diphtheria toxin (CRM 197), or tetanus toxoid. Serogroup C conjugate vaccines were introduced in the United Kingdom in 1999. Since then, quadrivalent (A, C, W135, Y) and monovalent group A conjugate vaccines have also been licensed. Many countries have introduced conjugate vaccines into their routine vaccination schedules.

All meningococcal conjugate vaccines have an excellent safety record. None has been associated with any serious adverse effects, either during clinical trials or in post-marketing surveillance. Redness, swelling and pain at the site of injection may occur. Such reactions usually start within the first day after immunization and last 1 to 3 days. Less commonly, children may develop a fever or be irritable for a short period.<sup>3, 28</sup>

#### Monovalent serogroup C conjugate vaccines (MenC conjugate vaccines)

These vaccines contain 10 µg of group C oligosaccharide conjugated to 12.5–25.0 µg of the carrier (diphtheria toxoid, CRM-197, or tetanus toxoid); single-dose formulations do not contain preservatives. MenC conjugate vaccines are licensed for children aged >2 months, adolescents and adults. Infants aged 2–11 months are given 2 doses (0.5 ml per dose) with at least 2 months between the doses, followed by a booster dose about one year later.<sup>29</sup> The possible need for boosters is not yet established for individuals >1 year of age, who normally receive one dose only. Immunogenicity studies in healthy adults and adolescents have shown a significant rise in geometric mean titres one month after vaccination with a MenC conjugate vaccine<sup>30</sup> and these vaccines are also highly immunogenic in infants and young children.<sup>31</sup> Similar antibody responses have been obtained when MenC conjugate vaccines are co-administered

vaccins ont habituellement été employés dans des campagnes de vaccination menées en réponse à des flambées, chez des voyageurs exposés à un risque accru de méningococcie, notamment les pèlerins du Hadj, et pour protéger des sujets immunodéficients.

#### Vaccins conjugués

Les vaccins antiméningococciques conjugués homologués sont actuellement monovalents (A ou C) ou quadrivalents (A, C, W135, Y) et comprennent également un vaccin associé renfermant les vaccins anti-*Haemophilus influenzae* type b et anti-*Neisseria meningitidis* sérotype C (HibMenC).

La protéine conjuguée de ces vaccins est l'anatoxine diphtérique ou un mutant non toxique de l'anatoxine diphtérique (CRM-197), ou encore l'anatoxine tétanique. Les vaccins conjugués contre le sérotype C ont été introduits au Royaume-Uni en 1999. Depuis lors, des vaccins conjugués quadrivalents (A, C, W135, Y) et monovalents contre le groupe A ont également été homologués. De nombreux pays ont introduit ces vaccins conjugués dans leurs calendriers de vaccination systématique.

Tous les vaccins antiméningococciques conjugués ont un excellent profil de sécurité. Aucun n'a été associé à des réactions indésirables graves, que ce soit au cours des essais cliniques ou lors de la surveillance après commercialisation. Une rougeur et une tuméfaction douloureuses peuvent apparaître au point d'injection. Ces réactions se manifestent dans les 24 heures suivant la vaccination et durent 1 à 3 jours. Plus rarement, les enfants peuvent présenter de la fièvre ou être irritables pendant une courte période.<sup>3, 28</sup>

#### Vaccins conjugués monovalents contre le sérotype C (vaccins conjugués MenC)

Ces vaccins renferment 10 µg d'oligosaccharide du groupe C conjugués à 12,5–25,0 µg de protéine porteuse (anatoxine diphtérique, CRM-197, ou anatoxine tétanique); les formulations monodoses ne contiennent pas de conservateur. Les vaccins conjugués MenC sont homologués pour l'enfant âgé de >2 mois, l'adolescent et l'adulte. Les nourrissons âgés de 2 à 11 mois en reçoivent 2 doses (0,5 ml par dose) espacées d'au moins 2 mois, suivies d'un rappel 1 an plus tard.<sup>29</sup> La nécessité éventuelle des rappels n'est pas encore établie pour les sujets de >1 an qui, normalement, n'en reçoivent qu'une seule dose. Les études d'immunogénicité réalisées chez des adultes et des adolescents en bonne santé ont montré une élévation importante des titres moyens géométriques un mois après la vaccination par le vaccin conjugué MenC,<sup>30</sup> vaccin qui est également hautement immunogène chez le nourrisson et le jeune enfant.<sup>31</sup> On a obtenu des réponses en anticorps comparables lorsque les vaccins conjugués MenC sont administrés simultanément avec

<sup>28</sup> See No 30, 2011, pp 317–324.

<sup>29</sup> Borrow R et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infection and Immunity*, 2003, 71:5549–5555.

<sup>30</sup> Goldblatt D et al. Natural and vaccine-induced immunity and immunologic memory to *Neisseria meningitidis* serogroup C in young adults. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185: 397–400.

<sup>31</sup> Southern J et al. Immunogenicity of a reduced schedule of meningococcal group C conjugate vaccine given concomitantly with the Prevenar and Pediacel vaccines in healthy infants in the United Kingdom. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2009, 16:194–199.

<sup>28</sup> Voir N° 30, 2011, pp 317–324.

<sup>29</sup> Borrow R et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infection and Immunity*, 2003, 71:5549–5555.

<sup>30</sup> Goldblatt D et al. Natural and vaccine-induced immunity and immunologic memory to *Neisseria meningitidis* serogroup C in young adults. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185: 397–400.

<sup>31</sup> Southern J et al. Immunogenicity of a reduced schedule of meningococcal group C conjugate vaccine given concomitantly with the Prevenar and Pediacel vaccines in healthy infants in the United Kingdom. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2009, 16:194–199.

with routine infant vaccines and when they are given alone.<sup>32</sup>

Whereas the short-term efficacy of the MenC conjugate vaccines in England was 97% (95% CI 77–99) for teenagers and 92% (95% CI 65–98) for toddlers,<sup>33</sup> questions remain regarding the long-term effectiveness of these vaccines because only 8–12% of children who had completed a 3-dose series in infancy had rSBA titers  $\geq 1:8$  at 4 years of age.<sup>34</sup> In a clinical trial of 250 children, rSBA titers were tested 6 years after the primary MenC conjugate immunization series; age at priming ranged from 2 months to 6 years. Only 25% (95% CI 20–30) of the children had protective titers  $\geq 1:8$ . However, a booster dose was highly effective in this cohort and resulted in rSBA titers of  $\geq 1:8$  in 99.6% of participants measured 1 year after the booster dose.<sup>35</sup>

Ten years of experience in countries with adequate surveillance systems have shown large reductions in meningococcal serogroup C disease as a result of MenC conjugate vaccine introduction. In England and Wales, mass vaccination campaigns followed by routine infant vaccination have led to sustained control of serogroup C meningococcal disease even though serological protection (rSBA titer  $\geq 1:8$ ) has not been long lasting in those vaccinated as infants or toddlers.<sup>36</sup> This impact on disease reduction despite waning antibody titers has been attributed in part to the development of herd protection as a consequence of reduced nasopharyngeal carriage.<sup>37</sup> Similar results have been seen in Australia, Canada and the Netherlands. However in Spain, where in some regions the catch-up programme was not extended to individuals  $>5$  years of age, there was less evidence of herd protection.<sup>38</sup>

For grading of scientific evidence for the efficacy and safety of MenC conjugate vaccines, see the relevant footnotes.<sup>39, 40</sup>

d'autres vaccins habituels chez les nourrissons ou lorsqu'ils sont administrés seuls.<sup>32</sup>

Alors que l'efficacité à court terme des vaccins conjugués MenC était en Angleterre de 97% (IC à 95%: 77-99) chez les adolescents et de 92% (IC à 95%: 65-98) chez les tout-petits,<sup>33</sup> des questions demeurent concernant leur efficacité à long terme parce que seuls 8 à 12% des enfants ayant reçu les 3 doses au cours de la petite enfance avaient des titres du IABS  $\geq 1:8$  à l'âge de 4 ans.<sup>34</sup> Lors d'un essai clinique portant sur 250 enfants, ces titres ont été recherchés 6 ans après la série de primovaccination par le vaccin conjugué MenC; l'âge auquel cette primovaccination avait été effectuée allait de 2 mois à 6 ans. Seuls 25% (IC à 95%: 20-30) des enfants possédaient des titres protecteurs  $\geq 1:8$ . Cependant, un rappel a été extrêmement efficace dans cette cohorte entraînant l'apparition de titres du IABS  $\geq 1:8$  chez 99,6% des participants un an après l'administration du rappel.<sup>35</sup>

Dix ans d'expérience dans des pays disposant de bons systèmes de surveillance ont montré de fortes réductions du nombre de cas de méningococcie du sérotype C suite à l'introduction du vaccin conjugué MenC. En Angleterre et au Pays de Galles, des campagnes de vaccination de masse suivies par la vaccination systématique des nourrissons ont conduit à une lutte soutenue contre la méningococcie due au sérotype C, même si la protection sérologique (titre du IABS  $\geq 1:8$ ) n'a pas duré longtemps chez les sujets vaccinés au cours de la petite enfance.<sup>36</sup> Cet effet sur la maladie, malgré des titres d'anticorps déclinants, a été en partie attribué au développement d'une immunité collective découlant de la réduction du portage rhinopharyngé.<sup>37</sup> Des résultats comparables ont été observés en Australie, au Canada et aux Pays-Bas. Cependant, en Espagne, où dans certaines régions le programme de rattrapage n'a pas été étendu aux sujets de  $>5$  ans, l'immunité collective a été moins manifeste.<sup>38</sup>

Pour la classification des données scientifiques relatives à l'efficacité et à l'innocuité des vaccins conjugués MenC, voir les notes.<sup>39, 40</sup>

<sup>32</sup> Halperin S A et al. Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children: A randomized double-blind study. *Clinical and Investigative Medicine*, 2002, 25:243–251.

<sup>33</sup> Ramsay M E et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*, 2001, 357:195–196.

<sup>34</sup> Borrow R et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186: 1353–1357.

<sup>35</sup> Perrett K P et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999–2000 and response to a booster: A phase 4 clinical trial. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010, 50:1601–1610.

<sup>36</sup> Campbell H et al. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010, 17:840–847.

<sup>37</sup> Trotter CL et al. Meningococcal vaccines and herd immunity: Lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Review of Vaccines*, 2009, 8:851–861.

<sup>38</sup> Larrauri A et al. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*, 2005, 23:4097–4100.

<sup>39</sup> Grading of scientific evidence – Table II a & b (efficacy of MenC conjugate vaccines). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC\\_grad\\_efficacy.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC_grad_efficacy.pdf).

<sup>40</sup> Grading of scientific evidence – Table III a & b (safety of MenC conjugate vaccines). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC_grad_safety.pdf).

<sup>32</sup> Halperin S A et al. Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children: A randomized double-blind study. *Clinical and Investigative Medicine*, 2002, 25:243–251.

<sup>33</sup> Ramsay M E et al. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*, 2001, 357:195–196.

<sup>34</sup> Borrow R et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186: 1353–1357.

<sup>35</sup> Perrett K P et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999–2000 and response to a booster: A phase 4 clinical trial. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010, 50:1601–1610.

<sup>36</sup> Campbell H et al. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010, 17:840–847.

<sup>37</sup> Trotter CL et al. Meningococcal vaccines and herd immunity: Lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Review of Vaccines*, 2009, 8:851–861.

<sup>38</sup> Larrauri A et al. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*, 2005, 23:4097–4100.

<sup>39</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau II a & b (efficacité des vaccins conjugués MenC). Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC\\_grad\\_efficacy.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC_grad_efficacy.pdf).

<sup>40</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau III a & b (innocuité des vaccins conjugués MenC). Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalC_grad_safety.pdf).

### Monovalent serogroup A conjugate vaccine (MenA conjugate vaccine)

A MenA conjugate vaccine, intended for use mainly in the African meningitis belt, was licensed in 2010. This lyophilized vaccine contains 10 µg of group A polysaccharide conjugated to 10–33 µg tetanus toxoid, with alum as adjuvant and thiomersal as preservative. MenA conjugate vaccine is licensed for vaccination of individuals 1–29 years of age. The recommended single intramuscular dose induces functional antibody titres against meningococcal serogroup A which are significantly higher and more persistent than those induced by a corresponding polysaccharide vaccine.<sup>41, 42</sup> The possible need for a booster dose has not yet been established. Persons who have previously received a meningococcal A polysaccharide-containing vaccine can be vaccinated with the conjugate vaccine.

The MenA conjugate vaccine has been used in large vaccine campaigns in Burkina Faso, Mali, and Niger and it is being progressively introduced in other countries of the African meningitis belt. For grading of scientific evidence for the efficacy and safety of MenA conjugate vaccine, see the resultant footnotes.<sup>43, 44</sup>

### Combined Hib plus MenC conjugate (HibMenC) vaccine

A combination vaccine based on *Haemophilus influenzae* type b and *N. meningitidis* serogroup C antigens conjugated to tetanus toxoid was recently licensed. Clinical trials have consistently shown that this vaccine is safe and induces high levels of immunity in the target groups. For sustained protection the manufacturer recommends that the primary series of 3 doses administered at 2, 4, and 6 months of age should be followed by a booster at 12–15 months of age.<sup>45, 46, 47</sup>

### Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines

A quadrivalent (A,C,W135,Y) meningococcal conjugate vaccine using diphtheria toxin as carrier protein (A,C,W135,Y-D) was licensed 2005. This vaccine, initially administered as one dose only, is licensed for individuals 2–55 years of age. A 2-dose series of this vaccine is licensed for use in children aged 9–23 months. The A,C,W135,Y-D vaccine contains 4 µg of each of the se-

### Vaccins conjugués monovalents contre le sérotype A (vaccin conjugué MenA)

Un vaccin conjugué MenA, principalement destiné à la ceinture africaine de la méningite, a été homologué en 2010. Ce vaccin lyophilisé renferme 10 µg de polysaccharide du groupe A conjugué à 10–33 µg d'anatoxine tétanique, de l'alun comme adjuvant et du thiomersal comme conservateur. Le vaccin conjugué MenA est homologué pour la vaccination des sujets âgés de 1 à 29 ans. La dose intramusculaire unique recommandée entraîne la formation de titres d'anticorps fonctionnels dirigés contre les méningocoques du sérotype A nettement plus élevés et plus persistants que ceux induits par un vaccin polysaccharidique correspondant.<sup>41, 42</sup> La nécessité éventuelle d'un rappel n'a pas encore été établie. Les personnes qui ont précédemment reçu un vaccin renfermant le polysaccharide A peuvent être vaccinées au moyen de ce vaccin conjugué.

Le vaccin conjugué MenA a été employé à l'occasion de grandes campagnes de vaccination au Burkina Faso, au Mali et au Niger, et est progressivement introduit dans d'autres pays dans la ceinture africaine de la méningite. Concernant l'évaluation des données scientifiques relatives à l'efficacité et à l'innocuité du vaccin conjugué MenA, voir les notes.<sup>43, 44</sup>

### Vaccin associé anti-Hib plus MenC conjugué (HibMenC)

Un vaccin associé préparé à partir d'antigènes d'*Haemophilus influenzae* type b et *N. meningitidis* sérotype C conjugués à de l'anatoxine tétanique a récemment été homologué. Les essais cliniques ont régulièrement montré que ce vaccin est sûr et qu'il induit une forte immunité dans les groupes cibles. Pour une protection prolongée, le fabricant recommande que la série de primovaccination à 3 doses administrées à 2, 4 et 6 mois soit suivie d'un rappel entre 12 et 15 mois.<sup>45, 46, 47</sup>

### Vaccins antiméningococciques conjugués quadrivalents

Un vaccin antiméningococcique conjugué quadrivalent (A, C, W135, Y), utilisant de l'anatoxine diphtérique comme protéine porteuse (A, C, W135, Y-D) a été homologué en 2005. Ce vaccin, administré au départ en une dose unique, est homologué pour les sujets âgés de 2 à 55 ans. Une administration en 2 doses est homologuée pour l'enfant âgé de 9 à 23 mois. Ce vaccin A, C, W135, Y-D renferme 4 µg de chacun des polysaccharides des séro-

<sup>41</sup> Kshirsagar N et al. Safety, immunogenicity, and antibody persistence of a new meningococcal group A conjugate vaccine in healthy Indian adults. *Vaccine*, 2007, 25 (Suppl. 1):A101–107.

<sup>42</sup> Sow S O et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal a conjugate vaccine in Africans. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364:2293–2304.

<sup>43</sup> Grading of scientific evidence – Table IV a & b (efficacy of MenA conjugate vaccine). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA\\_grad\\_efficiency.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA_grad_efficiency.pdf).

<sup>44</sup> Grading of scientific evidence – Table V a & b (safety of MenA conjugate vaccine). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA_grad_safety.pdf).

<sup>45</sup> Pace P et al. A new combination *Haemophilus influenzae* type B and *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine for primary immunization of infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 2007, 26:1057–1059.

<sup>46</sup> Pace D et al. A novel combined Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine as a booster dose for toddlers: a Phase 3 open randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood*, 2008, 93:963–970.

<sup>47</sup> Khatami A et al. Persistence of immunity following a booster dose of *Haemophilus influenzae* type b-meningococcal serogroup C glycoconjugate vaccine: follow-up of a randomized controlled trial. *The Pediatric infectious disease journal*, 2011, 30:197–202.

<sup>41</sup> Kshirsagar N et al. Safety, immunogenicity, and antibody persistence of a new meningococcal group A conjugate vaccine in healthy Indian adults. *Vaccine*, 2007, 25 (Suppl. 1):A101–107.

<sup>42</sup> Sow S O et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal a conjugate vaccine in Africans. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364:2293–2304.

<sup>43</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau IV a & b (efficacité des vaccins conjugués MenA). Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA\\_grad\\_efficiency.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA_grad_efficiency.pdf).

<sup>44</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau V a & b (innocuité des vaccins conjugués MenA). Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcalA_grad_safety.pdf).

<sup>45</sup> Pace P et al. A new combination *Haemophilus influenzae* type B and *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine for primary immunization of infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 2007, 26:1057–1059.

<sup>46</sup> Pace D et al. A novel combined Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine as a booster dose for toddlers: a Phase 3 open randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood*, 2008, 93:963–970.

<sup>47</sup> Khatami A et al. Persistence of immunity following a booster dose of *Haemophilus influenzae* type b-meningococcal serogroup C glycoconjugate vaccine: follow-up of a randomized controlled trial. *The Pediatric infectious disease journal*, 2011, 30:197–202.



rogroupe polysaccharides, which are individually conjugated to the carrier. In 2010, a second quadrivalent vaccine, conjugated to CRM-197 (A,C,W135,Y-CRM), became available. In some countries this vaccine is licensed for individuals 2–55 years of age, in others from 11 years with no defined upper age limit. This second vaccine contains 10 µg of polysaccharide A and 5 µg of each of the polysaccharides C, W135 and Y, which are individually conjugated to the carrier. No adjuvants or preservatives are added (single dose formulations).

In Canada and the United States, both of these quadrivalent vaccines are recommended for routine administration to adolescents aged 11–18 years and for selective immunization of individuals aged 2–55 years who belong to certain high risk groups (e.g. persons with asplenia or terminal complement deficiencies, advanced HIV infection, or laboratory personnel working with *N. meningitidis*).

In the United States it is also recommended that all previously vaccinated adolescents receive a booster dose of quadrivalent conjugate vaccine at 16 years of age.

In immunodeficient individuals the need for, and frequency of, repeat doses of quadrivalent conjugate vaccines require further studies. Currently in the United States, 2 doses of MenACW135,Y-D, given 3 months apart, are recommended for children aged 9–23 months who have impaired immunity or are at high risk of exposure to meningococcal infection. For those children, a booster dose of this or an equivalent vaccine is recommended after 3 years and subsequently every 5 years.<sup>48</sup>

A randomized controlled trial comparing the meningococcal A,C,W135,Y-D and quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccines, with 423 individuals aged 11–18 years in each group, showed that 28 days after vaccination, rSBA geometric mean titres (GMTs) of  $\geq 128$  were reached in  $\geq 97\%$  of the vaccinees with both vaccines and for all 4 serogroups. Similar results were obtained in a corresponding study that included individuals aged 19–55 years (1280 participants in the A,C,W135,Y-D group and 1098 in the polysaccharide vaccine group).<sup>49</sup>

The safety and immunogenicity of the 2 quadrivalent conjugate vaccines A,C,W135,Y-D and A,C,W135,Y-CRM were compared in children aged 2–10 years.<sup>50</sup> Both vaccines were immunogenic and well tolerated. The response to A,C,W135,Y-CRM was statistically non-

groupes, conjugués individuellement à la protéine porteuse. En 2010, un deuxième vaccin quadrivalent, conjugué à la CRM-197 (A, C, W135, Y-CRM), a été mis sur le marché. Dans certains pays, ce vaccin est homologué pour les sujets âgés de 2 à 55 ans, dans d'autres il l'est à partir de 11 ans sans limite d'âge supérieure. Ce deuxième vaccin renferme 10 µg de polysaccharide A et 5 µg de chacun des autres polysaccharides, tous conjugués individuellement à la protéine porteuse. Aucun adjuvant ni conservateur n'a été ajouté (formulations monodoses).

Au Canada et aux États-Unis, ces 2 vaccins quadrivalents sont recommandés pour la vaccination systématique des adolescents âgés de 11 à 18 ans et pour la vaccination sélective de sujets de 2 à 55 ans appartenant à certains groupes à haut risque (par exemple personnes présentant une asplénie ou des déficits terminaux du complément, une infection à VIH avancée, ou encore le personnel de laboratoire travaillant sur *N. meningitidis*).

Aux États-Unis, il est également recommandé que tous les adolescents précédemment vaccinés reçoivent une dose de rappel du vaccin conjugué quadrivalent à l'âge de 16 ans.

Chez les sujets immunodéficients, la nécessité de doses répétées d'un vaccin conjugué quadrivalent et la fréquence de ces dernières requièrent des études plus approfondies. À l'heure actuelle, aux États-Unis, on administre 2 doses de MenA, C, W135, Y-D à 3 mois d'intervalle aux enfants âgés de 9 à 23 mois présentant une altération de l'immunité ou un risque élevé d'exposition au méningocoque. Pour ces enfants, un rappel de ce vaccin ou d'un vaccin équivalent est recommandé au bout de 3 ans, puis tous les 5 ans par la suite.<sup>48</sup>

Un essai contrôlé randomisé comparant les vaccins antiméningococciques A, C, W135, Y-D et polysaccharidiques quadrivalents, portant sur 423 sujets âgés de 11 à 18 ans dans chaque groupe, a montré que 28 jours après la vaccination, des titres moyens géométriques du LABS  $\geq 128$  ont été atteints chez  $\geq 97\%$  des vaccinés quel que soit le vaccin et pour les 4 sérogroupes. Des résultats analogues ont été obtenus dans une étude correspondante portant sur des sujets âgés de 19 à 55 ans (1280 participants dans le groupe A, C, W135, Y-D et 1098 dans le groupe vaccin polysaccharidique).<sup>49</sup>

L'innocuité et l'immunogénicité des 2 vaccins conjugués quadrivalents (A, C, W135, Y-D et A, C, W135, Y-CRM) ont été comparées chez des enfants âgés de 2 à 10 ans.<sup>50</sup> Ces 2 vaccins ont été immunogènes et bien tolérés. La réponse au second a été statistiquement non inférieure à la réponse au premier pour l'en-

<sup>48</sup> Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2011, 60: 1018–1019.

<sup>49</sup> Bilukha OO et al. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *CDC Surveillance Summaries: MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2005, 54:1–21.

<sup>50</sup> Halperin S et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2–10 years of age. *Vaccine*, 2010, 28:7865–78-72.

<sup>48</sup> Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2011, 60: 1018–1019.

<sup>49</sup> Bilukha OO et al. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *CDC Surveillance Summaries: MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2005, 54:1–21.

<sup>50</sup> Halperin S et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2–10 years of age. *Vaccine*, 2010, 28:7865–78-72.

inferior to A,C,W135,Y-D for all groups, and statistically superior for groups C, W135, and Y.

Concomitant administration of A,C,W135,Y-D and typhoid vaccine or tetanus-diphtheria vaccines did not adversely interfere with the immunogenicity of either of the latter vaccines.<sup>49</sup> Similarly, no serological interference was found when A,C,W135,Y-CRM was administered simultaneously with combined measles, mumps, rubella, and varicella vaccine, combined tetanus, reduced diphtheria and acellular pertussis (Tdap), or with human papillomavirus (HPV) vaccine.<sup>51,52</sup> However, reduced immunogenicity (although not below the assumed protective levels) of 7-valent pneumococcal vaccine has been observed when co-administered with A,C,W135,Y-D.<sup>52</sup>

Recent estimates of the effectiveness of the first licensed quadrivalent vaccine suggest that within 3 to 4 years after vaccination, effectiveness is 80% to 85%.<sup>53,54</sup>

#### Serogroup B vaccines (MenB vaccines)

The development of vaccines to protect broadly against serogroup B disease has presented challenges because the native B polysaccharide contains epitopes that potentially cross-react with human antigens, and is poorly immunogenic; in addition, other potential antigen targets of group B meningococci are highly diverse. Serogroup B vaccines based on the outer membrane vesicles (OMV) of specific (clonal) outbreak strains were developed to control serogroup B disease in Cuba, New Zealand and Norway. These vaccines have subsequently been used widely in Latin American countries. The Norwegian outbreak strain has also been used to control an outbreak caused by a genetically closely related strain in Normandy, France.<sup>55</sup>

The OMV vaccines are immunogenic, but require multiple doses, especially in infants, and appear to induce protection of relatively short duration. Efforts to find novel vaccine antigens to protect against serogroup B disease have identified several sub-capsular proteins, including factor H binding protein, Neisserial adhesin A, and Neisseria-heparin binding antigen. As the proteins used in these vaccines can also be found across all meningococcal serogroups, such vaccines have the potential to protect against both serogroup B and additional serogroups. Several candidate vaccines that target one or more of these antigens are currently under

development and statistically superior for the serogroups C, W135 et Y.

L'administration concomitante du vaccin A, C, W135, Y-D et du vaccin antityphoïdique ou du vaccin antitétanique-antidiphtérique n'a pas eu d'effet indésirable sur l'immunogénicité de l'un ou l'autre de ces derniers vaccins.<sup>49</sup> De la même façon, aucune interférence sérologique n'a été observée lorsqu'on a administré le vaccin A, C, W135, Y-CRM simultanément avec le vaccin associé antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux et antivaricelleux, le vaccin associé antitétanique-antidiphtérique-anticoquelucheux acellulaire (Tdca), ou avec le vaccin anti-papillomavirus humain (VPH).<sup>51,52</sup> Cependant, une immunogénicité réduite (bien que non inférieure aux niveaux protecteurs attendus) du vaccin antipneumococcique heptavalent a été observée lorsqu'il est administré en même temps que le vaccin A, C, W135, Y-D.<sup>52</sup>

Les estimations récentes relatives à l'efficacité du premier vaccin quadrivalent homologué laissent à penser que dans les 3 à 4 ans suivant la vaccination son efficacité est de 80% à 85%.<sup>53,54</sup>

#### Vaccins contre le sérogroupe B (vaccins MenB)

La mise au point de vaccins visant à protéger largement contre le sérogroupe B a présenté des difficultés du fait que le polysaccharide B d'origine renferme des épitopes qui présentent potentiellement des réactions croisées avec les antigènes humains et qu'il est peu immunogène; en outre, les autres cibles antigéniques potentielles des méningocoques du groupe B sont extrêmement diverses. Des vaccins contre le sérogroupe B préparés à partir des vésicules de la membrane externe de souches particulières (clonales) liées à des flambées ont été mis au point pour venir à bout de la méningococcie du sérogroupe B à Cuba, en Norvège et en Nouvelle-Zélande. Ces vaccins ont par la suite été largement employés dans les pays d'Amérique latine. La souche de la flambée norvégienne a également été utilisée pour lutter contre une flambée due à une souche étroitement apparentée sur le plan génétique en Normandie (France).<sup>55</sup>

Les vaccins préparés à partir de la membrane externe sont immunogènes mais exigent l'administration de multiples doses, surtout chez le nourrisson, et semblent induire une protection de durée relativement courte. Les efforts visant à trouver de nouveaux antigènes vaccinaux pour protéger contre le sérogroupe B ont permis de repérer plusieurs protéines sous-capsulaires, notamment la protéine de liaison au facteur H, l'adhésine A de *Neisseria*, et l'antigène de liaison à l'héparine de *Neisseria*. Comme les protéines utilisées dans ces vaccins peuvent également être trouvées dans tous les sérogroupe de méningocoques, ces vaccins pourraient protéger contre le sérogroupe B et d'autres sérogroupe. Plusieurs vaccins candidats

<sup>51</sup> Arguedas A et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. *Vaccine*, 2010, 28:3171–3179.

<sup>52</sup> Johnson DR. Menactra®. Infant Indication. ACIP Presentation Slides: June 2011 Meeting. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides-jun11.htm>

<sup>53</sup> Macneil J R. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*, 2011, 30:451–455.

<sup>54</sup> Grading of scientific evidence – Table VI a & b (efficacy of quadrivalent meningococcal conjugate vaccines). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal\\_grad\\_efficacy.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal_grad_efficacy.pdf)

<sup>55</sup> Caron F et al. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:455–463.

<sup>51</sup> Arguedas A et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. *Vaccine*, 2010, 28:3171–3179.

<sup>52</sup> Johnson DR. Menactra®. Infant Indication. ACIP Presentation Slides: June 2011 Meeting. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/slides-jun11.htm>

<sup>53</sup> Macneil J R. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*, 2011, 30:451–455.

<sup>54</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau VI a & b (efficacité des vaccins conjugués quadrivalents). Disponible sur [http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal\\_grad\\_efficacy.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/meningococcal_grad_efficacy.pdf)

<sup>55</sup> Caron F et al. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:455–463.

investigation in clinical trials. Although preliminary data are promising, the role these vaccines could play in controlling meningococcal disease remains to be determined.<sup>3</sup>

#### Vaccination for travellers

Travellers from low-endemic regions visiting countries which are highly endemic or epidemic for meningococcal disease should consider vaccination. For travellers to the African meningitis belt, the risk of acquiring infection is greatest in the dry season and for those with prolonged contact with the local population. In one study, the incidence rate per month of stay for travellers from industrialized to developing countries was estimated at 0.4 per million, whereas for pilgrims to Mecca the corresponding incidence was estimated at 2000 per million.<sup>56</sup>

Proof of quadrivalent (A,C,W135,Y) vaccination against meningococcal disease is required for persons travelling to Mecca during the annual Hajj and the Umrah pilgrimages.<sup>57</sup>

#### Serogroup replacement

*N. meningitidis* organisms have been shown to switch polysaccharide capsules. For example, the serotype ST11/ET37 has been identified in both serogroup B and serogroup W135 strains. Moreover, meningococci of different serogroups, B and C, but with identical serotype and electrophoretic type were detected in Canada, the Czech Republic and the Pacific Northwest. This raises the possibility that genetic exchange between epidemic and endemic strains may be more common than previously suspected.<sup>3</sup>

Despite these concerns, current evidence does not show significant replacement disease after the introduction of meningococcal vaccines. Extensive carriage studies and surveillance after introduction of MenC vaccine in the United Kingdom in 1999 have found no evidence of capsule replacement from 1988–2005, a time period extending from the pre-vaccination era to 5 years after mass vaccination with MenC vaccines.<sup>58</sup> These results are supported by studies conducted in other countries, including Spain and Italy, which showed that hypervirulent strains of different serogroups, but with the same electrophoretic subtype, were either insignificant after vaccination, or occurred even without mass vaccination.<sup>59</sup> A study conducted in Spain to assess the possible impact of 2 vaccination campaigns (with A/C polysaccharide vaccine in 1997 and MenC conjugate

ciblant un ou plusieurs de ces antigènes sont actuellement à l'étude dans des essais cliniques. Bien que les données préliminaires soient prometteuses, le rôle que ces vaccins pourraient jouer dans la lutte contre la méningococcie reste à déterminer.<sup>3</sup>

#### Vaccination des voyageurs

Les voyageurs provenant de régions de faible endémie et se rendant dans des pays où la méningococcie est fortement endémique ou épidémique doivent envisager la vaccination. Pour ceux qui se rendent dans la ceinture africaine de la méningite, le risque de contracter l'infection est maximum au cours de la saison sèche et pour ceux qui ont des contacts prolongés avec la population locale. Dans une étude, l'incidence par mois de séjour pour les voyageurs en provenance de pays industrialisés et se rendant dans des pays en développement a été estimée à 0,4 par million tandis que, pour les pèlerins se rendant à La Mecque, l'incidence correspondante est, selon les estimations, de 2000 par million.<sup>56</sup>

Une preuve de vaccination par le vaccin quadrivalent (A, C, W135, Y) est exigée des personnes se rendant à La Mecque au cours des pèlerinages annuels du Hadj et de l'Umrah.<sup>57</sup>

#### Substitution des sérogroupe

On a montré que les *N. meningitidis* changeaient de capsules polysaccharidiques. Par exemple, le sérotype ST11/ET37 a été repéré chez des souches appartenant au sérogroupe B et au sérogroupe W135. En outre, des méningocoques appartenant à différents sérogroupe, en l'occurrence B et C, mais ayant un sérotype et un type électrophorétique identiques ont été détectés au Canada, dans le nord-ouest du Pacifique et en République tchèque. Cela met en avant la possibilité d'un échange génétique entre des souches épidémiques et endémiques plus fréquent qu'on ne le soupçonnait auparavant.<sup>3</sup>

Malgré ces préoccupations, les données actuelles ne montrent pas de maladie de substitution importante après introduction des vaccins antiméningococciques. Les études étendues sur le portage et la surveillance exercée après l'introduction du vaccin MenC au Royaume-Uni en 1999 n'ont mis en évidence aucun signe de substitution de capsule entre 1988 et 2005, période couvrant une durée allant d'avant la vaccination jusqu'à 5 ans après la vaccination de masse par le MenC.<sup>58</sup> Ces résultats sont confortés par des études menées dans d'autres pays, notamment en Espagne et en Italie, qui ont montré que les souches hypervirulentes appartenant à différents sérogroupe mais ayant le même sous-type électrophorétique, étaient soit insignifiantes après la vaccination, soit présentes même en l'absence de vaccination de masse.<sup>59</sup> Une étude menée en Espagne afin d'évaluer les effets possibles de 2 campagnes de vaccination (au moyen du vaccin polysaccharidique A/C en 1997 et du vaccin conjugué MenC

<sup>56</sup> Koch S et al. Meningococcal disease in travelers: vaccination recommendations. *Journal of Travel Medicine*, 1994, 1:4–7.

<sup>57</sup> *International travel and health*. Chapter 6: vaccine-preventable diseases and vaccines. Geneva, World Health Organization, 2011 (<http://www.who.int/ith/chapters/ith2011chap6.pdf>, accessed November 2011).

<sup>58</sup> Trotter CL et al No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6:616–617.

<sup>59</sup> Stefanelli P et al. First report of capsule replacement among electrophoretic type 37 *Neisseria meningitidis* strains in Italy. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003, 41:5783–5786.

<sup>56</sup> Koch S et al. Meningococcal disease in travelers: vaccination recommendations. *Journal of Travel Medicine*, 1994, 1:4–7.

<sup>57</sup> *Voyages internationaux et santé*. Chapitre 6: maladies évitables par la vaccination et vaccins. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2011 (<http://www.who.int/ith/chapters/ithchapter6FR.pdf>, consulté en novembre 2011).

<sup>58</sup> Trotter CL et al No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales. *Lancet Infectious Diseases*, 2006, 6:616–617.

<sup>59</sup> Stefanelli P et al. First report of capsule replacement among electrophoretic type 37 *Neisseria meningitidis* strains in Italy. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003, 41:5783–5786.

vaccine from 2000–2008) showed that the overall diversity of the meningococcal population, measured by the frequency of serotypes and clonal complexes, numbers of alleles, polymorphic sites, and index of association, remained relatively constant throughout the study period.<sup>60</sup>

#### Cost effectiveness of vaccination against meningococcal disease

Six countries undertook economic evaluations before the introduction of meningococcal conjugate vaccines (Australia, Canada (Quebec), the Netherlands, Portugal, Switzerland and United Kingdom). All concluded that one dose in the second year of life was more cost-effective than a 3-dose infant schedule.<sup>61</sup> A dynamic transmission model suggested that the most cost-effective strategy (£569 per life year saved) was routine vaccination of children at 12 months of age combined with a catch-up campaign for all children and adolescents <18 years of age. Taking herd immunity into account improved the cost-effectiveness of the vaccine.<sup>62</sup>

An evaluation of the impact of A,C,W135,Y-D vaccination of US adolescents, toddlers, and infants, utilizing a static model,<sup>63</sup> concluded that routine vaccination would reduce the burden of disease in vaccinated cohorts, but at the relatively high median cost of US\$ 633 000 (US\$ 329 000–US\$ 1 299 000) per case prevented, US\$ 5.0 million (US\$ 2.4–US\$ 10.9 million) per death prevented, and US\$ 121 000 (US\$ 69 000–US\$ 249 000) per life year saved.

A catch-up vaccination programme targeted to counties with a high rate of endemic meningococcal disease would be 3 times more cost-effective than a catch-up and routine vaccination programme for all of the United States.<sup>64</sup> Also, routine vaccination of US first-year students living in dormitories was estimated to be more cost effective than vaccination of all freshmen enrolled in US colleges, regardless of housing status.<sup>65</sup>

No studies on the cost-effectiveness of meningococcal vaccination have yet been reported from developing country settings.

entre 2000 et 2008) a montré que la diversité générale de la population de méningocoques, mesurée par la fréquence des sérotypes et des complexes clonaux, le nombre d'allèles, les sites polymorphiques et l'indice d'association, est restée relativement constante tout au long de la période d'étude.<sup>60</sup>

#### Coût/efficacité de la vaccination contre la méningococcie

Six pays ont entrepris des évaluations économiques avant d'introduire les vaccins antiméningococciques conjugués (l'Australie, le Canada (Québec), les Pays-Bas, le Royaume-Uni, le Portugal et la Suisse). Tous ont conclu qu'une dose de vaccin administrée au cours de la deuxième année de vie était plus rentable qu'un calendrier en 3 doses chez le nourrisson.<sup>61</sup> Un modèle de transmission dynamique laisse à penser que la stratégie ayant le meilleur coût/efficacité (£569 par année de vie sauvée) est la vaccination systématique des enfants à l'âge de 12 mois associée à une campagne de rattrapage visant tous les enfants et les adolescents de <18 ans. Le fait de tenir compte de l'immunité collective améliore le coût/efficacité du vaccin.<sup>62</sup>

Une évaluation des effets de la vaccination A, C, W135, Y-D des adolescents, des tout-petits et des nourrissons aux Etats-Unis, effectuée à l'aide d'un modèle statique,<sup>63</sup> a conclu que la vaccination systématique permettrait de réduire le poids de la maladie dans les cohortes vaccinées, mais au coût médian relativement élevé de US \$633 000 (US\$ 329 000–US\$ 1 299 000) par cas évité, de US\$ 5,0 millions (US\$ 2,4–US\$ 10,9 millions) par décès évité et de US\$ 121 000 (US\$ 69 000–US\$ 249 000) par année de vie épargnée.

Un programme de vaccination de rattrapage axé sur les comtés ayant un taux élevé de méningococcie endémique serait 3 fois plus rentable qu'un programme de vaccination systématique et de rattrapage pour l'ensemble des Etats-Unis.<sup>64</sup> De plus, la vaccination systématique des étudiants américains de première année vivant en résidence universitaire serait, d'après les estimations, plus rentable que la vaccination de l'ensemble des étudiants de première année des collèges américains, quel que soit leur logement.<sup>65</sup>

Il n'a encore été fait état d'aucune étude sur le coût/efficacité de la vaccination antiméningococcique dans les pays en développement.

<sup>60</sup> Vicente D et al. Influence of 2 vaccination campaigns on genetic diversity of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in Northern Spain (1997–2008). *PLoS One*, 2009, 4: e8501.

<sup>61</sup> Welte R et al. The role of economic evaluation in vaccine decision making: focus on meningococcal group C conjugate vaccine. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23:855–874.

<sup>62</sup> Trotter CL et al. Reassessing the cost-effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccines using a transmission dynamic model. *Medical decision making*, 2006, 26:38–47.

<sup>63</sup> Shepard C W et al. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics*, 2005, 115:1220–1232.

<sup>64</sup> Ortega-Sanchez IR et al. Economics of an adolescent meningococcal conjugate vaccination catch-up campaign in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46:1–13.

<sup>65</sup> Scott R D et al. Vaccinating first-year college students living in dormitories for meningococcal disease: an economic analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 2005, 23:98–105.

<sup>60</sup> Vicente D et al. Influence of 2 vaccination campaigns on genetic diversity of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in Northern Spain (1997–2008). *PLoS One*, 2009, 4: e8501.

<sup>61</sup> Welte R et al. The role of economic evaluation in vaccine decision making: focus on meningococcal group C conjugate vaccine. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23:855–874.

<sup>62</sup> Trotter CL et al. Reassessing the cost-effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccines using a transmission dynamic model. *Medical decision making*, 2006, 26:38–47.

<sup>63</sup> Shepard C W et al. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics*, 2005, 115:1220–1232.

<sup>64</sup> Ortega-Sanchez IR et al. Economics of an adolescent meningococcal conjugate vaccination catch-up campaign in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 2008, 46:1–13.

<sup>65</sup> Scott R D et al. Vaccinating first-year college students living in dormitories for meningococcal disease: an economic analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 2005, 23:98–105.



## WHO position / Recommendations

WHO recommends that countries with high (>10 cases/100 000 population/year) or intermediate endemic rates (2–10 cases/100 000 population/year) of invasive meningococcal disease and countries with frequent epidemics should introduce appropriate large-scale meningococcal vaccination programmes. In these countries, the vaccine may be administered through routine immunization programmes, supplementary immunization activities (SIAs), for example during outbreaks, or through private vaccination services. Depending on the national epidemiology and socioeconomic resources, countries should select and implement the most appropriate control policy.

In countries where the disease occurs less frequently (<2 cases per 100 000 population/year), meningococcal vaccination is recommended for defined risk groups, such as children and young adults residing in closed communities, e.g. boarding schools or military camps. Laboratory workers at risk of exposure to meningococci should also be vaccinated. Travellers to high-endemic areas should be vaccinated against the prevalent serogroup(s). In addition, meningococcal vaccination should be offered to all individuals suffering from immunodeficiency, including asplenia, terminal complement deficiencies, or advanced HIV infection.

For each country the choice of vaccine depends on the locally prevalent serogroup(s) of *N. meningitidis* (or serosubtype in case of serogroup B).

Conjugate vaccines are preferred over polysaccharide vaccines due to their potential for herd protection and their increased immunogenicity, particularly in children <2 years of age. Both conjugate and polysaccharide vaccines are efficacious and safe when used in pregnant women.

When using conjugate vaccines, one recommended approach is initial mass vaccination of all children and adolescents aged from 9 months to 18 years followed by inclusion of the vaccine in the routine childhood immunization programme. Depending on surveillance data, other age groups can be incorporated into the mass vaccination campaign: in the African meningitis belt the broad age group of 1–29 years is the target for MenA conjugate vaccination. An alternative strategy would be to use conjugate vaccines for mass vaccination followed every 3–5 years by SIAs for age groups at particular risk, as dictated by continued surveillance.

Monovalent MenA conjugate vaccine should be given as one single intramuscular dose to individuals 1–29 years of age. The possible need for booster doses is not yet established for this vaccine.

For monovalent MenC conjugate vaccine one single intramuscular dose is recommended for children aged ≥12 months, teenagers and adults. Children 2–11 months

## Position de l'OMS/recommandations

L'OMS recommande que les pays ayant des taux d'endémie élevés (>10 cas/100 000 habitants/an) ou intermédiaires (2–10 cas/100 000 habitants/an) de la méningococcie invasive et que ceux touchés fréquemment par des épidémies introduisent des programmes de vaccination antiméningococcie à grande échelle. Dans ces pays, le vaccin peut être administré par les programmes adéquats de vaccination systématique, à l'occasion d'activités de vaccination supplémentaire, par exemple durant les flambées, ou par les services de vaccination privés. En fonction de l'épidémiologie de la maladie et des ressources socio-économiques dont ils disposent, les pays doivent choisir et mettre en œuvre la politique de lutte la plus appropriée.

Dans les pays où la maladie apparaît moins fréquemment (<2 cas/100 000 habitants/an), la vaccination antiméningococcie est recommandée pour des groupes à risque définis, tels que les enfants et les jeunes adultes résidant dans des communautés fermées, par exemple les internats ou les camps militaires. Les personnels de laboratoire exposés au risque de méningococcie doivent également être vaccinés. Les voyageurs se rendant dans des régions de forte endémie doivent être vaccinés contre le(s) sérotype(s) prévalent(s). De plus, la vaccination antiméningococcie doit être offerte à tous les sujets présentant une immunodéficience, notamment une asplénie, des déficits terminaux du complément ou une infection à VIH avancée.

Pour chaque pays, le choix du vaccin va dépendre du(des) sérotype(s) de *N. meningitidis* (ou du séro sous type dans le cas du sérotype B) qui prédomine(nt) localement.

On recommandera les vaccins conjugués de préférence aux vaccins polysaccharidiques en raison de leur potentiel à créer une protection collective et de leur plus forte immunogénicité, en particulier chez l'enfant de moins de 2 ans. Les vaccins conjugués comme les vaccins polysaccharidiques sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont utilisés chez la femme enceinte.

Lorsqu'on fera appel à des vaccins conjugués, une stratégie recommandée consistera à procéder à la vaccination de masse initiale de tous les enfants et adolescents âgés de 9 mois à 18 ans, puis à inclure le vaccin dans le programme de vaccination systématique au cours de l'enfance. En fonction des données de la surveillance recueillies, d'autres classes d'âge pourront être incorporées dans la campagne de vaccination de masse: dans la ceinture africaine de la méningite, la classe d'âge élargie des 1–29 ans est la cible de la vaccination par le vaccin conjugué MenA. Une autre stratégie consisterait à utiliser les vaccins conjugués pour la vaccination de masse, qui serait suivie tous les 3 à 5 ans par des activités de vaccination supplémentaire destinées aux classes d'âge présentant un risque particulier, telles que désignées par la surveillance permanente.

Le vaccin monovalent conjugué MenA doit être administré en une dose intramusculaire unique aux sujets âgés de 1 à 29 ans. La nécessité éventuelle d'un rappel n'est pas encore établie pour ce vaccin.

Pour le vaccin monovalent conjugué MenC, on recommande une dose unique intramusculaire chez les enfants âgés de ≥12 mois, les adolescents et les adultes. Les enfants âgés de 2 à 11 mois

of age require 2 doses administered at an interval of at least 2 months and a booster about 1 year thereafter. If the primary series is interrupted, vaccination should be resumed without repeating the previous dose.

It is not yet known whether booster doses will be needed for long-term protection in healthy individuals who received primary vaccination when aged  $\geq 12$  months.

Quadrivalent conjugate vaccines (A,C,W135,Y-D and A,C,W135,Y-CRM) should be administered as one single intramuscular dose to individuals aged  $\geq 2$  years. A,C,W135,Y-D is also licensed for children 9–23 months of age, and given as a 2-dose series, 3 months apart, beginning at age 9 months. If the primary series is interrupted, vaccination should be resumed without repeating the previous dose.

Polysaccharide vaccines can be used to control outbreaks in countries where limited economic resources or insufficient supply restrict the use of meningococcal conjugate vaccines. In the case of serogroup A or C outbreaks, bivalent A, C polysaccharide vaccine is recommended for mass campaigns. However, due to the limited efficacy of polysaccharide vaccines in children  $< 2$  years of age, in confirmed group C outbreaks MenC conjugate vaccines should be used for protection of those aged 2–24 months. Similarly, during group A outbreaks, MenA conjugate vaccine is the preferred option for protection of children 12–24 months of age.

Meningococcal outbreaks caused by the W135 or Y serogroups require trivalent (A,C,W135) or quadrivalent (A,C,W135,Y) polysaccharide vaccines.

Meningococcal polysaccharide vaccines should be administered to individuals aged  $\geq 2$  years as one single dose; most polysaccharide vaccines are administered cutaneously. One booster 3–5 years after the primary dose may be given to persons considered to be at continued high risk of exposure, including some health workers.

Further studies are needed to determine the frequency of repeat doses of meningococcal vaccines for immunodeficient individuals.

For all countries, knowledge of the meningococcal disease burden is essential for making appropriate use of available vaccines. Countries considering the use of meningococcal vaccines should develop the surveillance systems to characterize meningococcal disease epidemiology, including a standard clinical case definition, field investigation of cases and outbreaks, and laboratory capacity for the confirmation and characterization of *N. meningitidis*. Continued surveillance of invasive meningococcal disease should dictate the need and timing of repeat mass vaccination campaigns.

The ongoing efforts to control invasive group A disease should be completed in all countries in the African meningitis belt. WHO stresses the importance of ensuring high

nécessitent l'administration de 2 doses espacées d'au moins 2 mois et un rappel au bout de 1 an. Si la primovaccination est interrompue, il convient de reprendre la vaccination sans répéter la dose précédente.

On ignore encore si des rappels seront nécessaires pour la protection à long terme des sujets en bonne santé qui reçoivent une primovaccination à partir de l'âge de 12 mois.

Les vaccins conjugués quadrivalents (A, C, W135, Y-D et A, C, W135, Y-CRM) doivent être administrés en une dose intramusculaire unique à partir de l'âge de 2 ans. Le premier est également homologué pour les enfants âgés de 9 à 23 mois et il est alors administré en 2 doses, à 3 mois d'intervalle, à partir de l'âge de 9 mois. Si la primovaccination est interrompue, il convient de reprendre la vaccination sans répéter la dose précédente.

Les vaccins polysaccharidiques peuvent être utilisés pour lutter contre les flambées dans les pays disposant de ressources économiques limitées, ou dans lesquels un approvisionnement insuffisant limite l'utilisation des vaccins antiméningococciques conjugués. Dans le cas des flambées dues au sérotype A ou C, on recommande le vaccin polysaccharidique bivalent A, C pour les campagnes de masse. Cependant, en raison de l'efficacité limitée des vaccins polysaccharidiques chez l'enfant de  $< 2$  ans, dans des flambées confirmées dues au sérotype C, les vaccins conjugués MenC seront utilisés pour protéger ceux âgés de 2 à 24 mois. De la même façon, au cours des flambées dues au sérotype A, on privilégiera le vaccin conjugué MenA pour protéger les enfants âgés de 12 à 24 mois.

Des flambées de méningococcie dues au sérotype W135 ou Y exigent l'administration de vaccins polysaccharidiques trivalents (A, C, W135) ou quadrivalents (A, C, W135, Y).

Les vaccins antiméningococciques polysaccharidiques doivent être administrés en une dose unique à partir de l'âge de 2 ans; la plupart des vaccins polysaccharidiques sont administrés par voie cutanée. Un rappel effectué 3 à 5 ans après la primovaccination peut être administré aux personnes considérées comme exposées à un risque permanent élevé, notamment certains agents de santé.

Des études plus approfondies sont nécessaires afin de déterminer la fréquence des doses à administrer aux sujets immunodéficients.

Pour l'ensemble des pays, il est indispensable de connaître la charge de morbidité de la méningococcie pour utiliser au mieux les vaccins disponibles. Les pays qui envisagent de les employer doivent mettre en place des systèmes de surveillance afin de caractériser l'épidémiologie de la méningococcie, d'établir une définition standard du cas clinique, d'étudier les cas sur le terrain et les flambées, et de mettre en place les moyens de laboratoire permettant de confirmer la présence de *N. meningitidis* et de caractériser cette dernière. La surveillance continue de la méningococcie invasive doit permettre de déterminer s'il est nécessaire d'effectuer des campagnes de vaccination de masse répétées et à quel moment.

Les efforts en cours visant à lutter contre la méningococcie invasive due au sérotype A doivent se poursuivre dans tous les pays de la ceinture africaine de la méningite. L'OMS souligne

quality surveillance in countries introducing the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, in order to document its impact on invasive disease and the indirect benefits from reduction in carriage. This effort should also be used to strengthen the routine EPI programme and pharmacovigilance infrastructure in these countries.

Further research into the development and testing of protein-based vaccines against serogroup B is strongly encouraged. The lack of a vaccine against group X meningococci is a cause for concern given the outbreaks caused by meningococci of this serogroup in the past few years.

As the assumed correlation between SBA titres ( $\geq 1:4$  in hSBA or  $\geq 1:8$  in rSBA) and protection against group A, Y or W135 meningococcal disease have not yet been adequately documented, there is a need for rigorous phase IV effectiveness studies to establish the reliability of this correlate beyond group C disease. ■

l'importance d'une surveillance de qualité dans les pays introduisant le vaccin antiméningococcique conjugué contre le séro-groupe A, pour pouvoir documenter ses effets sur la méningococcie invasive et les avantages indirects tirés de la diminution du portage. Ces efforts doivent également servir à renforcer le PEV et la pharmacovigilance dans ces pays.

Une recherche approfondie en vue de la mise au point et de l'essai de vaccins contre le séro-groupe B préparés à partir de protéine est vivement encouragée. L'absence d'un vaccin contre les méningocoques du groupe X est une cause de préoccupation étant donné les flambées provoquées par ce séro-groupe au cours des quelques dernières années.

Comme la corrélation supposée entre les titres d'ABS ( $\geq 1:4$  pour le sérum humain ou  $\geq 1:8$  pour le sérum de lapin) et la protection contre la méningococcie due au groupe A, Y ou W135 n'a pas encore été correctement documentée, il est nécessaire de procéder à des études d'efficacité de phase IV rigoureuses afin d'établir la fiabilité de cet indicateur pour d'autres sérogroupes que le séro-groupe C. ■

### How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW SERVER: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int). The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

### Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: A l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int) en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

WWW access • <http://www.who.int/wer/>

E-mail • send message **subscribe wer-reh** to [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)

Fax: (+4122) 791 48 21/791 42 85

Contact: [wantzc@who.int/wer@who.int](mailto:wantzc@who.int/wer@who.int)

Accès WWW • <http://www.who.int/wer/>

Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à [listserv@who.int](mailto:listserv@who.int)

Fax: +41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: [wantzc@who.int/wer@who.int](mailto:wantzc@who.int/wer@who.int)